

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ АВТОНОМНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ
УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ ПЕРВЫЙ МОСКОВСКИЙ
ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ ИМЕНИ
И.М. СЕЧЕНОВА МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ (СЕЧЕНОВСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ)

На правах рукописи



Рыжкова Екатерина Геннадьевна

**Показатели энергетического обмена и микроциркуляции у пациентов с гипотиреозом на
фоне различных вариантов заместительной терапии**

3.1.19. Эндокринология

Диссертация
на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Научный руководитель:

доктор медицинских наук, профессор,
член-корреспондент РАН
Фадеев Валентин Викторович

Москва – 2026

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ.....	4
ГЛАВА 1. СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫЕ И МЕТАБОЛИЧЕСКИЕ НАРУШЕНИЯ ПРИ ПЕРВИЧНОМ ГИПОТИРЕОЗЕ И ВАРИАНТЫ ЗАМЕСТИТЕЛЬНОЙ ТЕРАПИИ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ).....	13
1.1. Общие сведения о первичном гипотиреозе	13
1.2. Патогенез, клиническая картина и диагностика первичного гипотиреоза	15
1.3. Ангипатия и нарушения микроциркуляции при первичном гипотиреозе	20
1.4. Нарушения тканевого энергетического обмена при первичном гипотиреозе	24
1.5. Методы неинвазивной оценки кожной микроциркуляции и энергетического обмена в тканях: лазерная доплеровская флоуметрия и флуоресцентная спектроскопия	27
1.6. Заместительная гормональная терапия первичного гипотиреоза	33
1.7. Заключение	37
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ	39
2.1. Общая характеристика диссертационного исследования	39
2.2. Оценка индивидуальной вариабельности и воспроизводимости параметров лазерной доплеровской флоуметрии и флуоресцентной спектроскопии в коже у здоровых добровольцев	40
2.3. Оценка параметров микроциркуляции и флуоресценции восстановленной формы никотинамидадениндинуклеотида в коже при явном и субклиническом гипотиреозе	43
2.4. Оценка параметров микроциркуляции и флуоресценции восстановленной формы никотинамидадениндинуклеотида в коже у пациентов с компенсированным первичным гипотиреозом, получающих монотерапию левотироксином или комбинированную терапию левотироксином и лиотиронином.....	49
2.5. Статистический анализ данных	50
ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	52
3.1. Индивидуальная вариабельность и воспроизводимость параметров лазерной доплеровской флоуметрии и флуоресцентной спектроскопии в коже у здоровых добровольцев	52
3.2. Параметры микроциркуляции и флуоресценции восстановленной формы никотинамидадениндинуклеотида в коже при явном и субклиническом гипотиреозе	56
3.3. Параметры микроциркуляции и флуоресценции восстановленной формы никотинамидадениндинуклеотида в коже у пациентов с компенсированным первичным гипотиреозом, получающих монотерапию левотироксином или комбинированную терапию левотироксином и лиотиронином.....	69

ГЛАВА 4. ОБСУЖДЕНИЕ	76
4.1. Индивидуальная вариабельность и воспроизводимость параметров лазерной доплеровской флоуметрии и флуоресцентной спектроскопии в коже у здоровых добровольцев	76
4.2. Параметры микроциркуляции и флуоресценции восстановленной формы никотинамидадениндинуклеотида в коже при явном и субклиническом гипотиреозе	80
4.3. Параметры микроциркуляции и флуоресценции восстановленной формы никотинамидадениндинуклеотида в коже у пациентов с компенсированным первичным гипотиреозом, получающих монотерапию левотироксином или комбинированную терапию левотироксином и лиотиронином.....	88
ЗАКЛЮЧЕНИЕ	93
ВЫВОДЫ	96
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	98
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ	99
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	101
ПРИЛОЖЕНИЕ А. Референсные интервалы лабораторных показателей.....	127
ПРИЛОЖЕНИЕ Б. Антропометрические и физиологические параметры мужчин и женщин в первом исследовании	128

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы исследования

Гипотиреоз относится к наиболее распространенным эндокринным заболеваниям [1] и имеет системный характер клинических проявлений. Дефицит тиреоидных гормонов сопровождается изменениями энергетического обмена, метаболизма липидов, углеводов и белков, расстройствами кровообращения и эритропоэза, а также снижением качества жизни [2].

В клинической практике компенсация первичного гипотиреоза оценивается преимущественно по уровням тиреотропного гормона (ТТГ) и свободного тироксина (свТ4) [3,4]. Этот подход стандартизирован и удобен, однако, не всегда отражает действие тиреоидных гормонов на ткани [5,6]. У части пациентов после достижения лабораторного эутиреоза сохраняются жалобы на утомляемость, снижение физической активности и качества жизни [5], персистируют полинейропатия [7], нарушения основного обмена и липидного профиля [8,9]. Эта клиническая проблема обосновывает необходимость поиска параметров, отражающих периферические эффекты тиреоидных гормонов [9,10].

К таким параметрам могут быть отнесены показатели микроциркуляции и энергетического обмена в тканях. При гипотиреозе повышается жесткость сосудистой стенки и периферическое сосудистое сопротивление, нарушается функция эндотелия [11]. Подобные изменения в микрососудах могут быть ранними проявлениями сердечно-сосудистой патологии [12]. Одновременно снижается основной обмен и термогенез [13], замедляется окислительное фосфорилирование - основной процесс синтеза аденозинтрифосфата (АТФ), нарушается окисление никотинамидадениндинуклеотида в восстановленной форме (НАДН) до окисленной формы (НАД⁺), что может сопровождаться внутриклеточным накоплением НАДН [14,15].

Неинвазивная оценка этих процессов возможна с помощью методов биомедицинской фотоники – лазерной доплеровской флоуметрии (ЛДФ) и флуоресцентной спектроскопии (ФС) [16,17].

ЛДФ позволяет оценивать микрососудистый кровоток и механизмы его регуляции, а ФС – регистрировать амплитуду флуоресценции НАДН и окисленной формы флавинадениндинуклеотида (ФАД) в качестве косвенных маркеров энергетического обмена клетки [18,19].

Для неинвазивной оценки этих параметров удобным объектом исследования является кожа, которая может рассматриваться в качестве репрезентативной модели микроциркуляции в других органах и тканях [20].

Вместе с тем показатели ЛДФ и ФС обладают временной вариабельностью и зависят от анатомической области измерения, условий окружающей среды, свойств кожи и характера используемых функциональных проб [21,22,23]. Это определяет необходимость предварительного выбора наиболее воспроизводимых параметров и стандартизации протокола измерений перед их применением в клинических исследованиях [24].

Стандартным лечением при первичном гипотиреозе является заместительная терапия левотироксином (LT4). Однако у части пациентов обсуждается возможность применения комбинированной терапии LT4 и лиотиронина (LT3) вне зарегистрированных показаний (off label) [25]. Добавление LT3 к стандартной терапии LT4 допускается после исключения других причин сохраняющихся симптомов и под контролем потенциальных нежелательных явлений [25,26]. Несмотря на длительное обсуждение сопоставимости монотерапии LT4 и комбинированной терапии LT4+LT3, сохраняется потребность в качественных исследованиях, использующих объективные периферические параметры действия тиреоидных гормонов на ткани [10,25]. Показатели микроциркуляции и энергетического обмена в коже могут стать одним из таких инструментов сравнительной оценки [27].

Таким образом, изучение параметров микроциркуляции и энергетического обмена в коже у пациентов с явным, субклиническим и компенсированным первичным гипотиреозом имеет фундаментальное и клиническое значение. Оно позволяет выявить дополнительные патофизиологические проявления дефицита тиреоидных гормонов, оценить динамику нарушений после достижения медикаментозного эутиреоза и сопоставить функциональные и метаболические эффекты различных вариантов заместительной терапии.

Степень разработанности темы исследования

Сведения о состоянии кожной микроциркуляции при гипотиреозе немногочисленны: имеющиеся исследования выполнены на малых выборках и различаются по методологическим подходам. По данным ЛДФ, при гипотиреозе снижаются показатели микроциркуляции, не достигающие полного восстановления на фоне заместительной терапии LT4 [28]. При явном и субклиническом гипотиреозе в пробе с тепловой гиперемией выявлено уменьшение прироста кожного микрокровотока, коррелирующее с увеличением толщины комплекса интима–медиа (ТКИМ) [29]. В пробах с постокклюзионной гиперемией и локальным охлаждением отмечена тенденция к снижению реактивности микрососудов кожи [30]. Данные российской литературы свидетельствуют о повышенном тоне микрососудов при явном гипотиреозе с неполным восстановлением после достижения медикаментозного эутиреоза [31]. При этом взаимосвязь

показателей микроциркуляции с маркерами системного воспаления, липидным профилем и гематологическими параметрами не изучена.

Не проводилась неинвазивная оценка энергетического обмена в тканях при гипотиреозе по интенсивности флуоресценции НАДН в коже, измеряемой методом ФС.

Также отсутствуют сведения о воспроизводимости параметров ФС кожи при температурных функциональных пробах.

Сравнительная эффективность монотерапии LT4 и комбинированной терапии LT4+LT3 гипотиреоза остается предметом дискуссии. Большинство рандомизированных исследований не выявило преимуществ комбинированной терапии по показателям качества жизни и липидного обмена [32], однако данные отдельных работ свидетельствуют об уменьшении выраженности симптомов [33] и улучшении диастолической функции сердца [34]. При этом параметры кожной микроциркуляции и флуоресценции НАДН как потенциальные объективные показатели действия тиреоидных гормонов на ткани при сравнении различных вариантов заместительной терапии не оценивались.

Таким образом, недостаточная изученность микроциркуляции и тканевого энергетического обмена при гипотиреозе, отсутствие данных о флуоресценции НАДН в коже и необходимость поиска объективных периферических маркеров для сравнения вариантов заместительной терапии определили необходимость настоящего исследования.

Цель и задачи исследования

Цель исследования – оценить параметры микроциркуляции и энергетического обмена в коже у пациентов с явным и субклиническим гипотиреозом и на основании выявленных функциональных и метаболических нарушений сравнить терапевтическую эффективность двух вариантов заместительной терапии.

Задачи исследования:

1. Усовершенствовать протокол функциональной диагностики микроциркуляции и энергетического обмена в коже на основании оценки индивидуальной вариабельности и воспроизводимости параметров лазерной доплеровской флоуметрии и флуоресцентной спектроскопии кожи.
2. Оценить параметры кожной микроциркуляции и флуоресценции НАДН у пациентов с явным и субклиническим гипотиреозом и выделить перспективные диагностические маркеры нарушений микроциркуляции и энергетического обмена при гипотиреозе.
3. Сравнить клинико-лабораторные параметры и качество жизни у пациентов с явным и субклиническим гипотиреозом в сопоставлении со здоровыми добровольцами.

4. Охарактеризовать динамику клинических проявлений гипотиреоза, параметров микроциркуляции и энергетического обмена в коже на фоне заместительной терапии левотироксином.

5. Оценить эффективность комбинированной терапии левотироксином и лиотиронином в сравнении с монотерапией левотироксином на основании клинико-лабораторных проявлений гипотиреоза, качества жизни, параметров кожной микроциркуляции и флуоресценции НАДН.

Научная новизна

Впервые проведена комплексная оценка кожной микроциркуляции методом ЛДФ и флуоресценции НАДН методом ФС в сочетании с анализом липидного профиля, уровня интерлейкина 6 (ИЛ-6) и ширины распределения эритроцитов (RDW) у пациентов с явным и субклиническим гипотиреозом, а также у пациентов, получающих монотерапию LT4 или комбинированную терапию LT4+LT3 в сравнении со здоровыми добровольцами.

Методологическая новизна диссертационной работы заключается в оценке воспроизводимости параметров ФС кожи с температурными функциональными пробами. Установлено, что амплитуда флуоресценции НАДН на тыльной поверхности предплечья обладает хорошей междневной воспроизводимостью и пригодна для функциональной диагностики, тогда как амплитуда флуоресценции ФАД характеризуется низкой информативностью и плохой воспроизводимостью.

Впервые показано, что временная вариабельность кожной перфузии (σ) и амплитуда пульсовых колебаний микрокровотока ($A_{серд}$) обладают дискриминационной способностью при выявлении нарушений микроциркуляции у пациентов с явным гипотиреозом (AUROC 0,727 и 0,827 соответственно).

Впервые у пациентов с гипотиреозом исследованы параметры флуоресценции НАДН в коже в зависимости от клинической формы гипотиреоза (явный, субклинический). Установлено, что показатели флуоресценции НАДН в коже не зависят от тиреоидного статуса при явном и субклиническом гипотиреозе, за исключением сниженного прироста амплитуды флуоресценции НАДН при локальном охлаждении у пациентов с субклиническим гипотиреозом. В то же время выявлена положительная корреляция амплитуды флуоресценции НАДН в коже с возрастом, что может отражать возрастные изменения клеточного метаболизма, содержания НАДН в тканях либо флуоресцентных свойств кожи и требует дальнейшего изучения.

Впервые проведено сравнение параметров кожной микроциркуляции, флуоресценции НАДН, уровня ИЛ-6 и RDW у пациентов с компенсированным гипотиреозом, получающих монотерапию LT4 или комбинированную терапию LT4+LT3. Установлено, что на фоне

комбинированной терапии амплитуда флуоресценции НАДН в коже выше, а ее прирост в пробе с локальным охлаждением ниже, чем при монотерапии, что может отражать различия в метаболизме НАДН между группами. Показано, что параметры кожной микроциркуляции при моно- и комбинированной терапии сопоставимы и не отличаются от соответствующих показателей здоровых добровольцев.

При сравнительной оценке качества жизни, связанного со здоровьем, установлено снижение показателей физического функционирования, ролевого функционирования, обусловленного физическим состоянием, и общего состояния здоровья у пациентов, получающих комбинированную терапию LT4+LT3, по сравнению со здоровыми добровольцами.

Теоретическая и практическая значимость работы

Результаты исследования расширяют представления о влиянии дефицита тиреоидных гормонов на ткани. Показано, что явный гипотиреоз сопровождается нарушением параметров кожной микроциркуляции, доступных неинвазивной количественной оценке. Установлена дискриминационная способность вариабельности перфузии (σ) и амплитуды пульсовых колебаний микрососудистого кровотока ($A_{\text{серд}}$) в отношении нарушений кожной микроциркуляции при явном гипотиреозе, что обосновывает использование этих параметров в качестве объективных диагностических маркеров тканевых эффектов гипотиреоза. Показано, что амплитуда флуоресценции НАДН, измеренная методом ФС, не зависит от тиреоидного статуса при явном и субклиническом гипотиреозе.

Разработан и стандартизирован протокол одновременной оценки кожной микроциркуляции и флуоресценции НАДН методами ЛДФ и ФС с температурными функциональными пробами, который может быть использован не только при нарушениях функции щитовидной железы, но и при других патологических состояниях.

У пациентов, получающих как монотерапию LT4, так и комбинированную терапию LT4+LT3 не обнаружено нарушений кожной микроциркуляции, характерных для явного гипотиреоза, что указывает на сопоставимую терапевтическую эффективность двух вариантов заместительной терапии.

Показано, что физический компонент качества жизни, связанного со здоровьем, снижен у пациентов на моно- и комбинированной терапии по сравнению со здоровыми лицами, что свидетельствует о недостаточности учета только традиционных лабораторных показателей компенсации гипотиреоза при оценке состояния пациента.

Методология и методы исследования

Методологическую основу исследования составил анализ отечественной и зарубежной литературы по проблемам микроциркуляции, энергетического обмена и заместительной гормональной терапии при гипотиреозе, что позволило определить цель и задачи исследования. Для достижения поставленной цели в рамках общей диссертационной работы выполнены три отдельных клинических исследования с участием здоровых добровольцев и пациентов с различными формами первичного гипотиреоза. Результаты первого исследования по оценке воспроизводимости ЛДФ и ФС в коже у здоровых добровольцев позволили обоснованно скорректировать стандартный протокол функциональной диагностики, который использовался в последующих (втором и третьем) исследованиях. В ходе реализации задач диссертационного исследования применяли валидированные лабораторные методы (определение уровней ТТГ, свТ4, свободного трийодтиронина (свТ3), антител к тиреоидной пероксидазе (АТ-ТПО), антител к тиреоглобулину (АТ-ТГ), глобулина, связывающего половые гормоны (ГСПГ), ИЛ-6, липидного профиля, RDW), метод оценки качества жизни, связанного со здоровьем с использованием опросника Short Form-36 Health Survey (SF-36), диагностическое оборудование заводской сборки для регистрации ЛДФ, ФС и проведения температурных функциональных проб, а также соответствующие дизайну исследований и типу данных методы статистического анализа (описательная статистика, непараметрические критерии для анализа независимых и зависимых групп, ROC-анализ). Выводы и практические рекомендации сформулированы на основании анализа результатов исследования.

Положения, выносимые на защиту

1. Нарушения микроциркуляции при явном гипотиреозе проявляются снижением пиковой гиперемии при нагревании до 42 °С, общей вариабельности кожного микрососудистого кровотока (σ), амплитуды его пульсовых колебаний ($A_{\text{серд}}$) и увеличением вариабельности размера эритроцитов (RDW). Параметры σ и $A_{\text{серд}}$ обладают значимой дискриминационной способностью (AUROC 0,727 и 0,827 соответственно). При субклиническом гипотиреозе данные изменения отсутствуют.

2. Показатели флуоресценции НАДН в коже не зависят от уровней гормонов щитовидной железы при явном и субклиническом гипотиреозе и не отличаются от значений у здоровых лиц, за исключением сниженного прироста амплитуды флуоресценции НАДН при локальном охлаждении у пациентов с субклиническим гипотиреозом. Амплитуда флуоресценции НАДН положительно коррелирует с возрастом независимо от тиреоидного статуса.

3. Монотерапия левотироксином и комбинированная терапия левотироксином и лиотиронином при длительной компенсации гипотиреоза (более 12 месяцев) сопоставимо нормализуют параметры кожной микроциркуляции. На фоне комбинированной терапии амплитуда флуоресценции НАДН в коже выше, а ее прирост при локальном охлаждении ниже, чем на монотерапии.

Соответствие диссертации паспорту научной специальности

Диссертационная работа соответствует паспорту научной специальности 3.1.19. Эндокринология. Пункты паспорта научной специальности, которым соответствует диссертация: 2. Развитие теоретических основ и практических приложений исследования механизмов эндокринной регуляции и координации основных процессов жизнедеятельности. Исследование принципов функционирования эндокринной системы и действия гормонов в норме и при различных патологических состояниях. 5. Развитие представлений об этиологии и патогенезе заболеваний эндокринной системы, метаболических заболеваний и состояний на основе системного анализа, фундаментальных и прикладных исследований. 6. Разработка научных, методологических и клинических подходов в диагностике заболеваний эндокринной системы с использованием современных клинических, лабораторных, инструментальных, других методов исследования и современных технологий.

Степень достоверности и апробация результатов

Достоверность результатов диссертационного исследования обусловлена достаточным объемом клинических наблюдений, всесторонним анализом отечественных и зарубежных литературных источников, применением современных валидированных клинических, лабораторных и инструментальных методов исследования, а также использованием обоснованных методов статистической обработки данных, соответствующих поставленной цели и сформулированным задачам.

Основные результаты диссертационного исследования представлены и обсуждены на XIX Международной и XXVIII Всероссийской Пироговской научной медицинской конференции (г. Москва, 21 марта 2024 г.), XV Международной конференции по микроциркуляции и гемореологии «Микроциркуляция и гемореология» (г. Ярославль, 5–7 июля 2025 г.), научно-практической конференции с международным участием «Инновации в эндокринологии – 2025» ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России (г. Санкт-Петербург, 24–26 апреля 2025 г.), Всероссийской конференции «Прогресс в биомедицине: от исследований до

клинической практики (OrelBioMed)» (г. Орел, 11–13 сентября 2025 г.), Российской конференции с международным участием «Эндокринология – вызовы XXI века» (г. Москва, 27–28 октября 2025 г.). Результаты исследования также были представлены на 46-й встрече European Thyroid Association (г. Афины, Греция, 7-10 сентября 2024 г.).

Апробация диссертационной работы проведена на заседании кафедры эндокринологии и метаболического здоровья Института клинической медицины имени Н. В. Склифосовского ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И. М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) 26.06.2026 г., протокол заседания № 13.

Внедрение результатов исследования в практику

Основные научные положения, выводы и рекомендации научно-исследовательской работы внедрены в учебный процесс кафедры эндокринологии и метаболического здоровья Института клинической медицины имени Н. В. Склифосовского ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И. М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) при изучении дисциплины «Эндокринология», преподаваемой студентам, клиническим ординаторам и аспирантам. Акт внедрения № 906-У от 14.04.2026 г. Результаты исследования внедрены в лечебный процесс эндокринологического терапевтического отделения № 2 клиники эндокринологии Университетской клинической больницы № 2 Клинического центра ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И. М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет). Акт внедрения № 868-Л от 14.04.2026 г.

Личный вклад автора

Автор самостоятельно провел анализ отечественной и зарубежной литературы по проблеме исследования, сформулировал цель и задачи, определил дизайн, методологию и этапы работы, сформировал выборки пациентов с гипотиреозом по отдельным разделам диссертации. Соискатель лично выполнял клиническую часть работы: проводил отбор и обследование пациентов и здоровых добровольцев, регистрировал параметры ЛДФ и ФС в коже с применением температурных функциональных проб, осуществлял наблюдение участников на протяжении всего срока исследования, выполнял сбор первичных данных и контроль качества лабораторных результатов.

Соискатель выполнил систематизацию, статистическую обработку и интерпретацию полученных данных, сформулировал положения, выносимые на защиту, выводы и практические

рекомендации. Автор самостоятельно подготовил научные публикации и текст диссертации, выступил с докладами на российских и международных научно-практических конференциях.

Опубликованные научные работы, включая публикации в соавторстве, отражают личный вклад автора в выполнение диссертационного исследования.

Публикации по теме диссертации

По результатам исследования автором опубликовано 11 работ, в том числе 3 научные статьи в журналах, включенных в Перечень рецензируемых научных изданий ВАК при Минобрнауки России, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук; 2 статьи в изданиях, индексируемых в международной базе Scopus; 1 научная статья в издании, включенном в базу данных RSCI; 1 иная публикация по теме исследования; 4 публикации в сборниках материалов международных и всероссийских научных конференций (из них 1 – в сборнике зарубежной конференции).

Структура и объем диссертации

Диссертация изложена на 128 страницах печатного текста. Структура работы включает введение, четыре главы (обзор литературы, материалы и методы исследования, собственные результаты и их обсуждение), заключение, выводы, практические рекомендации, список сокращений и условных обозначений, список литературы и приложения. Работа содержит 20 таблиц (из них 18 таблиц – в тексте и 2 таблицы – в Приложениях) и 17 рисунков. Список литературы представлен 269 источниками, включая 36 отечественных и 233 зарубежных источника.

ГЛАВА 1. СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫЕ И МЕТАБОЛИЧЕСКИЕ НАРУШЕНИЯ ПРИ ПЕРВИЧНОМ ГИПОТИРЕОЗЕ И ВАРИАНТЫ ЗАМЕСТИТЕЛЬНОЙ ТЕРАПИИ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

1.1. Общие сведения о первичном гипотиреозе

Гипотиреоз – клинический синдром, обусловленный стойким дефицитом гормонов щитовидной железы [3,35].

Около 95–99% всех случаев во взрослой популяции составляет первичный гипотиреоз, возникающий вследствие поражения непосредственно щитовидной железы [36]. Центральный (вторичный и третичный) гипотиреоз обусловлен недостаточной продукцией ТТГ аденогипофизом или тиреотропин-релизинг-гормона гипоталамусом. На его долю приходится около 1% случаев, с распространенностью в популяции от 1:16 000 до 1:120 000 [37,38].

По выраженности лабораторных изменений первичный гипотиреоз разделяют на явный (манифестный) и субклинический. Явный гипотиреоз характеризуется повышением уровня ТТГ и снижением уровня свТ4 ниже референсного интервала. При субклиническом гипотиреозе уровень ТТГ повышен, а свТ4 остается в пределах референсных значений [3,4,39]

По времени возникновения гипотиреоз разделяют на врожденный и приобретенный. Частота врожденного гипотиреоза составляет приблизительно 1 случай на 2000–4000 новорожденных. В 65% случаев заболевание обусловлено нарушениями развития щитовидной железы, включая дисгенезию, эктопию и агенезию. В остальных 35% случаев врожденный гипотиреоз возникает из-за дефекта синтеза тиреоидных гормонов [40]. В большинстве стран заболевание выявляется при неонатальном скрининге [41,42].

Отдельно выделяют гипотиреоз, обусловленный генетически детерминированным снижением чувствительности к тиреоидным гормонам, возникающем при резистентности рецепторов к тиреоидным гормонам типа β или α (TR β или TR α) вследствие мутаций генов TR β или TR α , нарушении транспорта гормонов в клетку при дефиците транспортера монокарбоксилата 8, нарушении периферического метаболизма тиреоидных гормонов вследствие мутаций генов SECIS-связывающего белка 2 или дейодиназы 1-го типа [43]. Это редкие, но клинически значимые состояния, поскольку изменения уровня гормонов (дискордантные уровни ТТГ и свТ4/Т3, повышенный уровень реверсивного Т3 при дефекте дейодиназы) не укладывается в типичную клиническую и лабораторную картину гипотиреоза и требуют молекулярно-генетического дообследования [44].

Распространенность гипотиреоза в мире составляет от 0,3 до 12%, достигая 4–10% по субклинической форме заболевания, преимущественно у женщин и лиц старше 65 лет [36]. В

Российской Федерации, по данным за период 2009–2018 гг., медиана распространенности гипотиреоза составила 324,6 случая на 100 000 населения при ежегодном приросте 24,9 случая ($p < 0,001$), медиана заболеваемости достигала 50,2 случая на 100 000 в год с ежегодным приростом 2,9 случая ($p < 0,001$). Наблюдаемый прирост распространенности и заболеваемости может быть связан с ростом аутоиммунной патологии щитовидной железы, совершенствованием методов диагностики и в ряде случаев с гипердиагностикой заболевания [45].

Первичный гипотиреоз встречается примерно в 10 раз чаще у женщин, чем у мужчин, что связано с более высокой распространенностью хронического аутоиммунного тиреоидита (ХАИТ) в женской популяции [35,46,47].

В регионах с достаточным йодным обеспечением до 85% случаев первичного гипотиреоза обусловлены ХАИТ [3,36,47]. Заболевание характеризуется медленным прогрессирующим снижением функции щитовидной железы вследствие инфильтрации лимфоцитами и иммуноопосредованной деструкции тироцитов с образованием аутоантител к тиреоидной ткани [46]. Основным серологическим маркером ХАИТ являются АТ-ТПО, которые в общей популяции обнаруживаются приблизительно у 11–16% лиц, среди женщин их частота превышает 10%, а среди мужчин составляет около 1% [35,46,48]. ХАИТ развивается в результате сочетания генетической предрасположенности и таких факторов внешней среды, как избыток йода, беременность, недостаточное потребление селена, воздействие ионизирующего излучения [47,49].

Второе место по частоте среди причин первичного гипотиреоза занимает ятрогенный гипотиреоз [3]. Наиболее часто он возникает после радикальных методов лечения. Послеоперационный гипотиреоз развивается после тотальной тиреоидэктомии у всех пациентов и после гемитиреоидэктомии примерно в 22% случаев [50]. Гипотиреоз вследствие лучевого воздействия возникает после терапии радиоактивным йодом (^{131}I), а также после внешнего облучения области головы и шеи [51].

К ятрогенному гипотиреозу относится и лекарственно-индуцированный гипотиреоз [3]. Наиболее часто он развивается на фоне приема амиодарона, солей лития, ингибиторов тирозинкиназ, ингибиторов контрольных точек иммунного ответа и интерферонов, которые влияют на синтез, секрецию или обмен тиреоидных гормонов [52,53]. Гипотиреоз описан и при применении ряда других лекарственных препаратов [54].

Кроме того, выделяют транзиторный гипотиреоз, который развивается при деструктивных тиреоидитах, включая послеродовой, подострый и безболевого (немой) тиреоидит, и отражает гипотиреоидную фазу, формирующуюся после деструкции тироцитов и истощения внутриклеточных запасов гормонов [55].

1.2. Патогенез, клиническая картина и диагностика первичного гипотиреоза

Первичный гипотиреоз характеризуется системными нарушениями, клиническая картина которых определяется степенью и длительностью дефицита гормонов щитовидной железы [3,36].

Стойкое снижение уровня тироксина и трийодтиронина приводит к уменьшению экспрессии генов-мишеней тиреоидных гормонов и угнетению окислительного фосфорилирования в митохондриях [14,56]. Это проявляется снижением потребления кислорода тканями, уменьшением продукции АТФ снижением скорости основного обмена примерно на 30–40% при выраженном гипотиреозе [57].

При дефиците Т3 нарушается активность Na^+/K^+ -АТФазы плазматической мембраны и Ca^{2+} -АТФазы саркоплазматического ретикула в кардиомиоцитах и миоцитах скелетных мышц, а также экспрессия генов ключевых ферментов углеводного и липидного обмена и белков-транспортёров, что лежит в основе клинических проявлений заболевания [57–59].

Основное патофизиологическое значение в развитии сердечно-сосудистых проявлений дефицита гормонов щитовидной железы отводится патологии миокарда и макроангиопатии [60].

У пациентов с гипотиреозом отмечаются дисфункция эндотелия, утолщение и повышение жесткости стенок артерий, что ведет к росту периферического сосудистого сопротивления и диастолической артериальной гипертензии [61,29,62]. Кроме того, гипотиреоз сопровождается снижением частоты сердечных сокращений, ударного объема и минутного объема крови, нарушением ритма и проводимости [62,63]. У пациентов с впервые выявленным явным гипотиреозом снижена сократимость миокарда и удлинено время изоволюметрического расслабления [64,65]. На электрокардиограмме характерны брадикардия, низкий вольтаж зубцов и удлинение интервала QT, у части пациентов выявляется перикардальный выпот, связанный с повышенной проницаемостью капилляров и нарушением регионарного лимфооттока [63,64]. Эти функциональные изменения повышают риск развития сердечной недостаточности, однако большинство указанных нарушений частично или полностью восстанавливаются на фоне адекватной заместительной гормональной терапии [35].

Гипотиреоз оказывает многофакторное влияние на липидный обмен: снижает экспрессию и плотность рецепторов гепатоцитов к липопротеинам низкой плотности (ЛПНП), замедляет утилизацию холестерина в печени и сопровождается повышением уровня аполипопротеина В [57,66]. В результате у большинства пациентов с явным гипотиреозом повышаются уровень общего холестерина (ХС) и ЛПНП, а у части – триглицеридов [67]. По данным ультразвукового и морфологического обследования, дефицит Т3 способствует формированию жирового гепатоза [68,58]. Перечисленные изменения способствуют

формированию атерогенной дислипидемии и связаны с повышенным риском развития атеросклероза и неалкогольной жировой болезни печени [57,58].

Нарушения липидного обмена при гипотиреозе могут сопровождаться увеличением объема висцерального жира и инсулинорезистентностью [59,69,70]. Тиреоидные гормоны влияют на углеводный обмен, регулируя глюконеогенез в печени, утилизацию глюкозы скелетными мышцами и чувствительность тканей к инсулину. В частности, при дефиците Т3 снижается экспрессия инсулинзависимого белка-переносчика глюкозы 4 типа (GLUT4) в мышечной и жировой ткани, что ухудшает поступление глюкозы в миоциты и адипоциты [59,71,72]. Однако при гипотиреозе, как правило, не отмечается выраженной гипергликемии, поскольку одновременно снижаются глюконеогенез и скорость всасывания глюкозы в кишечнике [57,59].

Гематологические изменения при гипотиреозе чаще проявляются нормоцитарной или умеренно макроцитарной анемией, что связывают со снижением продукции эритропоэтина и уменьшением чувствительности костного мозга к факторам, стимулирующим эритропоэз [73–75]. При гипотиреозе анемия выявляется примерно у 40–60% больных, при этом достижение медикаментозного эутиреоза сопровождается повышением уровня гемоглобина и гематокрита без дополнительной специфической терапии [76–78]. Помимо этого, при гипотиреозе описаны легкая лейкопения и тромбоцитопения, вероятно связанные с замедлением пролиферации клеток-предшественников и общим угнетением гемопоэза [35,79].

В качестве лабораторного маркера в дифференциальной диагностике анемий используется RDW, который является компонентом общего анализа крови, отражающим степень отклонения размеров эритроцитов от нормальных значений (анизоцитоз) [80].

Повышение RDW при гипотиреозе может быть обусловлено несколькими механизмами, ускоренным клиренсом эритроцитов из-за воспаления, нарушением эритропоэза вследствие снижения выработки эритропоэтина, возможным нарушением всасывания железа на фоне атрофического гастрита, ассоциированного с ХАИТ, а также изменением липидного состава мембран эритроцитов при сопутствующей дислипидемии. [79,81,82]. Однако связь RDW с тиреоидными гормонами является противоречивой. Несмотря на данные об отрицательной корреляции с уровнем свТ3, положительной корреляции с ТТГ и ассоциации с ХАИТ [83,84], в работе P.Wang и соавт. значимой связи между RDW и показателями функции щитовидной железы не выявлено [85].

Наряду с гематологическими нарушениями, при гипотиреозе может формироваться хроническое воспаление, опосредованное в том числе иммунными механизмами. При ХАИТ, как наиболее частой причине первичного гипотиреоза, ткань щитовидной железы инфильтрируется макрофагами и моноцитами, что приводит к высвобождению провоспалительных цитокинов,

включая ИЛ-6. Повышенный уровень ИЛ-6 у пациентов с явным и субклиническим гипотиреозом рассматривается как маркер хронического аутоиммунного воспаления и фактор, поддерживающий воспалительное повреждение тироцитов [86].

При гипотиреозе одновременно снижаются синтез и распад белков, в результате чего общий белковый пул обновляется медленнее, чем в состоянии эутиреоза [57,87]. Это сопровождается уменьшением выведения азотистых метаболитов, прежде всего мочевины, и замедлением обновления белковых структур, что вносит вклад в снижение энергетических затрат и изменение состава тела у пациентов с гипотиреозом [87,88].

Наиболее заметно эти изменения проявляются в тканях с высокой скоростью обмена белка – прежде всего в скелетных мышцах и коже, где формируются значимые клинические проявления заболевания [89,90].

T3 регулирует экспрессию быстрых и медленных изоформ тяжелых цепей миозина I и II типа, кальциевых насосов саркоплазматического ретикулума 1 и 2a (SERCA1 и SERCA2a), а также активность митохондриальных ферментов, обеспечивающих аэробный обмен в скелетных мышечных волокнах [91]. Клиническими проявлениями являются снижение мышечной силы, замедление расслабления после сокращения и склонность к развитию миопатии с повышением уровня креатинфосфокиназы в сыворотке [90,92].

Изменения кожи при гипотиреозе обусловлены несколькими взаимосвязанными механизмами. Снижение секреторной активности потовых и сальных желез, нарушение синтеза кератина в сочетании с накоплением гидрофильных гликозаминогликанов (преимущественно гиалуроновой кислоты) в дерме приводят к характерной клинической картине: кожа становится сухой и утолщенной, на лице и конечностях отмечается пастозность [35,89]. При выраженном дефиците тиреоидных гормонов повышение проницаемости капилляров в сочетании с высокой гидрофильностью матрикса обуславливают стойкую задержку жидкости в интерстиции и формирование микседемы [57,92].

Помимо изменений белкового обмена в целом, при гипотиреозе снижается синтез ГСПГ [93]. ГСПГ это транспортный гликопротеин, синтезируемый в печени, продукция которого регулируется ядерным фактором гепатоцитов 4 альфа и повышается под влиянием тиреоидных гормонов [94].

Снижение концентрации ГСПГ при гипотиреозе приводит к увеличению свободных фракций тестостерона и эстрадиола, что клинически может проявляться нарушениями менструального цикла и снижением репродуктивной функции у женщин [95]. Кроме того, уровень ГСПГ рассматривается как периферический биомаркер действия тиреоидных гормонов на ткани. Его снижение при гипотиреозе и повышение при тиреотоксикозе отражают интенсивность транскрипционных эффектов T3 в печени [10]. Снижение уровня ГСПГ также

ассоциировано с инсулинорезистентностью и метаболическим синдромом, что может дополнительно усугублять метаболические нарушения при гипотиреозе [96].

Клиническая картина первичного гипотиреоза формируется постепенно и является вариабельной, что нередко обуславливает позднюю диагностику заболевания [35,92]. У пациентов с повышенным уровнем ТТГ чаще отмечаются усталость, прибавка массы тела, сухость кожи, непереносимость холода и запоры, однако аналогичные жалобы могут предъявлять и лица без нарушения функции щитовидной железы [97]. Это свидетельствует о неспецифичности симптомов гипотиреоза и ограниченной прогностической ценности клинической картины без лабораторного подтверждения [3,36].

У пациентов с впервые выявленным явным гипотиреозом при осмотре также может выявляться брадикардия, гипотермия, замедление сухожильных рефлексов, периорбитальные отеки, огрубение черт лица, выпадение волос в области наружной трети бровей, сухость и утолщение кожи, охриплость голоса, снижение слуха [3,35,36]. Нередко отмечаются замедленность речи и мыслительных процессов, симптомы депрессии, а также снижение когнитивных функций [98,99]. При тяжелом течении заболевания возможно развитие выпота в перикардальную, плевральную и брюшную полость, в крайних случаях – микседематозной комы [100,101].

Субклинический гипотиреоз характеризуется, как правило, стертой или отсутствующей клинической картиной [39,102]. Вместе с тем часть пациентов предъявляет жалобы, сходные с таковыми при явном гипотиреозе: усталость, увеличение массы тела, непереносимость холода и снижение концентрации внимания. Однако связь этих симптомов с умеренным повышением уровня ТТГ остается спорной [99,103].

Совокупность таких симптомов гипотиреоза, как усталость, когнитивные нарушения, эмоциональные расстройства и снижение толерантности к физической нагрузке, существенно снижает качество жизни пациентов [98,104]. Для его стандартизированной оценки применяются опросник качества жизни, связанного со здоровьем SF-36, а также ThyPRO (Thyroid-Specific Patient-Reported Outcome), адаптированный для заболеваний щитовидной железы [105–107]. ThyPRO превосходит SF-36 по чувствительности к изменениям качества жизни при патологии щитовидной железы [108]. Однако в Российской Федерации валидирована только русскоязычная версия SF-36, которая широко применяется в клинических исследованиях [107,109]. У пациентов с гипотиреозом выявляется снижение показателей по большинству шкал SF-36 по сравнению со здоровыми лицами, преимущественно в физических доменах [110,111]. На фоне заместительной терапии LТ4 качество жизни улучшается, однако у значительной части пациентов, достигших медикаментозного эутиреоза, показатели SF-36 остаются ниже, чем у здоровых лиц [104,112].

Лабораторная диагностика гипотиреоза основана на определении уровня ТТГ и свТ4 в сыворотке. Определение уровня ТТГ является тестом первой линии как наиболее чувствительный маркер нарушения функции щитовидной железы, который позволяет своевременно диагностировать как явный, так и субклинический гипотиреоз [3,35,36].

Явный гипотиреоз диагностируется при сочетании повышенного уровня ТТГ со сниженным свТ4, тогда как субклинический гипотиреоз устанавливается при изолированном повышении ТТГ выше верхней границы референсного интервала (как правило, $>4,0$ – $4,5$ мМЕ/л) при уровне свТ4 в пределах нормы. При впервые выявленном субклиническом гипотиреозе рекомендуется повторное определение уровня ТТГ и свТ4 через 2–3 месяца, поскольку в большинстве случаев повышенные значения ТТГ нормализуются спонтанно [3,39].

В обязательные диагностические критерии гипотиреоза не входит определение уровней АТ-ТПО и АТ-ТГ, однако это позволяет уточнить этиологию заболевания и подтвердить его аутоиммунную природу. Наличие АТ-ТПО является предиктором прогрессирования субклинического гипотиреоза до явного и учитывается при определении показаний к заместительной гормональной терапии [102].

АТ-ТГ обладают меньшей чувствительностью и специфичностью в диагностике ХАИТ по сравнению с АТ-ТПО, однако их совместное определение может быть оправдано при серонегативности по АТ-ТПО, а также у пациентов с сопутствующими аутоиммунными заболеваниями [46,47].

Рутинное определение свТ3 при первичном гипотиреозе имеет ограниченную диагностическую ценность, поскольку показатель отличается высокой вариабельностью и, как правило, сохраняется в пределах референсного интервала вплоть до выраженного дефицита тиреоидных гормонов [35,113].

В диагностике первичного гипотиреоза инструментальные методы играют вспомогательную роль, поскольку диагноз основывается на сочетании клинических и лабораторных данных [3,35]. Наиболее широко используется ультразвуковое исследование (УЗИ) щитовидной железы, позволяющее оценить ее объем, эхоструктуру, наличие узловых образований и косвенные признаки ХАИТ [114]. При ХАИТ на УЗИ, как правило, выявляются диффузное снижение эхогенности, неоднородность паренхимы, усиление кровотока и наличие мелких гипоэхогенных участков [115]. Чувствительность УЗИ в диагностике ХАИТ составляет около 56% при специфичности 92%, что свидетельствует об ограниченной диагностической ценности метода при его изолированном применении [116]. Кроме того, ультразвуковые признаки аутоиммунного поражения не позволяют разграничить эутиреоидное и гипотиреоидное состояние без лабораторного подтверждения, тогда как добавление данных УЗИ к определению

АТ-ТПО и АТ-ТГ повышает специфичность диагностики ХАИТ до 98,4%, что обосновывает целесообразность комплексного подхода в клинической практике [47,116].

1.3. Ангипатия и нарушения микроциркуляции при первичном гипотиреозе

Первичный гипотиреоз сопровождается нарушениями как в макро-, так и микроциркуляторном русле [60,63]. В основе этих изменений лежат несколько механизмов, к которым относятся дефицит геномных и негеномных эффектов тиреоидных гормонов на гладкомышечные клетки сосудов, оксидативный стресс со снижением активности ферментов антиоксидантной защиты и накоплением продуктов перекисного окисления липидов, атерогенная дислипидемия, хроническое низкоинтенсивное воспаление, а также нарушения гемостаза и реологических свойств крови [117,29,118]. Совместное действие этих факторов приводит к нарушению функции эндотелия, утолщению и повышению жесткости стенок артерий и росту периферического сопротивления сосудов [61,62,118].

Изменение сосудов при первичном гипотиреозе является одним из ключевых патогенетических звеньев, определяющих риск неблагоприятных сердечно-сосудистых событий [119]. Понимание механизмов, которые лежат в основе изменений сосудов при гипотиреозе, необходимо для интерпретации нарушений периферического кровотока, выявляемых методами функциональной диагностики микроциркуляции [18,120].

Тиреоидные гормоны оказывают прямое действие на компоненты сосудистой стенки посредством как геномных, так и негеномных механизмов [121]. TR α и TR β экспрессируются в гладкомышечных клетках крупных артерий (аорта, бедренные артерии), резистивных сосудах (мезентериальные артерии, коронарные артериолы), а также в клетках эндотелия сосудистой стенки [121,122]. С этим связано прямое влияние тиреоидных гормонов на тонус и структурное ремоделирование сосудистой стенки. Т3 стимулирует экспрессию эндотелиальной синтазы оксида азота (eNOS), повышая биодоступность оксида азота (NO) [123,124]. NO обеспечивает расслабление гладких мышц сосудистой стенки и препятствует адгезии лейкоцитов и тромбоцитов к эндотелию [125]. При дефиците Т3 активность eNOS снижается, что уменьшает выработку NO [126]. Это приводит к снижению продукции простациклина на фоне повышения уровней эндотелина-1 и тромбоксана А₂, обуславливая преобладание вазоконстрикции [29].

Помимо непосредственного влияния на синтез NO, тиреоидные гормоны регулируют экспрессию эндотелиальных молекул адгезии, в частности молекулы адгезии сосудистых клеток 1-го типа (VCAM-1), межклеточной молекулы адгезии 1-го типа (ICAM-1) и Е-селектина [127].

При гипотиреозе повышаются уровни Е-селектина, растворимой формы ICAM-1, остеопротегерина и окисленных форм ЛПНП, а также таких провоспалительных цитокинов, как

ИЛ-6, интерлейкин 12 и хемокин 10 с мотивом C–X–C (CXCL100). Перечисленные провоспалительные медиаторы, высвобождаемые активированными Т-лимфоцитами и макрофагами, могут усугублять локальное хроническое низкоинтенсивное воспаление, и тем самым способствовать дисфункции эндотелия и прогрессированию атеросклероза [118]. Кроме того, в эндотелиоцитах сосудов экспрессируются рецепторы к ТТГ, что обуславливает возможность прямого влияния ТТГ на функцию эндотелия [128]. Экспериментальные и клинические данные свидетельствуют о том, что хроническое повышение уровня ТТГ способно нарушать функцию эндотелия независимо от уровня тиреоидных гормонов за счет активации митохондриального оксидативного стресса в эндотелиоцитах, снижения экспрессии и активности eNOS и, как следствие, уменьшения синтеза NO [129,130]. Это обуславливает появление нарушения эндотелий-зависимой вазодилатации и других признаков эндотелиальной дисфункции не только при явном, но и при субклиническом гипотиреозе [131].

Нарушение функции эндотелия является одним из наиболее ранних и воспроизводимых сосудистых нарушений при первичном гипотиреозе [132]. Оно характеризуется снижением эндотелий-зависимой вазодилатации и отражает уменьшение биодоступности NO в сосудистой стенке [129].

В клинических исследованиях дисфункция эндотелия при гипотиреозе верифицируется с помощью оценки поток-зависимой вазодилатации плечевой артерии после окклюзии, реактивной гиперемии микрососудов при тепловых и окклюзионных пробах, а также эндотелий-зависимой вазодилатации коронарных сосудов после введения ацетилхолина [30,29,133].

Прирост коронарного кровотока в ответ на введение ацетилхолина у пациентов с ИБС и гипотиреозом в анамнезе был ниже по сравнению с пациентами без нарушения функции щитовидной железы (46,3 % против 65,3 %, $p < 0,05$). Выявленное различие сохранялось и после поправки на традиционные факторы сердечно-сосудистого риска [133]. При явном и субклиническом гипотиреозе, а также у лиц с уровнем ТТГ в верхней части референсного интервала (2,01–4,0 мМЕ/л) была снижена поток-зависимая вазодилатация плечевой артерии (оценивается с помощью УЗИ) в ходе окклюзионной пробы [132]. При гипотиреозе показано также транзитное нарушение функции эндотелия. В проспективном исследовании у пациентов с дифференцированным раком щитовидной железы при кратковременной отмене препарата LT4 перед радиойодтерапией (РЙТ) показатели поток-зависимой вазодилатации после окклюзии плечевой артерии снижались пропорционально увеличению уровня ТТГ (медиана около 100 мМЕ/л). Значения кровотока восстанавливались до исходного уровня после возобновления лечения в супрессивной дозе [126].

В исследовании А. Saif и соавт. при явном и субклиническом гипотиреозе тепловая вазодилатация микрососудов кожи была снижена по сравнению со здоровыми лицами ($328 \pm 17\%$

и $545 \pm 406\%$ против $898 \pm 195\%$ соответственно, $p < 0,001$). При этом степень нарушения кожной микроциркуляции отрицательно коррелировала с ТКИМ общей сонной артерии ($r = -0,59$ и $-0,71$ соответственно, $p < 0,001$) [29].

Нарушение функции эндотелия при явном и субклиническом гипотиреозе сопровождается изменением структуры стенки сосудов, прежде всего утолщением комплекса интима–медиа общей сонной артерии и повышением артериальной жесткости [11,134]. ТКИМ является суррогатным маркером субклинического атеросклероза и независимым предиктором неблагоприятных сердечно-сосудистых событий [135]. Утолщение комплекса интима–медиа при гипотиреозе обусловлено совместным воздействием дисфункции эндотелия, атерогенной дислипидемии, хронического низкоинтенсивного воспаления и изменения соотношения коллагена и эластина в интима и меди [136].

При явном и субклиническом гипотиреозе одновременно повышается и жесткость стенок крупных артерий, оцениваемая по скорости распространения пульсовой волны [11]. Это обусловлено подавлением синтеза и замедлением распада структурных белков стенки сосудов (прежде всего коллагена I и III типов и эластина), а также накоплением гидрофильных гликозаминогликанов (гиалуроновая кислота и хондроитинсульфат) в интерстиции сосудов при дефиците тиреоидных гормонов [137]. Повышение артериальной жесткости ведет к росту систолического и пульсового артериального давления (АД), увеличивает нагрузку на левый желудочек и снижает перфузионное давление в микрососудистом русле, усугубляя нарушения микроциркуляции [138,139].

В многочисленных проспективных исследованиях показано восстановление поток-зависимой вазодилатации плечевой артерии и снижение ТКИМ при явном и субклиническом гипотиреозе на фоне лечения LT4 [140,141]. С другой стороны, в ряде исследований не выявлено восстановления функции эндотелия при субклиническом и кратковременном явном гипотиреозе после достижения медикаментозного эутиреоза [128,142], что согласуется с исследованиями, демонстрирующими сохранение клинических проявлений гипотиреоза у части пациентов, несмотря на адекватную заместительную терапию LT4 [143].

Патологические изменения при гипотиреозе затрагивают не только крупные сосуды, но и микроциркуляторное русло (артериолы, метартериолы, прекапиллярные сфинктеры, капилляры, посткапиллярные венулы и венулы). Повышение периферического сопротивления сосудов при гипотиреозе в значительной мере обусловлено нарушением регуляции тонуса резистивных сосудов (мелкие артерии, артериолы, метартериолы и прекапиллярные сфинктеры). Сниженная активность Na^+/K^+ -АТФазы гладкомышечных клеток при дефиците Т3 ведет к деполяризации мембраны и усилению миогенной вазоконстрикции [63]. Кроме того, снижение биодоступности

НО приводит к нарушению эндотелий-зависимого расслабления артериол и уменьшению реактивной гиперемии после функциональных проб [29,133].

Дефицит тиреоидных гормонов сопровождается снижением деформируемости эритроцитов и усилением их агрегации, что повышает вязкость крови, изменяя ее реологические свойства в микроциркуляторном русле [144]. Накопление гликозаминогликанов в интерстиции повышает гидрофильность межклеточного матрикса в стенке сосудов и нарушает транскапиллярный обмен [145].

Снижение скорости движения эритроцитов в состоянии функционального покоя и при постокклюзионной реактивной гиперемии у пациентов с явным гипотиреозом продемонстрировано при помощи капилляроскопии ногтевого ложа. Кроме того, при гипотиреозе было увеличено время достижения максимальных значений постокклюзионной вазодилатации. Указанные нарушения микроциркуляции восстанавливались на фоне медикаментозного эутиреоза, достигая значений здоровых участников [146].

Данные о состоянии кожной микроциркуляции при гипотиреозе, полученные с помощью ЛДФ, согласуются с приведенными выше наблюдениями.

У пациентов с явным гипотиреозом были снижены средняя скорость капиллярного кровотока, амплитуда вазомоций и пульсовых колебаний по сравнению со здоровыми участниками. После достижения медикаментозного эутиреоза показатели увеличивались, но оставались ниже, чем у здоровых участников. Это может свидетельствовать о неполном восстановлении функции микрососудов на фоне стандартной заместительной гормональной терапии гипотиреоза [28].

При дефиците Т3 нарушается симпатическая иннервация артериол кожи и снижается чувствительность адренорецепторов преимущественно к катехоламинам (норадреналину и адреналину) [147]. Это препятствует адаптивному изменению тонуса микрососудов [148]. У пациентов с явным гипотиреозом выявлены более длительная постокклюзионная реактивная гиперемия, а также усиленная симпатическая реакция при локальном охлаждении, проявлявшаяся тенденцией к снижению показателя микроциркуляции по данным ЛДФ и значимым повышением АД, что свидетельствует о сочетанном нарушении эндотелиального и нейрогенного механизмов регуляции тонуса микрососудов [30]. Схожие данные получены в работе И.С. Кулабухова и соавт., однако наряду с нейрогенными нарушениями авторы выявили также изменение миогенного механизма регуляции микроциркуляции [31].

Таким образом, изменения кожной микроциркуляции при гипотиреозе отражают как центральные (нейрогуморальные), так и локальные (эндотелиальные, миогенные) нарушения регуляции тонуса сосудов, что делает кожу обоснованным объектом для неинвазивной оценки

периферических эффектов различных форм гипотиреоза (явного и субклинического), а также эффективности его заместительной терапии [28–30].

Кроме того, нарушение эндотелий-зависимой вазодилатации и раскрытия резервных капилляров кожи ассоциированы с повышенным сердечно-сосудистым риском и отражают микрососудистую дисфункцию, затрагивающую миокард, почки и скелетные мышцы [20,149]. Это имеет важное значение для оценки эффектов дефицита тиреоидных гормонов на периферические микрососуды, поскольку методы исследования кожного кровотока позволяют неинвазивно оценить перфузию, как в состоянии функционального покоя, так и с использованием разных функциональных проб [18,150].

1.4. Нарушения тканевого энергетического обмена при первичном гипотиреозе

Гормоны щитовидной железы являются ключевыми регуляторами энергетического гомеостаза на клеточном и тканевом уровне. Их биологическое действие на энергетический обмен реализуется преимущественно посредством влияния на митохондрии – ключевые органеллы клеточного дыхания и термогенеза. Тиреоидные гормоны определяют скорость окислительного фосфорилирования, интенсивность термогенеза, биогенез митохондрий и экспрессию ферментов, обеспечивающих утилизацию углеводов и жирных кислот [151]. Устойчивый дефицит Т3 при первичном гипотиреозе приводит к снижению энергетического обмена на клеточном и системном уровнях. Это обуславливает не только такие характерные клинические симптомы, как усталость, непереносимость холода, миопатии, но и является патофизиологической основой для сердечно-сосудистых нарушений [14].

Одним из наиболее изученных метаболических проявлений дефицита тиреоидных гормонов является снижение основного обмена [152]. В физиологических условиях гормоны щитовидной железы поддерживают скорость основного обмена за счет одновременного ускорения противоположно направленных метаболических реакций, так называемых «холостых циклов» субстратов, сопровождающегося расходом АТФ и выделением тепла [56]. При явном гипотиреозе скорость основного обмена снижается на 30–40%, а в тяжелых случаях – до 50% [153].

При субклинической форме заболевания снижение основного обмена меньше и составляет 15–25% [57]. В свою очередь снижение уровня основного обмена сопряжено с уменьшением потребления кислорода тканями и замедлением окислительных процессов [152].

Центральным звеном нарушений энергетического обмена является нарушение функций митохондрий [14].

T3 стимулирует транскрипцию субъединиц ключевых комплексов дыхательной цепи, включая комплекс I (НАДН-дегидрогеназа), комплекс IV (цитохром-с-оксидаза) и комплекс V (АТФ-синтаза), повышая их количество, а также стимулирует митохондриальный биогенез посредством усиления транскрипции коактиватора-1 α рецептора, активируемого пролифераторами пероксисом (PGC-1 α), являющегося ключевым регулятором образования митохондрий [56].

При гипотиреозе подавление PGC-1 α -зависимого биогенеза митохондрий снижает способность тканей к аэробному окислению субстратов, прежде всего в скелетных мышцах и миокарде. Одновременно снижается количество и активность субъединиц комплексов I, IV и V дыхательной цепи, ограничивая эффективность окислительного фосфорилирования при гипотиреозе [14].

Физиологическое действие T3 на поддержание температурного гомеостаза реализуется через стимуляцию экспрессии разобщающих белков 1, 2 и 3 (UCP-1, UCP-2 и UCP-3) [154]. UCP-1 является основным разобщающим белком бурой жировой ткани, обеспечивающем несократительный термогенез. UCP-3 экспрессируется преимущественно в скелетной мускулатуре и выполняет сходную функцию [155].

Кроме того, данные экспериментальных исследований свидетельствуют об усилении фрагментации митохондрий и нарастании оксидативного стресса при гипотиреозе без адекватной активации митофагии, что может ухудшать качество пула митохондрий [156].

Дополнительным вкладом служит снижение активности Na⁺/K⁺-АТФазы плазматической мембраны, обеспечивающей от 20 до 40% базального потребления кислорода клеткой в тканях с высокой метаболической активностью [152]. Это ведет к нарушению ионного транспорта и уменьшению соотношения АТФ/аденозиндифосфата (АДФ) в клетке, что нарушает возбудимость кардиомиоцитов и гладкомышечных клеток сосудов и тем самым патогенетически связывает энергетический дефицит тканей с сердечно-сосудистыми нарушениями, описанными в разделе 1.3. [56].

Снижение активности дыхательной цепи при гипотиреозе нарушает баланс между НАД⁺ и НАДН [15].

T3 активирует глицерол-3-фосфатный челночный механизм, который передает восстановительные коферменты, образующиеся в ходе гликолиза в цитоплазме, через внутреннюю митохондриальную мембрану в дыхательную цепь в форме восстановленного флавинадениндинуклеотида (ФАДН₂) и НАДН.

T3 активирует глицерол-3-фосфатный челночный механизм, который передает электроны от цитоплазматического НАДН в дыхательную цепь посредством восстановленной формы флавинадениндинуклеотида (ФАДН₂) с образованием НАД⁺. При гипотиреозе этот путь

подавляется. Одновременно, из-за недостатка ТЗ, снижается активность и количество комплекса I дыхательной цепи и замедляется работа цикла Кребса [157]. В результате митохондриальный НАДН, образующийся как в матриксе, так и поступающий по малат-аспартатному челноку, не успевает эффективно окисляться до НАД⁺ и накапливается в клетке [151].

В свою очередь НАД⁺ регулирует активность белков-сиртуинов 1 и 2 (SIRT1, SIRT3) – внутриклеточных ферментов, которые контролируют активность множества белков путем удаления ацетильных групп (деацетилирования) [158,159]. При дефиците НАД⁺ активность SIRT1 снижается, что нарушает активацию PGC-1 α , и транскрипционного фактора, участвующего в регуляции клеточного метаболизма и антиоксидантной защиты (FOXO1). В результате образование новых митохондрий угнетается еще сильнее, усугубляя энергетический дефицит [160].

При гипотиреозе снижается и внутриклеточный уровень окисленной формы флавинадениндинуклеотида (ФАД). Это обусловлено замедлением функционирования комплекса II дыхательной цепи, в котором ФАДН₂ окисляется до ФАД. Дополнительный вклад вносит подавление одного из основных путей восстановления ФАД, глицерол-3-фосфатного челночного механизма [56].

Дефицит тиреоидных гормонов приводит также к нарушению обмена жиров и углеводов, которые являются основными энергетическими субстратами.

Снижается активность двух ключевых ферментов обмена жиров: карнитинпальмитоилтрансферазы I (CPT1), которая обеспечивает транспорт жирных кислот в митохондрии с целью их окисления, и ацетил-КоА-карбоксилазы (ACC1). В результате угнетается β -окисление жирных кислот, а триглицериды накапливаются в тканях [66]. Эти процессы лежат в основе дислипидемии, описанной в разделе 1.2. В норме ТЗ одновременно стимулирует как синтез, так и расщепление жиров [57]. При дефиците гормона процессы расщепления подавляются сильнее, чем синтез, что может приводить к жировой инфильтрации органов [58].

Снижение экспрессии GLUT4 при гипотиреозе ограничивает инсулинстимулируемый захват глюкозы клетками периферических тканей [59].

В норме ТЗ стимулирует экспрессию фосфоенолпируваткарбоксикиназы (PEPCK) и поддерживает активность пируваткиназы, направляя обмен по пути аэробного гликолиза и обеспечивая адекватный уровень глюконеогенеза в печени. При дефиците ТЗ активность PEPCK снижается, что ведет к угнетению глюконеогенеза [57]. Сочетание сниженного периферического захвата глюкозы и нарушения ее эндогенного синтеза в печени создает предпосылки для развития метаболических нарушений [69].

Описанные нарушения энергетического обмена характерны для всех тканей с высоким уровнем экспрессии рецепторов тиреоидных гормонов. Кожа является одним из органов-мишеней действия ТЗ. TR α и TR β экспрессируются в кератиноцитах, фибробластах дермы и эндотелиоцитах микрососудов [43].

Увеличение интенсивности флуоресценции НАДН соответствует угнетению окислительного фосфорилирования. Было показано, что гипоксия приводит к внутриклеточному накоплению этого кофермента [161], а увеличение интенсивности флуоресценции ФАД является предиктором апоптоза в нейронах, астроцитах и фибробластах кожи [162]. Неинвазивная оценка флуоресценции НАДН и ФАД в коже представляется перспективным подходом к изучению нарушений энергетического обмена в тканях при первичном гипотиреозе и динамики этих нарушений на фоне заместительной гормональной терапии.

1.5. Методы неинвазивной оценки кожной микроциркуляции и энергетического обмена в тканях: лазерная доплеровская флоуметрия и флуоресцентная спектроскопия

Для оценки состояния микроциркуляции и метаболизма в тканях в клинических исследованиях применяется ряд оптических методов [17,163,164].

К числу наиболее доступных и широко применяемых методов относятся ЛДФ, позволяющая неинвазивно оценивать кожную перфузию, и ФС, позволяющая регистрировать аутофлуоресцентный сигнал тканей, обусловленный эндогенными флуорофорами (НАДН, ФАД, коллаген, эластин, рибофлавин, конечные продукты гликирования). Оба метода обеспечивают непрерывную регистрацию физиологических параметров в режиме реального времени и не требуют введения экзогенных контрастных веществ [165].

Принцип работы ЛДФ основан на эффекте Доплера. Зондирующее лазерное излучение с длиной волны около 1064 нм по оптическому волокну подводится к поверхности кожи, проникает в ткани на глубину 1–1,5 мм, достигая уровня расположения капилляров, артериол и венул дермы, и рассеивается на движущихся эритроцитах. Длина волны рассеянного света изменяется пропорционально скорости движения эритроцитов (доплеровский сдвиг частоты). Фотодетектор регистрирует спектр частотных сдвигов, из которого вычисляется показатель микроциркуляции в перфузионных единицах (пф.ед.). Показатель микроциркуляции отражает произведение средней скорости эритроцитов на их концентрацию в зондируемом объеме ткани [18,166] (Рисунок 1).

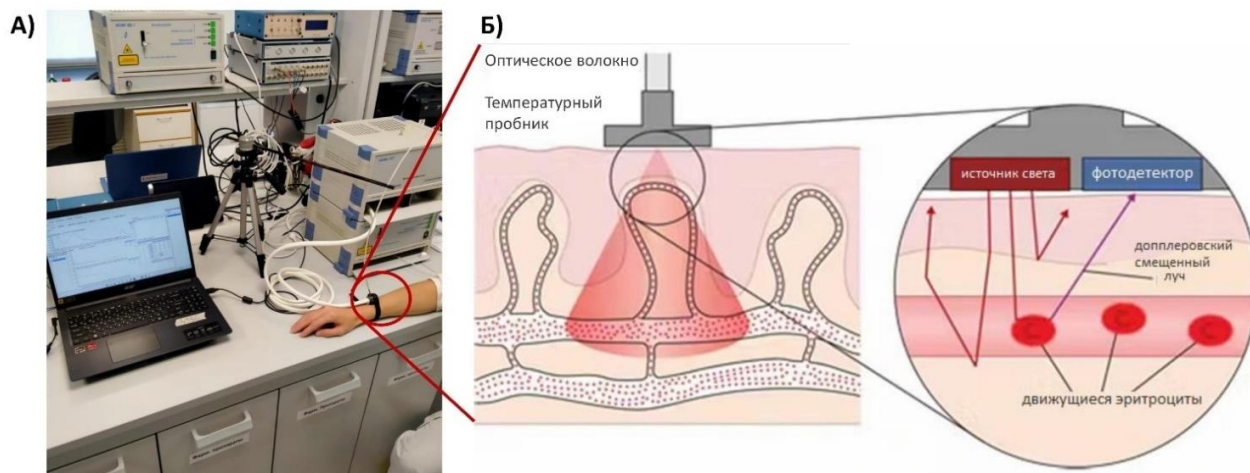


Рисунок 1 – Принцип работы лазерной доплеровской флоуметрии: А) – расположение температурного пробника и оптического зонда прибора «ЛАЗМА СТ» на тыльной поверхности предплечья участника исследования (фотография автора); Б) – схема, иллюстрирующая принцип измерения кожной микроциркуляции методом лазерной доплеровской флоуметрии, адаптировано по источнику [167]

Важной особенностью сигнала ЛДФ является то, что он отражает сложные физиологические колебания микрососудистого кровотока (флоумоции), обусловленные его многофакторной регуляцией [168]. Спектральный анализ и, в частности, вейвлет-преобразование позволяет измерить амплитуды флоумоций в пяти частотных диапазонах, каждый из которых, как было показано в ряде исследований, соответствует определенному механизму регуляции микроциркуляции: сердечному (пульсовые колебания с частотой 0,6–2 Гц), дыхательному (0,145–0,6 Гц), миогенному (0,052–0,145 Гц), нейрогенному (0,021–0,052 Гц) и эндотелиальному (0,005–0,021 Гц) [169,170].

Эндотелиальный диапазон подразделяется на NO-зависимую (0,0095–0,021 Гц) и NO-независимую (0,005–0,0095 Гц) составляющие [169]. Такой амплитудно-частотный анализ позволяет оценить вклад отдельных физиологических механизмов в общую регуляцию сосудистого тонуса, что существенно повышает диагностическую ценность метода при разных патологиях (артериальной гипертензии, сахарном диабете и др.) [171–173].

В клинических исследованиях ЛДФ применяется в сочетании с функциональными пробами, позволяющими оценить различные механизмы регуляции микрососудистого тонуса, выявить изменения, которые не проявляются в состоянии функционального покоя, а также повысить воспроизводимость метода [174].

Проба с постокклюзионной реактивной гиперемией основана на окклюзии плечевой артерии манжетой в течение 3 минут с последующей регистрацией реактивной гиперемии. Постокклюзионная реактивная гиперемия – это кратковременное резкое увеличение перфузии после снятия манжеты [174,175,176].

Гиперемия обусловлена накоплением вазодилатирующих метаболитов (аденозин, CO_2 , H^+ , K^+), снижением миогенного тонуса и высвобождением NO в результате раздражения механорецепторов эндотелия в ответ на давление движущейся крови на поверхность сосудистой стенки (сдвиговое напряжение). При оценке реакции микрососудов на окклюзию анализируют пик гиперемии, время его достижения и площадь под кривой реактивной гиперемии [176]. Пик гиперемии отражает общую способность микрососудов к максимальной дилатации, включая NO-зависимый эндотелиальный, миогенный и метаболический компоненты. Нарушение способности эндотелия синтезировать NO в ответ на увеличение сдвигового напряжения свидетельствует о нарушении функции эндотелия [149].

Проба с локальным нагреванием кожи (от 33 до 42–44 °C) вызывает вазодилатацию микрососудов, которая состоит из двух фаз. Ранняя фаза (первые 1–5 мин) обусловлена активацией термочувствительных рецепторов ванилоидного типа 1 (TRPV1) сенсорных пептидергических нервных окончаний и высвобождением субстанции P и кальцитонин-ген-родственного пептида. Ранняя фаза тепловой гиперемии представляет собой нейрогенно обусловленную вазодилатацию. Фаза плато (20–30 мин) определяется синтезом NO, катализируемым eNOS и отражает эндотелийзависимый компонент регуляции микрососудистого тонуса [177].

Реакция кожного кровотока на локальное охлаждение (10–15 °C) характеризуется первоначальным снижением перфузии, за которым может следовать преходящая вазодилатация и вторичная вазоконстрикция. Вазоконстрикция опосредуется главным образом активацией симпатических адренергических волокон и повышением чувствительности постсинаптических $\alpha_2\text{C}$ -адренорецепторов к норадреналину [177].

Применение фармакологических функциональных проб с ацетилхолином и нитропруссидом натрия позволяет изолированно оценить эндотелийзависимую и эндотелийнезависимую вазодилатацию [133,178,179]. Ацетилхолин вводится внутрисосудисто или катодным ионофорезом, связываясь с мускариновыми рецепторами 3 подтипа (M3-рецепторами) эндотелия, вызывает эндотелийзависимую вазодилатацию, опосредованную синтезом NO, простаглицина и эндотелиального гиперполяризующего фактора (EDHF). Вазодилатация, индуцированная ацетилхолином, является эндотелий-зависимой. Снижение ее выраженности свидетельствует о нарушении функционального состояния эндотелия и рассматривается как маркер эндотелиальной дисфункции [178]. Нитропруссид натрия вводится анодным ионофорезом и, являясь донором NO, высвобождает его непосредственно в гладкомышечные клетки сосудов, минуя эндотелий. Активируя растворимую гуанилатциклазу гладкой мускулатуры, NO вызывает рост циклического гуанозинмонофосфата (цГМФ) и расслабление стенки сосудов. Реакция на нитропруссид натрия отражает способность

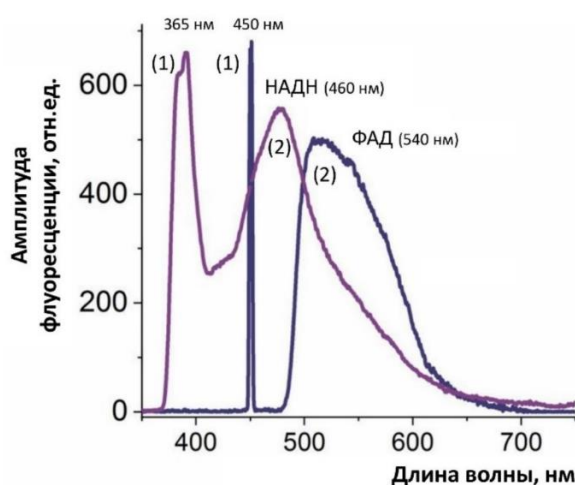
гладкомышечных клеток реагировать на NO независимо от состояния эндотелия [179]. Сравнение реакций на ацетилхолин и нитропруссид натрия позволяет разделить эндотелиальный и гладкомышечный компоненты дисфункции сосудов [166].

ФС позволяет регистрировать естественную флуоресценцию под воздействием лазерного излучения (т.н. аутофлуоресценцию) эндогенных флуорофоров биологических тканей без применения экзогенных красителей [180,181].

К эндогенным флуорофорам, которые способны к аутофлуоресценции относятся коферменты НАДН и ФАД, которые являются участниками окислительно-восстановительных реакций клеточного дыхания [182].

ФС для оценки метаболизма в тканях основана на измерении интенсивности аутофлуоресценции НАДН и ФАД, возникающей под воздействием лазерного излучения в ультрафиолетовом и синем спектрах соответственно. Спектр возбуждения НАДН лежит в диапазоне 300-400 нм, спектр флуоресценции – в диапазоне 400-600 нм с максимумом на длине волны ~ 470 нм, у ФАД спектр возбуждения находится в диапазоне 350-500 нм, спектр флуоресценции – в диапазоне 500-600 нм с максимумом на длине волны ~ 525 нм [19].

Для стандартизации измерений и уменьшения влияния индивидуальных различий оптических свойств кожи амплитуды флуоресценции на длинах волн 460 нм, соответствующей НАДН, и 515 нм, соответствующей ФАД, нормируются на интенсивность обратно рассеянного излучения возбуждения на длинах волн 365 и 450 нм соответственно. Нормированные амплитуды флуоресценции НАДН и ФАД ($AF_{НАДН}$ и $AF_{ФАД}$) являются безразмерными величинами [27] (Рисунок 2).



Примечание: 1 – пики обратного отраженного возбуждающего излучения ультрафиолетового (365 нм) и синего цвета (450 нм), 2 – пики флуоресценции коферментов НАДН (460 нм) и ФАД (540 нм). Нормированные амплитуды флуоресценции НАДН ($AF_{НАДН}$) и ФАД ($AF_{ФАД}$) рассчитываются как соотношение амплитуды пика 2 к пику 1 для каждого кофермента

Рисунок 2 – Характерные спектры флуоресценции в коже предплечья – при длине волны возбуждающего света 365 и 450 нм [24]

Количественная оценка интенсивности флуоресценции НАДН и ФАД косвенно отражает состояние процессов окислительного фосфорилирования, гликолиза и цикла трикарбоновых кислот и позволяет оценивать метаболическую активность тканей, что обуславливает диагностическую ценность данного метода при различных патологических состояниях [19,22].

ФС применяется для неинвазивной оценки метаболизма тканей в онкологии [183], трансплантологии [184], хирургии [185] и дерматологии [186]. Параметры флуоресценции НАДН и ФАД, измеряемые методом ФС в коже *in vivo* оценивают при таких социально значимых системных заболеваниях, как ишемическая болезнь сердца [187], артериальная гипертензия [188] и сахарный диабет [173].

Методы ЛДФ и ФС применяются в исследованиях нарушений микроциркуляции и энергетического состояния тканей при эндокринных заболеваниях [163]. Наиболее изученной моделью является сахарный диабет [173,189].

Сведения о состоянии микроциркуляции в коже при гипотиреозе, полученные с применением спектрального анализа сигнала ЛДФ и функциональных проб, в доступной литературе немногочисленны [28,30,190]. Публикации, посвященные оценке флуоресценции НАДН в коже при данной патологии, представлены единичными работами [191,192,193].

Совместная регистрация параметров микроциркуляции и энергетического обмена в одном и том же участке ткани методами ЛДФ и ФС предоставляет возможность комплексной оценки нарушений кровообращения и метаболизма, характерных для первичного гипотиреоза [21,24].

Методы ЛДФ и ФС имеют ряд ограничений, которые следует учитывать при их использовании в клинической функциональной диагностике.

Регистрируемый методом ЛДФ показатель микроциркуляции пропорционален перфузии кожи, однако измеряется в условных пф.ед., не позволяя оценить кожный кровоток в абсолютных величинах (например, мл/мин/100 г ткани) [194].

Применение ФС кожи сопряжено с другими методическими ограничениями. Биологическая ткань, в частности кожа, является многокомпонентной средой и выделить вклад отдельных флуорофоров (НАДН, ФАД, кератин, эластин, коллаген, меланин, порфирин и др.) в суммарный сигнал аутофлуоресценции в ряде случаев невозможно [22,23].

Для преодоления этого ограничения разрабатываются алгоритмы обработки данных, позволяющие оценить вклад отдельных компонентов в общий сигнал флуоресценции [21,195].

Кроме того, оба метода подвержены влиянию факторов, обуславливающих вариабельность регистрируемых сигналов. При ЛДФ значения показателя микроциркуляции могут существенно различаться при измерении разными приборами на одном участке кожи в

зависимости от длины волны зондирующего излучения: инфракрасный свет проникает глубже в ткань (до 1,5 мм), чем красный или зеленый [196].

При ФС особенности окружающей среды (температура воздуха, интенсивность освещения) и биологического объекта (цвет кожи, топологическая неоднородность микроциркуляции, толщина подкожно-жировой клетчатки, выраженность волосяного покрова), сопутствующие метаболические нарушения могут обуславливать большую вариабельность регистрируемого флуоресцентного сигнала [21,197,198].

Показатели микроциркуляции и ФС могут существенно различаться в разных анатомических областях и даже в смежных участках кожи, что обусловлено пространственной гетерогенностью перфузии [199,200]. Эндогенные и экзогенные факторы (стресс, температура окружающей среды и др.) могут существенно влиять на кожную перфузию и метаболизм. Наиболее выражена эта зависимость в акральных отделах тела, характеризующихся большим количеством артериоловеноулярных анастомозов, в частности области пальцев, ладоней и ушных раковин [166]. Выраженность индивидуальной вариабельности физиологических показателей в значительной мере определяет воспроизводимость измерений и диагностические возможности методов в целом.

Кроме того, отсутствие стандартизированных протоколов подготовки пациента (температура помещения, положение тела, исключение физической нагрузки, анатомическая область измерения), единых алгоритмов коррекции фонового сигнала и общепринятых референсных значений для различных демографических групп ограничивает сопоставимость данных между исследовательскими центрами [21,22].

Воспроизводимость результатов ЛДФ изучена значительно полнее, чем ФС и определяется в том числе типом используемых функциональных проб [201,202].

Проба с локальным нагреванием демонстрирует хорошую воспроизводимость результатов ЛДФ на подушечках пальцев кисти, тогда как на вентральной поверхности предплечья наблюдается бóльшая междневная вариабельность [174]. Воспроизводимость результатов дыхательной и окклюзионной проб выше в коже с артериоло-веноулярными анастомозами (подушечки пальцев), чем в коже без артериоло-венозных анастомозов (тыльная поверхность предплечья) [166].

Для ФС имеются лишь единичные работы, посвященные оценке воспроизводимости метода, что ограничивает возможности его клинической валидации [24,197,203].

Особый интерес температурные пробы представляют применительно к ФС [24]. Охлаждение замедляет метаболические процессы и приводит к снижению как потребления, так и продукции НАДН, однако при краткосрочной гипотермии утилизация НАДН в дыхательной цепи митохондрий снижается в большей мере, что сопровождается его накоплением [27,204].

Нагревание, напротив, ускоряет метаболизм и способствует утилизации НАДН, снижая его внутриклеточную концентрацию. Кроме того, локальные температурные пробы (охлаждение и нагревание) позволяют оценивать изменение флуоресценции коферментов НАДН и ФАД в ходе функциональной пробы (Δ НАДН, Δ ФАД). Такой подход может нивелировать вклад не изменяющихся при температурном воздействии других флуорофоров кожи (коллаген, эластин) и позволяет выявлять изменения метаболизма, не проявляющиеся в состоянии функционального покоя [205].

Таким образом, сочетание ФС с температурными пробами представляет перспективный подход к оценке энергетического обмена в коже, а количественная оценка воспроизводимости параметров флуоресценции НАДН и ФАД является необходимым условием валидации этого подхода для применения в задачах клинической диагностики [197,203].

Оценка пространственной и временной вариабельности физиологических параметров служит основой для определения диагностических возможностей методов ЛДФ и ФС и расчета необходимого размера выборки в биомедицинских исследованиях [24,202].

1.6. Заместительная гормональная терапия первичного гипотиреоза

Основным методом лечения первичного гипотиреоза является заместительная терапия LT4. [3,4,206].

В периферических тканях LT4 конвертируется в биологически активный T3 путем отщепления атома йода из 5'-положения внешнего фенольного кольца молекулы. Эта реакция катализируется преимущественно дейодиназой 2-го типа (DIO2) [207].

Биодоступность пероральной формы LT4 составляет 60-80% и варьирует в зависимости от ряда факторов. Всасывание LT4 происходит преимущественно в тонкой кишке. Максимальная концентрация в плазме достигает приблизительно через 3 часа после приема препарата. Период полувыведения LT4 составляет около 7,5 суток, что обуславливает возможность его приема один раз в сутки [208].

Биодоступность LT4 снижается при одновременном приеме пищи, препаратов кальция, железа, антацидов, ингибиторов протонной помпы, а также при синдроме мальабсорбции, целиакии, атрофическом гастрите и после бариатрических операций. В связи с этим рекомендуется прием LT4 натощак за 30–60 минут до завтрака или не менее чем через 4 часа после приема перечисленных препаратов [209].

Полная расчетная заместительная доза LT4 у взрослых пациентов с явным гипотиреозом без сопутствующей сердечно-сосудистой патологии и с сохраненной щитовидной железой составляет 1,6–1,8 мкг/кг/сут [3,4]. У пациентов после радикального лечения (тиреоидэктомия

и/или РЙТ), расчетная доза выше и составляет 1,8–2,0 мкг/кг/сут [206]. В связи с риском развития или усугубления нарушений сердечной деятельности у пожилых пациентов (старше 60–65 лет) и у лиц с установленной сердечно-сосудистой патологией начальная доза LT4 составляет 12,5–25 мкг/сут с последующей постепенной титрацией [210].

Целью заместительной терапии гипотиреоза является нормализация уровня ТТГ в пределах референсного интервала лаборатории (как правило, 0,4–4,0 мМЕ/л). Однако целевые значения гормона могут варьировать в зависимости от клинической ситуации [3,206]. Уровень ТТГ физиологически повышается с возрастом, начиная приблизительно с 60–65 лет [211]. У пациентов старше 70 лет рекомендовано использовать расширенный (менее строгий) референсный интервал ТТГ и ориентироваться на его верхний квартиль, избегая избыточного лечения, сопряженного с риском нарушений ритма сердца, сердечной недостаточности и снижения плотности костной ткани [206].

При отсутствии триместр-специфичных референсных значений ТТГ у беременных целевым уровнем в I триместре является менее 2,5 мМЕ/л, во II–III триместрах — менее 3,0 мМЕ/л. При наступлении беременности на фоне приема LT4 дозу увеличивают на 25–30% с последующей титрацией по уровню ТТГ. Тактика назначения LT4 при впервые выявленном повышении уровня ТТГ во время беременности определяется с учетом наличия АТ-ТПО и степени отклонения ТТГ от целевых значений [212].

Целевой уровень ТТГ у пациентов, получающих LT4 после лечения высокодифференцированного рака щитовидной железы, определяется индивидуально в зависимости от стратификации риска рецидива и динамики ответа на терапию. При высоком риске рецидива рекомендуется супрессивная терапия с поддержанием ТТГ на уровне менее 0,1 мМЕ/л, при промежуточном риске — частичная супрессия с целевым уровнем ТТГ 0,1–0,5 мМЕ/л, при низком риске и подтвержденной ремиссии допустимо поддержание уровня ТТГ в нижнем квартиле референсного интервала (0,5–2,0 мМЕ/л) [213].

Вопрос о необходимости лечения субклинического гипотиреоза остается предметом дискуссий. У 30–40% пациентов субклинический гипотиреоз регрессирует самостоятельно без лечения в течение нескольких лет, преимущественно при исходном уровне ТТГ ниже 10 мМЕ/л и отрицательных АТ-ТПО [39]. Связь субклинического гипотиреоза с неблагоприятными сердечно-сосудистыми событиями, снижением когнитивных функций и качества жизни была показана только при уровне ТТГ >10 мМЕ/л [214,215]. При умеренном повышении уровня ТТГ (4,0–10,0 мМЕ/л) связь менее определенная и зависит от возраста и сопутствующих заболеваний [216]. Кроме того, данные о том, что лечение LT4 при субклиническом гипотиреозе приводит к регрессу симптомов, улучшению качества жизни или снижению сердечно-сосудистого риска, остаются противоречивыми [217].

Назначение LT4 при субклиническом гипотиреозе рекомендовано при уровне ТТГ >10 мМЕ/л [3,39]. При ТТГ в диапазоне 4,0–10,0 мМЕ/л решение о лечении принимается индивидуально с учетом совокупности факторов: наличия симптомов гипотиреоза, положительных АТ-ТПО (как маркера прогрессирования заболевания до явной формы), сердечно-сосудистой патологии, возраста, беременности или ее планирования. При отсутствии перечисленных факторов, в частности, у пациентов с умеренным повышением уровня ТТГ (<10 мМЕ/л) и отрицательными АТ-ТПО, лечение может не назначаться. Рекомендовано повторное определение уровня ТТГ через 2–3 месяца для подтверждения диагноза, в последующем ежегодно у пациентов, получающих терапию LT4 [218].

Монотерапия LT4 является стандартным подходом к лечению первичного гипотиреоза, позволяющим нормализовать уровень ТТГ у подавляющего большинства пациентов [3,206]. Однако у 10–20% из них, несмотря на достижение медикаментозного эутиреоза, сохраняются жалобы на хроническую усталость, увеличение массы тела, когнитивные нарушения, снижение качества жизни и симптомы депрессии [219,220]. Кроме того, ряд исследований свидетельствуют о неполной нормализации липидного профиля на фоне терапии LT4, несмотря на достижение референсных значений ТТГ. Уровни ХС, ЛПНП и триглицеридов снижаются, но не достигают показателей здорового контроля или референсного интервала [9,68,221].

На фоне супрессивной терапии LT4 после тиреоидэктомии показано восстановление скорости основного обмена [153], однако несмотря на достижение референсных значений ТТГ могут сохраняться нарушения постпрандиального термогенеза [8]. При явном гипотиреозе достижение медикаментозного эутиреоза на фоне лечения LT4 сопровождается повышением уровня гемоглобина [76,77]. В отдельных случаях тяжелого декомпенсированного гипотиреоза терапия LT4 может сопровождаться восстановлением показателей всех клеточных линий при панцитопении [76]. В то же время при субклиническом гипотиреозе, особенно у лиц пожилого возраста, назначение LT4 не приводило к статистически значимому повышению уровня гемоглобина [222].

Одним из возможных механизмов отсутствия или неполного клинического ответа на заместительную терапию LT4 при гипотиреозе рассматривается относительный дефицит Т3 в тканях [223]. У пациентов, получающих монотерапию LT4 после тотальной тиреоидэктомии, уровень Т3 может быть ниже, чем у лиц с сохраненной тканью щитовидной железы. Это может быть связано с отсутствием секреции Т3 непосредственно щитовидной железой, которая в физиологических условиях обеспечивает около 20% циркулирующего Т3, а также недостаточной возможностью ее адекватной компенсации за счет периферической конверсии Т4 [224].

При гипотиреозе вследствие ХАИТ аналогичный механизм наблюдается при выраженном фиброзно-инфильтративном поражении ткани щитовидной железы [47].

Важную роль в межиндивидуальную вариабельность биохимического и клинического ответа на монотерапию LT4 могут играть генетические факторы. Полиморфизм Thr92Ala (rs225014) гена DIO2, обуславливающий замену треонина на аланин в 92-й позиции белка DIO2, в гомозиготном варианте встречается приблизительно у 12–16% представителей европейских популяций. Данный полиморфизм ассоциирован со снижением активности фермента DIO2, конвертирующего T4 в активный T3 преимущественно в тканях головного мозга, что может приводить к локальному дефициту T3 при уровне ТТГ в пределах референсного интервала и объяснять жалобы на снижение когнитивных функций и ухудшение психологического состояния у ряда пациентов [225]. Однако клиническое значение данного полиморфизма остается противоречивым. Так, в исследовании лиц пожилого возраста с медикаментозным эутиреозом не подтверждена его ассоциация с когнитивными нарушениями [226]. Кроме того, в крупном популяционном исследовании UK Biobank не выявлено связи полиморфизмов гена DIO2 (rs225014, rs225015, rs12885300) и гена монокарбоксилатного транспортера 10 (rs17606253) с показателями психологического благополучия и когнитивных функций у пациентов, получавших монотерапию LT4 [227].

Приведенные патофизиологические особенности обосновывают научный интерес к комбинированной заместительной терапии LT4+LT3 [25,228,229].

Биодоступность LT3 при пероральном приеме составляет около 95%, что значительно выше, чем у LT4. Период полувыведения LT3 составляет 18–24 часа, что при однократном суточном приеме приводит к пиковым концентрациям гормона в сыворотке через 2–4 часа после приема препарата с последующим быстрым снижением [230].

Описанные фармакокинетические свойства LT3 сопряжены с риском транзиторного превышения физиологических концентраций T3 в тканях, что обуславливает опасения в отношении нежелательных эффектов прежде всего со стороны сердечно-сосудистой системы (нарушения сердечного ритма), а также костной ткани (снижение минеральной плотности) [231]. Уменьшить выраженность пиковых колебаний концентрации T3 позволяют применение препаратов LT3 с замедленным высвобождением или прием два раза в сутки [230].

Большинство рандомизированных клинических испытаний и метаанализов не выявили преимуществ комбинированной терапии LT4+LT3 перед монотерапией LT4 по влиянию на качество жизни, выраженность симптомов гипотиреоза, когнитивные функции, состояние сердечно-сосудистой системы и липидный профиль [33,112,232].

Вместе с тем, частота нежелательных явлений со стороны сердечно-сосудистой системы при комбинированной терапии LT4+LT3 сопоставима с аналогичным показателем при монотерапии LT4 [34,112].

В связи с малым количеством крупных рандомизированных клинических испытаний, посвященных оценке соотношения пользы и риска комбинированной терапии гипотиреоза, данный вариант заместительной терапии назначается без установленных показаний (off-label) [25]. Добавление LT3 к стандартной терапии LT4 может обсуждаться у пациентов с персистирующими симптомами при достигнутом целевом уровне ТТГ после исключения других причин сохраняющихся жалоб, под строгим контролем потенциальных нежелательных явлений [25,26]. На сегодняшний день сохраняется высокая потребность в проведении качественных исследований, направленных на выявление объективных параметров, отражающих действие гормонов щитовидной железы на ткани, а также на разработку персонализированного подхода к лечению и диагностике гипотиреоза с учетом фармакогенетических и физиологических характеристик пациента [10,25].

Несмотря на имеющиеся данные по эффективности и безопасности моно- и комбинированной терапии гипотиреоза, ряд патофизиологических вопросов остается недостаточно изученным [34,206].

В доступной литературе отсутствуют данные о влиянии различных вариантов заместительной терапии на параметры кожной микроциркуляции, флуоресценцию НАДН и ФАД, гематологические показатели (включая RDW) и уровень ИЛ-6

1.7. Заключение

Гипотиреоз – это одно из наиболее часто встречающихся заболеваний эндокринной системы, оказывающее разностороннее влияние на функцию органов и тканей [3,35,36].

Дефицит тиреоидных гормонов связан с нарушениями энергетического обмена, включая угнетение биогенеза митохондрий, снижение активности комплексов дыхательной цепи и подавление синтеза АТФ [14,56].

Патологические изменения со стороны сердечно-сосудистой системы обусловлены дисфункцией эндотелия, повышением жесткости артериальной стенки, гематологическими изменениями и атерогенной дислипидемией [63,67,79].

Однако ряд патофизиологических характеристик гипотиреоза остается недостаточно изученным [10]. В частности, существует ограниченное количество сведений о состоянии кожной микроциркуляции при гипотиреозе, включая нейрогенные, миогенные и эндотелиальные механизмы ее регуляции, оцениваемые методом ЛДФ [28–30]. Отсутствуют данные об

энергетическом обмене тканей, оцениваемом по флуоресценции коферментов НАДН и ФАД *in vivo*, при различных формах и степенях тяжести первичного гипотиреоза.

Стандартом заместительной терапии гипотиреоза является монотерапия LT4, обеспечивающая нормализацию уровня ТТГ у большинства пациентов [3,206]. Однако в ряде случаев, несмотря на достижение медикаментозного эутиреоза, сохраняются симптомы заболевания, нарушения липидного профиля, снижение качества жизни и ухудшение когнитивных функций [5,9].

В связи с этим сохраняется научный и практический интерес к комбинированной (LT4+LT3) заместительной терапии гипотиреоза [25,229]. Однако крупные рандомизированные исследования и мета-анализы не показали преимуществ комбинированной терапии LT4+LT3 перед монотерапией LT4 в общей популяции пациентов с гипотиреозом [33,117].

Вместе с тем, данные о влиянии различных вариантов заместительной терапии гипотиреоза на параметры кожной микроциркуляции, флуоресценцию НАДН, гематологические показатели, включая RDW, и уровень ИЛ-6 в доступной литературе не представлены.

Данное диссертационное исследование направлено на восполнение указанных пробелов и представляет сравнительный анализ перечисленных параметров у пациентов с явным и субклиническим гипотиреозом в сопоставлении со здоровыми добровольцами, а также у пациентов с компенсированным гипотиреозом, получающих монотерапию LT4 либо комбинированную терапию LT4+LT3.

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

2.1. Общая характеристика диссертационного исследования

Диссертационное исследование выполнено на базе Клиники эндокринологии Университетской клинической больницы № 2 ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И. М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) в период с февраля 2023 г. по ноябрь 2025 г. В исследование включено 229 участников. Проведение исследования соответствовало этическим принципам Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации в редакции, действовавшей на момент утверждения протокола. Протокол исследования, а также форма письменного добровольного информированного согласия были одобрены локальным этическим комитетом ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И. М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), протокол № 02-23 от 26.01.2023 г. До включения в исследование все участники подписали письменное добровольное информированное согласие.

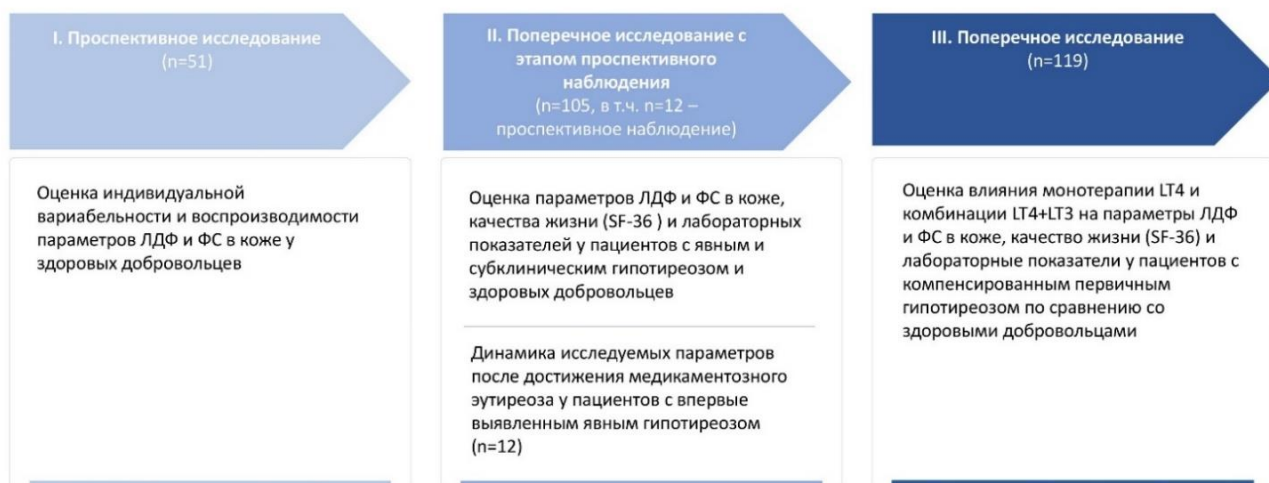
Диссертационная работа состоит из трех последовательных исследований (этапов), дизайн которых был определен в соответствии с целью и задачами работы.

В первом исследовании оценивали индивидуальную вариабельность и воспроизводимость параметров ЛДФ и ФС в коже у здоровых добровольцев. Основной задачей этого этапа было определить наиболее стабильные при повторных измерениях параметры, выбрать область регистрации на предплечье и уточнить условия проведения температурных функциональных проб для последующего применения у пациентов с гипотиреозом.

Во втором исследовании изучали параметры микроциркуляции и флуоресценции НАДН в коже методами ЛДФ и ФС, соответственно, и ряд лабораторных параметров у пациентов с явным и субклиническим гипотиреозом в сравнении со здоровыми добровольцами. Отдельно оценивали, изменяются ли исследуемые показатели микроциркуляции и флуоресценции НАДН после достижения медикаментозного эутиреоза на фоне лечения LT4 у пациентов с впервые выявленным явным гипотиреозом.

В третьем исследовании оценивали влияние разных вариантов заместительной терапии – монотерапии LT4 или комбинированной терапии LT4+LT3 на параметры ЛДФ и ФС в коже и ряд лабораторных параметров, у пациентов с компенсированным первичным гипотиреозом по сравнению с контрольной группой здоровых добровольцев.

Общая схема диссертационного исследования приведена на рисунке 3.



Примечание: ЛДФ – лазерная доплеровская флоуметрия; ФС – флуоресцентная спектроскопия; SF-36 – Short Form-36 Health Survey (опросник качества жизни, связанного со здоровьем, из 36 пунктов)

Рисунок 3 – Общая схема диссертационного исследования

2.2. Оценка индивидуальной вариабельности и воспроизводимости параметров лазерной доплеровской флоуметрии и флуоресцентной спектроскопии в коже у здоровых добровольцев

Дизайн исследования. Проспективное клинико-экспериментальное исследование, направленное на оценку индивидуальной изменчивости (вариабельности) и воспроизводимости параметров ЛДФ и ФС в коже у здоровых добровольцев. Дополнительной задачей данного этапа являлось усовершенствование протокола функциональной диагностики микроциркуляции и энергетического обмена в коже с использованием методов ЛДФ и ФС для последующего применения у пациентов с гипотиреозом.

Исследование предусматривало два дня измерений параметров ЛДФ и ФС в коже с интервалом 3–7 дней. В первый и второй дни каждому участнику последовательно регистрировали параметры ЛДФ и ФС на тыльной и вентральной поверхностях доминантного предплечья в состоянии функционального покоя и при проведении температурных функциональных проб (Рисунок 4).

Формирование выборки проводилось методом последовательного включения условно здоровых добровольцев, соответствующих критериям включения и не имевших критериев исключения.

Критерии включения:

- Мужчины и женщины;
- Возраст 18 лет и старше;
- Индекс массы тела (ИМТ) 18–34,9 кг/м².

Критерии исключения:

- Сердечно-сосудистые заболевания (аритмии, ишемическая болезнь сердца, пороки клапанов, сердечная недостаточность, заболевания периферических артерий), а также острые сердечно-сосудистые события (инсульт или острый коронарный синдром) в течение 1 месяца до включения;
- Предиабет или сахарный диабет любого генеза, а также другие эндокринные заболевания (патология гипофиза, надпочечников, щитовидной и околощитовидных желез);
- Заболевания или повреждения кожи в области измерения (склеродермия, травмы и рубцовые изменения, системная красная волчанка);
- Хроническая болезнь почек (скорость клубочковой фильтрации (СКФ) <60 мл/мин/1,73 м²);
- Печеночная недостаточность;
- Онкологические заболевания;
- Гемоглобин <100 г/л;
- Лихорадка и/или симптомы острой респираторной инфекции на момент включения;
- Интенсивная физическая нагрузка в день исследования;
- Прием алкоголя, вазоактивных препаратов или проведение химиотерапии;
- Беременность или лактация.

Клиническое обследование. В день обследования перед регистрацией параметров ЛДФ и ФС кожи у всех участников оценивали антропометрические и физиологические параметры. Измеряли массу тела, рост, систолическое и диастолическое АД, частоту сердечных сокращений (ЧСС), сатурацию артериальной крови кислородом (SpO₂) и температуру тела в подмышечной впадине. АД измеряли электронным тонометром «OMRON M2 Classic» (OMRON HEALTHCARE Co., Ltd., Япония), ЧСС, SpO₂ – пульсоксиметром «ChoiceM Med Fingertip Pulse Oximeter» (Beijing Choice Electronic Technology Co., Ltd., Китай), температуру тела – электронным термометром «OMRON Eco Temp Basic» (OMRON HEALTHCARE Co., Ltd., Япония).

ИМТ рассчитывали, как отношение массы тела, выраженной в килограммах, к квадрату роста, выраженного в метрах, результат выражали в кг/м².

Оценка параметров ЛДФ и ФС. Измерения проводили в первой половине дня (09:00–12:00) в термонеutralных условиях (24–26 °C), в положении сидя после 15-минутной акклиматизации (Рисунок 5).

В диссертационном исследовании применялся диагностический комплекс «ЛАЗМА СТ» (НПП «ЛАЗМА», Россия), включающий анализатор «ЛАЗМА-Д» и блок «ЛАЗМА-ТЕСТ» (программное обеспечение версии 3.2.0.475.)

Анализатор «ЛАЗМА-Д» имеет общий многоволоконный оптический зонд диаметром 3 мм, который содержит каналы для одновременной регистрации сигналов ЛДФ и ФС из одного

объема ткани. Канал ЛДФ использует зондирующее излучение с длиной волны 1064 нм. Глубина зондирования составляет около 1–1,5 мм, что соответствует расположению капилляров, артериол и венул дермы. Методом ЛДФ регистрировали показатель микроциркуляции, который отражает перфузию кожи и выражается в относительных пф.ед. После завершения регистрации ЛДФ-граммы в программе автоматически рассчитывалось среднее значение показателя микроциркуляции за период измерения (М, пф.ед.) [166]. Каналы ФС предназначены для возбуждения и регистрации флуоресценции НАДН на длинах волн около 365 и 460 нм соответственно, а также ФАД – на длинах волн около 450 и 530 нм соответственно. Глубина зондирования в каналах ФС составляет около 0,5–1 мм, что соответствует эпидермису и поверхностным слоям дермы [198]. Нормированные амплитуды флуоресценции НАДН ($AF_{НАДН}$) и ФАД ($AF_{ФАД}$) рассчитывали как отношение абсолютной амплитуды флуоресценции этих коферментов к интенсивности обратно отраженного излучения на длине волны возбуждения 365 и 450 нм соответственно. Показатели $AF_{НАДН}$, $AF_{ФАД}$ являются безразмерными величинами, отражающими относительную интенсивность флуоресцентного сигнала, ассоциированного с НАДН и ФАД. Одновременная регистрация параметров микроциркуляции и энергетического обмена в тканях в одной зоне является методологическим преимуществом данного подхода.

Блок «ЛАЗМА-ТЕСТ» имеет термоэлектрический элемент (температурный пробник), который обеспечивает контролируемое локальное нагревание и охлаждение кожи с точностью поддержания температуры $\pm 0,1$ – $0,5$ °С. Это позволяет проводить стандартизированные функциональные температурные пробы при непрерывной одновременной регистрации параметров ЛДФ и ФС [165].

Для проведения температурных функциональных проб термоэлемент блока «ЛАЗМА-ТЕСТ» и многоволоконный оптический зонд анализатора «ЛАЗМА-Д», фиксировали на тыльной или вентральной поверхности дистальной трети доминантного предплечья (Рисунок 4).



Рисунок 4 – Схема расположения многоволоконного оптического зонда и температурного пробника прибора «ЛАЗМА СТ» на предплечье участника исследования [24]

В первый и второй дни исследования параметры ЛДФ и ФС последовательно оценивали на тыльной и вентральной поверхностях доминантного предплечья в состоянии функционального покоя в течение 4 мин ($AF_{НАДН}$, $AF_{ФАД}$ и M), при локальном охлаждении кожи до 10 °С в течение 1 мин ($AF_{НАДН10^{\circ}C}$, $AF_{ФАД10^{\circ}C}$ и $M_{10^{\circ}C}$) и при локальном нагревании до 35 °С в течение 4 мин ($AF_{НАДН35^{\circ}C}$, $AF_{ФАД35^{\circ}C}$ и $M_{35^{\circ}C}$) (Рисунок 5).



Примечание: ЛДФ – лазерная доплеровская флоуметрия; ФС – флуоресцентная спектроскопия; 10 °С – локальное охлаждение; 35 °С – локальное нагревание до 35 °С

Рисунок 5 – Дизайн и схема проведения первого исследования

Дополнительно рассчитывали относительные изменения параметров $AF_{НАДН}$, $AF_{ФАД}$ и M во время температурных проб по формуле:

$$\Delta X_T = (X_T - X) \times 100 / X (\%), \quad (1)$$

где T - температура при проведении функциональной пробы (10 или 35 °С);

X_T – значение исследуемого параметра ($AF_{НАДН}$, $AF_{ФАД}$ или M) при температуре T ;

X – исходное значение исследуемого параметра в состоянии функционального покоя;

ΔX_T – относительное изменение исследуемого параметра при соответствующей температурной пробе, %.

2.3. Оценка параметров микроциркуляции и флуоресценции восстановленной формы никотинамидадениндинуклеотида в коже при явном и субклиническом гипотиреозе

Дизайн исследования. Проведено поперечное исследование с проспективным этапом наблюдения. В поперечном исследовании оценивали параметры ЛДФ и ФС в коже как потенциальные диагностические маркеры нарушений микроциркуляции и энергетического обмена у пациентов с явным и субклиническим гипотиреозом. Дополнительно оценивали качество жизни (опросник SF-36) и лабораторные параметры (маркеры функции щитовидной железы, гематологические показатели, липидный профиль, уровень ИЛ-6). Проспективный этап представлял собой динамическое наблюдение пациентов с впервые выявленным явным

гипотиреозом с целью оценки изменений указанных параметров после достижения медикаментозного эутиреоза.

Диагноз явного и субклинического гипотиреоза устанавливали в соответствии с клиническими рекомендациями Российской ассоциации эндокринологов «Гипотиреоз» (редакция 2021 г.) [3]. Явный гипотиреоз диагностировали при уровне ТТГ $>4,2$ мкМЕ/мл и уровне свТ4 $<10,8$ пмоль/л, субклинический гипотиреоз – при уровне ТТГ $>4,2$ мкМЕ/мл и значениях свТ4 в пределах референсного интервала.

Формирование выборки проводилось методом последовательного включения пациентов с субклиническим и явным гипотиреозом различной этиологии (ХАИТ, тиреоидэктомия, РЙТ), а также условно здоровых добровольцев, соответствующих критериям включения и не имевших критериев исключения.

Критерии включения в общей выборке:

- Мужчины и женщины;
- Возраст 18 лет и старше;
- ИМТ $18,0\text{--}34,9$ кг/м².

Критерии включения условно здоровых добровольцев:

- Отсутствие заболеваний щитовидной железы и факта приема LT4 и/или LT3, а также тиреостатических препаратов;
- Уровни ТТГ и свТ4 в пределах референсного интервала.

Критерии включения пациентов с гипотиреозом:

- Явный гипотиреоз;
- Субклинический гипотиреоз.

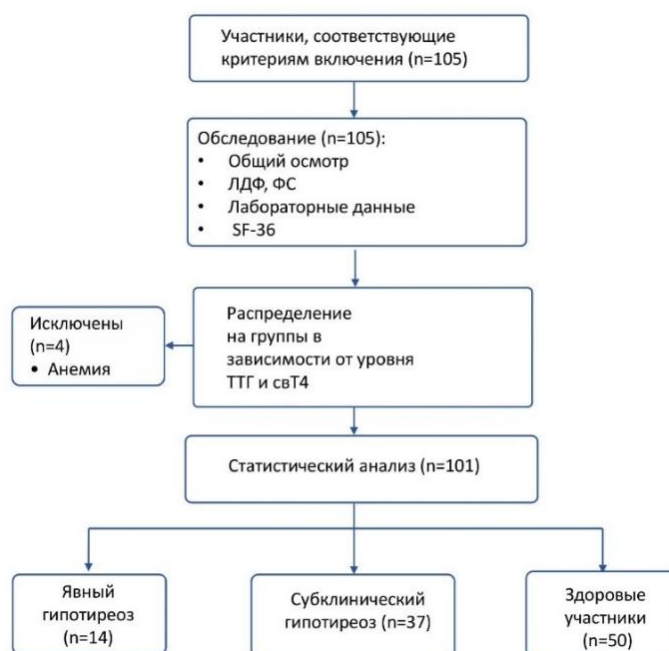
Критерии исключения:

- Прием LT4 более 3 дней до включения в исследование у пациентов с впервые выявленным гипотиреозом;
- Сердечно-сосудистые заболевания (аритмии, ишемическая болезнь сердца, пороки клапанов сердца, сердечная недостаточность, заболевания периферических артерий), а также острые сердечно-сосудистые события (инсульт или острый коронарный синдром) в течение 1 месяца до включения;
- Предиабет или сахарный диабет любого генеза, а также другие эндокринные заболевания (патология гипофиза, надпочечников и околощитовидных желез);
- Заболевания или повреждения кожи в области измерения (склеродермия, травмы и рубцовые изменения, системная красная волчанка);
- Хроническая болезнь почек (СКФ <60 мл/мин/1,73 м²);

- Печеночная недостаточность;
- Онкологические заболевания;
- Гемоглобин <100 г/л;
- Лихорадка и/или симптомы острой респираторной инфекции на момент включения;
- Интенсивная физическая нагрузка в день исследования;
- Прием алкоголя, вазоактивных препаратов или проведение химиотерапии;
- Беременность или лактация.

Для каждого участника оформлялась индивидуальная регистрационная карта, включающая сведения о медицинском и лекарственном анамнезе.

Блок-схема включения участников во второе исследование представлена на рисунке 6.

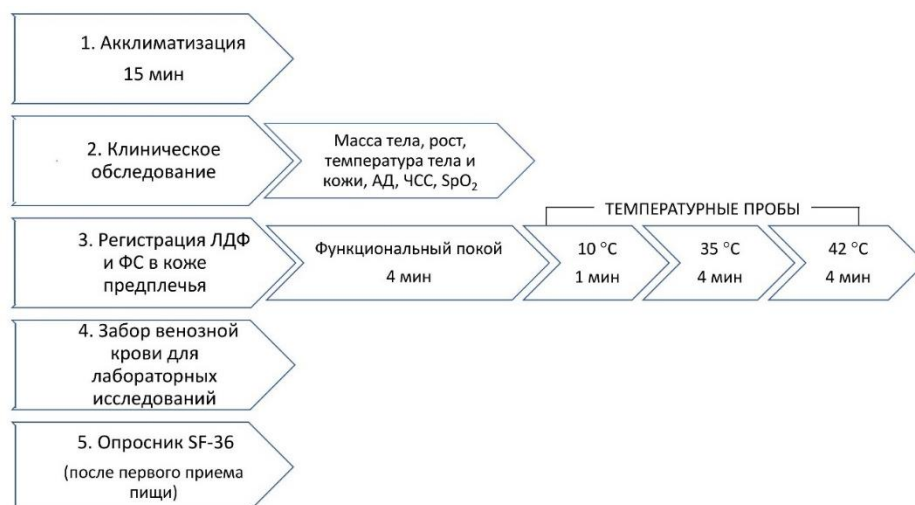


Примечание: ЛДФ – лазерная доплеровская флоуметрия; ФС – флуоресцентная спектроскопия; SF-36 – Short Form-36 Health Survey (опросник оценки качества жизни, связанного со здоровьем, включающий 36 пунктов)

Рисунок 6 – Блок-схема включения участников во второе исследование

Методы лечения и проспективное наблюдение. Пациенты с впервые выявленным явным гипотиреозом получали препарат LT4 в соответствии с клиническими рекомендациями Российской ассоциации эндокринологов [3]. Дозу LT4 титровали каждые 8–12 недель с целью достижения уровней ТТГ и свТ4 в пределах референсных интервалов (0,27–4,2 мкМЕ/мл и 10,8–22,0 пмоль/л соответственно). После нормализации уровней ТТГ и свТ4 и сохранения медикаментозного эутиреоза в течение не менее 3 месяцев пациентов повторно обследовали по исходному протоколу второго исследования.

Клиническое обследование. В день обследования у всех участников оценивали антропометрические и физиологические параметры. Измеряли массу тела, рост, систолическое и диастолическое АД, ЧСС, SpO₂ и температуру тела в подмышечной области. Подробное описание клинического обследования представлено в разделе 2.2. Общий план обследования участников исследования представлен на рисунке 7.



Примечание: АД – артериальное давление; ЧСС – частота сердечных сокращений; SpO₂ – сатурация артериальной крови кислородом; ЛДФ – лазерная доплеровская флоуметрия; ФС – флуоресцентная спектроскопия; 10 °C – локальное охлаждение кожи; 35 °C – локальное нагревание кожи до 35 °C; 42 °C – локальное нагревание до 42 °C; SF-36 – Short Form-36 Health Survey (опросник оценки качества жизни, связанного со здоровьем, включающий 36 пунктов)

Рисунок 7 – План обследования пациентов с первичным гипотиреозом и здоровых добровольцев во втором исследовании

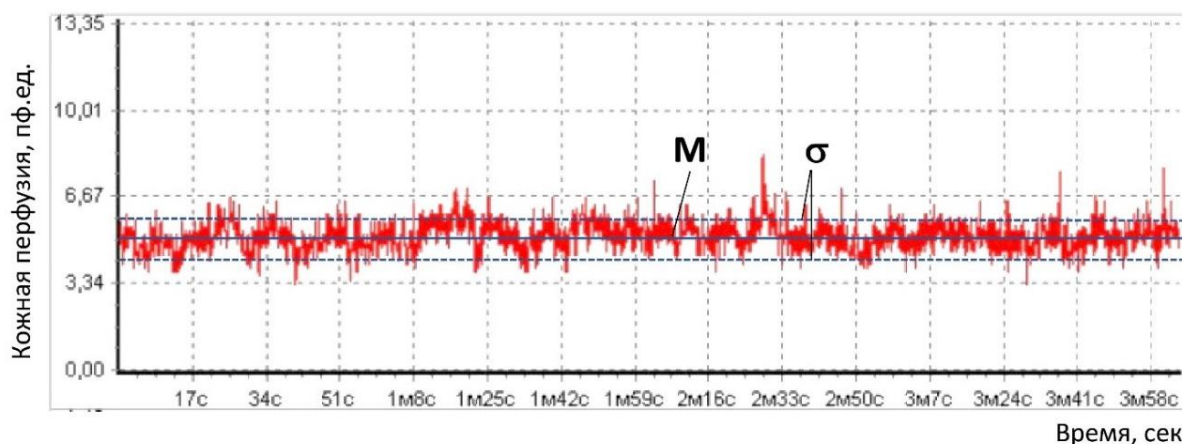
Оценка параметров ЛДФ и ФС. Процедура регистрации параметров ЛДФ и ФС подробно описана ранее в разделе 2.2 (первое исследование).

Среднее значение показателя микроциркуляции (М) и нормированная амплитуда флуоресценции НАДН (AF_{НАДН}) регистрировали в коже на тыльной поверхности предплечья в состоянии функционального покоя в течение 4 мин (AF_{НАДН} и М), при локальном охлаждении кожи до 10 °C в течение 1 мин (AF_{НАДН10°C} и М_{10°C}) и при локальном нагревании до 35 °C (AF_{НАДН35°C} и М_{35°C}) и до 42 °C (AF_{НАДН42°C} и М_{42°C}) в течение 4 мин при каждой степени нагревания.

При анализе ЛДФ-грамм, зарегистрированных в условиях функционального покоя, помимо параметра М в программе автоматически рассчитывали параметры индивидуальной вариабельности (изменчивости) кожной перфузии во времени:

σ – среднеквадратичное отклонение амплитуды колебаний показателя микроциркуляции (пф.ед.);

K_v – коэффициент вариации перфузии ($K_v = \sigma / M \times 100, \%$) (Рисунок 8).

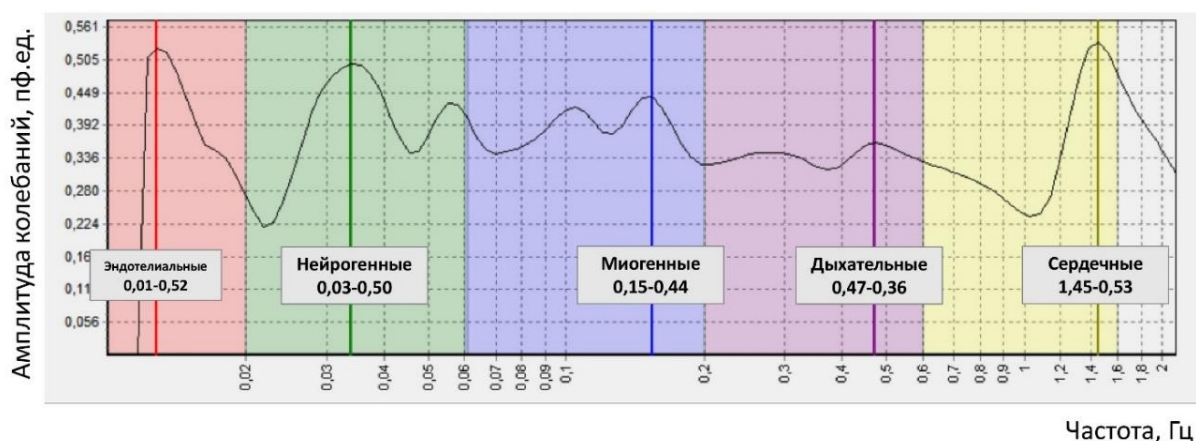


Примечание: М – среднее значение показателя микроциркуляции; σ – среднеквадратичное отклонение амплитуды колебаний показателя микроциркуляции

Рисунок 8 – Пример ЛДФ – граммы в коже предплечья

Методом вейвлет-анализа ЛДФ-сигнала (усовершенствованный вариант спектрального анализа колебаний физиологической природы) с использованием программного обеспечения прибора «ЛАЗМА СТ» определяли амплитуды колебаний кожной перфузии. Оценивали колебания в частотных диапазонах, соответствующих различным механизмам модуляции микрососудистого кровотока: нейрогенном (A_n , 0,02–0,05 Гц), миогенном (A_m , 0,07–0,15 Гц), дыхательном (A_d , 0,2–0,4 Гц) и сердечном ($A_{серд}$, 0,8–1,6 Гц), отражает пульсовую модуляцию кровотока (Рисунок 9).

Также рассчитывались относительные (нормированные) амплитуды колебаний как отношение амплитуды в соответствующем частотном диапазоне к общей вариабельности перфузии: A_n/σ , A_m/σ , A_d/σ и $A_{серд}/\sigma$ [169].



Примечание: По оси абсцисс отложена частота колебаний, по оси ординат – амплитуда колебаний. Частотные диапазоны, соответствующие отдельным механизмам регуляции микрососудистого кровотока, обозначены разным цветом

Рисунок 9 – Пример вейвлет – анализа колебаний кожного кровотока по данным ЛДФ – граммы

Кроме того, как и в первом исследовании, рассчитывали относительные изменения параметров $AF_{\text{НАДН}}$ и M во время температурных проб по формуле (1).

Лабораторное обследование. После оценки параметров ЛДФ и ФС натошак выполняли забор венозной крови для лабораторных исследований. Определяли уровни ХС, ЛПНП, липопротеинов высокой плотности (ЛПВП), триглицеридов, ТТГ, свТ4, свТ3, АТ-ТПО, АТ-ТГ, ГСПГ и ИЛ-6. Показатели липидного профиля определяли фотометрическим методом, гормональные и иммунологические показатели – методом электрохемилюминесцентного иммуноанализа на анализаторе Cobas 8000 (Roche Diagnostics Ltd, Германия). Также выполняли общий анализ крови на гематологическом анализаторе Mindray BC-6200 (Mindray, Китай). Референсные значения оцениваемых лабораторных показателей представлены в таблице А.1.

Оценка качества жизни. Качество жизни, связанное со здоровьем, оценивали с использованием опросника SF-36. Опросник состоит из 36 пунктов, объединенных в восемь шкал: физическое функционирование, ролевое функционирование, обусловленное физическим состоянием, интенсивность боли, общее состояние здоровья, жизненная активность, социальное функционирование, ролевое функционирование, обусловленное эмоциональным состоянием и психическое здоровье.

Оценку показателей по шкалам проводили в соответствии с методическим руководством. Значения каждой шкалы варьировали от 0 до 100 баллов, где более высокая оценка соответствовала лучшему качеству жизни. Также рассчитывали суммарные показатели физического и психического компонентов здоровья путем объединения баллов по соответствующим шкалам с использованием весовых коэффициентов (Рисунок 10) [106].



Примечание: SF-36 – Short Form-36 Health Survey (опросник оценки качества жизни, связанного со здоровьем, из 36 пунктов)

Рисунок 10 – Шкалы опросника качества жизни SF – 36

2.4. Оценка параметров микроциркуляции и флуоресценции восстановленной формы никотинамидадениндинуклеотида в коже у пациентов с компенсированным первичным гипотиреозом, получающих монотерапию левотироксином или комбинированную терапию левотироксином и лиотиронином

Дизайн исследования. В поперечном исследовании оценивали влияние монотерапии LT4 и комбинированной терапии LT4+LT3 на параметры ЛДФ и ФС в коже у пациентов с компенсированным первичным гипотиреозом в сравнении с условно здоровыми добровольцами. Дополнительно оценивали качество жизни (опросник SF-36) и лабораторные параметры (маркеры функции щитовидной железы, гематологические показатели, липидный профиль, уровень ИЛ-6).

Формирование выборки проводилось методом последовательного включения пациентов с компенсированным первичным гипотиреозом различной этиологии (ХАИТ, тиреоидэктомия, РЙТ) и условно здоровых добровольцев, соответствующих критериям включения и не имевших критериев исключения.

Группу здоровых добровольцев составили участники, ранее включенные во второе исследование.

Критерии включения в общей выборке:

- Мужчины и женщины;
- Возраст 18 лет и старше;
- ИМТ 18,0–34,9 кг/м².

Критерии включения условно здоровых добровольцев:

- Отсутствие заболеваний щитовидной железы и факта приема LT4 и/или LT3, а также тиреостатических препаратов;
- Уровни ТТГ и свТ4 в пределах референсного интервала.

Критерии включения пациентов с гипотиреозом:

- Первичный гипотиреоз в стадии медикаментозной компенсации согласно клиническим рекомендациям Российской ассоциации эндокринологов (уровни ТТГ и свТ4 в пределах референсного интервала) [3];
- Длительность заместительной гормональной терапии в фиксированной дозе не менее 3 месяцев до включения в исследование (для группы «LT4» – LT4; для группы «LT4+LT3» – комбинация LT4 и LT3).

Критерии исключения в общей выборке:

- Сердечно-сосудистые заболевания (аритмии, ишемическая болезнь сердца, пороки клапанов сердца, сердечная недостаточность, заболевания периферических артерий), а также острые сердечно-сосудистые события (инсульт или острый коронарный синдром) в течение 1 месяца до включения;
- Предиабет или сахарный диабет любого генеза, а также другие эндокринные заболевания (патология гипофиза, надпочечников и околощитовидных желез);
- Заболевания или повреждения кожи в области измерения (склеродермия, травмы и рубцовые изменения, системная красная волчанка);
- Хроническая болезнь почек (скорость клубочковой фильтрации (СКФ) <60 мл/мин/1,73 м²);
- Печеночная недостаточность;
- Онкологические заболевания;
- Гемоглобин <100 г/л;
- Лихорадка и/или симптомы острой респираторной инфекции на момент включения;
- Интенсивная физическая нагрузка в день исследования;
- Прием алкоголя, вазоактивных препаратов или проведение химиотерапии;
- Беременность или лактация.

Протокол исследования. Клиническое и лабораторное обследование пациентов и здоровых добровольцев, оценку параметров ЛДФ и ФС в коже предплечья, а также оценку качества жизни проводили в соответствии с протоколом, описанным в разделе 2.3.

2.5. Статистический анализ данных

Статистический анализ проводили с использованием IBM SPSS Statistica версии 27.0.1 (IBM Corporation, США), Statistica 12.0 (StatSoft, США) и Python 3.11 (Python Software Foundation, США). В Python применяли библиотеки pandas, scipy.stats и sklearn.linear_model.

Размер выборки для второго и третьего исследований рассчитывали в программе STATISTICA 12.0 на основании вариабельности параметров ЛДФ и ФС, измеренных в коже тыльной поверхности предплечья у здоровых добровольцев при первом исследовании. Для второго исследования выборка рассчитана с учетом значений параметра $AF_{НАДН}$ 0,439 (0,079) (амплитуда флуоресценции НАДН в коже, безразмерная величина), а для третьего исследования – с учетом значений $A_{серд}$ 1,27 (0,44) пф.ед. (амплитуда пульсовых колебаний показателя микроциркуляции в коже предплечья). Расчет проводили на основании предполагаемой разности групп 25% и мощности метода более 0,8.

Оценка закона распределения данных проводилась с использованием критерия Шапиро-Уилка. Количественные данные представлены в виде медианы и межквартильного интервала Ме [Q1; Q3], категориальные – в виде абсолютных и относительных частот n (%).

Для сравнения трех независимых выборок по количественным признакам использовался критерий Краскела-Уоллиса с post-hoc анализом тестом Данна-Бонферони. Для сравнения двух независимых выборок по количественным признакам использовался критерий Манна-Уитни, для сравнения двух зависимых выборок – критерий Вилкоксона.

Сравнение категориальных переменных в независимых выборках выполнялось с использованием критерия χ^2 или точного теста Фишера с поправкой Бонферрони.

Воспроизводимость параметров ЛДФ и ФС между двумя днями измерений в первом исследовании оценивали с использованием коэффициента вариации (CV) и коэффициента внутриклассовой корреляции (ICC). Значения CV <25% считались приемлемыми [233] ICC рассчитывали с использованием двухфакторного смешанного подхода (модель – альфа, тип – абсолютное согласие). Значения ICC <0,40 расценивали как неудовлетворительную воспроизводимость, 0,40–0,75 – как удовлетворительную, > 0,75 – как отличную [234].

Во втором исследовании для определения диагностической эффективности параметров σ и $A_{серд}$, показавших статистически значимые различия между пациентами с явным и субклиническим гипотиреозом, а также здоровыми добровольцами, применялся ROC-анализ. Оценивалась способность σ и $A_{серд}$ дифференцировать нарушение кожной микроциркуляции при явном гипотиреозе от субклинического гипотиреоза и от состояния эутиреоза у здоровых участников. Были построены ROC кривые с последующим расчетом площади под кривой AUROC и 95% доверительного интервала. Оптимальные точки отсечения определены по критерию Юдена.

Для оценки взаимосвязи между переменными использовали коэффициент ранговой корреляции Спирмена. Для исключения влияния возраста и ИМТ на изучаемые связи был проведен частный корреляционный анализ с поправкой на возраст и ИМТ.

Различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$ (двусторонний уровень значимости с поправкой на множественные сравнения).

ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

3.1. Индивидуальная вариабельность и воспроизводимость параметров лазерной доплеровской флоуметрии и флуоресцентной спектроскопии в коже у здоровых добровольцев

В исследование был включен 51 условно здоровый доброволец (35 женщин и 16 мужчин). Средний возраст участников составил 26 ± 4 года. В ходе исследования 6 участников были исключены из последующего анализа, поскольку измерения у них были проведены только в один из двух дней или имелись существенные отклонения от протокола исследования.

Мужчины и женщины ожидаемо различались по росту и массе тела (1,83 [1,77; 1,91] против 1,65 [1,60; 1,70] и 80 [77; 99] против 59 [51; 65] соответственно, $p < 0,001$).

Однако по основным физиологическим параметрам, а также параметрам кожной перфузии и амплитудам флуоресценции НАДН и ФАД, оцененным методами ЛДФ и ФС, статистически значимых различий между мужчинами и женщинами не выявлено (Приложение В.1). Поэтому в дальнейшем анализе данных выборка не разделялась по полу (Таблица 1).

Таблица 1 – Характеристика здоровых добровольцев в первый день исследования

Параметр	N	Значение Me [Q1; Q3]
Пол (мужчины/женщины)	-	14/31
Возраст, лет	45	25 [24; 26]
Масса тела, кг	45	64 [54; 76]
Рост, м	45	1,69 [1,62; 1,76]
Индекс массы тела, кг/м ²	45	23 [20; 25]
Систолическое АД, мм рт.ст.	45	116 [107; 124]
Диастолическое АД, мм рт.ст.	45	69 [64; 76]
Частота сердечных сокращений, уд. /мин	45	78 [74; 84]
SpO ₂ , %	45	98 [97; 98]
Температура тела, °C	45	36,3 [36,0; 36,6]
Температура окружающей среды, °C	45	24,7 [23,8; 25,3]
Температура кожи в точке измерения, °C	45	28,0 [27,0; 29,0]
Примечание: SpO ₂ – сатурация артериальной крови кислородом		

Пространственная вариабельность параметров ЛДФ и ФС в коже. Пространственная вариабельность кожного кровотока и амплитуд флуоресценции коферментов НАДН и ФАД оценивалась путем сравнения значений этих функциональных показателей на тыльной и вентральной поверхности предплечья.

Среднее значение показателя микроциркуляции М в исходном состоянии, при локальном охлаждении до 10 °C и нагревании до 35 °C было выше на вентральной поверхности предплечья по сравнению с тыльной. Аналогичные различия выявлены для амплитуд флуоресценции НАДН

и ФАД в исходном состоянии, при локальном охлаждении до 10 °С и нагревании до 35 °С (Таблица 2).

Таблица 2– Параметры лазерной доплеровской флоуметрии и флуоресцентной спектроскопии на тыльной и вентральной поверхностях предплечья в покое и при температурных пробах в первый день измерения

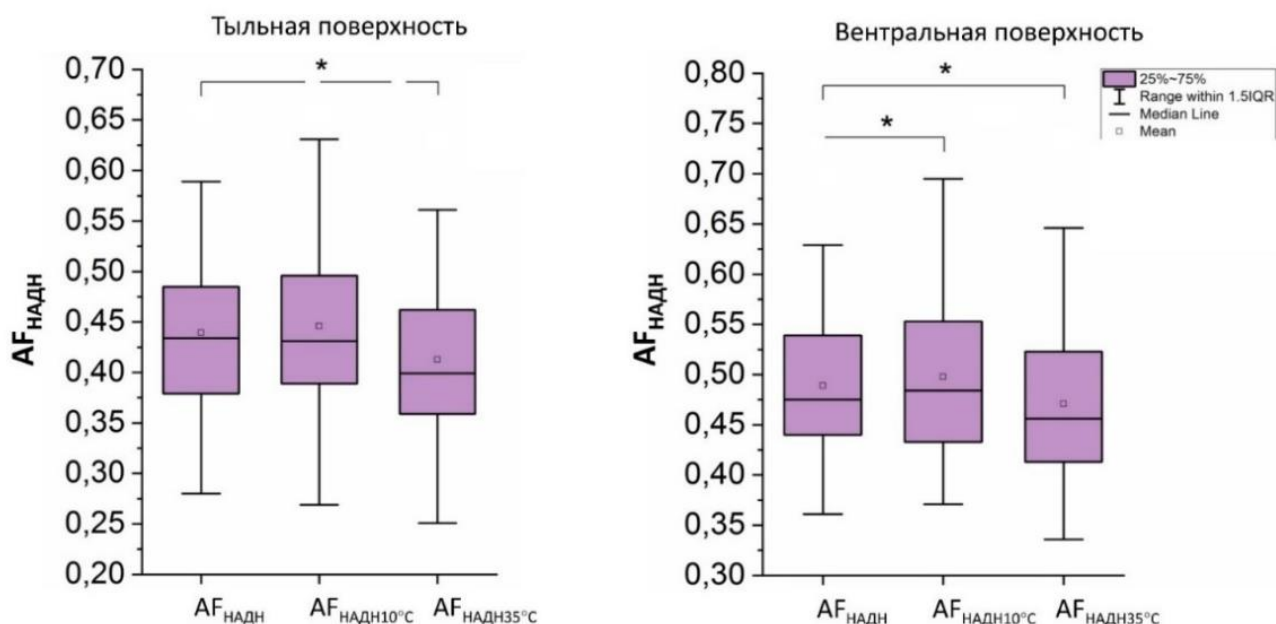
Параметры	N	Тыльная поверхность Me [Q1; Q3]	N	Вентральная поверхность Me [Q1; Q3]	p
Лазерная доплеровская флуоресценция					
M, пф.ед.	45	7,77 [4,77; 11,14]	45	10,37 [5,92; 13,04]	<0,001
M _{10°C} , пф.ед.	45	7,53 [4,75; 10,51]	44	9,86 [5,65; 13,26]	<0,001
M _{35°C} , пф.ед.	45	7,49 [4,21; 10,92]	45	9,51 [5,20; 12,53]	<0,001
Флуоресцентная спектроскопия					
AF _{НАДН}	45	0,434 [0,379; 0,485]	45	0,475 [0,440; 0,539]	<0,001
AF _{НАДН10°C}	45	0,431 [0,389; 0,496]	45	0,484 [0,433; 0,553]	<0,001
AF _{НАДН35°C}	45	0,399 [0,359; 0,462]	45	0,456 [0,413; 0,523]	<0,001
AF _{ФАД}	44	0,406 [0,352; 0,499]	43	0,524 [0,446; 0,621]	<0,001
AF _{ФАД10°C}	42	0,401 [0,356; 0,495]	45	0,503 [0,445; 0,654]	<0,001
AF _{ФАД35°C}	43	0,403 [0,352; 0,473]	43	0,508 [0,427; 0,668]	<0,001
Примечание: p – сравнение тыльной и вентральной поверхностей предплечья (критерий Вилкоксона). M, M _{10°C} , M _{35°C} – среднее значение показателя микроциркуляции в состоянии функционального покоя, при локальном охлаждении до 10 °С и нагревании до 35 °С соответственно; пф.ед. – перфузионные единицы; НАДН – восстановленный никотинамидадениндинуклеотид; ФАД – флавинадениндинуклеотид в окисленной форме; AF _{НАДН} , AF _{НАДН10°C} , AF _{НАДН35°C} , AF _{ФАД} , AF _{ФАД10°C} , AF _{ФАД35°C} – амплитуды флуоресценции НАДН и ФАД в покое, после охлаждения до 10 °С и нагревания до 35 °С соответственно					

Динамика кожной микроциркуляции и амплитуд флуоресценции НАДН и ФАД в ходе проведения температурных проб. Как на тыльной, так и на вентральной поверхностях предплечья кожная микроциркуляция снижалась в среднем на 5% от исходных значений при локальном охлаждении и на 8% при нагревании, при этом отмечалась большая вариабельность индивидуальной реакции кожного кровотока на эти функциональные пробы: от снижения на 88% до повышения на 25% относительно исходных значений на этой же поверхности предплечья.

В общей выборке не выявлено ожидаемой закономерной реакции кожной микроциркуляции на температурные пробы (снижения при локальном охлаждении и повышения при локальном нагревании). У ряда участников, напротив, отмечалось парадоксальное повышение кожной микроциркуляции при охлаждении или ее снижение при нагревании.

Как на тыльной, так и на вентральной поверхностях предплечья AF_{НАДН35°C} была ниже исходного значения этого параметра на той же поверхности: 0,399 [0,359; 0,462] и 0,456 [0,413; 0,523] при нагревании до 35 °С против 0,434 [0,379; 0,485] и 0,475 [0,440; 0,539] исходно (p<0,001 для обеих поверхностей). AF_{НАДН10°C} повышалась относительно исходного значения на вентральной поверхности предплечья (0,484 [0,433; 0,553] против 0,475 [0,440; 0,539], p=0,005), но не на тыльной (p=0,351) (Рисунок 11).

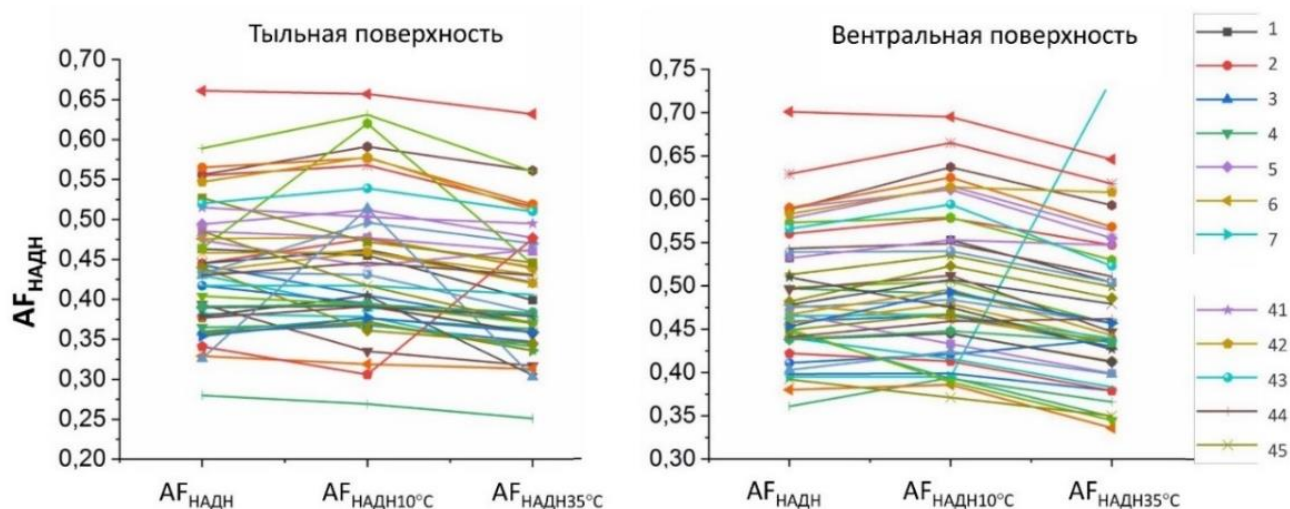
Не выявлено статистически значимых изменений параметров флуоресценции ФАД ни на тыльной, ни на вентральной поверхности предплечья по сравнению с исходным состоянием ($AF_{ФАД}$) ($p > 0,05$).



Примечание: * $p < 0,05$ по сравнению со значением $AF_{НАДН}$ (критерий Вилкоксона для попарных сравнений). НАДН – восстановленный никотинамидадениндинуклеотид; $AF_{НАДН}$, $AF_{НАДН10^{\circ}C}$, $AF_{НАДН35^{\circ}C}$ – амплитуды флуоресценции НАДН в состоянии покоя, при локальном охлаждении до $10^{\circ}C$ и нагревании до $35^{\circ}C$ соответственно

Рисунок 11 – Динамика амплитуды флуоресценции НАДН в коже при температурных пробах на тыльной и вентральной поверхностях предплечья в первый день измерения

Таким образом, в отличие от параметров кожной микроциркуляции, для амплитуды флуоресценции НАДН выявлена закономерная динамика при температурных пробах: повышение при охлаждении и снижение при нагревании относительно исходного состояния. Однако, у некоторых участников динамика $AF_{НАДН}$ была несущественной или парадоксальной (с точки зрения ожидаемого изменения кофермента НАДН), например отмечалось снижение $AF_{НАДН10^{\circ}C}$ (Рисунок 12).



Примечание: Каждая линия соответствует одному участнику. НАДН – восстановленный никотинамидадениндинуклеотид; $AF_{\text{НАДН}}$, $AF_{\text{НАДН}10^{\circ}\text{C}}$, $AF_{\text{НАДН}35^{\circ}\text{C}}$ – амплитуды флуоресценции НАДН в состоянии покоя, при локальном охлаждении до 10°C и нагревании до 35°C соответственно

Рисунок 12 – Динамика амплитуды флуоресценции НАДН в коже на тыльной и вентральной поверхностях предплечья у отдельных участников

Междневная воспроизводимость параметров ЛДФ и ФС. При оценке воспроизводимости только по коэффициенту вариации показатели кожной микроциркуляции в состоянии функционального покоя и при температурных пробах имели приемлемую воспроизводимость как на тыльной, так и на вентральной поверхности предплечья ($CV < 25\%$). Однако с учетом значений ICC удовлетворительная воспроизводимость ($ICC 0,40–0,75$) была выявлена только для параметров $M_{10^{\circ}\text{C}}$ и $M_{35^{\circ}\text{C}}$ на тыльной поверхности предплечья (Таблица 3).

Согласно двум критериям ($CV < 25\%$ и $ICC > 0,40$) приемлемую воспроизводимость имели $AF_{\text{НАДН}}$ на тыльной и вентральной поверхностях предплечья, $AF_{\text{НАДН}10^{\circ}\text{C}}$ и $AF_{\text{НАДН}35^{\circ}\text{C}}$ на тыльной поверхности предплечья. При этом большинство остальных оцениваемых параметров ФС имели приемлемую воспроизводимость при оценке только по критерию CV (Таблица 3).

Таблица 3 – Междневная воспроизводимость параметров лазерной доплеровской флоуметрии и флуоресцентной спектроскопии у здоровых добровольцев

Параметры	Поверхность предплечья	День 1 Me [Q1; Q3]	День 2 Me [Q1; Q3]	CV	ICC
Лазерная доплеровская флуоресценция					
M, пф.ед.	Тыльная	7,77 [4,77; 11,14]	7,60 [5,16; 9,95]	13,04	0,340
	Вентральная	10,37 [5,92; 13,04]	9,60 [6,68; 11,33]	17,95	0,332
$M_{10^{\circ}\text{C}}$, пф.ед.	Тыльная	7,53 [4,75; 10,51]	6,60 [4,87; 9,97]	8,26	0,560
	Вентральная	9,86 [5,65; 13,26]	8,91 [6,02; 10,94]	10,90	0,340
$M_{35^{\circ}\text{C}}$, пф.ед.	Тыльная	7,49 [4,21; 10,92]	6,52 [4,60; 9,66]	19,89	0,563
	Вентральная	9,51 [5,20; 12,53]	8,68 [5,57; 10,40]	5,27	0,345
Флуоресцентная спектроскопия					
$AF_{\text{НАДН}}$	Тыльная	0,434 [0,379; 0,485]	0,463 [0,393; 0,505]	4,50	0,771
	Вентральная	0,475 [0,440; 0,539]	0,473 [0,437; 0,541]	9,31	0,851
$AF_{\text{НАДН}10^{\circ}\text{C}}$	Тыльная	0,431 [0,389; 0,496]	0,464 [0,382; 0,521]	6,11	0,566
	Вентральная	0,484 [0,433; 0,553]	0,526 [0,443; 0,565]	7,69	0,028
$\Delta\text{НАДН}_{10^{\circ}\text{C}}$, %	Тыльная	0,932 [-2,757; 4,323]	1,484 [-1,277; 4,453]	110,18	0,191
	Вентральная	2,358 [0,218; 5,079]	2,707 [-0,922; 5,437]	6,76	0,034

Продолжение таблицы 3

Параметры	Поверхность предплечья	День 1 Me [Q1; Q3]	День 2 Me [Q1; Q3]	CV	ICC
Флуоресцентная спектроскопия					
AF _{НАДН35°C}	Тыльная	0,399 [0,359; 0,462]	0,424 [0,369; 0,499]	4,44	0,158
	Вентральная	0,456 [0,413; 0,523]	0,453 [0,413; 0,507]	23,09	0,212
Δ НАДН _{35°C} , %	Тыльная	-5,638 [-10,694; -2,990]	-5,668 [-7,583; -3,527]	5,60	0,026
	Вентральная	-5,263 [-8,048; -1,749]	-5,275 [-7,914; -1,124]	19,74	0,211
AF _{ФАД}	Тыльная	0,406 [0,352; 0,499]	0,393 [0,344; 0,489]	7,33	0,149
	Вентральная	0,524 [0,446; 0,621]	0,494 [0,418; 0,644]	20,42	0,347
AF _{ФАД10°C}	Тыльная	0,401 [0,356; 0,495]	0,387 [0,322; 0,468]	37,90	0,350
	Вентральная	0,503 [0,445; 0,654]	0,552 [0,438; 0,662]	8,78	0,014
Δ ФАД _{10°C} , %	Тыльная	-0,430 [-3,704; 2,593]	-1,529 [-2,905; 2,419]	14,90	0,156
	Вентральная	1,018 [-1,33; 3,837]	2,279 [-0,419; 5,025]	6,45	0,130
AF _{ФАД35°C}	Тыльная	0,403 [0,352; 0,473]	0,389 [0,329; 0,487]	18,38	0,509
	Вентральная	0,508 [0,427; 0,668]	0,499 [0,418; 0,641]	33,66	0,090
Δ ФАД _{35°C} , %	Тыльная	-1,282 [-6,845; 2,729]	-1,980 [-5,684; 3,185]	22,60	0,140
	Вентральная	-0,716 [-4,255; 3,226]	-1,672 [-4,566; 3,353]	9,83	0,238
Примечание: CV – коэффициент вариации между субъектами; ICC – коэффициент внутриклассовой корреляции. Выделены параметры, соответствующие условию CV < 25% и ICC > 0,4. M, M _{10°C} , M _{35°C} – среднее значение показателя микроциркуляции в состоянии функционального покоя, при локальном охлаждении до 10 °C и нагревании до 35 °C соответственно; пф.ед. – перфузионные единицы; НАДН – восстановленный никотинамидадениндинуклеотид; ФАД – флавинадениндинуклеотид в окисленной форме; AF _{НАДН} , AF _{НАДН10°C} , AF _{НАДН35°C} , AF _{ФАД} , AF _{ФАД10°C} , AF _{ФАД35°C} – амплитуды флуоресценции НАДН и ФАД в покое, после охлаждения до 10 °C и нагревания до 35 °C соответственно. Δ НАДН _{10°C} , Δ НАДН _{35°C} , Δ ФАД _{10°C} , Δ ФАД _{35°C} – относительное изменение амплитуд флуоресценции НАДН и ФАД при охлаждении до 10 °C и нагревания до 35 °C соответственно (%)					

С учетом результатов оценки пространственной (анатомической) вариабельности и междневной воспроизводимости параметров ЛДФ и ФС в коже у здоровых индивидов был скорректирован протокол функциональной диагностики кожной микроциркуляции и энергетического обмена для последующего использования у пациентов с гипотиреозом (во втором и третьем исследованиях). В частности, в качестве анатомической области для проведения измерений выбрана тыльная поверхность предплечья, а оценка флуоресценции ФАД в коже признана нецелесообразной из-за сомнительной диагностической информативности и плохой междневной воспроизводимости этого параметра ФС. Также, с учетом небольшой или парадоксальной реакции кожной микроциркуляции на локальное нагревание до 35 °C, в протоколы второго и третьего исследований была включена функциональная проба с локальным нагреванием кожи до 42 °C.

3.2. Параметры микроциркуляции и флуоресценции восстановленной формы никотинамидадениндинуклеотида в коже при явном и субклиническом гипотиреозе

В исследование включены 105 человек. После лабораторного обследования исключены 4 участника с уровнем гемоглобина <100 г/л. В итоговую выборку вошли 50 здоровых добровольцев и 51 пациент с первичным гипотиреозом. Пациенты были разделены на две

подгруппы: явный гипотиреоз (n=14) и субклинический гипотиреоз (n=37). Двенадцать пациентов из группы явного гипотиреоза были повторно обследованы после достижения медикаментозного эутиреоза.

Исследуемые группы были сопоставимы по полу (доля мужчин: 8% – здоровые, 21,4% – явный гипотиреоз, 8,1% – субклинический), массе тела, систолическому и диастолическому АД, ЧСС, SpO₂, и температуре кожи.

Доля мужчин составила 8,0% в группе здоровых добровольцев, 21,4% в группе явного гипотиреоза и 8,1% в группе субклинического гипотиреоза.

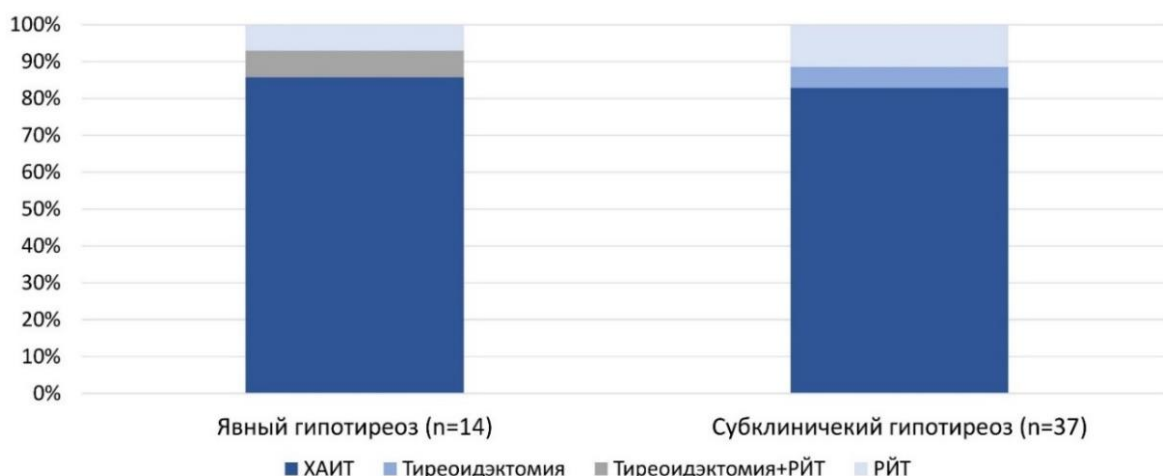
Пациенты с явным гипотиреозом были старше здоровых участников. Кроме того, у них отмечалась более низкая температура тела по сравнению с пациентами с субклиническим гипотиреозом. (Таблица 4).

Среди пациентов преобладал первичный гипотиреоз вследствие ХАИТ: 12 пациентов (85,7%) в группе явного гипотиреоза и 29 пациентов (82,9%) в группе субклинического гипотиреоза по лабораторным критериям. Остальные причины встречались реже и включали тиреоидэктомию у 2 пациентов группы субклинического гипотиреоза (5,7%), сочетание тиреоидэктомии с РИТ у 1 пациента группы явного гипотиреоза (7,1%) и РИТ у 1 пациента группы явного гипотиреоза (7,1%) и 4 пациентов группы субклинического гипотиреоза (11,4%) (Рисунок 13). Группы явного и субклинического гипотиреоза не различались по относительной частоте ХАИТ и других этиологий (p>0,05).

Таблица 4 – Клиническая характеристика участников исследования

Параметры	N	Явный гипотиреоз	N	Субклинический гипотиреоз	N	Здоровые	p
Возраст, годы	14	44 [37; 53]	37	36 [29; 43]	50	29 [25; 42]	0,016
Пол (мужской), n (%)	-	3 (21,4)	-	3 (8,1)	-	4 (8,0)	0,298
Индекс массы тела, кг/м ²	14	27,0 [21,9; 31,6]	37	27,3 [22,5; 30,5]	50	23,1 [20,9; 28,4]	0,104
Систолическое АД, мм рт.ст.	14	121 [110; 132]	37	120 [109; 127]	50	118 [113; 124]	0,578
Диастолическое АД, мм рт.ст.	14	82 [71; 86]	37	76 [69; 83]	50	74 [66; 81]	0,119
ЧСС, уд/мин	14	70 [66; 75]	37	75 [71; 86]	50	74,5 [68; 80]	0,115
SpO ₂ , %	14	97 [96; 98]	37	97 [97; 98]	50	97 [97; 98]	0,413
Температура тела, °C	14	36,0 [35,8; 36,1]	37	36,3 [36,0; 36,5]	50	36,2 [35,9; 36,4]	0,026
Температура помещения, °C	14	25,3 [24,1; 26,3]	35	25,6 [24,0; 26,3]	45	25,1 [23,9; 26,1]	0,776
Температура кожи, °C	14	28 [27; 28]	37	28 [26; 28]	50	28 [26; 30]	0,668

Примечание: количественные данные представлены в виде Ме [Q1; Q3], категориальные данные – в виде абсолютных и относительных частот. Для межгруппового сравнения количественных переменных использовали критерий Краскела–Уоллиса, для качественных переменных – критерий χ^2 или точный критерий Фишера. Значения p<0,05 выделены жирным шрифтом. АД – артериальное давление; ЧСС – частота сердечных сокращений; SpO₂ – сатурация артериальной крови кислородом



Примечание: ХАИТ – хронический аутоиммунный тиреоидит; РЙТ – радиоiodтерапия

Рисунок 13 – Этиологии гипотиреоза в исследуемой выборке

Параметры кожной микроциркуляции. Не выявлено статистически значимых различий между исследуемыми группами по среднему значению показателя микроциркуляции (М) в состоянии функционального покоя на тыльной поверхности предплечья.

Индивидуальная вариабельность перфузии кожи (σ) была ниже в группах явный и субклинический гипотиреоз по сравнению со здоровыми добровольцами. Коэффициент вариации перфузии кожи (K_v) также был ниже в группе явный гипотиреоз по сравнению с группой субклинический гипотиреоз.

При вейвлет-анализе колебаний микрососудистого кровотока кожи в частотных диапазонах, соответствующих разным механизмам регуляции микроциркуляции, выявлено, что при явном гипотиреозе амплитуда колебаний кожной перфузии в сердечном диапазоне ($A_{серд}$) была ниже, чем у здоровых участников и пациентов с субклиническим гипотиреозом. При этом статистически значимых различий по $A_{серд}$ между пациентами с субклиническим гипотиреозом и здоровыми участниками не выявлено. Амплитуды колебаний в нейрогенном (A_n), миогенном (A_m) и дыхательном (A_d) диапазонах не различались между исследуемыми группами (Таблица 5).

Таблица 5 – Параметры кожной микроциркуляции в состоянии функционального покоя у пациентов с гипотиреозом (явным и субклиническим) и здоровых участников

Параметры	N	Явный гипотиреоз Me [Q1; Q3]	N	Субклинический гипотиреоз Me [Q1; Q3]	N	Здоровые Me [Q1; Q3]	*p	p
М, пф.ед.	14	5,95 [5,00; 7,00]	37	6,00 [4,40; 7,49]	50	6,65 [4,99; 8,00]	0,242	-
σ , пф.ед.	14	0,85 [0,68; 1,08]	37	1,20 [0,89; 1,59]	49	1,27 [0,95; 1,52]	0,022	$p_{я-з}=0,025$ $p_{с-з}>0,900$ $p_{я-с}=0,037$
K_v , %	14	14,86 [11,91; 18,84]	37	21,63 [16,50; 27,46]	50	19,01 [15,47; 22,19]	0,041	$p_{я-з}=0,389$ $p_{с-з}=0,432$ $p_{я-с}=0,041$

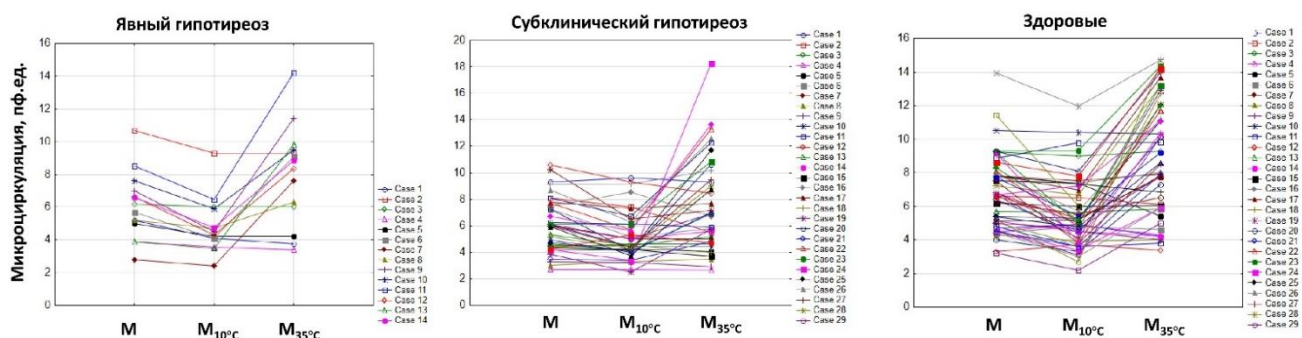
Продолжение таблицы 5

Параметры	N	Явный гипотиреоз Me [Q1; Q3]	N	Субклинический гипотиреоз Me [Q1; Q3]	N	Здоровые Me [Q1; Q3]	*p	p
A _н , пф.ед.	14	0,384 [0,260; 0,469]	37	0,445 [0,384; 0,623]	49	0,458 [0,327; 0,597]	0,259	-
A _м , пф.ед.	14	0,281 [0,198; 0,412]	37	0,369 [0,292; 0,471]	49	0,428 [0,308; 0,559]	0,090	-
A _д , пф.ед.	14	0,166 [0,140; 0,234]	37	0,214 [0,159; 0,251]	49	0,243 [0,155; 0,363]	0,242	-
A _{серд} , пф.ед.	14	0,493 [0,418; 0,526]	37	0,586 [0,518; 0,698]	49	0,599 [0,548; 0,672]	0,001	p_{я-з}=0,001 p_{с-з}>0,900 p_{я-с}=0,012
A _н /σ	14	0,42 [0,34; 0,49]	37	0,41 [0,32; 0,48]	49	0,39 [0,30; 0,48]	0,547	-
A _м /σ	14	0,33 [0,29; 0,37]	37	0,33 [0,27; 0,36]	49	0,34 [0,26; 0,40]	0,861	-
A _д /σ	14	0,23 [0,18; 0,27]	37	0,19 [0,13; 0,26]	49	0,20 [0,14; 0,30]	0,405	-
A _{серд} /σ	14	0,62 [0,46; 0,66]	37	0,50 [0,42; 0,62]	49	0,52 [0,43; 0,66]	0,612	-

Примечание: *p – точное значение p в тесте Краскела–Уоллиса. Для попарных сравнений использовался тест Данна с поправкой Бонферрони: p_{я-з} – явный гипотиреоз vs здоровые участники; p_{с-з} – субклинический гипотиреоз vs здоровые участники; p_{я-с} – явный vs субклинический гипотиреоз. Значения p для попарных сравнений приведены только при значимом различии трех групп; p<0,05 выделены полужирным шрифтом. M – среднее значение показателя микроциркуляции в покое; σ – среднее квадратическое отклонение показателя микроциркуляции; K_v – коэффициент вариации перфузии, K_v = σ / M, %; A_н, A_м, A_д, A_{серд} – амплитуды колебаний кожной микроциркуляции в нейрогенном, миогенном, дыхательном и сердечном частотных диапазонах; A_н/σ, A_м/σ, A_д/σ, A_{серд}/σ – нормированные амплитуды в соответствующих частотных диапазонах; пф.ед – перфузионные единицы

Частный корреляционный анализ, учитывающий потенциальное влияние возраста и ИМТ, выявил умеренные положительные корреляции свТ4 с σ (r=0,35, p=0,03), а также с A_{серд}, но с пограничной статистической значимостью (r=0,32, p=0,05).

При локальном охлаждении кожи предплечья до 10 °С отмечалось снижение показателя кожной микроциркуляции (M), при локальном нагревании до 35 °С – его увеличение (Рисунок 14)



Примечание: M, M_{10°C}, M_{35°C} – среднее значение показателя микроциркуляции в покое, при локальном охлаждении до 10 °С и нагревании до 35 °С соответственно; пф.ед. – перфузионные единицы

Рисунок 14 – Динамика кожной микроциркуляции у здоровых добровольцев и пациентов с гипотиреозом при температурных пробах

При проведении проб с локальным охлаждением до 10 °С и нагреванием до 35 °С статистически значимых межгрупповых различий не выявлено ни по значениям показателя микроциркуляции при соответствующих температурах ($M_{10^{\circ}\text{C}}$ и $M_{35^{\circ}\text{C}}$), ни по величине его относительного изменения по сравнению с исходным уровнем ($\Delta M_{10^{\circ}\text{C}}$ и $\Delta M_{35^{\circ}\text{C}}$, $p > 0,05$)

У части участников была дополнительно проведена функциональная проба с локальным нагреванием до 42 °С. У пациентов с явным гипотиреозом пиковая тепловая гиперемия при данном нагревании ($M_{42^{\circ}\text{C}}$) была ниже по сравнению с двумя другими группами (Таблица 6).

Таблица 6 – Параметры кожной микроциркуляции у пациентов с гипотиреозом (явным и субклиническим) и здоровых участников при температурных пробах

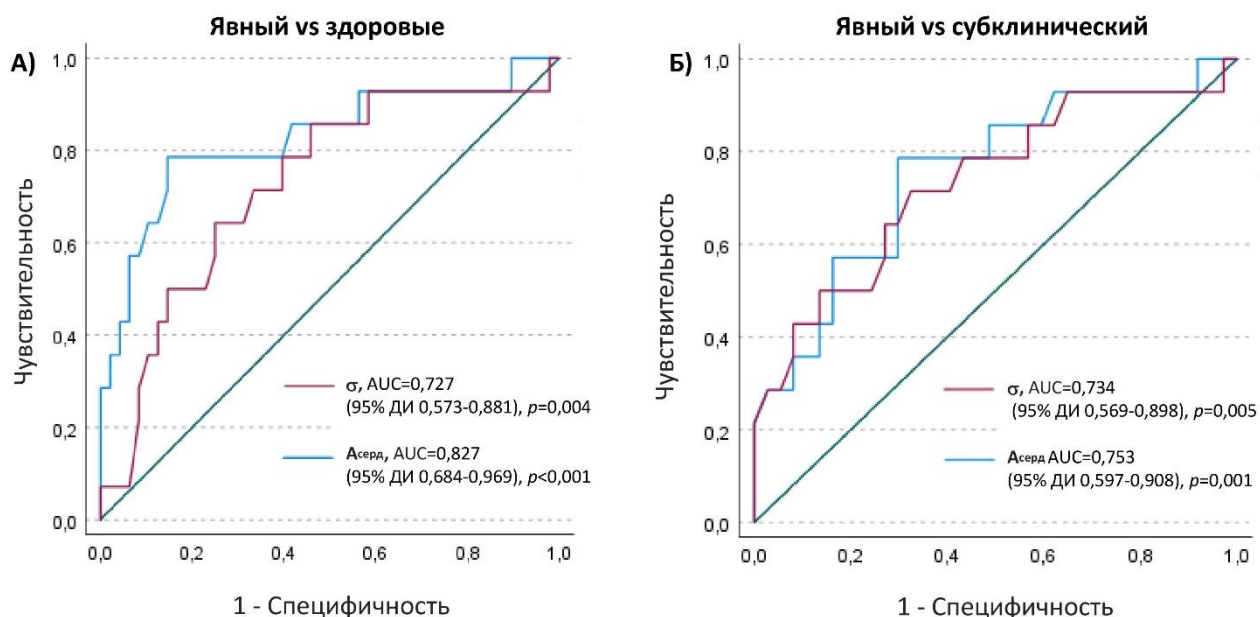
Параметры	N	Явный гипотиреоз Me [Q1; Q3]	N	Субклинический гипотиреоз Me [Q1; Q3]	N	Здоровые Me [Q1; Q3]	*p	p
$M_{10^{\circ}\text{C}}$, пф.ед.	14	4,40 [4,10; 5,90]	37	4,60 [4,10; 6,15]	50	5,10 [3,90; 6,99]	0,393	-
$\Delta M_{10^{\circ}\text{C}}$, %	14	-18,6 [-27,8; -10,1]	37	-12,8 [-19,952; 0,0]	50	-12,0 [-31,3; -1,9]	0,272	-
$M_{35^{\circ}\text{C}}$, пф.ед.	14	8,59 [6,00; 9,50]	37	6,90 [4,80; 9,45]	49	8,00 [5,90; 11,70]	0,237	-
$\Delta M_{35^{\circ}\text{C}}$, %	14	25,2 [-12,6 62,9]	37	11,7 [-10,3; 50,0]	50	25,3 [-1,9; 60,1]	0,498	-
$M_{42^{\circ}\text{C}}$, пф.ед.	6	20,50 [19,00; 22,10]	8	21,90 [21,10; 25,20]	23	23,70 [1,90; 24,50]	0,036	$p_{\text{я-з}}=0,031$ $p_{\text{с-з}}=0,990$ $p_{\text{я-с}}=0,170$
$\Delta M_{42^{\circ}\text{C}}$, %	6	219,7 [130,8; 247,9]	8	253,5 [185,5; 332,2]	23	227,8 [164,3; 314,1]	0,658	-

Примечание: *p – точное значение p в тесте Краскела–Уоллиса. Для попарных сравнений использовался тест Данна с поправкой Бонферрони: $p_{\text{я-з}}$ – явный гипотиреоз vs здоровые участники; $p_{\text{с-з}}$ – субклинический гипотиреоз vs здоровые участники; $p_{\text{я-с}}$ – явный vs субклинический гипотиреоз. Значения p для попарных сравнений приведены только при значимом различии трех групп; $p < 0,05$ выделены полужирным шрифтом. M , $M_{10^{\circ}\text{C}}$, $M_{35^{\circ}\text{C}}$, $M_{42^{\circ}\text{C}}$ – среднее значение показателя микроциркуляции в покое, при локальном охлаждении до 10 °С и нагревании до 35 °С и 42 °С соответственно; $\Delta M_{10^{\circ}\text{C}}$, $\Delta M_{35^{\circ}\text{C}}$, $\Delta M_{42^{\circ}\text{C}}$ – относительное изменение показателя микроциркуляции при охлаждении до 10 °С, нагревании до 35 °С и 42 °С соответственно (%)

Пороговые значения параметров ЛДФ для дифференциации изменений микроциркуляции при явном гипотиреозе. Для оценки диагностической значимости ЛДФ в выявлении нарушений микроциркуляции при гипотиреозе были определены пороговые значения следующих параметров: среднеквадратичное отклонение амплитуды колебаний показателя микроциркуляции (σ) и амплитуда колебаний показателя микроциркуляции в сердечном (пульсовом) частотном диапазоне ($A_{\text{серд}}$). Значения σ менее 1,26 пф.ед. и $A_{\text{серд}}$ менее 0,529 пф. ед. позволяло выявить изменения микроциркуляции у пациентов с явным гипотиреозом по сравнению со здоровыми участниками. Дискриминационная способность была средней для σ и высокой для $A_{\text{серд}}$ (Рисунок 15А, Таблица 7).

При сравнении пациентов с явным и субклиническим гипотиреозом пороговые значения σ и $A_{\text{серд}}$ составили 0,985 и 0,527 пф.ед. соответственно. Значения ниже этих точек отсечения позволяют дифференцировать изменения микроциркуляции при явном гипотиреозе от

показателей при субклиническом гипотиреозе. Для обоих параметров дискриминационная способность была средней (Рисунок 15Б, Таблица 7).



Примечание: σ – среднееквadraticное отклонение амплитуды колебаний показателя микроциркуляции; Асерд – амплитуда колебаний показателя микроциркуляции в сердечном (пульсовом) диапазоне

Рисунок 15 – ROC-кривые параметров ЛДФ для дифференциации изменений кожной микроциркуляции при явном гипотиреозе: А) – явный гипотиреоз против здоровых добровольцев (N=64); Б) – явный гипотиреоз против субклинического гипотиреоза (N=51)

Таблица 7 – Диагностическая эффективность параметров лазерной доплеровской флоуметрии в дифференциации изменений кожной микроциркуляции при гипотиреозе

Параметры	Точка отсечения	Чувствительность, %	Специфичность, %	AUROC	95% ДИ	p
Явный гипотиреоз vs здоровые (N=64)						
σ, пф.ед.	<1,26	85,7	54,2	0,727	0,573-0,881	0,004
Асерд, пф.ед.	<0,529	78,6	85,4	0,827	0,684-0,969	<0,001
Явный гипотиреоз vs субклинический гипотиреоз (N=51)						
σ, пф.ед.	<0,985	71,4	67,6	0,734	0,569-0,898	0,005
Асерд, пф.ед.	<0,527	78,6	60,3	0,753	0,597-0,908	0,001

Примечание: Точки отсечения определены по критерию Юдена. σ – среднееквadraticное отклонение амплитуды колебаний показателя микроциркуляции; Асерд – амплитуда колебания кожной перфузии в сердечном (пульсовом) частотном диапазоне; пф.ед. – перфузионные единицы; AUROC – площадь под ROC-кривой; ДИ – доверительный интервал

Параметры флуоресценции НАДН в коже. Не выявлено статистически значимых различий между исследуемыми группами по значениям AF_{НАДН} в покое и при температурных пробах. Относительное изменение AF_{НАДН} при охлаждении до 10 °С было меньше у пациентов с субклиническим гипотиреозом по сравнению со здоровыми участниками (p=0,021). Несмотря на то, что медиана этого параметра в группе явного гипотиреоза также была ниже, чем у здоровых участников (7,1 [2,0; 14,5] против 12,6 [3,7; 23,0]), различие не достигло статистической значимости.

Частный корреляционный анализ, учитывающий потенциальное влияние возраста и ИМТ, выявил умеренную положительную корреляцию $AF_{НАДН10^{\circ}C}$ с уровнем АТ-ТПО ($r=0,33$; $p=0,04$). Другие параметры флуоресценции кожи ($AF_{НАДН}$ в покое и при температурных пробах, а также ее относительное изменение) не были связаны с уровнями ТТГ, свТ4 и свТ3 после устранения влияния возраста и ИМТ (Таблица 8).

Таблица 8 – Параметры флуоресценции НАДН в коже предплечья в покое и при температурных пробах у пациентов с гипотиреозом и здоровых участников

Параметры	N	Явный гипотиреоз Me [Q1; Q3]	N	Субклинический гипотиреоз Me [Q1; Q3]	N	Здоровые Me [Q1; Q3]	*p
$AF_{НАДН}$	13	0,978 [0,533; 1,172]	34	0,759 [0,449; 1,117]	46	0,682 [0,533; 0,982]	0,455
$AF_{НАДН10^{\circ}C}$	13	1,124 [0,544; 1,406]	34	0,812 [0,480; 1,194]	46	0,820 [0,553; 1,114]	0,400
$\Delta НАДН_{10^{\circ}C}, \%$	13	7,1 [2,0; 14,5]	34	6,8 [0,2; 10,3]	46	12,6 [3,7; 23,0]	0,024 $p_{я-з}=0,736$ $p_{с-з}=\mathbf{0,021}$ $p_{я-с}>0,900$
$AF_{НАДН35^{\circ}C}$	13	0,889 [0,503; 1,031]	34	0,687 [0,435; 0,904]	46	0,614 [0,502; 0,837]	0,497
$\Delta НАДН_{35^{\circ}C}, \%$	13	-14,8 [-16,9; -10,4]	34	-13,3 [-19,4; 3,3]	46	-13,1 [-19,8; 5,9]	0,627
$AF_{НАДН42^{\circ}C}$	13	0,8 [0,8; 1,0]	34	0,7 [0,7; 1,0]	46	0,7 [0,5; 0,9]	0,229
$\Delta НАДН_{42^{\circ}C}, \%$	13	-28,3 [-35,6; -25,9]	34	-28,2 [-35,7; -26,5]	6	-27,7 [-35,9; -17,7]	0,927
Примечание: *p – точное значение p в тесте Краскела–Уоллиса. Для попарных сравнений использовался тест Данна с поправкой Бонферрони: $p_{я-з}$ – явный гипотиреоз vs здоровые участники; $p_{с-з}$ – субклинический гипотиреоз vs здоровые участники; $p_{я-с}$ – явный vs субклинический гипотиреоз. Значения p для попарных сравнений приведены только при значимом различии трех групп. $p<0,05$ выделены полужирным шрифтом. НАДН – восстановленный никотинамидадениндинуклеотид; $AF_{НАДН}$, $AF_{НАДН10^{\circ}C}$, $AF_{НАДН35^{\circ}C}$, $AF_{НАДН42^{\circ}C}$ – амплитуды флуоресценции НАДН в коже в состоянии функционального покоя, после локального охлаждения до $10^{\circ}C$ и нагревания до 35 и $42^{\circ}C$ соответственно; $\Delta НАДН_{10^{\circ}C}$, $\Delta НАДН_{10^{\circ}C}$, $\Delta НАДН_{10^{\circ}C}$ – относительное изменение амплитуды флуоресценции НАДН при охлаждении до $10^{\circ}C$, нагревании до $35^{\circ}C$ и $42^{\circ}C$ соответственно (%)							

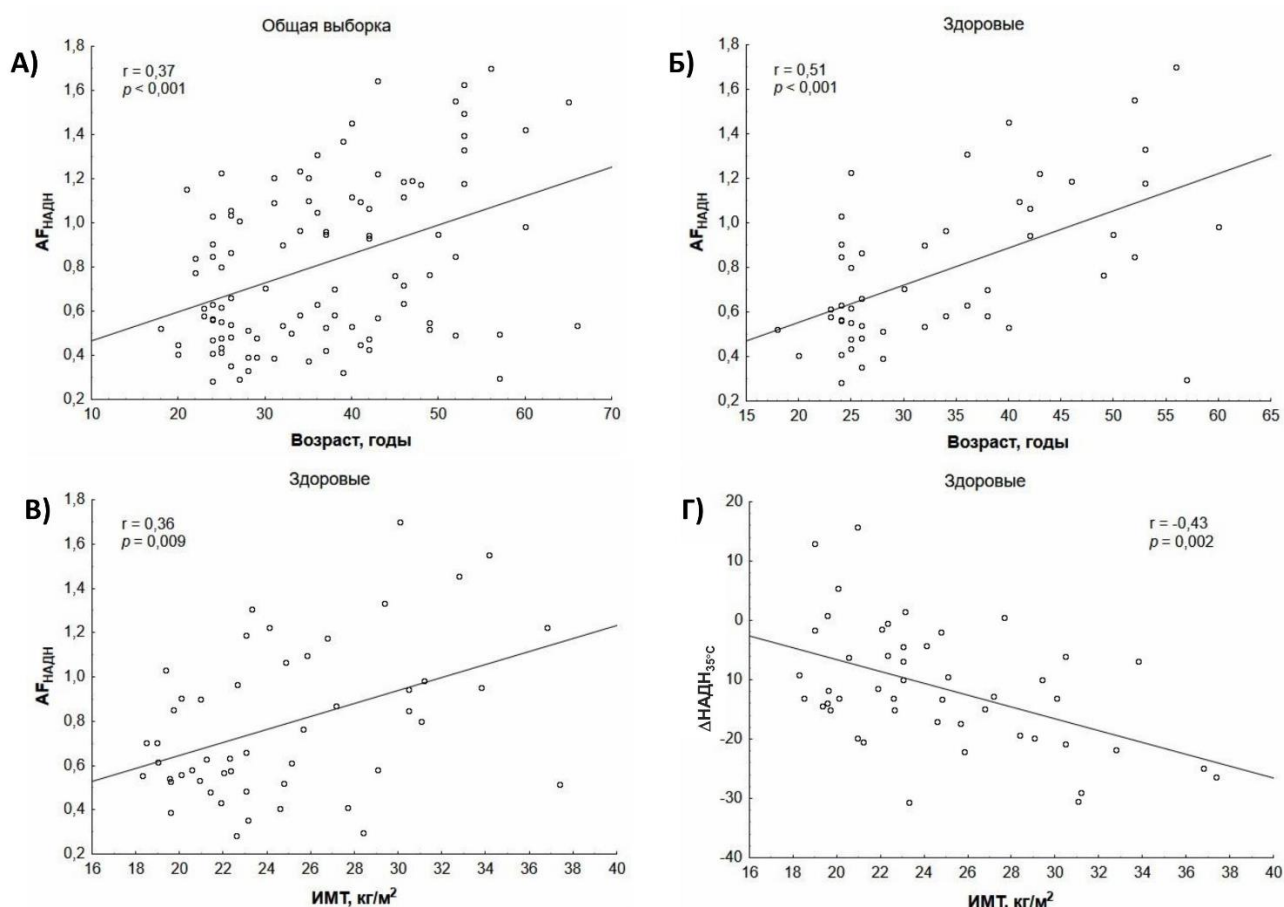
Корреляция параметров флуоресценции НАДН в коже с возрастом и ИМТ. Дополнительно был проведен анализ связи параметров ФС в коже на тыльной поверхности предплечья с возрастом и ИМТ, поскольку эти факторы могут влиять на энергетический обмен в тканях, в том числе в коже [159,235]. Поскольку это дополнительный анализ, полученные результаты следует расценивать как предварительные и интерпретировать с осторожностью.

Корреляционный анализ проводился в общей выборке ($n=101$), а также отдельно в группе здоровых участников и группе пациентов с гипотиреозом, включавшей пациентов с явным ($n=14$) и субклиническим гипотиреозом ($n=37$).

В общей выборке выявлена умеренная положительная связь возраста с $AF_{НАДН}$ в покое ($r=0,37$; $p<0,001$) (Рисунок 16А), при охлаждении до $10^{\circ}C$ ($r=0,36$; $p<0,001$), нагревании до $35^{\circ}C$

($r=0,35$; $p<0,001$) и $42\text{ }^{\circ}\text{C}$ ($r=0,45$; $p=0,006$). ИМТ был умеренно связан только с $AF_{\text{НАДН}}$ при нагревании до $42\text{ }^{\circ}\text{C}$ ($r=0,34$; $p=0,038$).

Положительная связь возраста с $AF_{\text{НАДН}}$ была наиболее выражена у здоровых участников: в покое ($r=0,51$; $p<0,001$) (Рисунок 16Б), при охлаждении до $10\text{ }^{\circ}\text{C}$ ($r=0,50$; $p<0,001$) и нагревании до $35\text{ }^{\circ}\text{C}$ ($r=0,48$; $p<0,001$). В этой группе также выявлена умеренная положительная корреляция ИМТ с $AF_{\text{НАДН}}$ в покое ($r=0,36$; $p=0,010$) (Рисунок 16В) и при охлаждении до $10\text{ }^{\circ}\text{C}$ ($r=0,30$; $p=0,032$), а также умеренная отрицательная корреляция с относительным изменением $AF_{\text{НАДН}}$ при нагревании до $35\text{ }^{\circ}\text{C}$ ($r=-0,43$; $p=0,002$) (Рисунок 16Г). У пациентов с гипотиреозом и в общей выборке отрицательной связи ИМТ с относительным изменением $AF_{\text{НАДН}}$ при нагревании до $35\text{ }^{\circ}\text{C}$ не выявлено.



Примечание: НАДН – восстановленная форма никотинамидадениндинуклеотида; $AF_{\text{НАДН}}$ – амплитуда флуоресценции НАДН в покое; $\Delta AF_{\text{НАДН}}_{35^{\circ}\text{C}}$ – относительное изменение $AF_{\text{НАДН}}$ при локальном нагревании до $35\text{ }^{\circ}\text{C}$, %; ИМТ – индекс массы тела

Рисунок 16 – Связь параметров флуоресценции НАДН в коже с возрастом и ИМТ: А) – возраст и $AF_{\text{НАДН}}$ в общей выборке; Б) – возраст и $AF_{\text{НАДН}}$ у здоровых участников; В) – ИМТ и $AF_{\text{НАДН}}$ у здоровых участников; Г) – ИМТ и $\Delta AF_{\text{НАДН}}_{35^{\circ}\text{C}}$ у здоровых участников

Лабораторные параметры. Уровни ХС, ЛПНП и триглицериды были выше у пациентов с гипотиреозом по сравнению со здоровыми участниками. У здоровых участников значения этих

параметров были наиболее низкими и находились в пределах референсного интервала. Среди параметров липидного профиля статистически значимое различие между пациентами с явным и субклиническим гипотиреозом выявлено только по уровню ХС, который был выше при явном гипотиреозе.

При явном гипотиреозе снижение средней концентрации гемоглобина в эритроцитах (МСНС) сопровождалось повышением RDW по сравнению со здоровыми участниками. При этом статистически значимых различий по этим параметрам между пациентами с субклиническим гипотиреозом и здоровыми участниками, а также между пациентами с явным и субклиническим гипотиреозом не выявлено. Остальные параметры общего анализа крови в исследуемых группах не различались.

Уровень ИЛ-6 был выше у пациентов с гипотиреозом по сравнению со здоровыми участниками, при этом максимальные значения отмечались в группе явного гипотиреоза.

Уровни АТ-ТПО и АТ-ТГ были выше у пациентов с гипотиреозом по сравнению со здоровыми участниками, что согласуется с преобладанием ХАИТ как причины гипотиреоза в исследуемой выборке. Исследуемые группы ожидаемо различались по уровням ТТГ, свТ4 и свТ3 (Таблица 9).

Частный корреляционный анализ с учетом потенциального влияния возраста и ИМТ выявил умеренную положительную связь RDW и ТТГ ($r=0,44$, $p=0,01$), а также умеренную отрицательную связь RDW и свТ4, но с пограничной статистической значимостью ($r=0,32$, $p=0,05$).

Таблица 9 – Лабораторные показатели функции щитовидной железы, липидного профиля, общего анализа крови и уровня интерлейкина 6 у пациентов с первичным гипотиреозом и здоровых участников

Параметры	N	Явный гипотиреоз Me [Q1; Q3]	N	Субклинический гипотиреоз Me [Q1; Q3]	N	Здоровые Me [Q1; Q3]	*p	p
ТТГ, мкЕд/мл	14	30,6 [19,4; 65,9]	37	7,3 [5,2; 15,4]	50	1,5 [0,9; 2,3]	<0,001	$p_{я-з}<0,001$ $p_{с-з}<0,001$ $p_{я-с}=0,119$
свТ4, пмоль/л	14	8,5 [6,3; 10,7]	37	13,9 [12,1; 16,3]	49	15,7 [14,4; 17,0]	<0,001	$p_{я-з}<0,001$ $p_{с-з}=0,054$ $p_{я-с}<0,001$
свТ3, пмоль/л	14	3,5 [2,9; 4,1]	37	4,2 [3,5; 4,6]	49	4,8 [4,4; 5,1]	<0,001	$p_{я-з}<0,001$ $p_{с-з}<0,001$ $p_{я-с}=0,157$
АТ-ТПО, МЕ/л	14	239,5 [45,5; 600,1]	36	137,5 [19,4; 375]	49	8,9 [8,9; 14,9]	<0,001	$p_{я-з}<0,001$ $p_{с-з}<0,001$ $p_{я-с}>0,900$
АТ-ТГ, МЕ/л	13	97,0 [17,2; 567,0]	36	47,7 [18,8; 214,5]	47	15,8 [14,5; 22,7]	0,001	$p_{я-з}=0,071$ $p_{с-з}=0,002$ $p_{я-с}>0,900$

Продолжение таблицы 9

Параметры	N	Явный гипотиреоз Me [Q1; Q3]	N	Субклинический гипотиреоз Me [Q1; Q3]	N	Здоровые Me [Q1; Q3]	*p	p
Общий холестерин, ммоль/л	14	6,7 [5,1; 8,1]	37	5,3 [4,6; 5,9]	50	4,8 [4,4; 5,2]	<0,001	p_{я-з}<0,001 p_{с-з}=0,044 p_{я-с}=0,048
ЛПНП, ммоль/л	14	4,0 [3,2; 5,4]	37	3,4 [2,9; 3,9]	50	2,8 [2,3; 3,2]	<0,001	p_{я-з}<0,001 p_{с-з}=0,011 p_{я-с}=0,201
ЛПВП, ммоль/л	14	1,8 [1,3; 2,1]	37	1,4 [1,1; 1,7]	50	1,5 [1,3; 1,8]	0,058	-
Триглицериды, ммоль/л	14	1,7 [1,3; 2,1]	37	1,1 [0,9; 1,5]	50	0,9 [0,7; 1,0]	<0,001	p_{я-з}=0,001 p_{с-з}=0,050 p_{я-с}=0,171
Интерлейкин 6, пг/мл	10	3,1 [2,0; 4,0]	34	2,0 [1,4; 2,8]	47	1,4 [1,4; 1,9]	0,001	p_{я-з}=0,002 p_{с-з}=0,023 p_{я-с}=0,312
Лейкоциты, 10 ⁹ /л	13	6,2 [5,3; 8,1]	36	6,5 [5,3; 8,5]	47	6,1 [4,5; 7,1]	0,241	-
Эритроциты, 10 ¹² /л	14	4,5 [4,2; 4,7]	37	4,4 [4,1; 4,5]	48	4,5 [4,3; 4,8]	0,039	p_{я-з}=0,990 p_{с-з}=0,034 p_{я-с}=0,641
Гемоглобин, г/л	13	131 [121; 147]	37	130 [122; 134]	47	135 [125; 143]	0,151	-
Гематокрит, %	13	39,0 [36,3; 42,3]	37	38,2 [36,0; 40,4]	47	40,0 [37,0; 42,0]	0,315	-
MCV, фл	13	90,4 [87,0; 93,0]	37	88,0 [86,3; 92,0]	47	87,6 [84,5; 91,0]	0,261	-
MCH, пг	13	31,0 [28,2; 31,0]	37	30,0 [29,0; 31,0]	47	30,0 [29,0; 31,0]	0,827	-
MCHC, г/л	13	33,0 [32,8; 33,5]	37	33,9 [32,8; 34,8]	47	34,1 [33,1; 35,0]	0,043	p_{я-з}=0,039 p_{с-з}=0,808 p_{я-с}=0,288
RDW, %	13	14,0 [12,8; 14,4]	36	12,9 [12,0; 14,0]	46	12,0 [12,0; 13,0]	0,014	p_{я-з}=0,026 p_{с-з}=0,128 p_{я-с}=0,745
Тромбоциты, 10 ⁹ /л	14	239,0 [206,0; 288,0]	37	287,0 [230,0; 340,0]	48	290,5 [233,5; 339,5]	0,146	-
Глюкоза, ммоль/л	7	5,5 [4,4; 5,9]	19	4,8 [4,5; 5,1]	30	5,0 [4,6; 5,3]	0,220	-
Примечание: *p – точное значение p в тесте Краскела–Уоллиса. Для попарных сравнений использовался тест Данна с поправкой Бонферрони: p _{я-з} – явный гипотиреоз vs здоровые участники; p _{с-з} – субклинический гипотиреоз vs здоровые участники; p _{я-с} – явный vs субклинический гипотиреоз. Значения p для попарных сравнений приведены только при значимом общем различии; p<0,05 выделены полужирным шрифтом. ТТГ – тиреотропный гормон; свТ4 – свободный тироксин; свТ3 – свободный трийодтиронин; АТ-ТПО – антитела к тиреопероксидазе; АТ-ТГ – антитела к тиреоглобулину; ЛПНП – липопротеиды низкой плотности; ЛПВП – липопротеиды высокой плотности; MCV – средний объем эритроцита; MCH – среднее содержание гемоглобина в эритроците; MCHC – средняя концентрация гемоглобина в эритроците; RDW – ширина распределения эритроцитов								

Качество жизни. У пациентов с гипотиреозом баллы по шкалам физического функционирования, общего состояния здоровья, жизненной активности и психического здоровья, а также по суммарным шкалам физического и психического компонентов здоровья были ниже, чем у здоровых участников. При сравнении пациентов с явным и субклиническим гипотиреозом статистически значимых различий по всем оцениваемым шкалам опросника SF-36

и суммарным показателям физического и психического компонентов здоровья не выявлено (Таблица 10).

По результатам частного корреляционного анализа с учетом потенциального влияния возраста и ИМТ не выявлено связи между параметрами опросника SF - 36 и уровнями ТТГ, свТ4 и свТ3.

Таблица 10 – Показатели качества жизни по данным опросника SF-36 у пациентов с первичным гипотиреозом и здоровых участников

Параметры	N	Явный гипотиреоз Me [Q1; Q3]	N	Субклинический гипотиреоз Me [Q1; Q3]	N	Здоровые Me [Q1; Q3]	*p	p
Физическое функционирование	11	70,0 [60,0; 95,0]	34	87,5 [75,0; 100,0]	47	100,0 [90,0; 100,0]	0,001	р_{я-з}=0,004 р_{с-з}=0,031 р _{я-с} =0,464
Ролевое функционирование (физическое состояние)	11	25,0 [0; 100,0]	34	75,0 [0;100,0]	47	100,0 [75,0; 100,0]	0,031	р_{я-з}=0,059 р _{с-з} =0,201 р _{я-с} =0,859
Интенсивность боли	11	100,0 [74,0;100,0]	34	87,0 [52,0;100,0]	47	100,0 [74,0; 100,0]	0,253	-
Общее состояние здоровья	11	60,0 [45,0;67,0]	34	57,0 [45,0; 67,0]	47	75,0 [62,0; 82,0]	<0,001	р_{я-з}=0,024 р_{с-з}=0,001 р _{я-с} =0,900
Жизненная активность	11	40,0 [20,0; 60,0]	34	45,0 [25,0; 55,0]	47	60,0 [40,0; 70,0]	0,011	р_{я-з}=0,022 р_{с-з}=0,014 р _{я-с} =0,900
Социальное функционирование	11	50,0 [25,0;75,0]	34	50,0 [50,0;75,0]	47	75,0 [50,0; 100,0]	0,046	р _{я-з} =0,181 р _{с-з} =0,110 р _{я-с} =0,900
Ролевое функционирование (эмоциональное состояние)	11	33,3 [0; 67,0]	34	66,7 [0; 100,0]	47	66,7 [33,3; 100,0]	0,232	-
Психическое здоровье	11	48,0 [40,0; 64,0]	34	58,0 [40,0; 64,0]	47	68,0 [56,0;76,0]	0,002	р_{я-з}=0,014 р_{с-з}=0,016 р _{я-с} =0,900
Суммарные шкалы								
Физический компонент здоровья	11	64,3 [55,0; 84,0]	34	77,9 [52,3; 85,0]	47	86,8 [71,8; 94,3]	0,001	р_{я-з}=0,020 р_{с-з}=0,002 р _{я-с} =0,900
Психический компонент здоровья	11	49,1 [23,3; 68,0]	34	49,4 [36,3;71,4]	47	67,0 [55,0; 79,8]	0,008	р_{я-з}=0,045 р_{с-з}=0,035 р _{я-с} =0,900

Примечание: р – точное значение р в тесте Краскела–Уоллиса. Для попарных сравнений использовался тест Данна с поправкой Бонферрони: р_{я-з} – явный гипотиреоз vs здоровые участники; р_{с-з} – субклинический гипотиреоз vs здоровые участники; р_{я-с} – явный vs субклинический гипотиреоз. Значения р для попарных сравнений приведены только при значимом общем различии; р<0,05 выделены полужирным шрифтом. SF-36 – Short Form-36 Health Survey (опросник оценки качества жизни, связанного со здоровьем, из 36 пунктов)

Связь качества жизни с возрастом и ИМТ. Была проанализирована связь возраста и ИМТ с суммарными показателями физического и психического компонентов здоровья. Анализ проводился в общей выборке (n=92), а также отдельно у здоровых участников и в объединенной

группе пациентов с гипотиреозом, включавшей пациентов с явным и субклиническим гипотиреозом.

В общей выборке выявлена умеренная отрицательная корреляция возраста с суммарным показателем физического компонента здоровья ($r=-0,47$; $p<0,001$) (Рисунок 17А). При раздельном анализе эта связь сохранялась как у здоровых участников, так и у пациентов с гипотиреозом, однако была более выраженной в группе гипотиреоза ($r=-0,49$; $p<0,001$) (Рисунок 17Б), чем в группе здоровых участников ($r=-0,37$; $p=0,01$).

ИМТ также был отрицательно связан с физическим компонентом здоровья. В общей выборке эта связь была слабой ($r=-0,24$; $p=0,024$), а у пациентов обеих групп гипотиреоза умеренной ($r=-0,30$; $p=0,04$). У здоровых участников статистически значимой связи между ИМТ и физическим компонентом здоровья не выявлено.

Показатель психического компонента здоровья не коррелировал с возрастом и ИМТ.

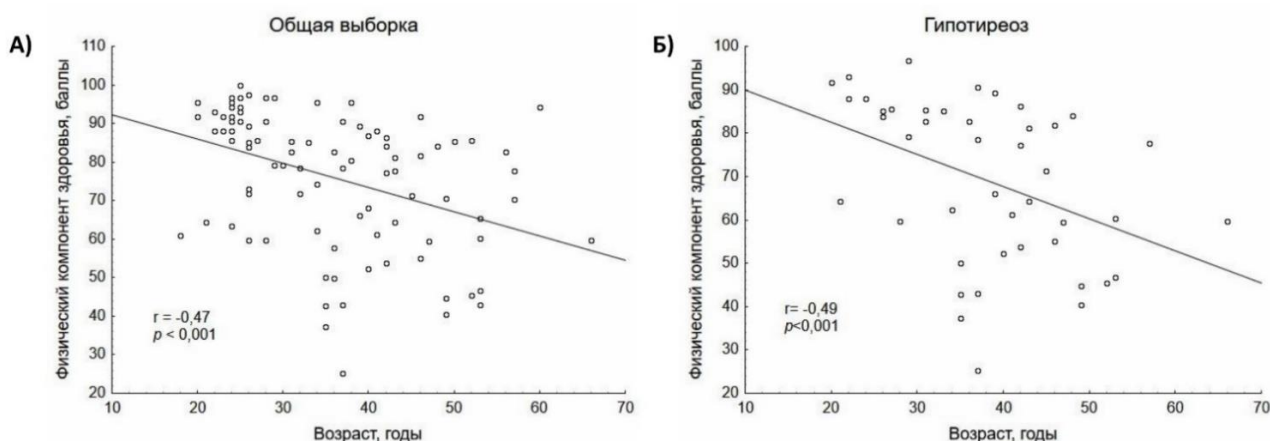


Рисунок 17 – Связь физического компонента здоровья с возрастом: А) – возраста и физического компонента здоровья в общей выборке; Б) – возраста и физического компонента здоровья у пациентов с гипотиреозом

Повторное обследование пациентов с явным гипотиреозом после достижения медикаментозного эутиреоза. После достижения медикаментозного эутиреоза статистически значимой динамики температуры тела выявлено не было. Медиана температуры тела составила 36,0 [35,65; 36,15] до лечения и 36,1 [35,9; 36,5] после лечения ($p=0,154$).

Также не выявлено статистически значимых изменений показателей кожной микроциркуляции в состоянии функционального покоя и при температурных пробах. Значения M , $M_{10^{\circ}\text{C}}$, $M_{35^{\circ}\text{C}}$, $M_{42^{\circ}\text{C}}$ и K_v не изменялись по сравнению с исходным уровнем. Вместе с тем отмечалась тенденция к увеличению показателя $A_{\text{серд}}$, не достигавшая статистической значимости ($p=0,05$) (Таблица 11).

Таблица 11 – Параметры кожной микроциркуляции в состоянии функционального покоя и при температурных пробах у пациентов с явным гипотиреозом до и после лечения (n=12)

Параметры	Явный гипотиреоз Me [Q1; Q3]	Медикаментозный эутиреоз Me [Q1; Q3]	p
M, пф.ед	6,40 [5,10; 7,30]	6,76 [5,43; 8,90]	0,091
M _{10°C} , пф.ед	4,60 [4,15; 5,95]	5,53 [4,54; 7,07]	0,136
M _{35°C} , пф.ед	8,98 [6,95; 9,67]	9,48 [7,50; 11,67]	0,286
M _{42°C} , пф.ед	20,50 [19,00; 22,09]	21,90 [18,90; 24,20]	0,249
σ , пф.ед	0,79 [0,68; 1,00]	1,13 [1,04; 1,28]	0,117
K _v , %	13,30 [11,54; 16,91]	15,76 [13,63; 18,81]	0,814
A _n , пф.ед	0,365 [0,244; 0,454]	0,464 [0,357; 0,610]	0,347
A _m , пф.ед	0,263 [0,197; 0,410]	0,307 [0,241; 0,470]	0,347
A _d , пф.ед	0,162 [0,140; 0,226]	0,267 [0,209; 0,310]	0,136
A _{серд} , пф.ед	0,483 [0,416; 0,554]	0,545 [0,465; 0,684]	0,050
Примечание: p – точное значение p в тесте Вилкоксона. M, M _{10°C} , M _{35°C} , M _{42°C} – среднее значение показателя микроциркуляции в покое, при локальном охлаждении до 10 °C и нагревании до 35 °C и 42 °C соответственно; σ – среднеквадратичное отклонение показателя микроциркуляции; K _v – коэффициент вариации перфузии, K _v = σ / M, %; A _n , A _m , A _d , A _{серд} – амплитуды колебаний кожной микроциркуляции в нейрогенном, миогенном, дыхательном и сердечном частотных диапазонах			

Статистически значимых изменений амплитуды флуоресценции НАДН в покое и при температурных пробах (AF_{НАДН}, AF_{НАДН10°C}, AF_{НАДН35°C}, AF_{НАДН42°C}) выявлено не было (Таблица 12).

Таблица 12 – Параметры флуоресценции НАДН в коже в покое и при температурных пробах у пациентов с явным гипотиреозом до и после лечения (n=12)

Параметры	Явный гипотиреоз Me [Q1; Q3]	Медикаментозный эутиреоз Me [Q1; Q3]	p
AF _{НАДН}	1,049 [0,625; 1,285]	1,090 [0,663; 1,230]	0,638
AF _{НАДН10°C}	1,207 [0,674; 1,416]	1,195 [0,830; 1,330]	0,875
AF _{НАДН35°C}	0,983 [0,513; 1,058]	0,945 [0,575; 1,059]	0,583
AF _{НАДН42°C}	0,843 [0,816; 1,026]	0,780 [0,469; 0,896]	0,345
Примечание: p – точное значение p в тесте Вилкоксона. НАДН – восстановленная форма никотинамидадениндинуклеотида, AF _{НАДН} , AF _{НАДН10°C} , AF _{НАДН35°C} , AF _{НАДН42°C} – амплитуды флуоресценции НАДН в коже в состоянии функционального покоя, после локального охлаждения до 10 °C и нагревания до 35 и 42 °C соответственно			

После достижения эутиреоза отмечалось снижение уровней ХС и ЛПНП по сравнению с исходными значениями, вместе с тем их значения сохранялись выше верхней границы референсного интервала. Уровень триглицеридов имел тенденцию к снижению, не достигавшую статистической значимости. Уровень ЛПВП статистически значимо не изменился.

На фоне терапии LT4 отмечалось снижение уровней АТ-ТГ и ИЛ-6 по сравнению с исходными значениями.

По данным общего анализа крови после лечения отмечалось снижение RDW и повышение уровня гемоглобина. По остальным параметрам, включая МНС, статистически значимой динамики не выявлено (Таблица 13).

Таблица 13 – Лабораторные показатели функции щитовидной железы, липидного профиля, общего анализа крови и уровня интерлейкина 6 у пациентов с явным гипотиреозом до и после лечения (n=12)

Параметры	Явный гипотиреоз Ме [Q1; Q3]	Медикаментозный эутиреоз Ме [Q1; Q3]	p
ТТГ, мКМЕ/мл	40,0 [23,2; 73,4]	0,8 [0,4; 2,8]	0,002
свТ4, пмоль/л	7,8 [5,5; 10,7]	15,0 [12,8; 17,3]	0,002
свТ3, пмоль/л	3,5 [2,9; 4,3]	4,5 [4,3; 5,0]	0,002
АТ-ТПО, МЕ/л	271,5 [50,05; 600,1]	196,5 [84,5; 569,7]	0,241
АТ-ТГ, МЕ/л	158,0 [22,6; 590,5]	47,0 [8,6; 374,0]	0,028
Интерлейкин 6, пг/мл	3,1 [2,1; 4,0]	2,7 [1,9; 4,7]	0,028
Общий холестерин, ммоль/л	6,7 [5,3; 7,7]	5,6 [4,8; 6,6]	0,015
ЛПНП, ммоль/л	4,0 [3,2; 5,0]	3,5 [2,9; 4,3]	0,028
ЛПВП, ммоль/л	1,6 [1,2; 2,0]	1,6 [1,1; 1,8]	0,068
Триглицериды, ммоль/л	1,7 [1,3; 2,2]	1,5 [1,1; 2,6]	0,583
Лейкоциты, $\times 10^9$ /л	6,3 [5,1; 8,325]	6,0 [4,8; 7,4]	0,445
Эритроциты, $\times 10^{12}$ /л	4,47 [4,20; 4,75]	4,50 [4,43; 4,69]	0,241
Гемоглобин, г/л	126 [121; 145]	135 [132; 155]	0,041
Гематокрит, %	39,0 [36,3; 43,0]	40,4 [38,9; 44,0]	0,208
MCV, фл	89,0 [85,2; 93,0]	89,6 [86,8; 90,7]	0,950
MCH, пг	30,0 [28,1; 31,0]	29,6 [29,0; 30,2]	0,236
MCHC, г/л	33,0 [32,5; 33,5]	33,0 [32,7; 33,8]	0,906
RDW, %	14,0 [13,0; 14,7]	13,3 [13,0; 13,4]	0,018
Тромбоциты, $\times 10^9$ /л	258,0 [219,0; 297,5]	259,0 [245,0; 309,0]	0,386

Примечание: p – явный ГТ до лечения vs после лечения (критерий Вилкоксона для зависимых выборок). Значения с $p < 0,05$ выделены жирным шрифтом. ТТГ – тиреотропный гормон, свТ4 – свободный тироксин, свТ3 – свободный трийодтиронин, АТ-ТПО – антитела к тиреоидной пероксидазе, АТ-ТГ – антитела к тиреоглобулину; ХС – общий холестерин; ЛПНП – липопротеиды низкой плотности, ЛПВП – липопротеиды высокой плотности, MCV – средний объем эритроцита, MCH – среднее содержание гемоглобина в эритроците, MCHC – средняя концентрация гемоглобина в эритроците, RDW – ширина распределения эритроцитов по объему

3.3. Параметры микроциркуляции и флуоресценции восстановленной формы никотинамидадениндинуклеотида в коже у пациентов с компенсированным первичным гипотиреозом, получающих монотерапию левотироксином или комбинированную терапию левотироксином и лиотиронином

В исследование включены 119 участников: здоровые добровольцы (n=46), пациенты с первичным гипотиреозом на монотерапии LT4 (n=52) и пациенты на комбинированной терапии LT4+LT3 (n=21). Исследуемые группы были сопоставимы по полу, возрасту, ИМТ, систолическому и диастолическому АД, ЧСС, SpO₂ и температуре тела.

В исследуемой выборке пациентов с компенсированным гипотиреозом основной причиной заболевания был ХАИТ: 45 случаев (86%) в группе LT4 и 16 случаев (76%) в группе «LT4+LT3». Другие причины встречались реже и включали тиреоидэктомию, сочетание тиреоидэктомии и РЙТ, а также только РЙТ. Статистически значимых различий по этиологии гипотиреоза между группами «LT4» и «LT4+LT3» не выявлено ($p > 0,05$).

У пациентов на комбинированной терапии длительность гипотиреоза и длительность приема LT4 были больше, чем у пациентов группы монотерапии. Доза LT4 в пересчете на массу тела была выше в группе монотерапии по сравнению с группой комбинированной терапии. Пациенты из группы «LT4+LT3» получали LT3 в дополнение к LT4 в дозе 0,2 [0,1; 0,3] мкг/кг/сут в течение 14,0 [4,0; 36,0] месяцев с кратностью 1–2 раза в сутки (Таблица 14).

Таблица 14 – Характеристика участников третьего исследования

Параметры	N	Здоровые (0)	N	«LT4» (1)	N	«LT4+LT3» (2)	p
Пол (женщины), n (%)	46	42 (91)	52	47 (90)	21	20 (95)	0,792
Причина гипотиреоза, n (%)	-	-	-	-	-	-	-
ХАИТ	-	-	-	45 (86)	-	16 (76)	0,302
Тиреоидэктомия	-	-	-	4 (8)	-	3 (14)	0,434
Тиреоидэктомия +РЙТ	-	-	-	1 (2)	-	1 (5)	0,487
РЙТ	-	-	-	2 (4)	-	1 (5)	0,847
Возраст, годы	46	32 [25; 42]	52	36 [27; 44]	21	39 [37; 47]	0,051
Масса тела, кг	46	63,0 [57,0; 80,0]	52	64,0 [56,5; 76,5]	21	62,0 [57,0; 71,0]	0,876
Рост, м	46	1,7 [1,6; 1,7]	52	1,7 [1,6; 1,7]	21	1,7 [1,6; 1,7]	0,870
ИМТ, кг/м ²	46	23,1 [20,6; 29,1]	52	23,0 [20,1; 28,0]	21	22,0 [20,6; 24,6]	0,840
Систолическое АД, мм рт.ст.	46	118 [113; 124]	52	122 [114; 129]	21	123 [115; 128]	0,205
Диастолическое АД, мм рт.ст.	46	75[66; 82]	52	76 [70; 83]	21	77 [70; 81]	0,543
ЧСС, уд/мин	46	75 [68; 83]	52	75 [71; 83]	21	73 [70; 80]	0,823
SpO ₂ , %	46	97 [97; 98]	52	98 [97; 98]	21	98 [97; 98]	0,745
Температура тела, °С	46	36,1 [35,9; 36,5]	52	36,0 [35,8; 36,4]	21	36,0 [35,8; 36,3]	0,412
Длительность гипотиреоза, мес	-	-	52	36,0 [11,0; 127,5]	21	96,0 [48,0; 132,0]	0,026*
Доза LT4, мкг/кг/сут	-	-	52	1,3 [0,9; 1,5]	21	1,0 [0,8; 1,2]	0,042*
Длительность приема LT4, мес	-	-	52	31,0 [10,0; 122,0]	21	76,0 [48,0; 132,0]	0,033*
Доза LT3, мкг/кг/сут	-	-	-	-	21	0,2 [0,1; 0,3]	-
Длительность приема LT3, мес	-	-	-	-	20	14,0 [4,0; 36,0]	-

Примечание: p – точное значение p в тесте Краскела–Уоллиса (количественные переменные) и по критерию χ^2 (качественные переменные), при малых ожидаемых частотах применялся точный критерий Фишера (качественные переменные). * – точное значение p в тесте Манна–Уитни для сравнения двух независимых групп («LT4» vs «LT4+LT3»). p<0,05 выделены полужирным шрифтом. ХАИТ – хронический аутоиммунный тиреоидит; РЙТ – радиоiodтерапия; ИМТ – индекс массы тела; АД – артериальное давление; ЧСС – частота сердечных сокращений; SpO₂ – сатурация артериальной крови кислородом; LT4 – левотироксин натрия; LT3 – лиотиронин натрия

Параметры кожной микроциркуляции. Статистически значимых различий между исследуемыми группами по анализируемым параметрам ЛДФ не выявлено. Группы не различались по среднему значению показателя микроциркуляции в покое и при температурных пробах (M , $M_{10^{\circ}\text{C}}$, $M_{35^{\circ}\text{C}}$, $M_{42^{\circ}\text{C}}$), показателям вариабельности кожной перфузии (σ , K_v) и амплитудам колебаний показателя микроциркуляции в нейрогенном, миогенном, дыхательном и сердечном диапазонах (A_n , A_m , A_d , $A_{\text{серд}}$) (Таблица 15).

Таблица 15 – Параметры кожной микроциркуляции в покое и при температурных пробах у пациентов с компенсированным гипотиреозом (два варианта заместительной терапии) и здоровых участников

Параметры	N	Здоровые (0) Me [Q1; Q3]	N	«LT4» (1) Me [Q1; Q3]	N	«LT4+LT3» (2) Me [Q1; Q3]	p
M, пф.ед.	46	6,65 [4,99; 8,10]	52	6,03 [5,00; 7,15]	21	5,97 [4,35; 6,50]	0,149
σ , пф.ед.	45	1,26 [0,95; 1,52]	52	1,12 [0,86; 1,44]	21	1,05 [0,93; 1,25]	0,467
K _v , %	46	19,01 [15,47; 22,19]	52	18,98 [14,43; 24,29]	21	21,39 [15,77; 24,79]	0,791
A _н , пф. ед.	46	0,451 [0,327; 0,573]	52	0,445 [0,306; 0,719]	21	0,400 [0,324; 0,588]	0,525
A _м , пф.ед.	46	0,425 [0,306; 0,542]	52	0,379 [0,262; 0,569]	21	0,293 [0,228; 0,421]	0,203
A _д , пф.ед.	46	0,242 [0,155; 0,341]	52	0,217 [0,166; 0,328]	21	0,229 [0,143; 0,305]	0,804
A _{серд} , пф.ед.	46	0,604 [0,544; 0,695]	52	0,577 [0,529; 0,680]	21	0,603 [0,547; 0,671]	0,408
M _{10°C} , пф.ед.	46	5,10 [3,90; 6,70]	52	4,87 [3,99; 5,95]	21	4,49 [3,95; 6,57]	0,667
$\Delta M_{10°C}$, %	46	-12,6 [-31,3; -1,5]	52	-16,0 [-29,1; -0,2]	21	-7,6 [-26,5; 2,2]	0,567
M _{35°C} , пф.ед.	46	8,89 [5,90; 12,10]	52	7,06 [4,74; 9,96]	21	7,11 [5,70; 10,34]	0,165
$\Delta M_{35°C}$, %	46	32,6 [2,1; 60,1]	52	14,1 [-5,7; 49,7]	21	40,3 [13,3; 111,1]	0,122
M _{42°C} , пф.ед.	21	23,55 [21,94; 24,46]	20	24,12 [21,17; 24,89]	6	25,71 [22,30; 26,89]	0,261
$\Delta M_{42°C}$, %	21	225,6 [164,3; 302,0]	20	278,3 [174,7; 347,3]	6	311,8 [274,5; 335,4]	0,455

Примечание: p – точное значение p в тесте Краскела–Уоллиса. Для попарных сравнений использовался тест Данна с поправкой Бонферрони. M, M_{10°C}, M_{35°C}, M_{42°C} – среднее значение показателя микроциркуляции за время регистрации в состоянии функционального покоя, а также после локального охлаждения до 10 °C и нагревания до 35 °C и 42 °C соответственно; σ - среднеквадратичное отклонение амплитуды колебаний показателя микроциркуляции; пф.ед. – перфузионные единицы; K_v – коэффициент вариации перфузии ($K_v = \sigma / M$, %); A_н, A_м, A_д, A_{серд} – амплитуды колебаний показателя микроциркуляции в нейрогенном, миогенном, дыхательном и сердечном частотных диапазонах

Параметры флуоресценции НАДН в коже. В группе «LT4+LT3» амплитуда флуоресценции НАДН в коже была выше, чем в группе LT4, как в состоянии функционального покоя (AF_{НАДН}), так и при локальном нагревании кожи до 35 °C (AF_{НАДН35°C}). Также у пациентов, получающих комбинированную терапию, отмечалась тенденция к более высоким значениям этого параметра при локальном охлаждении до 10 °C (AF_{НАДН10°C}), однако после поправки на множественные сравнения различия не достигали статистической значимости (p=0,055).

Относительный прирост AF_{НАДН} при локальном охлаждении до 10 °C (Δ НАДН_{10°C}) в группе «LT4+LT3» был менее выражен, чем у здоровых добровольцев (p=0,002). Статистически значимых различий между группами по относительному изменению флуоресценции НАДН при нагревании до 35 °C и 42 °C (Δ НАДН_{35°C} и Δ НАДН_{42°C}) не выявлено (Таблица 16).

Таблица 16 – Параметры флуоресценции НАДН в коже в покое и при температурных пробах у пациентов с компенсированным гипотиреозом и здоровых участников.

Параметры	N	Здоровые (0) Me [Q1; Q3]	N	«LT4» (1) Me [Q1; Q3]	N	«LT4+LT3» (2) Me [Q1; Q3]	*p	p
AF _{НАДН}	46	0,734 [0,539; 1,030]	52	0,572 [0,445; 0,944]	21	1,083 [0,540; 1,354]	0,011	p ₀₋₁ =0,279 p ₀₋₂ =0,335 p₁₋₂=0,010
AF _{НАДН10°C}	46	0,892 [0,621; 1,125]	52	0,648 [0,466; 1,042]	21	1,159 [0,539; 1,479]	0,042	p ₀₋₁ =0,281 p ₀₋₂ =0,911 p ₁₋₂ =0,055
ΔНАДН _{10°C} , %	46	14,8 [7,3; 23,0]	52	9,1 [3,2; 15,0]	21	2,7 [2,8; 9,2]	0,003	p ₀₋₁ =0,214 p₀₋₂=0,002 p ₁₋₂ =0,120
AF _{НАДН35°C}	46	0,665 [0,503; 0,884]	52	0,556 [0,403; 0,746]	21	0,898 [0,516; 1,087]	0,014	p ₀₋₁ =0,168 p ₀₋₂ =0,662 p₁₋₂=0,018
ΔНАДН _{35°C} , %	46	-12,9 [-19,3; -4,4]	52	-14,1 [-17,4; -5,2]	21	-15,7 [-22,5; -7,2]	0,454	-
AF _{НАДН42°C}	22	0,698 [0,525; 0,851]	20	0,574 [0,407; 0,732]	6	0,771 [0,710; 0,798]	0,128	-
ΔНАДН _{42°C} , %	22	-27,7 [-35,9; -21,7]	20	-29,2 [-35,2; -20,4]	6	-35,9 [-41,2; -34,1]	0,128	-

Примечание: *p – точное значение p в тесте Краскела–Уоллиса. Для попарных сравнений использовался тест Данна с поправкой Бонферрони: p₀₋₁ – «LT4» vs здоровые добровольцы; p₀₋₂ – «LT4+LT3» vs здоровые добровольцы; p₁₋₂ – «LT4» vs «LT4+LT3». Значения p для попарных сравнений приведены только при значимом различии трех групп; p<0,05 выделены полужирным шрифтом. НАДН – восстановленная форма никотинамидадениндинуклеотида; AF_{НАДН}, AF_{НАДН10°C}, AF_{НАДН35°C}, AF_{НАДН42°C} – амплитуды флуоресценции НАДН в коже в состоянии функционального покоя, после локального охлаждения до 10 °C и нагревания до 35 °C и 42 °C соответственно; ΔНАДН_{10°C}, ΔНАДН_{35°C}, ΔНАДН_{42°C} – относительное изменение амплитуды флуоресценции НАДН в коже после локального охлаждения до 10 °C и нагревания до 35 °C и 42 °C (%).

Лабораторные параметры. Уровень ТТГ был ниже в группе «LT4+LT3» по сравнению с группой «LT4», оставаясь в пределах референсного интервала. При этом обе группы пациентов не отличались по уровню ТТГ от здоровых участников. Уровень свТ4 был ниже в группе «LT4+LT3» по сравнению с группой «LT4» и здоровыми участниками, тогда как различий между здоровыми добровольцами и группой «LT4» не выявлено. У пациентов с гипотиреозом уровень свТ3 был ниже, чем у здоровых участников, при отсутствии различий между группами «LT4» и «LT4+LT3» (Таблица 17).

Статистически значимых различий по уровню АТ-ТПО и АТ-ТГ между группами «LT4» и «LT4+LT3» не выявлено. Уровни АТ-ТПО и АТ-ТГ были выше в группе «LT4» по сравнению со здоровыми добровольцами. В группе «LT4+LT3» различия по этим показателям по сравнению со здоровыми добровольцами не достигли статистической значимости.

Между группами моно- и комбинированной терапии не выявлено статистически значимых различий по параметрам липидного профиля. При этом у пациентов группы «LT4» уровни ХС и ЛПНП были выше, чем у здоровых добровольцев. Кроме того, не выявлено статистически значимых различий между тремя исследуемыми группами по показателям ЛПВП и триглицеридам.

Статистически значимых различий по уровню ГСПГ между группами «LT4» и «LT4+LT3» также не выявлено. В группе «LT4+LT3» значение ГСПГ было выше, чем у здоровых добровольцев.

Уровень ИЛ-6 также не различался между группами «LT4» и «LT4+LT3», однако в группе «LT4» он был выше по сравнению со здоровыми добровольцами.

В группе «LT4» по сравнению со здоровыми добровольцами выявлены более низкое значение МСНС и более высокое значение RDW. Между группами «LT4» и «LT4+LT3» различий по этим показателям не выявлено. Остальные параметры общего анализа крови статистически значимо не различались между исследуемыми группами (Таблица 17).

Таблица 17 – Лабораторные показатели функции щитовидной железы, липидного профиля, общего анализа крови и уровня интерлейкина 6 у пациентов с компенсированным гипотиреозом (два варианта заместительной терапии) и здоровых добровольцев

Параметры	N	Здоровые (0) Me [Q1; Q3]	N	«LT4» (1) Me [Q1; Q3]	N	«LT4+LT3» (2) Me [Q1; Q3]	*p	p
ТТГ, мкМЕ/мл	46	1,4 [0,9; 2,1]	52	2,1 [1,2; 2,8]	21	0,7 [0,4; 2,3]	0,014	p ₀₋₁ =0,269 p ₀₋₂ =0,421 p ₁₋₂ = 0,014
свТ4, пмоль/л	45	15,8 [14,6; 17,0]	52	15,8 [14,6; 18,2]	21	13,9 [10,4; 15,7]	0,002	p ₀₋₁ =1,000 p ₀₋₂ = 0,016 p ₁₋₂ = 0,002
свТ3, пмоль/л	45	4,8 [4,4; 5,1]	52	4,4 [4,0; 4,7]	21	4,3 [3,9; 4,6]	0,001	p ₀₋₁ = 0,002 p ₀₋₂ = 0,010 p ₁₋₂ =1,000
АТ-ТПО, МЕ/л	45	8,9 [8,9; 14,8]	52	209,0 [21,6; 391,0]	21	18,5 [8,9; 130,0]	<0,001	p ₀₋₁ = <0,001 p ₀₋₂ =0,204 p ₁₋₂ =0,062
АТ-ТГ, МЕ/л	43	15,5 [14,5; 20,7]	52	39,8 [27,2; 283,0]	21	23,9 [15,7; 65,3]	<0,001	p ₀₋₁ = <0,001 p ₀₋₂ =0,272 p ₁₋₂ =0,236
ГСПГ, нмоль/л	43	50,0 [41,3; 102,0]	49	68,4 [46,1; 109,0]	21	97,5 [63,8; 135,0]	0,036	p ₀₋₁ =1,000 p ₀₋₂ = 0,030 p ₁₋₂ =0,165
Интерлейкин 6, пг/мл	43	1,4 [1,4; 1,9]	52	1,9 [1,4; 2,9]	21	2,2 [1,4; 3,2]	0,012	p ₀₋₁ = 0,022 p ₀₋₂ =0,060 p ₁₋₂ =1,000
Общий холестерин, ммоль/л	46	4,9 [4,4; 5,2]	52	5,5 [4,5; 6,5]	21	5,4 [4,9; 5,7]	0,005	p ₀₋₁ = 0,006 p ₀₋₂ =0,112 p ₁₋₂ =1,000
ЛПНП, ммоль/л	46	2,9 [2,3; 3,2]	52	3,4 [2,5; 4,2]	21	3,3 [3,0; 3,6]	0,008	p ₀₋₁ = 0,009 p ₀₋₂ =0,132 p ₁₋₂ =1,000
ЛПВП, ммоль/л	46	1,6 [1,3; 1,8]	52	1,6 [1,4; 1,8]	21	1,6 [1,5; 1,8]	0,467	-
Триглицериды, ммоль/л	46	0,9 [0,7; 1,1]	51	1,0 [0,7; 1,5]	21	0,8 [0,7; 1,0]	0,056	-
Лейкоциты, ×10 ⁹ /л	43	6,0 [4,5; 7,4]	48	5,8 [4,77; 6,8]	20	5,7 [5,2; 7,0]	0,988	-
Эритроциты, ×10 ¹² /л	44	4,58 [4,31; 4,79]	48	4,52 [4,40; 4,71]	21	4,47 [4,27; 4,70]	0,698	-
Гемоглобин, г/л	45	135,0 [126,0; 143,0]	48	134,0 [125,2; 139,5]	21	132,0 [127,0; 136,0]	0,603	-

Продолжение таблицы 17

Параметры	N	Здоровые (0) Me [Q1; Q3]	N	«LT4» (1) Me [Q1; Q3]	N	«LT4+LT3» (2) Me [Q1; Q3]	*p	p
Гематокрит, %	43	40,0 [37,4; 42,0]	47	39,9 [38,0; 41,8]	21	39,6 [38,0; 41,9]	0,990	-
MCV, фл	43	87,6 [84,5; 91,0]	47	88,0 [85,0; 91,0]	21	88,0 [87,0; 89,9]	0,818	-
MCH, пг	43	30,0 [29,0; 31,0]	47	29,4 [28,5; 30,7]	21	30,0 [29,0; 30,3]	0,347	-
MCHC, г/л	43	34,1 [33,1; 34,9]	47	33,2 [32,4; 34,0]	21	33,5 [33,2; 34,5]	0,010	p ₀₋₁ = 0,008 p ₀₋₂ =0,825 p ₁₋₂ =0,561
RDW, %	42	12,0 [12,0; 13,0]	44	13,0 [12,5; 13,8]	20	13,0 [12,3; 13,4]	0,005	p ₀₋₁ = 0,005 p ₀₋₂ =0,132 p ₁₋₂ =1,000
Тромбоциты, ×10 ⁹ /л	44	294,5 [239,5; 344,0]	48	287,5 [244,5; 321,0]	20	277,0 [220,0; 318,0]	0,446	-
Глюкоза, ммоль/л	28	5,1 [4,7; 5,5]	13	5,0 [4,8; 5,2]	5	4,9 [4,8; 5,3]	0,997	-

Примечание: *p – точное значение p в тесте Краскела–Уоллиса. Для попарных сравнений использовался тест Данна с поправкой Бонферрони: p₀₋₁ – «LT4» vs здоровые добровольцы; p₀₋₂ – «LT4+LT3» vs здоровые добровольцы; p₁₋₂ – «LT4» vs «LT4+LT3». Значения p для попарных сравнений приведены только при значимом различии трех групп; p<0,05 выделены полужирным шрифтом. ТТГ – тиреотропный гормон; свТ4 – свободный тироксин; свТ3 – свободный трийодтиронин; АТ к ТПО – антитела к тиреоидной пероксидазе; АТ к ТГ – антитела к тиреоглобулину; ЛПНП – липопротеиды низкой плотности; ЛПВП – липопротеиды высокой плотности; MCV – средний объем эритроцита; MCH – среднее содержание гемоглобина в эритроците; MCHC – средняя концентрация гемоглобина в эритроците; RDW – ширина распределения эритроцитов по объему

Качество жизни. По данным опросника SF-36, статистически значимых различий между группами «LT4» и «LT4+LT3» не выявлено ни по одному показателю.

У пациентов обеих групп баллы по шкалам физического функционирования и общего состояния здоровья, а также суммарный показатель физического компонента здоровья были ниже, чем у здоровых добровольцев.

Показатель ролевого функционирования, обусловленного физическим состоянием, был ниже в группе «LT4+LT3» по сравнению со здоровыми добровольцами. Различия между группой «LT4» и здоровыми добровольцами по этим показателям не достигали статистической значимости.

Статистически значимых различий между исследуемыми группами по шкалам интенсивности боли, жизненной активности, социального функционирования, ролевого функционирования, обусловленного эмоциональным состоянием, и психического здоровья, а также по суммарному показателю психического компонента здоровья не выявлено (Таблица 18).

Таблица 18 – Показатели качества жизни по данным опросника SF-36 у пациентов с компенсированным гипотиреозом и здоровых участников

Параметры	N	Здоровые (0) Me [Q1; Q3]	N	«LT4» (1) Me [Q1; Q3]	N	«LT4+LT3» (2) Me [Q1; Q3]	*p	p
Физическое функционирование	43	95,0 [90,0; 100,0]	49	90,0 [75,0; 95,0]	20	85,0 [80,0; 92,5]	0,003	p ₀₋₁ =0,011 p ₀₋₂ =0,016 p ₁₋₂ =1,000

Примечание: *р – значение критерия Краскела–Уоллиса. Для попарных сравнений использовался тест Данна с поправкой Бонферрони: р₀₋₁ – «LT4» vs здоровые добровольцы; р₀₋₂ – «LT4+LT3» vs здоровые добровольцы; р₁₋₂ – «LT4» vs «LT4+LT3». Значения р для попарных сравнений приведены только при значимом общем различии; р<0,05 выделены полужирным шрифтом. SF-36 – Short Form-36 Health Survey (опросник оценки качества жизни, связанного со здоровьем, из 36 пунктов)

ГЛАВА 4. ОБСУЖДЕНИЕ

4.1. Индивидуальная вариабельность и воспроизводимость параметров лазерной доплеровской флоуметрии и флуоресцентной спектроскопии в коже у здоровых добровольцев

Первое исследование данной диссертационной работы было посвящено совершенствованию протокола функциональной диагностики микроциркуляции и энергетического обмена в коже на основании оценки междневной воспроизводимости и пространственной (анатомической) неоднородности параметров ЛДФ и ФС. Несмотря на то, что первое исследование проводилось на здоровых добровольцах и не было напрямую ориентировано на проблемы клинической эндокринологии, его выполнение являлось необходимым методологическим этапом всей диссертационной работы, поскольку позволило выявить ряд ограничений стандартного протокола функциональной диагностики, рекомендованного производителем диагностического оборудования. На основании результатов первого исследования протокол регистрации ЛДФ и ФС был модифицирован с целью повышения надежности и информативности оценки кожной микроциркуляции и энергетического метаболизма у пациентов с явными и субклиническим гипотиреозом, а также получающих монотерапию LT4 или комбинированную терапию LT4+LT3, и применен во втором и третьем исследованиях.

Кровоснабжение кожи характеризуется выраженной пространственной и временной вариабельностью, которая обусловлена анатомической неоднородностью микрососудистого русла, наличием или отсутствием артериоловеноулярных анастомозов, колебаниями сосудистого тонуса под действием экзогенных, нейрогенных, миогенных и эндотелиальных факторов [166,199]. Поэтому при использовании одноканального варианта ЛДФ получаемый сигнал в значительной степени зависит не только от физиологического состояния обследуемого, но и от места установки датчика, а также от локальных особенностей архитектуры микрососудов кожи [174]. Аналогичные ограничения характерны и для ФС: регистрируемая интенсивность аутофлуоресценции кожи определяется не только содержанием внутриклеточных коферментов, прежде всего НАДН и ФАД, но и оптическими свойствами кожи, содержанием меланина, толщиной дермы, кровенаполнением ткани и вкладом других эндогенных флуорофоров [21,23,197]. Следовательно, без изучения воспроизводимости измерений и их топографо-анатомических особенностей невозможно определить, отражают ли измеренные в динамике значения функционального параметра его истинные патофизиологические изменения или являются следствием случайных колебаний сигнала.

С клинической точки зрения исследование воспроизводимости диагностического метода имеет принципиальное значение, поскольку именно она определяет пригодность метода для динамического наблюдения, межгрупповых сравнений и последующего внедрения в практику [174,189,236].

Для изучения патофизиологии кровообращения и энергетического метаболизма у пациентов с различными формами гипотиреоза (явный, субклинический, компенсированный) это обстоятельство особенно существенно, поскольку предполагаемые изменения микроциркуляции и энергетического обмена в коже могут быть умеренными по величине и поэтому требуют высокой методической надежности измерений. Кроме того, оценка воспроизводимости и выбор оптимальной анатомической области для измерений позволяют более корректно планировать последующие исследования, включая выбор первичных конечных точек и расчет размера выборки.

Результаты первого исследования показали, что параметры кожной микроциркуляции, оцениваемые методом ЛДФ, различаются в зависимости от анатомической области измерения. На вентральной (ладонной) поверхности предплечья значения перфузии в покое, при локальном охлаждении и при локальном нагревании были статистически значимо выше, чем на тыльной поверхности предплечья. Эти данные согласуются с современными представлениями о выраженной пространственной гетерогенности кожного кровотока и указывают на то, что разные участки даже одной анатомической зоны не являются эквивалентными с точки зрения микроциркуляторных характеристик [199]. Вероятным объяснением таких различий служат особенности строения кожи, включая ее неодинаковую толщину, плотность и пространственную ориентацию сосудистых сплетений, а также представленность артериоло-венулярных анастомозов, играющих основную роль в терморегуляции [18,166]. Практическое значение этого наблюдения заключается в том, что при клинических исследованиях, особенно в дизайне с повторными измерениями, необходимо строго стандартизировать анатомическую область исследования; сопоставление результатов, полученных в разных зонах, методологически некорректно даже при одинаковом функциональном тесте.

Не менее важным результатом стало установление того факта, что более высокие абсолютные значения кожной перфузии (М) не обязательно сопровождаются лучшей воспроизводимостью измерений. Хотя на вентральной поверхности предплечья кровоток был выше, междневная воспроизводимость ЛДФ-параметров оказалась лучше на дорзальной (тыльной) поверхности, где при локальном охлаждении коэффициент вариации составил 8,3% при ICC 0,56, а при локальном нагревании – 19,9% при ICC 0,563. Эти показатели соответствуют приемлемой вариабельности и умеренно хорошей воспроизводимости, тогда как на ладонной поверхности воспроизводимость была хуже. Таким образом, в данном исследовании для

мониторинга микроциркуляции в динамике более пригодной оказалась та область кожи, где значения перфузии были несколько ниже, но лучше воспроизводились у конкретного человека.

Исследование воспроизводимости и пространственной вариабельности параметров ФС в коже проводилось по тому же принципу, но применительно к косвенной оценке клеточного энергетического обмена. В исследовании было показано, что интенсивность флуоресценции коферментов НАДН и ФАД также зависит от анатомической области: на вентральной поверхности предплечья значения были выше, чем на дорзальной, как в покое, так и при температурных тестах. Однако эти различия, по-видимому, не следует трактовать как прямое отражение более высокой метаболической активности кожи ладонной поверхности. Более вероятно, что они обусловлены разными оптическими свойствами тканей, толщиной дермы, пигментацией, плотностью волосяного покрова и вкладом других флуорофоров в регистрируемый сигнал [21,197]. Это положение принципиально для применения ФС в любых областях медицины, поскольку любые различия параметров флуоресценции должны интерпретироваться с учетом не только метаболического, но и оптического компонента сигнала [181].

Особый интерес представляют данные о динамике флуоресценции НАДН в ответ на температурные воздействия. При локальном охлаждении на вентральной поверхности предплечья наблюдалось увеличение амплитуды флуоресценции НАДН, тогда как при локальном нагревании на обеих поверхностях предплечья отмечалось ее снижение по сравнению с исходными значениями. Такая направленность изменений физиологически обоснована: охлаждение сопровождается замедлением метаболических реакций и утилизации НАДН, тогда как нагревание, напротив, способствует ускорению ферментативных процессов и снижению внутриклеточного содержания восстановленной формы кофермента [204,205]. Следовательно, температурные функциональные тесты позволяют не только зафиксировать статическое значение сигнала, но и оценить «реактивность» тканевого энергетического обмена, что существенно расширяет диагностические возможности метода. Именно эта особенность делает ФС потенциально ценной для исследования эндокринных заболеваний.

Вместе с тем результаты первого исследования показали, что не все регистрируемые параметры ФС одинаково пригодны для клинического применения. На дорзальной поверхности предплечья наиболее воспроизводимыми оказались нормированные амплитуды флуоресценции НАДН в покое и при охлаждении, а также амплитуда ФАД при нагревании, поскольку именно они удовлетворяли одновременно двум статистическим критериям – приемлемому коэффициенту вариации (CV) и удовлетворительному значению ИСС. На вентральной поверхности предплечья относительно хорошо воспроизводимой оказалась только нормированная амплитуда флуоресценции НАДН в покое. Здесь стоит отметить, что в клинико-

физиологических исследованиях обе поверхности предплечья достаточно часто используются для оценки состояния микроциркуляции (например, с помощью ЛДФ, лазерной спекл-контрастной визуализации и температурных проб) [166,179], однако, в отношении выбора анатомической области для регистрации параметров ФС информации крайне мало [27].

Поскольку в приборе «ЛАЗМА СТ» регистрация ЛДФ и ФС проводится одновременно через общий оптоволоконный зонд, с учетом показателей воспроизводимости обоих методов для последующих исследований (рамках данной диссертационной работы) была выбрана дорзальная поверхность предплечья.

При проведении кожных температурных проб только для НАДН были выявлены характерный спектр флуоресценции и его закономерные изменения в ответ на локальное охлаждение и нагревание, тогда как параметры ФАД не продемонстрировали устойчивой динамики ни при охлаждении, ни при нагревании и чаще измерялись в виде парадоксальных (выпадающих) значений. С учетом этого результата именно НАДН был выбран в качестве основного маркера энергетического обмена в дальнейших двух исследованиях, а исследование флуоресценции ФАД признано нецелесообразным (по крайней мере, в использованном техническом исполнении). По данным специальной литературы НАДН является более чувствительным маркером клеточного редокс-состояния и тканевой гипоксии, тогда как интерпретация сигнала ФАД затруднена из-за его участия в более широком спектре метаболических процессов и большей зависимости от оптических и гемодинамических помех [19,161,186].

Важным общим итогом первого исследования стало понимание того, что усовершенствование протокола инструментального обследования пациентов не сводится к простому выбору прибора или теста, а требует стандартизации целого комплекса условий: анатомической зоны исследования, длительности регистрации физиологического сигнала и перерыва между измерениями, температуры воздействия, продолжительности акклиматизации и условий внешней среды. В частности, локальное нагревание до 35 °С во многих случаях является недостаточным для индуцирования активной гиперемии в коже предплечья, в связи с чем многие зарубежные авторы при тепловой пробе используют нагревание до 42-44 °С с длительной (до 20-30 мин) регистрацией кожной перфузии с целью достижения максимальной устойчивой гиперемии (так называемого, «плато») [174]. Улучшить междневную воспроизводимость можно путем точной маркировки исследуемого участка кожи и более длительной акклиматизации пациентов, однако эти меры представляются непрактичными при рутинном использовании метода в клинической практике. При этом длительное нагревание кожи до 44 °С приближается к болевому порогу, может вызывать дискомфорт у пациентов и способно вносить вклад в ноцицептивный компонент вазодилатации, что затрудняет интерпретацию результатов [177].

На значения параметров микроциркуляции и их воспроизводимость могут оказать влияние индивидуальная реактивности микрососудов, прием лекарственных препаратов и особенностей оптических свойств кожи [23,197,237]. Эти потенциальные ограничения не снижают ценности полученных данных, а, напротив, подчеркивают реальную сложность неинвазивной функциональной диагностики и необходимость унификации протокола перед его применением в клинической практике.

Таким образом, полученные данные о воспроизводимости и пространственной вариабельности параметров ЛДФ и ФС легли в основу протокола, примененного в последующих исследованиях микроциркуляции и энергетического обмена у пациентов с гипотиреозом.

4.2. Параметры микроциркуляции и флуоресценции восстановленной формы никотинамидадениндинуклеотида в коже при явном и субклиническом гипотиреозе

У пациентов с явным гипотиреозом применение ЛДФ кожи в сочетании с вейвлет-анализом и температурными функциональными пробами выявило снижение общей вариабельности кожной микроциркуляции (σ) за счет уменьшения $A_{\text{серд}}$, а также снижение пиковой гиперемии при локальном нагревании до 42 °С. Эти микроциркуляторные изменения сопровождались гиперхолестеринемией, снижением МСНС, повышением RDW и уровня ИЛ-6 по сравнению со здоровыми добровольцами. Среднее значение показателя микроциркуляции в покое (M) не различалось между исследуемыми группами, что согласуется с ранее опубликованными данными [30].

В то же время С. Razos-Moura и соавт. показали, что при явном гипотиреозе снижена скорость капиллярного кровотока в ногтевом ложе, оцениваемая методом видеокапилляроскопии в покое [146]. Различия в полученных результатах, по-видимому, обусловлены использованием разных методов оценки кожной перфузии в коже. В отличие от видеокапилляроскопии, регистрирующей скорость кровотока в отдельных капиллярах, сигнал ЛДФ представляет собой произведение скорости движения эритроцитов на их концентрацию во всей совокупности микрососудов исследуемого объема ткани. Дополнительно следует учитывать региональные особенности кожного кровотока в области предплечья и ногтевого ложа, что также может вносить вклад в расхождение результатов.

Снижение общей вариабельности кожной перфузии (σ и K_v) при явном гипотиреозе было обусловлено преимущественно уменьшением амплитуды пульсовых (сердечных) колебаний микроциркуляции ($A_{\text{серд}}$), выявленным методом вейвлет-анализа, по сравнению со здоровыми участниками и пациентами с субклиническим гипотиреозом. Похожие данные представлены в работе А.С. Калабухова и соавт., где σ , K_v и $A_{\text{серд}}$ были ниже при явном гипотиреозе по сравнению

со здоровыми участниками [31]. Однако в том же исследовании у пациентов с явным гипотиреозом были снижены амплитуды колебаний микрососудистого кровотока и в других частотных диапазонах (эндотелиальном, миогенном, дыхательном), а снижение K_v и $A_{серд}$ отмечалось не только при явном, но и при компенсированном гипотиреозе, что не подтвердилось в нашем исследовании. В работе М. Weiss и соавт. отмечалась тенденция к снижению пульсовых колебаний и общей вариабельности кожной перфузии при явном гипотиреозе по сравнению со здоровым контролем, однако различие не достигло статистической значимости [28]. Расхождение полученных результатов вероятно обусловлено методическими различиями. В работе М. Weiss и соавт. применялась одноточечная ЛДФ без вейвлет-анализа, что не позволяло выделить частотные диапазоны колебаний микроциркуляции. Дополнительный вклад могли внести меньший объем выборки, различия в анатомической области регистрации и особенности протокола функциональных проб [28].

$A_{серд}$ определяется такими гемодинамическими факторами, как пульсовое давление, ЧСС, состояние сосудистой стенки и реологические свойства крови [170]. Снижение $A_{серд}$ при гипотиреозе может отражать повышение периферического сосудистого сопротивления и жесткости стенки сосудов, а также нарушения эндотелий-зависимой вазодилатации [11,124,136]. Повышение тонуса резистивных сосудов и жесткости сосудистой стенки ослабляет передачу пульсовой волны на микроциркуляторное русло, что обуславливает уменьшение пульсовых колебаний кровотока в коже [11,170]. Следует отметить, что оценка амплитуды медленных эндотелиальных осцилляций (0,007–0,02 Гц) в данном исследовании не проводилась в связи с ограниченной продолжительностью записи ЛДФ в состоянии функционального покоя (4 мин), недостаточной для корректного выделения данного частотного диапазона.

Показатель M в настоящем исследовании не различался между исследуемыми группами, что согласуется с данными А. Mihor и соавт., применявших ту же анатомическую область и метод ЛДФ [30]. Вместе с тем в работе И.С. Кулабухова и соавт. выявлены более низкие значения M при явном гипотиреозе по сравнению со здоровыми лицами, однако прямое сопоставление результатов затруднено ввиду недостаточной детализации протокола в указанной работе (в частности, анатомической области исследования) [31].

Отсутствие различий по показателю M в исходном состоянии может свидетельствовать о компенсации нарушений микроциркуляции в покое, что обосновывает применение функциональных проб для выявления скрытой патологии. Тем не менее статистически значимых различий между исследуемыми группами в нашей работе не выявлено ни при локальном охлаждении ($M_{10^{\circ}\text{C}}$), ни при нагревании до 35°C ($M_{35^{\circ}\text{C}}$), что согласуется с данными предшествующих исследований [28,30].

Полученные данные могут свидетельствовать о низкой диагностической ценности пробы с умеренным локальным нагреванием до 35 °С при гипотиреозе. Вазодилатация в первой фазе тепловой гиперемии (1–5 мин) опосредована аксон-рефлексом (активацией TRPV1) и реализуется при умеренном нагревании (30–35 °С). Более выраженная дилатация сосудов в этой фазе наблюдается при температуре выше 37 °С и достигает максимума при 42 °С вследствие дополнительного потенцирующего влияния адренергических волокон [177]. По данным литературы при явном гипотиреозе прирост кожного кровотока в ответ на локальное нагревание снижен при температуре 40 °С [29] и имеет тенденцию к снижению при нагревании до 44 °С [28]. В соответствии с этими данными протокол функциональных проб в настоящем исследовании был дополнен локальным нагреванием до 42 °С, при проведении которого у пациентов с явным гипотиреозом также выявлено снижение пиковой гиперемии ($M_{42^{\circ}\text{C}}$) по сравнению со здоровыми добровольцами. Снижение пиковой тепловой гиперемии при явном гипотиреозе может быть обусловлено нарушением функции сенсорных пептидергических волокон, а также уменьшением экспрессии β_2 -адренорецепторов на мембране гладкомышечных клеток, что ослабляет потенцирующее влияние адренергической иннервации на нейрогенную вазодилатацию при дефиците тиреоидных гормонов [238].

При локальном охлаждении (10–15 °С) кожный кровоток снижается вследствие симпатической вазоконстрикции, опосредованной активацией $\alpha_2\text{C}$ -адренорецепторов, с возможной преходящей вазодилатацией в начале реакции [177]. Отсутствие статистически значимых различий реакции кожной перфузии на охлаждение между пациентами с явным гипотиреозом и здоровыми добровольцами согласуется с данными других авторов, полученными при локальном охлаждении до 8 °С [30] и в условиях общей гипотермии [239]. Таким образом, симпатoadреналовая регуляция кожной перфузии при гипотиреозе, по-видимому, существенно не нарушена, что может быть связано с относительной сохранностью экспрессии $\alpha_2\text{C}$ -адренорецепторов при дефиците тиреоидных гормонов, в отличие от β_1 - и β_2 -адренорецепторов [240], хотя прямые данные относительно микрососудов кожи остаются ограниченными.

С помощью ROC-анализа в настоящем исследовании определены пороговые значения σ и $A_{\text{серд}}$ для дифференциации нарушений кожной микроциркуляции при явном и субклиническом гипотиреозе. Наибольшей дискриминационной способностью при выявлении нарушений кожной микроциркуляции у пациентов с явным гипотиреозом по сравнению со здоровыми добровольцами обладал параметр $A_{\text{серд}}$, согласно значению площади под ROC-кривой. Оба параметра обладали средней дискриминационной способностью при разграничении пациентов с явным и субклиническим гипотиреозом по параметрам кожной микроциркуляции.

Наряду с параметрами микроциркуляции у всех участников исследования оценивались параметры флуоресценции НАДН в коже. Ни в покое, ни при использовании температурных

функциональных проб статистически значимых различий по исследованным параметрам флуоресценции не выявлено. Единственным различием было снижение прироста $AF_{\text{НАДН}}$ при охлаждении до 10 °С ($\Delta\text{НАДН}_{10^\circ\text{C}}$) у пациентов с субклиническим гипотиреозом по сравнению со здоровыми участниками ($p=0,021$). Однако, этот результат носит изолированный характер и не имеет четкого физиологического объяснения, поскольку при явном гипотиреозе, для которого характерны более выраженные изменения гормонов и метаболические нарушения, подобное различие не достигало статистической значимости [35].

Таким образом, гипотеза исследования о том, что параметры флуоресценции НАДН в коже могут отражать нарушения тканевого метаболизма при гипотиреозе, не подтвердилась.

Отрицательный результат может быть обусловлен рядом факторов. В связи с тем, что вклад кожи в основной обмен организма составляет около 1% [241], снижение основного обмена при гипотиреозе, вероятно, приводит к минимальным изменениям флуоресценции НАДН в коже, для выявления которых может требоваться большая выборка или более чувствительные методы регистрации [153,181]. Кроме того, при дефиците тиреоидных гормонов изменения метаболизма НАДН являются разнонаправленными. Многофакторное подавление окислительного фосфорилирования при гипотиреозе приводит к снижению утилизации восстановленной формы данного кофермента, тогда как угнетение гликолиза и цикла трикарбоновых кислот, являющихся его основными источниками, ограничивает продукцию НАДН [62,65]. В результате суммарный пул НАДН в клетке может оставаться неизменным [15].

Как отмечено в разделе 4.1., интерпретация результатов ФС *in vivo* может быть ограничена невозможностью полного разделения вклада различных флуорофоров кожи и влиянием ее оптических свойств [21,23,197]. Применение локальных температурных проб позволяет частично преодолеть эти ограничения, поскольку содержание структурных белков кожи (коллагена, эластина) не изменяется при колебаниях температуры [205]. В настоящем исследовании охлаждение кожи сопровождалось увеличением $AF_{\text{НАДН}}$ в среднем на 12%, нагревание до 35 и 42 °С - снижением на 13% и 28% соответственно, что подтверждает чувствительность метода к температурно-зависимым изменениям флуоресценции НАДН в коже.

При дополнительном корреляционном анализе в общей выборке выявлена прямая связь $AF_{\text{НАДН}}$ с возрастом в состоянии функционального покоя и при температурных пробах, наиболее выраженная у здоровых участников (r до 0,51, $p<0,001$), что может отражать изменения клеточного метаболизма с увеличением возраста [242]. Старение сопровождается нарушением функций митохондрий, замедлением потока электронов в дыхательной цепи и снижением эффективности окислительного фосфорилирования, что может приводить к накоплению НАДН в митохондриальном матриксе [15] и регистрироваться как увеличение амплитуды флуоресценции данного кофермента. При этом с возрастом снижается и экспрессия генов цикла

трикарбоновых кислот, что, напротив, ограничивает продукцию НАДН [242]. Замедление окислительного фосфорилирования и накопление НАДН вследствие нарушения функций митохондрий при старении является одним из возможных объяснений выявленной корреляции.

Возрастные изменения структурных белков кожи (коллагена, эластина, кератина) также могут вносить вклад в регистрируемый флуоресцентный сигнал, поскольку амплитуда флуоресценции кожи положительно коррелирует с возрастом как *in vivo* при возбуждении на длине волны около 375 нм и регистрации сигнала в области 435 нм, преимущественно ассоциированной с флуоресценцией коллагена и близкой к спектральному диапазону, использованному в настоящем исследовании [243,244], так и *in vitro* при возбуждении на длине волны 370 нм и регистрации флуоресценции на 440 нм [245].

В настоящем исследовании у здоровых участников выявлена отрицательная связь относительного изменения $AF_{\text{НАДН}}$ при нагревании до 35 °C ($\Delta NA_{35^\circ C}$) и ИМТ. Расход энергии в покое положительно коррелирует с ИМТ [235], что, вероятно, обусловлено исходно более высокой интенсивностью митохондриального окисления у лиц с высоким ИМТ [246]. При тепловом воздействии, ускоряющем ферментативные реакции [205], это может приводить к большей утилизации НАДН и снижению $AF_{\text{НАДН}}$. Отсутствие подобной связи в группе гипотиреоза может быть обусловлена снижением основного и энергетического обмена при дефиците тиреоидных гормонов [151].

Несмотря на отрицательный результат по параметрам флуоресценции НАДН в коже, в настоящем исследовании продемонстрирован ряд системных метаболических проявлений гипотиреоза. Температура тела при явном гипотиреозе была ниже, чем при субклиническом, что согласуется с классической симптоматикой гипотиреоза и обусловлено подавлением термогенеза вследствие снижения экспрессии UCP-1 и UCP-3 при дефиците ТЗ [155,247]. Уровни ХС, ЛПНП и триглицеридов были выше в группах гипотиреоза по сравнению со здоровыми добровольцами, достигая максимальных значений при явном гипотиреозе, что согласуется с известным влиянием дефицита тиреоидных гормонов на липидный обмен [66,67].

Выявленная дислипидемия может иметь самостоятельное значение в патогенезе микроциркуляторных нарушений, что подтверждается данными М. Rossi и соавт., показавшими тенденцию к снижению $A_{\text{серд}}$ при изолированной гиперхолестеринемии в отсутствие сопутствующей патологии. [248]. Кроме того, повышение уровня ЛПНП ассоциировано с увеличением риска неблагоприятных сердечно-сосудистых событий [249], реализуемого посредством развития атеросклероза, эндотелиальной дисфункции и хронического воспаления [250].

Косвенным признаком хронического воспаления при дефиците тиреоидных гормонов в настоящем исследовании могут служить более высокие уровни ИЛ-6 у пациентов с явным и

субклиническим гипотиреозом по сравнению со здоровыми лицами. Учитывая, что преобладающей причиной гипотиреоза в настоящем исследовании являлся ХАИТ (85,7% и 82,9% в группах явного и субклинического гипотиреоза соответственно), повышенный уровень ИЛ-6, вероятно, отражает иммуноопосредованное воспаление, поддерживающее деструкцию тироцитов [86]. Повышение уровня ИЛ-6 ассоциировано с увеличением риска неблагоприятных сердечно-сосудистых событий посредством воздействия на крупные и мелкие сосуды, поскольку избыточная продукция данного цитокина вызывает нарушение эндотелийзависимой релаксации, нарастание продукции активных форм кислорода и дисфункцию резистивных сосудов, сопровождающуюся сосудистым фиброзом и изменением фенотипа клеток гладкой мускулатуры [251]. В метаанализе маркеров эндотелиальной дисфункции при гипотиреозе ИЛ-6 вошел в число пяти повышенных показателей из 25 оцененных молекул [118].

Кроме того, несмотря на отсутствие различий между исследуемыми группами по уровню гемоглобина и гематокрита, у пациентов с явным гипотиреозом по сравнению со здоровыми участниками был выше RDW. Полученный результат согласуется с данными об отрицательной корреляции с уровнем свТЗ, положительной корреляции с ТТГ и ассоциации с ХАИТ [83,84,252]. Вместе с тем, в работе Р. Wang и соавт. не выявлено значимой связи между RDW и показателями функции щитовидной железы [85]. Более высокое значение RDW при гипотиреозе может быть обусловлено нарушением эритропоэза и всасывания железа в кишечнике, ускоренным разрушением эритроцитов на фоне воспаления, а также дислипидемией [79,82]. Повышенный RDW ассоциирован со снижением деформируемости эритроцитов, увеличением турбулентности микрососудистого кровотока и является независимым фактором риска сердечно-сосудистой смертности [253,254]. Несмотря на то, что прямых измерений реологических свойств крови (вязкость крови, свойства эритроцитов) в настоящем исследовании не проводилось, можно предположить, что их возможные изменения вследствие дислипидемии и повышения RDW [255] могли вносить вклад в снижение общей вариабельности кожного кровотока при явном гипотиреозе. При ишемическом инсульте вязкость крови имеет отрицательную связь с вазомоциями во всех частотных диапазонах регуляции микрокровотока, включая пульсовые колебания [256], что отражает роль реологических свойств крови как важных факторов внутрисосудистой регуляции микрогемодинамики и системы гемостаза в микрососудах [257].

В настоящем исследовании у пациентов с явным и субклиническим гипотиреозом выявлено снижение физического и психического компонентов здоровья по сравнению со здоровыми участниками при отсутствии различий между группами пациентов с гипотиреозом, что расходится с ранее опубликованными литературными данными, где при явном гипотиреозе качество жизни было ниже, чем при субклиническом [258], вероятно, вследствие различий в характеристиках выборок и методологических особенностей исследований.

Кроме того, не выявлено связи уровней ТТГ, свТ4, свТ3 с показателями качества жизни после поправки на возраст при проведении частной ранговой корреляции. Этот результат ставит под сомнение связь между лабораторными параметрами компенсации и субъективным благополучием пациентов с гипотиреозом, а также может указывать на то, что на фоне лечения явного гипотиреоза, а также при субклинической форме заболевания вариабельность уровней гормонов щитовидной железы в пределах референсного интервала или субкомпенсированных пределах может не быть определяющим фактором для качества жизни.

С физическим компонентом качества жизни отрицательно коррелировали возраст и ИМТ. Данная связь была более выражена у пациентов гипотиреозом, чем в группе здоровых участников, что может быть связано с относительно молодым возрастом (29 [25; 42] лет) и нормальным ИМТ (23,1 [20,9; 28,4] кг/м²) в этой группе, а отрицательная связь массы тела и качества жизни, связанного со здоровьем в общей популяции лучше прослеживается в более старшем возрасте и при наличии ожирения [259].

В отличие от ранее опубликованных данных [260], в настоящем исследовании не выявлено связи возраста и ИМТ с показателем психического компонента здоровья по опроснику SF-36.

Наряду с работой А. Saif и соавт., настоящее исследование включало группу пациентов не только с явным, но и с субклиническим гипотиреозом с прямым сопоставлением обеих групп со здоровыми добровольцами. Несмотря на выявленные у пациентов с субклиническим гипотиреозом более высокие уровни ХС, ЛПНП и ИЛ-6 по сравнению со здоровыми добровольцами, а также снижение качества жизни, связанное со здоровьем, статистически значимых изменений параметров кожной микроциркуляции в этой группе не выявлено. Это расходится с данными А. Saif и соавт., показавшими снижение эндотелийзависимой вазодилатации при субклиническом гипотиреозе [29]. Разногласие результатов может быть обусловлено методическими особенностями работы А. Saif и соавт., включая другой протокол тепловой пробы (кратковременное нагревание до 40°C и длительная регистрация ЛДФ) и анатомическую область измерений (тыльная поверхность стопы), а также отсутствие вейвлет-анализа вариабельности перфузии. Таким образом, метаболические нарушения и хроническое воспаление формируются уже при субклиническом гипотиреозе [39], тогда как изменения вариабельности микроциркуляции и пиковой гиперемии, по данным настоящего исследования, выявлены преимущественно при более выраженном дефиците тиреоидных гормонов.

В настоящем исследовании, как и в работах М. Weiss и соавт., а также А. Mihor и соавт. [28,30], пациенты с явным гипотиреозом были старше здоровых добровольцев (44 [37; 53] года против 29 [25; 42] лет, $p=0,015$). Смещение выборки по тому или иному параметру является типичным ограничением поперечных исследований [261]. Поскольку старение сопровождается функциональными и структурными изменениями микроциркуляторного русла, а также

нарушением энергетического обмена в клетке, в том числе изменением содержания НАДН в митохондриях [258,262], был проведен анализ частичной корреляции с поправкой на возраст. Для параметров микроциркуляции (σ , $A_{серд}$) и RDW корреляция с уровнями ТТГ и свТ4 сохранялась после исключения вклада возраста, что свидетельствует о самостоятельной связи выявленных изменений с тиреоидным статусом.

В то же время не выявлено статистически значимых связей между уровнями ТТГ, свТ4, свТ3 и параметрами флуоресценции НАДН, включая их динамику при проведении температурных проб, после аналогичной поправки на возраст. Это указывает на то, что межгрупповые различия по возрасту не являлись конфаундером, маскирующим влияние тиреоидного статуса на исследуемые параметры флуоресценции.

Несмотря на то, что размер выборки в настоящем исследовании превышал или был сопоставим с таковым в предшествующих работах [28–30], число пациентов в группе явного гипотиреоза, особенно при проведении пробы с локальным нагреванием до 42 °С, могло быть недостаточным для достижения оптимальной статистической мощности.

Двенадцать пациентов с впервые выявленным явным гипотиреозом были повторно обследованы по исходному протоколу после нормализации уровней ТТГ и свТ4 на фоне терапии LT4 и поддержания медикаментозного эутиреоза в течение не менее 3 месяцев. После достижения эутиреоза статистически значимых изменений параметров кожной микроциркуляции и флуоресценции НАДН не выявлено. Сниженные значения $M_{42^{\circ}C}$, σ и $A_{серд}$ сохранялись после достижения медикаментозного эутиреоза.

Полученные данные соответствуют результатам M. Weiss и соавт., показавшими, что параметры ЛДФ в коже, включая амплитуду пульсовых вазомоций, увеличивались при достижении эутиреоза, однако не достигали уровня здоровых добровольцев [28]. Кроме того, у пациентов с явным гипотиреозом в исходе ХАИТ нарушения эндотелий зависимой вазодилатации плечевой артерии могут сохраняться, несмотря на терапию LT4 в течение 1 года [263], в то время как метаанализ свидетельствуют о возможности восстановления указанной функции сосудов при меньшей продолжительности лечения [264]. Это указывает на то, что обратимость сосудистых нарушений при гипотиреозе может определяться продолжительностью лечения, тяжестью, этиологией и длительностью заболевания, а также особенностями исследуемых сосудов.

Результаты настоящего исследования свидетельствуют об устойчивом характере микроциркуляторных нарушений при явном гипотиреозе, которые, по всей видимости, отражают структурные и функциональные изменения микроциркуляторного русла, требующие более длительного периода лечения для своего восстановления.

Параметры $AF_{НАДН}$ также не изменялись после компенсации гипотиреоза, что согласуется с отсутствием различий по данному показателю между пациентами с явным и субклиническим гипотиреозом и здоровым контролем. Это может свидетельствовать о том, что аутофлуоресценция НАДН в коже в рамках использованного протокола не отражает изменений уровня тиреоидных гормонов при явном гипотиреозе или не обладает достаточной чувствительностью для их выявления.

После достижения медикаментозного эутиреоза положительная динамика наблюдалась в отношении уровней ХС, ЛПНП, ИЛ-6 и RDW. Однако, несмотря на статистически значимое снижение, уровни ХС и ЛПНП, не достигали показателей группы здоровых добровольцев и референсного интервала, что соответствует данными литературы о неполной нормализации параметров липидного профиля на фоне заместительной терапии LT4 [9,68,221] и может быть обусловлен относительно коротким периодом наблюдения, неполным восстановлением уровня Т3 в тканях на фоне монотерапии LT4 [223], а также индивидуальными генетическими особенностями метаболизма тиреоидных гормонов [225,227].

Уровень гемоглобина, исходно не различавшийся между группами явного гипотиреоза и здоровых добровольцев, увеличился на фоне терапии LT4, что согласуется с литературными данными о повышении уровня гемоглобина при достижении медикаментозного эутиреоза без дополнительной специфической терапии [76] и, вероятно, связано с восстановлением продукции эритропоэтина и чувствительности костного мозга к стимулирующим эритропоэз факторам на фоне достижения медикаментозного эутиреоза [73].

Несоответствие между положительной динамикой лабораторных показателей и сохранением изменений микроциркуляции может быть обусловлено тем, что нарушения кожной перфузии носят более стойкий функциональный и структурный характер.

Другим возможным объяснением отсутствия статистически значимых различий мог быть относительно небольшой размер выборки пациентов с явным гипотиреозом, недостаточный для выявления эффектов по ряду параметров. В частности, для показателя $A_{серд}$ значение p составило 0,05.

4.3. Параметры микроциркуляции и флуоресценции восстановленной формы никотинамидадениндинуклеотида в коже у пациентов с компенсированным первичным гипотиреозом, получающих монотерапию левотироксином или комбинированную терапию левотироксином и лиотиронином

Пациенты с компенсированным гипотиреозом, получавшие монотерапию или комбинированную терапию, не различались ни по одному из исследованных параметров кожной

микроциркуляции и не отличались от здоровых добровольцев. Показатели $M_{42^{\circ}\text{C}}$, σ и $A_{\text{серд}}$, сниженные у пациентов с явным гипотиреозом без лечения по результатам второго исследования настоящей диссертационной работы, в отдельных группах пациентов с гипотиреозом, компенсированным в течение более 12 месяцев на фоне моно- или комбинированной заместительной терапии, не отличались от соответствующих показателей здоровых добровольцев.

По данным литературы, среднее значение показателя микроциркуляции в покое (M) не различается между пациентами в состоянии медикаментозной компенсации на фоне LT_4 и здоровыми участниками, тогда как σ , K_v и $A_{\text{серд}}$ остаются ниже показателей здорового контроля [31]. В другом исследовании параметры кожной микроциркуляции увеличивались на фоне компенсации гипотиреоза, однако не достигали уровня здоровых участников, что может быть связано с относительно коротким периодом терапии [28].

Сведения о параметрах кожной микроциркуляции при комбинированной терапии LT_4+LT_3 в доступной литературе отсутствуют.

Восстановление показателей микроциркуляции до уровня здорового контроля в обеих группах настоящего исследования может отражать нормализацию сосудистой реактивности при длительной компенсации гипотиреоза.

Отсутствие статистически значимых различий между группами монотерапии и комбинированной терапии по параметрам ЛДФ позволяет предположить, что вариант заместительной терапии не оказывает существенного влияния на кожную микроциркуляцию.

При оценке параметров ФС у пациентов, получавших комбинацию LT_4 и LT_3 , амплитуда флуоресценции НАДН в коже была выше, чем у пациентов на монотерапии LT_4 , как в состоянии функционального покоя, так и при локальном нагревании кожи до 35°C . Кроме того, прирост амплитуды флуоресценции НАДН при локальном охлаждении был менее выражен в группе « LT_4+LT_3 » по сравнению со здоровыми добровольцами.

Более высокая амплитуда флуоресценции НАДН в покое и при нагревании до 35°C и меньший ее прирост во время охлаждения у пациентов, получающих комбинацию LT_4+LT_3 , указывают на увеличение содержания НАДН в коже, но при этом ограничено дальнейшее накопление этого кофермента при индуцированном гипотермией замедлении клеточного метаболизма. Эти изменения параметров флуоресценции НАДН наблюдались при отсутствии различий групп по параметрам микроциркуляции, SpO_2 и гликемии, которые также могут влиять на тканевой метаболизм НАДН.

Данные о состоянии гликолиза, цикла трикарбоновых кислот и окислительного фосфорилирования, которые определяют внутриклеточный пул НАДН [15], при медикаментозно

компенсированном гипотиреозе ограничены, а сведения о сравнительном влиянии LT4 и LT4+LT3 на указанные процессы в доступной литературе не представлены.

В состоянии медикаментозной компенсации на фоне лечения LT4 могут сохраняться изменения уровня цитрата, тогда как результаты ^{31}P -магнитно-резонансной спектроскопии косвенно свидетельствуют о восстановлении окислительного фосфорилирования, на что указывает увеличение отношения фосфокреатина к неорганическому фосфату [265,266]. После тиреоидэктомии на фоне комбинированной терапии LT4+LT3 увеличение расхода энергии более выражено по сравнению с монотерапией LT4, однако данный показатель не позволяет оценить и дифференцировать вклад отдельных внутриклеточных метаболических процессов [267].

Повышение $\text{AF}_{\text{НАДН}}$ в группе «LT4+LT3» может отражать активацию клеточного метаболизма под влиянием более высокого уровня T3 в тканях, который стимулирует транскрипцию субъединиц комплексов I, IV и V дыхательной цепи и скорость окислительного фосфорилирования [56]. Соответственно ускоренный синтез НАДН в цикле трикарбоновых кислот может превышать скорость его окисления в дыхательной цепи, приводя к накоплению восстановленной формы кофермента и увеличению его амплитуды флуоресценции [14].

ГСПГ, являющийся маркером действия T3 на гепатоциты [94], был выше у пациентов группы «LT4+LT3» по сравнению со здоровыми добровольцами, что может косвенно свидетельствовать о более выраженном фармакологическом эффекте T3 на печень в этой группе. Однако уровень свТ3 был снижен в обеих группах пациентов относительно здоровых добровольцев, а статистически значимых различий по уровням ГСПГ и свТ3 между группами «LT4» и «LT4+LT3» не выявлено, что согласуется с литературными данными [32] и не позволяет сделать вывод о системном избытке T3 у пациентов на комбинированной терапии. Другим возможным объяснением является короткий период полувыведения LT3, вследствие чего его прием может сопровождаться транзиторными пиками T3 в сыворотке, которые не всегда регистрируются при однократном измерении уровня гормона [113,230,231].

Поскольку время от последнего приема LT3 до забора крови в настоящем исследовании не стандартизировалось, повышение $\text{AF}_{\text{НАДН}}$ в группе «LT4+LT3» может отражать кратковременные эффекты T3 на ткани, а не устойчивое повышение его уровня в сыворотке. В целом это согласуется с данными о том, что стандартные лабораторные показатели функции щитовидной железы не всегда отражают физиологическое действие тиреоидных гормонов на ткани [68,221].

При сравнении лабораторных показателей между группами «LT4» и «LT4+LT3» не выявлено статистически значимых различий по параметрам липидного профиля (ХС, ЛПНП, ЛПВП, триглицериды), а также по уровню ИЛ-6 и показателям общего анализа крови (гемоглобин, RDW, MCHC), что согласуется с данными метаанализов рандомизированных

исследований, где комбинированная терапия не показала преимущества перед монотерапией LT4 по влиянию на метаболические параметры [32,33,112].

Более высокие уровни ХС и ЛПНП у пациентов группы «LT4» относительно здоровых добровольцев соответствует данным литературы, согласно которым аналогичные изменения липидного профиля регистрируются даже при достижении референсных значений ТТГ на фоне монотерапии LT4 [9,221]. Это может указывать на неполную нормализацию ряда метаболических показателей при первичном гипотиреозе, несмотря на достижение лабораторной компенсации заболевания [223].

Более высокие уровни ИЛ-6 и RDW, а также более низкий MCHC в группе «LT4» по сравнению со здоровыми добровольцами, по всей видимости, свидетельствуют о неполном восстановлении воспалительных и гематологических изменений, выявленных при явном гипотиреозе. Эти данные согласуются с результатами проспективного этапа второго исследования, в котором ИЛ-6 и RDW статистически значимо снижались после достижения медикаментозного эутиреоза, однако прямого сравнения с группой здоровых добровольцев не проводилось. Сохранение указанных изменений у пациентов группы «LT4», у большинства из которых (86%) ХАИТ был причиной гипотиреоза, может быть обусловлено хроническим аутоиммунным воспалением, характерным для данного заболевания независимо от тиреоидного статуса, а также возможным сопутствующим дефицитом железа вследствие атрофического гастрита или нарушения всасывания, нередко ассоциированных с аутоиммунным тиреоидитом [79,83,84]

При оценке качества жизни, связанного со здоровьем по данным опросника SF-36, статистически значимых различий между группами «LT4» и «LT4+LT3» ни по одному из исследованных показателей не выявлено. Полученные результаты согласуются с данными метаанализа и рандомизированного исследования, не подтвердивших преимуществ терапии LT4+LT3 в отношении качества жизни, связанного со здоровьем [32,33].

Вместе с тем у пациентов, получавших как монотерапию LT4, так и комбинированную терапию LT4+LT3 показатели физического функционирования, общего состояния здоровья и физического компонента здоровья были ниже, чем у здоровых добровольцев.

Сходные результаты получены в исследовании В. Romero-Gómez и соавт.: у женщин с гипотиреозом, получавших заместительную терапию LT4, показатели физического и психического компонентов качества жизни по SF-12v1, сокращенной версии SF-36, были ниже, чем у женщин без гипотиреоза [268]. Систематический обзор М. Thvilum и соавт. также показал, что у части пациентов с манифестным гипотиреозом, длительно получающих LT4, сохраняются нарушения физического, психического и социального благополучия [220]. В то же время в популяционном исследовании L.Ellegård и соавт. у лиц с гипотиреозом, включая получавших

LT4, ухудшение отдельных доменов качества жизни, связанного со здоровьем, выявлено по Ноттингемскому профилю здоровья (Nottingham Health Profile, NHP), тогда как по опроснику SF-36 статистически значимых различий с участниками без гипотиреоза не установлено [269].

Прямых сравнительных данных по показателям SF-36 у пациентов на комбинированной терапии LT4+LT3 в сравнении со здоровым контролем в доступной литературе не представлено. Тем не менее отсутствие различий между группами «LT4» и «LT4+LT3» в сочетании с однонаправленным снижением показателей качества жизни в обеих группах по сравнению со здоровыми добровольцами может указывать на то, что субъективное снижение физического благополучия сохраняется на фоне медикаментозной компенсации независимо от варианта заместительной терапии.

Снижение показателей ролевого функционирования, обусловленного физическим состоянием в группе «LT4+LT3» по сравнению со здоровыми добровольцами при отсутствии аналогичных различий в группе «LT4» требует осторожной интерпретации. Однако это могло быть обусловлено необходимостью многократного приема препарата в течение дня. Кроме того, вследствие короткого периода полувыведения LT3 кратковременное повышение концентрации T3 может сопровождаться транзиторными симптомами (сердцебиение, раздражительность, потливость), обусловленными быстрым эффектами T3 на ткани [113,231].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Гипотиреоз является одним из наиболее распространенных эндокринных заболеваний, а изменения микроциркуляции и энергетического обмена в тканях, обусловленные дефицитом тиреоидных гормонов, могут определять риск сердечно-сосудистых осложнений и снижение качества жизни пациентов. Несмотря на хорошо известные и изученные системные эффекты гипотиреоза, состояние кожной микроциркуляции и энергетического метаболизма в тканях в этой группе пациентов, а также их динамика на фоне заместительной гормональной терапии остаются недостаточно исследованными. Актуальным остается вопрос о влиянии комбинации LT4+LT3 на функциональные и метаболические параметры в сравнении с монотерапией LT4.

Настоящее исследование выполнено с целью оценки параметров микроциркуляции и энергетического обмена в коже у пациентов с явным и субклиническим гипотиреозом и сравнения эффективности двух вариантов заместительной терапии. В работе применены методы ЛДФ и ФС с температурными функциональными пробами, с помощью которых впервые проведена комплексная оценка кожной микроциркуляции и параметров флуоресценции НАДН у пациентов с различными формами гипотиреоза и на фоне двух вариантов заместительной терапии.

Установлено, что среднее значение показателя микроциркуляции (М) и амплитуда флуоресценции НАДН, измеренные в коже тыльной поверхности предплечья, обладают хорошей междневной воспроизводимостью ($ICC > 0,4$; $CV < 25\%$) и пригодны для функциональной диагностики. Амплитуда флуоресценции ФАД оказалась плохо воспроизводимым параметром и не может быть рекомендована для клинического применения. Полученные данные позволили обосновать используемый диагностический протокол и определить наиболее воспроизводимые параметры для последующего анализа.

Показано, что у пациентов с явным гипотиреозом снижена пиковая гиперемия кожи при локальном нагревании до 42 °С, параметры ЛДФ σ и $A_{серд}$ обладают дискриминационной способностью в отношении нарушений микроциркуляции при явном гипотиреозе. При субклиническом гипотиреозе изменений кожной микроциркуляции не выявлено. Параметры флуоресценции НАДН в коже, не изменялись при первичном гипотиреозе и не зависели от тиреоидного статуса, за исключением снижения прироста амплитуды флуоресценции НАДН в пробе с локальным охлаждением при субклиническом гипотиреозе. Выявленная положительная корреляция амплитуды флуоресценции НАДН с возрастом может отражать возрастные изменения клеточного метаболизма и оптических свойств кожи и требует дальнейшего изучения.

Лабораторные изменения при гипотиреозе характеризовались дислипидемией и повышением ИЛ-6 при обеих формах заболевания, а при явном гипотиреозе – дополнительно

увеличением RDW и снижением MCHC, что отражает сочетание метаболических, воспалительных и гематологических нарушений.

Качество жизни, связанное со здоровьем по данным опросника SF-36 было снижено субклиническом гипотиреозе по сравнению со здоровыми добровольцами, при этом его показатели были связаны с возрастом и ИМТ, а не с уровнем тиреоидных гормонов.

Достижение медикаментозного эутиреоза на фоне монотерапии LT4 в течение 3–6 месяцев у пациентов с впервые выявленным явным гипотиреозом сопровождалось улучшением липидного профиля, снижением ИЛ-6 и RDW. Вместе с тем изменения кожной микроциркуляции сохранялись, несмотря на компенсацию заболевания, что может быть связано с более медленным восстановлением функции и структуры сосудов по сравнению с лабораторными параметрами.

Пациенты с длительно компенсированным гипотиреозом (более 12 месяцев) на моно- и комбинированной терапии не различались по параметрам микроциркуляции и качеству жизни.

В группе «LT4+LT3» амплитуда флуоресценции НАДН была выше, а ее прирост в пробе с охлаждением – ниже, чем в группе «LT4», что может отражать различия в метаболизме НАДН в тканях. Меньший прирост амплитуды флуоресценции НАДН при охлаждении выявлен также у пациентов с субклиническим гипотиреозом. Однако, учитывая участие НАДН во множестве клеточных метаболических путей и отсутствие в рамках данного исследования дополнительных данных (уровень НАД⁺, редокс-отношение) нельзя утверждать, что изменения метаболизма НАДН на фоне адекватной комбинированной терапии аналогичны тем, что обнаружены у пациентов с субклиническим гипотиреозом. Тем не менее, уточнение роли НАДН в изменении энергетического обмена у пациентов этих двух клинических когорт представляется перспективным направлением дальнейших исследований.

У пациентов, получающих монотерапию LT4, уровни ХС, ЛПНП, ИЛ-6 и RDW были выше, а MCHC – ниже, чем у здоровых добровольцев. У пациентов, получающих комбинированную терапию LT4+LT3, статистически значимых отличий указанных показателей от соответствующих показателей здоровых добровольцев не выявлено. Несмотря на отсутствие статистически значимых различий между группой комбинированной терапии и здоровыми добровольцами, дислипидемия выявлялась в обеих группах пациентов.

Показатели качества жизни, связанного со здоровьем, у пациентов с компенсированным гипотиреозом, получающих монотерапию LT4 или комбинированную терапию LT4+LT3, были ниже, чем у здоровых добровольцев.

Полученные данные служат основанием для дальнейших исследований с применением неинвазивных оптических методов диагностики для оценки эффектов тиреоидных гормонов на ткани. Целесообразно проведение проспективных рандомизированных исследований с более длительным периодом наблюдения и достаточной статистической мощностью для определения

диагностической и прогностической значимости параметров кожной микроциркуляции и флуоресценции НАДН при гипотиреозе, а также для сравнения эффективности различных вариантов заместительной терапии. Кроме того, стандартная ФС регистрирует суммарный сигнал НАДН, не позволяя разграничить его свободную и связанную формы, цитоплазматический и митохондриальный пулы или оценить редокс-отношение $\text{НАД}^+/\text{НАДН}$. Для решения этих задач перспективно применение микроскопии с измерением времени жизни флуоресценции, а также биохимического анализа внутриклеточного содержимого с лизисом клеток. Для оценки микроциркуляции перспективными направлениями являются применение методов с более высоким пространственным разрешением, в частности, лазерной спекл-контрастной визуализации, а также долгосрочного мониторинга с использованием носимых оптических устройств, что позволит детальнее охарактеризовать функциональные и структурные изменения микроциркуляторного русла при гипотиреозе.

ВЫВОДЫ

1. Среднее значение показателя микроциркуляции и амплитуда флуоресценции НАДН, измеренные в коже тыльной поверхности предплечья методами ЛДФ и ФС соответственно, обладают хорошей междневной воспроизводимостью и пригодны для функциональной диагностики нарушений микроциркуляции и обмена НАДН в коже.

2. При явном гипотиреозе нарушения кожной микроциркуляции проявляются снижением общей вариабельности (σ) и амплитуды пульсовых колебаний микрососудистого кровотока ($A_{\text{серд}}$), снижением пиковой гиперемии при локальном нагревании кожи до 42 °С. При субклиническом гипотиреозе патологических изменений кожной микроциркуляции не выявлено.

3. Параметр σ обладает средней дискриминационной способностью (AUROC 0,727; 95% ДИ 0,573–0,881), а параметр $A_{\text{серд}}$ – высокой дискриминационной способностью (AUROC 0,827; 95% ДИ 0,684–0,969) при выявлении нарушений кожной микроциркуляции у пациентов с явным гипотиреозом. Оба параметра могут быть рекомендованы для дальнейшей валидации в качестве диагностических и прогностических маркеров сердечно-сосудистых осложнений гипотиреоза.

4. Амплитуда флуоресценции НАДН в коже, измеренная методом ФС, не отражает нарушений энергетического обмена при явном и субклиническом гипотиреозе, но имеет умеренную положительную корреляцию с возрастом и ИМТ.

5. Лабораторные изменения при первичном гипотиреозе помимо дислипидемии включают повышение ИЛ-6, увеличение показателя анизоцитоза эритроцитов (RDW) и снижение МСНС, наиболее выраженные при явном гипотиреозе. Качество жизни, связанное со здоровьем снижено при явном и субклиническом гипотиреозе и в большей степени определяется возрастом и индексом массы тела, а не уровнем тиреоидных гормонов.

6. Достижение медикаментозного эутиреоза на фоне заместительной терапии левотироксином в течение 3–6 месяцев улучшает показатели липидного профиля, снижает уровень ИЛ-6 и RDW у пациентов с впервые выявленным явным гипотиреозом. Кожная микроциркуляция и флуоресценция НАДН существенно не изменяются.

7. У пациентов с длительно компенсированным гипотиреозом (более 12 месяцев), получающих монотерапию левотироксином или комбинированную терапию левотироксином и лиотиронином, не выявлено нарушений кожной микроциркуляции и сосудистой реактивности. На фоне комбинированной заместительной терапии амплитуда флуоресценции НАДН в коже выше, а ее прирост при локальном охлаждении ниже, чем на монотерапии.

8. Показатели липидного профиля, общего анализа крови и уровень ИЛ-6 не различаются между пациентами, получающими монотерапию или комбинированную терапию. По сравнению со здоровыми добровольцами у пациентов, получающих монотерапию, выше уровни общего

холестерина, ЛПНП, ИЛ-6, RDW, а показатель MCHC ниже. Качество жизни, связанное со здоровьем снижено у пациентов, получающих как монотерапию, так и комбинированную терапию и не различается между этими вариантами заместительной терапии.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. При функциональной диагностике измерение кожного микрососудистого кровотока методом ЛДФ и флуоресценции НАДН методом ФС рекомендуется проводить на тыльной поверхности предплечья, а не на вентральной.

2. Параметры ЛДФ в коже σ и $A_{\text{серд}}$ рекомендованы для использования в клинической эндокринологии как диагностические маркеры нарушения микроциркуляции при явном гипотиреозе (с точками отсечения 1,26 пф.ед. и 0,529 пф.ед. соответственно). Эти параметры, а также пиковая гиперемия кожи при локальном нагревании до 42 °С и гематологический параметр RDW рекомендованы для дальнейшего исследования в качестве прогностических маркеров сердечно-сосудистых осложнений первичного гипотиреоза.

3. Не рекомендовано использовать амплитуду флуоресценции НАДН в коже, измеренную методом ФС, в качестве диагностического маркера нарушения энергетического обмена при первичном гипотиреозе. Подтверждение связи этого параметра с возрастом и ИМТ является перспективным направлением дальнейших клинических исследований.

4. При оценке субъективного благополучия пациентов с медикаментозно компенсированным гипотиреозом, наряду с определением традиционных лабораторных показателей функции щитовидной железы целесообразно оценивать качество жизни, связанное со здоровьем (SF-36).

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

АД – артериальное давление

А_д – амплитуда дыхательных колебаний микрокровотока (0,2–0,4 Гц).

А_м – амплитуда миогенных колебаний микрокровотока (0,07–0,15 Гц)

А_н – амплитуда нейрогенных колебаний микрокровотока (0,02–0,05 Гц)

А_{серд} – амплитуда пульсовых колебаний микрокровотока (0,8–1,6 Гц)

АТ-ТПО – антитела к тиреоидной пероксидазе

АТ-ТГ – антитела к тиреоглобулину

АТФ – аденозинтрифосфат

ИЛ-6 – интерлейкин 6

ИМТ – индекс массы тела

ЛДФ – лазерная доплеровская флоуметрия

ЛПВП – липопротеины высокой плотности

ЛПНП – липопротеины низкой плотности

НАД⁺ – окисленная форма никотинамидадениндинуклеотида

НАДН – восстановленная форма никотинамидадениндинуклеотида

Пф.ед. – перфузионные единицы

РЙТ – радиойодтерапия

Т3 – общий трийодтиронин

Т4 – общий тироксин

ТКИМ – толщина комплекса интима-медиа

ТТГ – тиреотропный гормон

УЗИ – ультразвуковое исследование

ФАД – окисленная форма флавинадениндинуклеотида

ФАДН₂ – восстановленная форма флавинадениндинуклеотида

ФС – флуоресцентная спектроскопия

ХАИТ – хронический аутоиммунный тиреоидит

ХС – общий холестерин

ЧСС – частота сердечных сокращений

AF_{НАДН} – нормированная амплитуда флуоресценции НАДН

AF_{ФАД} – нормированная амплитуда флуоресценции ФАД

CV – коэффициент вариации

DIO2 – дейодиназа 2-го типа

eNOS – эндотелиальная синтаза оксида азота

GLUT4 – инсулинзависимый белок-переносчик глюкозы 4-го типа
ICAM-1 – межклеточная молекула адгезии 1-го типа
ICC – внутрикласовый коэффициент корреляции
 K_v – коэффициент вариации перфузии
LT3 – лиотиронин
LT4 – левотироксин
M – среднее значение показателя микроциркуляции
MCH – среднее содержание гемоглобина в эритроците
MCHC – средняя концентрация гемоглобина в эритроците
MCV – средний объем эритроцита
NO – оксид азота
PEPCK – фосфоенолпируваткарбоксикиназа
PGC-1 α – коактиватор-1 α рецептора, активируемого пролифераторами пероксисом
RDW – ширина распределения эритроцитов по объему
 σ – среднеквадратичное отклонение амплитуды колебаний показателя микроциркуляции
SF-36 – опросник Short Form-36 Health Survey
SIRT1, SIRT3 – белки-сиртуины 1 и 3
SpO₂ – сатурация артериальной крови кислородом
TR α , TR β – рецепторы тиреоидных гормонов α и β
TRPV1 – термочувствительный рецептор ванилоидного типа 1
UCP-1, UCP-2, UCP-3 – разобщающие белки 1, 2 и 3

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Serum TSH, T4, and thyroid antibodies in the United States population (1988 to 1994): National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III) / J. G. Hollowell, N. W. Staehling, W. D. Flanders [et al.] // The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism. – 2002. – Vol. 87 – № 2. – P. 489–499. – DOI: 10.1210/jcem.87.2.8182.
2. Sinha, R. A. Metabolic messengers: thyroid hormones / R. A. Sinha, P. M. Yen // Nature Metabolism. – 2024. – Vol. 6 – № 4. – P. 639–650. – DOI: 10.1038/s42255-024-00986-0.
3. Гипотиреоз : клинические рекомендации / Общественная организация «Российская ассоциация эндокринологов» // Рубрикатор клинических рекомендаций Минздрава России. – 2024. – ID 531_4. – Электрон. версия. – URL: https://cr.minzdrav.gov.ru/view-cr/531_4 (дата обращения: 25.01.2026)
4. Guidelines for the treatment of hypothyroidism: prepared by the American Thyroid Association Task Force on thyroid hormone replacement / J. Jonklaas, A. C. Bianco, A. J. Bauer [et al.] // Thyroid. – 2014. – Vol. 24 – № 12. – P. 1670–1751. – DOI: 10.1089/thy.2014.0028.
5. Real practice assessment of persistent symptoms after initiation of levothyroxine / J. Hidalgo, B. A. Vallejo, C. Soto Jacome [et al.] // Endocrine Practice. – 2024. – Vol. 30 – № 2. – P. 95–100. – DOI: 10.1016/j.eprac.2023.10.132.
6. Novel biomarkers reveal mismatch between tissue and serum thyroid hormone status in amiodarone-induced hyperthyroidism / R. Sinkó, M. Katkó, G. Tóth [et al.] // The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism. – 2025. – Vol. 110 – № 2. – P. 374–386. – DOI: 10.1210/clinem/dgae514.
7. Endoplasmic reticulum stress markers are associated with obesity in nondiabetic subjects / N. K. Sharma, S. K. Das, A. K. Mondal [et al.] // The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism. – 2008. – Vol. 93 – № 11. – P. 4532–4541. – DOI: 10.1210/jc.2008-1001.
8. Standard hypothyroid treatment did not restore proper metabolic response to carbohydrate / A. Kozacz, G. G. D. Assis, U. Sanocka [et al.] // Endocrine. – 2021. – Vol. 71 – № 1. – P. 96–103. – DOI: 10.1007/s12020-020-02334-0.
9. Systemic thyroid hormone status during levothyroxine therapy in hypothyroidism: a systematic review and meta-analysis / E. A. McAninch, K. B. Rajan, C. H. Miller [et al.] // The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism. – 2018. – Vol. 103 – № 12. – P. 4533–4542. – DOI: 10.1210/jc.2018-01361.
10. Biomarkers indicating tissue thyroid hormone status: ready to be implemented yet? / H. I. Jansen, E. Bruinstroop, A. C. Heijboer [et al.] // Journal of Endocrinology. – 2022. – Vol. 253 – № 2. – P. R21–R45. – DOI: 10.1530/JOE-21-0364.

11. Meta-analysis on the association between thyroid hormone disorders and arterial stiffness / S. Bernardi, A. Grillo, R. M. Antonello [et al.] // *Journal of the Endocrine Society*. – 2022. – Vol. 6 – № 4. – P. 1–11. – DOI: 10.1210/jendso/bvac016.
12. Thyroid and cardiovascular disease: research agenda for enhancing knowledge, prevention, and treatment / A. R. Cappola, A. S. Desai, M. Medici [et al.] // *Circulation*. – 2019. – Vol. 139 – № 25. – P. 2892–2909. – DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.118.036859.
13. Thyroid hormone effects on whole-body energy homeostasis and tissue-specific fatty acid uptake in vivo / L. P. Klieverik, C. P. Coomans, E. Endert [et al.] // *Endocrinology*. – 2009. – Vol. 150 – № 12. – P. 5639–5648. – DOI: 10.1210/en.2009-0297.
14. The key roles of thyroid hormone in mitochondrial regulation, at interface of human health and disease / S. Sagliocchi, F. Restolfer, A. Cossidente [et al.] // *Journal of Basic and Clinical Physiology and Pharmacology*. – 2024. – Vol. 35. – № 4–5. – P. 231–240. – DOI: 10.1515/jbcpp-2024-0108.
15. NAD(H) and NADP(H) redox couples and cellular energy metabolism / W. Xiao, R. S. Wang, D. E. Handy [et al.] // *Antioxidants & Redox Signaling*. – 2018. – Vol. 28 – № 3. – P. 251–272. – DOI: 10.1089/ars.2017.7216.
16. Дунаев, А. В. Мультимодальная оптическая диагностика микроциркуляторно-тканевых систем организма человека : монография / А. В. Дунаев. – Старый Оскол : ООО «ТНТ», 2022. – 440 с.: ил.; ISBN 978-5-94178-789-0 – Текст : непосредственный.
17. Bottino, D. A. Non-invasive techniques to access in vivo the skin microcirculation in patients / D. A. Bottino, E. Bouskela // *Frontiers in Medicine*. – 2022. – Vol. 9. – P. 1099107. – DOI: 10.3389/fmed.2022.1099107
18. Cracowski, J.-L. Human skin microcirculation / J.-L. Cracowski, M. Roustit // *Comprehensive Physiology*. – 2020. – Vol. 10, № 3. – P. 1105–1154. – DOI: 10.1002/cphy.c190008.
19. Kolenc, O. I. Evaluating cell metabolism through autofluorescence imaging of NAD(P)H and FAD / O. I. Kolenc, K. P. Quinn // *Antioxidants & Redox Signaling*. – 2019. – Vol. 30 – № 6. – P. 875–889. – DOI: 10.1089/ars.2017.7451.
20. Individuals at increased coronary heart disease risk are characterized by an impaired microvascular function in skin / R. G. IJzerman, R. T. de Jongh, M. A. M. Beijk [et al.] // *European Journal of Clinical Investigation*. – 2003. – Vol. 33 – № 7. – P. 536–542. – DOI: 10.1046/j.1365-2362.2003.01179.x.
21. Dremin, V. V. How the melanin concentration in the skin affects the fluorescence-spectroscopy signal formation / V. V. Dremin, A. V. Dunaev // *Journal of Optical Technology*. – 2016. – Vol. 83 – № 1. – P. 43–48. – DOI: 10.1364/JOT.83.000043.

22. Label-free assessment of key biological autofluorophores: material characteristics and opportunities for clinical applications / J. M. Campbell, M. Gosnell, A. Agha [et al.] // *Advanced Materials*. – 2024. – Vol. 36 – № 42. – P. 2403761. – DOI: 10.1002/adma.202403761.
23. Clinical bioenergetics : from pathophysiology to clinical translation / editor S. M. Ostojic. – 1st ed. – London : Academic Press, an imprint of Elsevier, 2020. – 692 p. – ISBN 978-0-12-819621-2. – Текст : непосредственный.
24. Fluorescence spectroscopy with temperature functional tests in the assessment of markers of intracellular energy metabolism: spatial heterogeneity and reproducibility of measurements / E. Ryzhkova, T. Morgunova, E. Potapova [et al.] // *Journal of Biophotonics*. – 2024. – Vol. 17 – № 10. – P. e202400294. – DOI: 10.1002/jbio.202400294.
25. Evidence-based use of levothyroxine/liothyronine combinations in treating hypothyroidism: a consensus document / J. Jonklaas, A. C. Bianco, A. R. Cappola [et al.] // *European Thyroid Journal*. – 2021. – Vol. 10 – № 1. – P. 10–38. – DOI: 10.1159/000512970.
26. Use of liothyronine (T3) in hypothyroidism: Joint British Thyroid Association/Society for Endocrinology consensus statement / R. Ahluwalia, S. E. Baldeweg, K. Boelaert [et al.] // *Clinical Endocrinology*. – 2023. – Vol. 99 – № 2. – P. 206–216. – DOI: 10.1111/cen.14935.
27. Возможности флуоресцентной спектроскопии биотканей человека в портативном мультимодальном исполнении / А. В. Дунаев, В. С. Янушин, Ю. И. Локтионова, Е. В. Жарких // *Современные технологии в медицине*. – 2025. – Т. 17. – № 3. – С. 29–36. – DOI: 10.17691/stm2025.17.3.03.
28. Quantitation of thyroid hormone effect on skin perfusion by laser Doppler flowmetry / M. Weiss, B. Milman, B. Rosen [et al.] // *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. – 1993. – Vol. 76 – № 3. – P. 680–682. – DOI: 10.1210/jcem.76.3.8445026.
29. Endothelial dysfunction and the risk of atherosclerosis in overt and subclinical hypothyroidism / A. Saif, S. Mousa, M. Assem [et al.] // *Endocrine Connections*. – 2018. – Vol. 7. – № 10. – P. 1075–1080. – DOI: 10.1530/EC-18-0194.
30. Skin microvascular reactivity in patients with hypothyroidism / A. Mihor, M. Gergar, S. Gaberšček [et al.] // *Clinical Hemorheology and Microcirculation*. – 2016. – Vol. 64. – № 1. – P. 105–114. – DOI: 10.3233/CH-162062.
31. Изменения микрососудистого статуса у пациентов с первичным гипотиреозом / И. С. Кулабухова, Л. Н. Елисеева, С. П. Оранский [и др.] // *Вестник современной клинической медицины*. – 2018. – Т. 11. – № 1. – С. 29–33. – DOI: 10.20969/VSKM.2018.11(1).29-33.
32. Combined levothyroxine plus liothyronine compared with levothyroxine alone in primary hypothyroidism: a randomized controlled trial / P. W. Clyde, A. E. Harari, E. J. Getka [et al.] // *JAMA*. – 2003. – Vol. 290. – № 22. – P. 2952–2958. – DOI: 10.1001/jama.290.22.2952.

33. MON-378 Comparative efficacy of levothyroxine monotherapy and levothyroxine/liothyronine combination therapy for hypothyroidism: a systematic review and meta-analysis / Y. Ayasa, A. Omarion, Z. Omarion [et al.] // *Journal of the Endocrine Society*. – 2025. – Vol. 9. – Supplement 1. – P. bvaf149.2153. – DOI: 10.1210/jendso/bvaf149.2153.
34. Preliminary results of a double-blind randomized controlled trial evaluating the cardiometabolic effects of levothyroxine and liothyronine compared to levothyroxine with placebo in athyreotic low-risk thyroid cancer patients / B. Biondi, M. Pucci, G. Pontieri [et al.] // *Thyroid*. – 2023. – Vol. 33. – № 12. – P. 1402–1413. – DOI: 10.1089/thy.2023.0135.
35. Hypothyroidism / P. N. Taylor, M. M. Medici, A. Hubalewska-Dydejczyk [et al.] // *The Lancet*. – 2024. – Vol. 404. – № 10460. – P. 1347–1364. – DOI: 10.1016/S0140-6736(24)01614-3.
36. Chaker, L. Hypothyroidism: a review / L. Chaker, M. Papaleontiou // *JAMA*. – 2025. – Vol. 334. – № 19. – P. 1750–1760. – DOI: 10.1001/jama.2025.13559
37. 2018 European Thyroid Association (ETA) guidelines on the diagnosis and management of central hypothyroidism / L. Persani, G. Brabant, M. Dattani [et al.] // *European Thyroid Journal*. – 2018. – Vol. 7. – № 5. – P. 225–237. – DOI: 10.1159/000491388.
38. Петунина, Н. А. Центральный гипотиреоз / Н. А. Петунина, Л. В. Трухина, Н. С. Мартиросян // *Терапевтический архив*. – 2019. – Т. 91. – № 10. – С. 135–138. – DOI: 10.26442/00403660.2019.10.000358.
39. Biondi, B. Subclinical hypothyroidism: a review / B. Biondi, A. R. Cappola, D. S. Cooper // *JAMA*. – 2019. – Vol. 322. – № 2. – P. 153–160. – DOI: 10.1001/jama.2019.9052
40. Genetics of primary congenital hypothyroidism: three decades of discoveries and persisting etiological challenges / A. Stoupa, A. Carré, M. Polak [et al.] // *European Thyroid Journal*. – 2025. – Vol. 14. – № 2. – P. e240348. – DOI: 10.1530/ETJ-24-0348.
41. Клинические рекомендации по врожденному гипотиреозу / В. А. Петеркова, О. Б. Безлепкина, Т. Ю. Ширяева [и др.] // *Проблемы эндокринологии*. – 2022. – Т. 68. – № 2. – С. 90–103. – DOI: 10.14341/probl12880.
42. Congenital hypothyroidism: a 2020–2021 consensus guidelines update — an ENDO-European Reference Network initiative endorsed by the European Society for Pediatric Endocrinology and the European Society for Endocrinology / P. van Trotsenburg, A. Stoupa, J. Léger [et al.] // *Thyroid*. – 2021. – Vol. 31. – № 3. – P. 387–419. – DOI: 10.1089/thy.2020.0333.
43. 2024 European Thyroid Association guidelines on diagnosis and management of genetic disorders of thyroid hormone transport, metabolism and action / L. Persani, P. Rodien, C. Moran [et al.] // *European Thyroid Journal*. – 2024. – Vol. 13. – № 4. – P. e240125. – DOI: 10.1530/ETJ-24-0125.

44. Resistance to thyroid hormone α — emerging definition of a disorder of thyroid hormone action / C. Moran, K. Chatterjee // *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. – 2016. – Vol. 101. – № 7. – P. 2636–2639. – DOI: 10.1210/jc.2016-2317.

45. Трошина, Е. А. Динамика эпидемиологических показателей тиреоидной патологии у населения Российской Федерации: аналитический отчет за период 2009–2018 гг. / Е. А. Трошина, Н. М. Платонова, Е. А. Панфилова // *Проблемы эндокринологии*. – 2021. – Т. 67. – № 2. – С. 10–19. – DOI: 10.14341/probl12433.

46. Hashimoto's thyroiditis: an update on pathogenic mechanisms, diagnostic protocols, therapeutic strategies, and potential malignant transformation / M. Ralli, D. Angeletti, M. Fiore [et al.] // *Autoimmunity Reviews*. – 2020. – Vol. 19. – № 10. – P. 102649. – DOI: 10.1016/j.autrev.2020.102649.

47. Klubo-Gwiezdzinska, J. Hashimoto thyroiditis: an evidence-based guide to etiology, diagnosis and treatment / J. Klubo-Gwiezdzinska, L. Wartofsky // *Polish Archives of Internal Medicine*. – 2022. – Vol. 132. – № 3. – P. 16222. – DOI: 10.20452/pamw.16222.

48. Long-term natural history of thyroid peroxidase antibodies in a population-based cohort: findings from 18 years of follow-up in Tehran Thyroid Study (TTS) / M. Tarighat-Payma, L. Mehran, S. Masoumi [et al.] // *Journal of Translational Autoimmunity*. – 2026. – Vol. 12. – P. 100358. – DOI: 10.1016/j.jtauto.2026.100358.

49. Шабалина, Е. А. Влияние селена у пациентов с аутоиммунным тиреоидитом / Е. А. Шабалина, В. В. Фадеев // *Клиническая и экспериментальная тиреоидология*. – 2019. – Т. 15. – № 2. – С. 44–54. – DOI: 10.14341/ket10299.

50. Risk of hypothyroidism following hemithyroidectomy: systematic review and meta-analysis of prognostic studies / H. Verloop, M. Louwerens, J. W. Schoones [et al.] // *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. – 2012. – Vol. 97. – № 7. – P. 2243–2255. – DOI: 10.1210/jc.2012-1063.

51. Функциональные нарушения щитовидной железы, вызванные лучевой терапией на область головы и шеи / И. И. Амергулов, М. Г. Павлова, Ю. П. Сыч [и др.] // *Фарматека*. – 2026. – Т. 33. – № 2. – С. 90–98. – DOI: 10.18565/pharmateca.2026.2.90-98

52. Amiodarone and thyroid dysfunction / F. Medić, M. Bakula, M. Alfirević [et al.] // *Acta Clinica Croatica*. – 2022. – Vol. 61. – № 2. – P. 327–341. – DOI: 10.20471/acc.2022.61.02.20.

53. Иммуноопосредованная тиреопатия как прогностический фактор выживаемости у пациентов с различными типами рака, получающих терапию ингибиторами контрольных точек иммунного ответа / К. Ю. Жеребчикова, Е. В. Поддубская, А. П. Бондаренко [и др.] // *Фарматека*. – 2026. – Т. 33. – № 2. – С. 118–126. – DOI: 10.18565/pharmateca.2026.2.118-126

54. Лекарственно-индуцированный гипотиреоз / О. Д. Остроумова, В. О. Качан, А. И. Кочетков [и др.] // Фарматека. – 2020. – Т. 27. – № 3. – С. 107–117. – DOI: 10.18565/pharmateca.2020.3.107-117.
55. Clinical characteristics, biochemical findings, radiological features and outcome of subacute, silent and postpartum thyroiditis and the evaluation of steroid therapy in relation to development of hypothyroidism // Endocrine Practice. – 2025. – Vol. 31. – № 10. – P. S35–S36. – DOI: 10.1016/j.eprac.2025.09.106.
56. Bioenergetic aspects of mitochondrial actions of thyroid hormones / F. Cioffi, A. Giacco, F. Goglia [et al.] // Cells. – 2022. – Vol. 11. – № 6. – P. 997. – DOI: 10.3390/cells11060997.
57. Thyroid hormone regulation of metabolism / R. Mullur, Y. Y. Liu, G. A. Brent // Physiological Reviews. – 2014. – Vol. 94. – № 2. – P. 355–382. – DOI: 10.1152/physrev.00030.2013.
58. Mavromati, M. Hypothyroidism-associated dyslipidemia: potential molecular mechanisms leading to NAFLD / M. Mavromati, F. R. Jornayvaz // International Journal of Molecular Sciences. – 2021. – Vol. 22. – № 23. – P. 12797. – DOI: 10.3390/ijms222312797.
59. Eom, Y. S. Links between thyroid disorders and glucose homeostasis / Y. S. Eom, J. R. Wilson, V. J. Bernet // Diabetes & Metabolism Journal. – 2022. – Vol. 46. – № 2. – P. 239–256. – DOI: 10.4093/dmj.2022.0013.
60. Механизмы влияния гипофункции щитовидной железы на формирование патологии сердечно-сосудистой системы / О. М. Урясов, С. В. Берстнева, С. И. Глотов, П. Л. Демина // Медицинский Совет. – 2023. – Т. 17. – № 9. – С. 122–129. – DOI: 10.21518/ms2022-022.
61. Arterial stiffness in thyroid and parathyroid disease: a review of clinical studies / A. Grillo, V. Barbato, R. M. Antonello [et al.] // Journal of Clinical Medicine. – 2022. – Vol. 11. – № 11. – P. 3146. – DOI: 10.3390/jcm11113146.
62. Hypertension in thyroid disorders / E. Berta, I. Lengyel, S. Halmi [et al.] // Frontiers in Endocrinology. – 2019. – Vol. 10. – P. 482. – DOI: 10.3389/fendo.2019.00482.
63. Klein, I. Thyroid hormone and the cardiovascular system / I. Klein, K. Ojamaa // The New England Journal of Medicine. – 2001. – Vol. 344. – № 7. – P. 501–509. – DOI: 10.1056/NEJM200102153440707.
64. Assessment of ECG changes in hypothyroid patients and their correlation with serum TSH levels / M. J. Khiloshiya, T. H. Vyas, A. Priyadarshi [et al.] // Journal of Pharmacy and Bioallied Sciences. – 2025. – Vol. 17. – № 4. – P. S3048–S3050. – DOI: 10.4103/jpbs.jpbs_1032_25.
65. Left ventricular longitudinal myocardial function in overt hypothyroidism: a tissue Doppler echocardiographic study / S. K. Tiriyakioglu, O. Tiriyakioglu, H. Ari [et al.] // Echocardiography. – 2010. – Vol. 27. – № 5. – P. 505–511. – DOI: 10.1111/j.1540-8175.2009.01043.x.

66. Novel insights into the pathological development of dyslipidemia in patients with hypothyroidism / X. Su, X. Chen, H. Peng [et al.] // *Biomolecules and Biomedicine*. – 2022. – Vol. 22. – № 3. – P. 326–339. – DOI: 10.17305/bjbms.2021.6606.
67. Tarboush, F. The correlation of lipid profile with subclinical and overt hypothyroidism: a cross-sectional study from Syria / F. Tarboush, M. Alsultan, Z. Alourfi // *Medicine*. – 2023. – Vol. 102. – № 37. – P. e34959. – DOI: 10.1097/MD.00000000000034959.
68. Effect of levothyroxine therapy on the lipid profile of patients with hypothyroidism: a systematic review / S. Nishat, I. N. Mueka, M. U. Hassan [et al.] // *Cureus*. – 2024. – Vol. 16. – № 7. – P. e65218. – DOI: 10.7759/cureus.65218.
69. Low total and free triiodothyronine levels are associated with insulin resistance in non-diabetic individuals / C.-Y. Wang, T.-Y. Yu, S.-R. Shih [et al.] // *Scientific Reports*. – 2018. – Vol. 8. – № 1. – P. 10685. – DOI: 10.1038/s41598-018-29087-1.
70. Рююткина, Л. А. Субклинический гипотиреоз и метаболический синдром: основания для медикаментозного вмешательства / Л. А. Рююткина, Д. С. Рююткин // *Ожирение и метаболизм*. – 2020. – Т. 17. – № 1. – С. 41–47. – DOI: 10.14341/omet12282.
71. Волкова, А. Р. Тиреотропный гормон, лептин и инсулинорезистентность у пациентов с ожирением после бариатрической хирургии / А. Р. Волкова, М. Б. Фишман, Г. В. Семикова // *Ожирение и метаболизм*. – 2020. – Т. 17. – № 2. – С. 187–192. – DOI: 10.14341/omet11887.
72. Low bone turnover due to hypothyroidism or anti-resorptive treatment does not affect whole-body glucose homeostasis in male mice / F. Lademann, M. Rauner, N. Bonnet [et al.] // *Journal of Personalized Medicine*. – 2022. – Vol. 12. – № 9. – P. 1462. – DOI: 10.3390/jpm12091462.
73. The relation between thyroid function and anemia: a pooled analysis of individual participant data / D. M. Wopereis, R. S. Du Puy, D. van Heemst [et al.] // *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. – 2018. – Vol. 103. – № 10. – P. 3658–3667. – DOI: 10.1210/jc.2018-00481.
74. Петунина, Н. А. Дисфункция щитовидной железы и система кроветворения / Н. А. Петунина, Н. С. Мартыросян, Л. В. Трухина // *Клиническая и экспериментальная тиреоидология*. – 2011. – Т. 7. – № 4. – С. 27–31. – DOI: 10.14341/ket20117427-31.
75. Штейн, К. А. Анемии при эндокринных заболеваниях / К. А. Штейн, А. Ю. Бабенко // *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. – 2025. – № 9. – С. 44–54. – DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-229-9-44-54.
76. A unique case of hypothyroidism causing pancytopenia with literature review / M. Khan, Z. T. Oo, Z. M. Htet [et al.] // *Cureus*. – 2022. – Vol. 14. – № 8. – P. e27775. – DOI: 10.7759/cureus.27775.
77. A prospective study on anemia in hypothyroidism and hyperthyroidism / U. P. Santosh, P. Rajesh, A. S. Kumar [et al.] // *Indian Journal of Otolaryngology and Head & Neck Surgery*. – 2025. – Vol. 77. – № 2. – P. 779–783. – DOI: 10.1007/s12070-024-05249-8.

78. Frequency and types of anemia in primary hypothyroidism patients: a prospective observational study / S. S. Ali, M. N. Khan, F. Zafar [et al.] // *Cureus*. – 2024. – Vol. 16. – № 4. – P. e59350. – DOI: 10.7759/cureus.59350.
79. Hematological abnormalities and associated factors among patients with hypothyroidism at the University of Gondar Comprehensive Specialized Hospital / D. M. Berta, Y. Gelaw, E. Shiferaw [et al.] // *Journal of Blood Medicine*. – 2024. – Vol. 15. – P. 157–169. – DOI: 10.2147/JBM.S453015.
80. Red blood cell distribution width: a simple parameter with multiple clinical applications / G. L. Salvagno, F. Sanchis-Gomar, A. Picanza [et al.] // *Critical Reviews in Clinical Laboratory Sciences*. – 2015. – Vol. 52. – № 2. – P. 86–105. – DOI: 10.3109/10408363.2014.992064.
81. Red blood cell distribution width: a strong prognostic marker in cardiovascular disease: is associated with cholesterol content of erythrocyte membrane / D. Tziakas, G. Chalikias, A. Grapsa [et al.] // *Clinical Hemorheology and Microcirculation*. – 2012. – Vol. 51. – № 4. – P. 243–254. – DOI: 10.3233/CH-2012-1530.
82. Cholesterol forms and traditional lipid profile for projection of atherogenic dyslipidemia: lipoprotein subfractions and erythrocyte membrane cholesterol / H. A. Uydu, M. Bostan, M. Atak [et al.] // *Journal of Membrane Biology*. – 2014. – Vol. 247. – № 2. – P. 127–134. – DOI: 10.1007/s00232-013-9611-2.
83. Association between red blood cell distribution width and thyroid function / G. Zhou, Y. Ai, S. Guo [et al.] // *Frontiers in Endocrinology*. – 2021. – Vol. 12. – P. 807482. – DOI: 10.3389/fendo.2021.807482.
84. Platelet indices and RDW to assess inflammatory milieu in subclinical Hashimoto's thyroiditis / A. Elkholy, A. Efat, S. Shoeib [et al.] // *Clinical Medicine Insights: Endocrinology and Diabetes*. – 2025. – Vol. 18. – P. 11795514251349337. – DOI: 10.1177/11795514251349337.
85. No obvious association exists between red blood cell distribution width and thyroid function / P. Wang, C. Huang, Z. Meng [et al.] // *Biomarker Medicine*. – 2019. – Vol. 13. – № 16. – P. 1363–1372. – DOI: 10.2217/bmm-2018-0476.
86. The immune system in Hashimoto's thyroiditis: updating the current state of knowledge on potential therapies and animal model construction / R. Li, T. He, Z. Xing [et al.] // *Autoimmunity Reviews*. – 2025. – Vol. 24. – № 6. – P. 103783. – DOI: 10.1016/j.autrev.2025.103783.
87. Müller, M. J. Thyroid hormone action on intermediary metabolism. Part III. Protein metabolism in hyper- and hypothyroidism / M. J. Müller, H. J. Seitz // *Klinische Wochenschrift*. – 1984. – Vol. 62. – № 3. – P. 97–102. – DOI: 10.1007/BF01738699.
88. Reduced skeletal muscle protein turnover and thyroid hormone metabolism in adaptive thermogenesis that facilitates body fat recovery during weight regain / J. Calonne, L. Isacco, J. Miles-

Chan [et al.] // *Frontiers in Endocrinology*. – 2019. – Vol. 10. – P. 119. – DOI: 10.3389/fendo.2019.00119.

89. Dermatologic manifestations of thyroid disease: a literature review / B. Cohen, A. Cadesky, S. Jaggi // *Frontiers in Endocrinology*. – 2023. – Vol. 14. – P. 1167890. – DOI: 10.3389/fendo.2023.1167890.

90. Hypothyroid myopathy: a peculiar clinical presentation of thyroid failure. Review of the literature / A. Sindoni, C. Rodolico, M. A. Pappalardo [et al.] // *Reviews in Endocrine and Metabolic Disorders*. – 2016. – Vol. 17. – № 4. – P. 499–519. – DOI: 10.1007/s11154-016-9357-0.

91. The role of thyroid hormones on skeletal muscle thermogenesis / N. Sawicka-Gutaj, A. Erampamoorthy, A. Zybek-Kocik [et al.] // *Metabolites*. – 2022. – Vol. 12. – № 4. – P. 336. – DOI: 10.3390/metabo12040336.

92. Бирюкова, Е. В. Гипотиреоз: от диагностики к успеху терапии. Обзор литературы / Е. В. Бирюкова, А. Д. Абрамова // *Consilium Medicum*. – 2025. – Т. 27. – № 4. – С. 210–217. – DOI: 10.26442/20751753.2025.4.203294.

93. Interpretation of sex hormone-binding globulin levels in thyroid disorders / R. Hampl, R. Kancheva, M. Hill [et al.] // *Thyroid*. – 2003. – Vol. 13. – № 8. – P. 755–760. – DOI: 10.1089/105072503768499644.

94. Selva, D. M. Thyroid hormones act indirectly to increase sex hormone-binding globulin production by liver via hepatocyte nuclear factor-4 α / D. M. Selva, G. L. Hammond // *Journal of Molecular Endocrinology*. – 2009. – Vol. 43. – № 1. – P. 19–27. – DOI: 10.1677/JME-09-002.

95. The thyroid hormone axis and female reproduction / E. D. L. Brown, B. Obeng-Gyasi, J. E. Hall [et al.] // *International Journal of Molecular Sciences*. – 2023. – Vol. 24. – № 12. – P. 9815. – DOI: 10.3390/ijms24129815.

96. Associations between circulating reproductive hormones and SHBG and prevalent and incident metabolic syndrome in community-dwelling older men: the Concord Health and Ageing in Men Project / B. Hsu, R. G. Cumming, V. Naganathan [et al.] // *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. – 2014. – Vol. 99. – № 12. – P. E2686–E2691. – DOI: 10.1210/jc.2014-2464.

97. The Colorado thyroid disease prevalence study / G. J. Canaris, N. R. Manowitz, G. Mayor [et al.] // *Archives of Internal Medicine*. – 2000. – Vol. 160. – № 4. – P. 526–534. – DOI: 10.1001/archinte.160.4.526.

98. Association of thyroid dysfunction with cognitive function: an individual participant data analysis / N. A. van Vliet, D. van Heemst, O. P. Almeida [et al.] // *JAMA Internal Medicine*. – 2021. – Vol. 181. – № 11. – P. 1440–1450. – DOI: 10.1001/jamainternmed.2021.5078.

99. Subclinical hypothyroidism and symptoms of depression: evidence from the National Health and Nutrition Examination Surveys (NHANES) / J. Airaksinen, K. Komulainen, R. García-Velázquez

[et al.] // *Comprehensive Psychiatry*. – 2021. – Vol. 109. – P. 152253. – DOI: 10.1016/j.comppsy.2021.152253.

100. Бондарь, И. А. Гидроперикард при гипотиреозе. Особенности клиники, диагностики и лечения / И. А. Бондарь, Л. И. Чесноченко, И. П. Краснопевцева // *Клиническая и экспериментальная тиреоидология*. – 2024. – Т. 19. – № 3. – С. 4–13. – DOI: 10.14341/ket12778.

101. The patient with hydropericardium, hydrothorax, ascites — the clinical challenge for internist / K. M. Surmach, S. N. Demidik, T. I. Balabanovich [et al.] // *Journal of the Grodno State Medical University*. – 2024. – Vol. 22. – № 5. – P. 479–485. – DOI: 10.25298/2221-8785-2024-22-5-479-485.

102. Yoo, W. S. Subclinical hypothyroidism: prevalence, health impact, and treatment landscape / W. S. Yoo, H. K. Chung // *Endocrinology and Metabolism*. – 2021. – Vol. 36. – № 3. – P. 500–513. – DOI: 10.3803/EnM.2021.1066.

103. Thyroid hormone therapy for older adults with subclinical hypothyroidism / D. J. Stott, N. Rodondi, P. M. Kearney [et al.] // *The New England Journal of Medicine*. – 2017. – Vol. 376. – № 26. – P. 2534–2544. – DOI: 10.1056/NEJMoa1603825.

104. Primary hypothyroidism and quality of life / L. Hegedüs, A. C. Bianco, J. Jonklaas [et al.] // *Nature Reviews Endocrinology*. – 2022. – Vol. 18. – № 4. – P. 230–242. – DOI: 10.1038/s41574-021-00625-8.

105. The Thyroid-Related Quality of Life Measure ThyPRO Has Good Responsiveness and Ability to Detect Relevant Treatment Effects / T. Watt, P. Cramon, L. Hegedüs [et al.] // *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. – 2014. – Vol. 99. – № 10. – P. 3708–3717. – DOI: 10.1210/jc.2014-1322ю

106. Ware, J. E. The MOS 36-item short-form health survey (SF-36). I. Conceptual framework and item selection / J. E. Ware, C. D. Sherbourne // *Medical Care*. – 1992. – Vol. 30. – № 6. – P. 473–483.

107. Популяционные показатели качества жизни по опроснику SF-36 (результаты многоцентрового исследования качества жизни «МИРАЖ») / В. Н. Амирджанова, Д. В. Горячев, Н. И. Коршунов [и др.] // *Научно-практическая ревматология*. – 2008. – Т. 46. – № 1. – С. 36–48. – DOI: 10.14412/1995-4484-2008-852.

108. Severity of hypothyroidism is inversely associated with impaired quality of life in patients referred to an endocrine clinic / C. B. Larsen, K. H. Winther, P. K. Cramon [et al.] // *Thyroid Research*. – 2023. – Vol. 16. – № 1. – P. 37. – DOI: 10.1186/s13044-023-00178-0.

109. Новик, А. А. Руководство по исследованию качества жизни в медицине : 4-е изд., перераб. и доп. / А. А. Новик, Т. И. Ионова ; под редакцией академика РАН Ю. Л. Шевченко. – Москва : РАЕН, 2021. – 664 с.: ил. – Текст : непосредственный.

110. Влияние возраста и индекса массы тела на качество жизни у пациентов с первичным гипотиреозом: результаты поперечного исследования / Е. Г. Рыжкова, Е. Д. Шикунова, Т. Б. Моргунова, И. А. Рыжков, В. В. Фадеев // Фарматека. – 2026. – Т. 33. – № 2. – С. 56–64. – DOI: 10.18565/pharmateca.2026.2.56-64.

111. Impairment of health-related quality of life among Indian patients with hypothyroidism / C. Shivaprasad, B. Rakesh, K. Anish [et al.] // Indian Journal of Endocrinology and Metabolism. – 2018. – Vol. 22. – № 3. – P. 335–338. – DOI: 10.4103/ijem.IJEM_702_17.

112. Benefits and harms of levothyroxine/L-triiodothyronine versus levothyroxine monotherapy for adult patients with hypothyroidism: systematic review and meta-analysis / J. M. Millan-Alanis, J. G. González-González, A. Flores-Rodríguez [et al.] // Thyroid. – 2021. – Vol. 31. – № 11. – P. 1613–1625. – DOI: 10.1089/thy.2021.0270.

113. Single-dose T3 administration: kinetics and effects on biochemical and physiological parameters / J. Jonklaas, K. D. Burman, H. Wang [et al.] // Therapeutic Drug Monitoring. – 2015. – Vol. 37. – № 1. – P. 110–118. – DOI: 10.1097/FTD.0000000000000113.

114. García González, L. Clinical usefulness of thyroid ultrasonography in patients with primary hypothyroidism / L. García González, L. García Pascual // Endocrinología, Diabetes y Nutrición. – 2022. – Vol. 69. – № 9. – P. 686–693. – DOI: 10.1016/j.endien.2021.11.037.

115. Аспекты ультразвуковой диагностики хронического тиреоидита / Г. М. Мардиева, Д. С. Уринбоева, Л. Б. Шукурова, Н. К. Гиясова // RE-HEALTH JOURNAL. – 2021. – № 1 (9). – С. 47–50. – DOI: 10.24411/2181-0443/2021-10010.

116. Evaluating the diagnostic efficiency of ultrasound and serum autoantibodies in Hashimoto's thyroiditis: a cross-sectional study / H. L. Tan, H. Ge, Z. E. Qin [et al.] // Scientific Reports. – 2025. – Vol. 15. – № 1. – P. 12674. – DOI: 10.1038/s41598-025-97299-3.

117. Barreiro Arcos, M. L. Role of thyroid hormones-induced oxidative stress on cardiovascular physiology / M. L. Barreiro Arcos // Biochimica et Biophysica Acta. General Subjects. – 2022. – Vol. 1866. – № 12. – P. 130239. – DOI: 10.1016/j.bbagen.2022.130239.

118. Torres, E. M. Biomarkers of endothelial dysfunction and cytokine levels in hypothyroidism: a series of meta-analyses / E. M. Torres, M. L. Tellechea // Expert Review of Endocrinology & Metabolism. – 2025. – Vol. 20. – № 2. – P. 119–128. – DOI: 10.1080/17446651.2024.2438997.

119. Thyroid and cardiovascular disease: research agenda for enhancing knowledge, prevention, and treatment / A. R. Cappola, A. S. Desai, M. Medici [et al.] // Thyroid. – 2019. – Vol. 29. – № 6. – P. 760–777. – DOI: 10.1089/thy.2018.0416.

120. Субклинический гипотиреоз и сердечно-сосудистые заболевания: патогенетические механизмы и клинические аспекты / А. Р. Волкова, Ю. Ш. Халимов, О. Д. Дыгун, Б. Г. Лукичев, Е. В. Волкова // Медицинский Совет. – 2025. – № 5. – С. 107–112. – DOI: 10.21518/ms2025-160.
121. Klein, I. Thyroid hormone: targeting the vascular smooth muscle cell / I. Klein, K. Ojamaa // Circulation Research. – 2001. – Vol. 88. – № 3. – P. 260–261. – DOI: 10.1161/01.res.88.3.260.
122. Noncanonical thyroid hormone receptor α action mediates arterial vasodilation / D. Geist, G. S. Hönes, J. Gassen [et al.] // Endocrinology. – 2021. – Vol. 162. – № 7. – P. bqab099. – DOI: 10.1210/endo/bqab099.
123. Vascular response of triiodothyronine on isolated aortic rings: contribution of redox mechanisms / V. C. Pederiva, A. de Castro, A. Belló-Klein [et al.] // Arquivos Brasileiros de Cardiologia. – 2024. – Vol. 121. – № 4. – P. e20230236. – DOI: 10.36660/abc.20230236.
124. Regulation of nitric oxide production in hypothyroidism / Z. M. Gluvic, M. M. Obradovic, E. M. Sudar-Milovanovic [et al.] // Biomedicine & Pharmacotherapy. – 2020. – Vol. 124. – P. 109881. – DOI: 10.1016/j.biopha.2020.109881.
125. Förstermann, U. Nitric oxide synthases: regulation and function / U. Förstermann, W. C. Sessa // European Heart Journal. – 2012. – Vol. 33. – № 7. – P. 829–837, 837a–837d. – DOI: 10.1093/eurheartj/ehr304.
126. Transiently impaired endothelial function during thyroid hormone withdrawal in differentiated thyroid cancer patients / L.-Y. Hou, X. Li, G.-Q. Zhang [et al.] // Frontiers in Endocrinology. – 2023. – Vol. 14. – P. 1164789. – DOI: 10.3389/fendo.2023.1164789.
127. Milani, A. T. Effects of thyroxine on adhesion molecules and proinflammatory cytokines secretion on human umbilical vein endothelial cells / A. T. Milani, M. H. Khadem-Ansari, Y. Rasmi // Research in Pharmaceutical Sciences. – 2019. – Vol. 14. – № 3. – P. 237–246. – DOI: 10.4103/1735-5362.258490.
128. Mechanism of subclinical hypothyroidism accelerating endothelial dysfunction (Review) / M. Lu, C.-B. Yang, L. Gao [et al.] // Experimental and Therapeutic Medicine. – 2015. – Vol. 9. – № 1. – P. 3–10. – DOI: 10.3892/etm.2014.2037.
129. Endothelial nitric oxide synthase (eNOS) and the cardiovascular system: in physiology and in disease states / N. Tran, T. Garcia, M. Anika [et al.] // American Journal of Biomedical Science & Research. – 2022. – Vol. 15. – № 2. – P. 153–177. – DOI: 10.34297/AJBSR.2022.15.002087.
130. Blocking mitochondrial cyclophilin D ameliorates TSH-impaired defensive barrier of artery / X. Liu, H. Du, Q. Chai [et al.] // Redox Biology. – 2018. – Vol. 15. – P. 418–434. – DOI: 10.1016/j.redox.2018.01.004.

131. Wang, P. Research status of subclinical hypothyroidism promoting the development and progression of cardiovascular diseases / P. Wang, W. Zhang, H. Liu // *Frontiers in Cardiovascular Medicine*. – 2025. – Vol. 12. – P. 1527271. – DOI: 10.3389/fcvm.2025.1527271.
132. Flow-mediated, endothelium-dependent vasodilation is impaired in subjects with hypothyroidism, borderline hypothyroidism, and high-normal serum thyrotropin (TSH) values / J. Lekakis, C. Papamichael, M. Alevizaki [et al.] // *Thyroid*. – 1997. – Vol. 7. – № 3. – P. 411–414. – DOI: 10.1089/thy.1997.7.411.
133. Coronary endothelial dysfunction is associated with major depressive disorder in men with chest pain and nonobstructive coronary artery disease / J. D. S. Sara, S. Breiting, N. Rajai [et al.] // *Journal of the American Heart Association*. – 2026. – Vol. 15. – № 6. – P. e045020. – DOI: 10.1161/JAHA.125.045020.
134. The relationship between subclinical hypothyroidism and carotid intima-media thickness as a potential marker of cardiovascular risk: a systematic review and a meta-analysis / O. M. Isailă, V. E. Stoian, I. Fulga [et al.] // *Journal of Cardiovascular Development and Disease*. – 2024. – Vol. 11. – № 4. – P. 98. – DOI: 10.3390/jcdd11040098.
135. Polak, J. F. Carotid intima-media thickness as surrogate for and predictor of cardiovascular disease / J. F. Polak, D. H. O’Leary // *Global Heart*. – 2016. – Vol. 11. – № 3. – P. 295–312.e3. – DOI: 10.1016/j.ghheart.2016.08.006.
136. Carotid intima-media thickness in patients with subclinical hypothyroidism: a prospective controlled study / A. J. Soto-García, G. Elizondo-Riojas, R. Rodriguez-Gutiérrez [et al.] // *Clinical and Investigative Medicine*. – 2021. – Vol. 44. – № 4. – P. E39–E45. – DOI: 10.25011/cim.v44i4.37139.
137. Experimental hypothyroidism increases content of collagen and glycosaminoglycans in the heart / J. Drobnik, J. Ciosek, D. Slotwinska [et al.] // *Journal of Physiology and Pharmacology*. – 2009. – Vol. 60. – № 3. – P. 57–62.
138. Arterial stiffness assessment in coronary microvascular dysfunction and heart failure with preserved ejection fraction: an initial report from the WISE-CVD continuation study / P. Rezaeian, C. L. Shufelt, J. Wei [et al.] // *American Heart Journal Plus: Cardiology Research and Practice*. – 2024. – Vol. 41. – P. 100390. – DOI: 10.1016/j.ahjo.2024.100390.
139. Elevated pulse wave velocity as a marker of arterial stiffness and its association with mortality in US adults / K. Liu, Z. Lin, Y. Chen [et al.] // *Scientific Reports*. – 2025. – Vol. 15. – № 1. – P. 23026. – DOI: 10.1038/s41598-025-07198-w.
140. Effects of thyroxine replacement on endothelial function and carotid artery intima-media thickness in female patients with mild subclinical hypothyroidism / M. D. Cabral, P. Teixeira, D. Soares [et al.] // *Clinics*. – 2011. – Vol. 66. – № 8. – P. 1321–1328. – DOI: 10.1590/s1807-59322011000800003.

141. Effects of levothyroxine treatment on insulin sensitivity, endothelial function and risk factors of atherosclerosis in hypothyroid women / O. Deyneli, I. N. Akpınar, O. S. Meriçliler [et al.] // *Annales d'Endocrinologie*. – 2014. – Vol. 75. – № 4. – P. 220–226. – DOI: 10.1016/j.ando.2014.06.002.
142. Endothelial function is not changed during short-term withdrawal of thyroxine in patients with differentiated thyroid cancer and low cardiovascular risk / H. J. Chang, K. W. Kim, S. H. Choi [et al.] // *Yonsei Medical Journal*. – 2010. – Vol. 51. – № 4. – P. 492–498. – DOI: 10.3349/ymj.2010.51.4.492.
143. Jonklaas, J. Persistent hypothyroid symptoms in a patient with a normal thyroid stimulating hormone level / J. Jonklaas // *Current Opinion in Endocrinology, Diabetes and Obesity*. – 2017. – Vol. 24. – № 5. – P. 356–363. – DOI: 10.1097/MED.0000000000000355.
144. Caglar, S. E. Hemorheology in thyroid abnormalities: old team player, new insights / S. E. Caglar, A. Tanoğlu // *Journal of Medical Palliative Care*. – 2023. – Vol. 4. – № 6. – P. 705–709. – DOI: 10.47582/jompac.1398655.
145. Smith, T. J. Connective tissue, glycosaminoglycans, and diseases of the thyroid / T. J. Smith, R. S. Bahn, C. A. Gorman // *Endocrine Reviews*. – 1989. – Vol. 10. – № 3. – P. 366–391. – DOI: 10.1210/edrv-10-3-366.
146. Nailfold capillaroscopy in hypothyroidism and hyperthyroidism: blood flow velocity during rest and postocclusive reactive hyperemia / C. C. Pazos-Moura, E. G. Moura, M. M. D. Breitenbach [et al.] // *Angiology*. – 1998. – Vol. 49. – № 6. – P. 471–476. – DOI: 10.1177/000331979804900608.
147. Silva, J. E. Thyroid-adrenergic interactions: physiological and clinical implications / J. E. Silva, S. D. C. Bianco // *Thyroid*. – 2008. – Vol. 18. – № 2. – P. 157–165. – DOI: 10.1089/thy.2007.025.
148. Ojamaa, K. Signaling mechanisms in thyroid hormone-induced cardiac hypertrophy / K. Ojamaa // *Vascular Pharmacology*. – 2010. – Vol. 52. – № 3–4. – P. 113–119. – DOI: 10.1016/j.vph.2009.11.008.
149. Holowatz, L. A. The human cutaneous circulation as a model of generalized microvascular function / L. A. Holowatz, C. S. Thompson-Torgerson, W. L. Kenney // *Journal of Applied Physiology*. – 2008. – Vol. 105. – № 1. – P. 370–372. – DOI: 10.1152/jappphysiol.00858.2007.
150. Roustit, M. Non-invasive assessment of skin microvascular function in humans: an insight into methods / M. Roustit, J.-L. Cracowski // *Microcirculation*. – 2012. – Vol. 19. – № 1. – P. 47–64. – DOI: 10.1111/j.1549-8719.2011.00129.x.
151. Harper, M. E. Thyroid hormone effects on mitochondrial energetics / M. E. Harper, E. L. Seifert // *Thyroid*. – 2008. – Vol. 18. – № 2. – P. 145–156. – DOI: 10.1089/thy.2007.0250.

152. Vaitkus, J. A. Thyroid hormone mediated modulation of energy expenditure / J. A. Vaitkus, J. S. Farrar, F. S. Celi // *International Journal of Molecular Sciences*. – 2015. – Vol. 16. – № 7. – P. 16158–16175. – DOI: 10.3390/ijms160716158.
153. Body composition, resting energy expenditure, and metabolic changes in women diagnosed with differentiated thyroid carcinoma / E. Izkhakov, N. Vaisman, S. Barnes [et al.] // *Thyroid*. – 2019. – Vol. 29. – № 8. – P. 1044–1051. – DOI: 10.1089/thy.2018.0483.
154. Solmonson, A. Uncoupling proteins and the molecular mechanisms of thyroid thermogenesis / A. Solmonson, E. M. Mills // *Endocrinology*. – 2016. – Vol. 157. – № 2. – P. 455–462. – DOI: 10.1210/en.2015-1803.
155. The evaluation of significance of uncoupling protein genes UCP1, UCP2, UCP3, UCP4, UCP5, and UCP6 in human adaptation to cold climates / A. A. Nikanorova, N. A. Barashkov, V. G. Pshennikova [et al.] // *Biology*. – 2025. – Vol. 14. – № 5. – P. 454. – DOI: 10.3390/biology14050454.
156. Hypothyroidism modulates mitochondrial dynamics and mitophagy in the heart of rats under fed and fasting conditions / J. S. Romão, J. G. O. Neto, C. B. V. Andrade [et al.] // *Life Sciences*. – 2024. – Vol. 359. – P. 123254. – DOI: 10.1016/j.lfs.2024.123254.
157. Energy metabolism in health and diseases / H. Liu, S. Wang, J. Wang [et al.] // *Signal Transduction and Targeted Therapy*. – 2025. – Vol. 10. – № 1. – P. 69. – DOI: 10.1038/s41392-025-02141-x.
158. Role of NAD⁺ in regulating cellular and metabolic signaling pathways / S. Amjad, S. Nisar, A. A. Bhat [et al.] // *Molecular Metabolism*. – 2021. – Vol. 49. – P. 101195. – DOI: 10.1016/j.molmet.2021.101195.
159. Imai, S.-I. NAD⁺ and sirtuins in aging and disease / S.-I. Imai, L. Guarente // *Trends in Cell Biology*. – 2014. – Vol. 24. – № 8. – P. 464–471. – DOI: 10.1016/j.tcb.2014.04.002.
160. Koh, J. H. Role of PGC-1 α in the mitochondrial NAD⁺ pool in metabolic diseases / J. H. Koh, J. Y. Kim // *International Journal of Molecular Sciences*. – 2021. – Vol. 22. – № 9. – P. 4558. – DOI: 10.3390/ijms22094558.
161. An NADH-selective and sensitive fluorescence probe to evaluate living cell hypoxic stress / M. Li, C. Liu, W. Zhang [et al.] // *Journal of Materials Chemistry B*. – 2021. – Vol. 9. – № 46. – P. 9547–9552. – DOI: 10.1039/D1TB01927A.
162. High levels of FAD autofluorescence indicate pathology preceding cell death / E. O. Bryanskaya, A. Y. Vinokurov, A. I. Dolgikh [et al.] // *Biochimica et Biophysica Acta. General Subjects*. – 2024. – Vol. 1868. – № 1. – P. 130520. – DOI: 10.1016/j.bbagen.2023.130520.
163. Optoacoustic imaging in endocrinology and metabolism / A. Karlas, M. A. Pleitez, J. Aguirre [et al.] // *Nature Reviews Endocrinology*. – 2021. – Vol. 17. – № 6. – P. 323–335. – DOI: 10.1038/s41574-021-00482-5.

164. Соотношение перфузии в коже пальцев верхних и нижних конечностей у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа / А. А. Глазков, П. А. Глазкова, Ю. А. Ковалева [и др.] // Физиология человека. – 2022. – Т. 48. – № 6. – С. 119–128. – DOI: 10.31857/S0131164622700114.
165. Оценка микроциркуляции крови и окислительного метаболизма биологической ткани конечности при изменении ее положения методами лазерной доплеровской флоуметрии и флуоресцентной спектроскопии / А. В. Скрипаль, Д. Г. Верхов, Ф. Аль-Бадри [и др.] // Регионарное кровообращение и микроциркуляция. – 2025. – Т. 23. – № 4. – С. 56–66. – DOI: 10.24884/1682-6655-2024-23-4-56-66.
166. Крупаткин, А. И. Функциональная диагностика состояния микроциркуляторно-тканевых систем : колебания, информация, нелинейность : руководство для врачей / А. И. Крупаткин, В. В. Сидоров. – Москва : Книжный дом «ЛИБРОКОМ», 2013. – 496 с. – ISBN 978-5-397-03943-7. – Текст : непосредственный.
167. Photonics Applied: Noninvasive medical diagnosis: pursuing the tricorder: noninvasive photonics-based health monitoring / E. U. Rafailov, E. A. Zharebtsov, S. G. Sokolovski [et al.] // Laser Focus World. – 2018. – Электрон. версия. – URL: <https://www.laserfocusworld.com/testmeasurement/research/article/16555342/photonics-applied-noninvasive-medical-diagnosis-pursuing-the-tricorder-noninvasive-photonics-based-health-monitoring> (дата обращения: 17.04.2026).
168. Танканаг, А. В. Методы вейвлет-анализа в комплексном подходе к исследованию кожной микрогемодинамики как единицы сердечно-сосудистой системы / А. В. Танканаг // Регионарное кровообращение и микроциркуляция. – 2018. – Т. 17. – № 3. – С. 33–41. – DOI: 10.24884/1682-6655-2018-17-3-33-41.
169. Kralj, L. Wavelet analysis of laser Doppler microcirculatory signals: current applications and limitations / L. Kralj, H. Lenasi // Frontiers in Physiology. – 2023. – Vol. 13. – P. 1076445. – DOI: 10.3389/fphys.2022.1076445.
170. Stefanovska, A. Wavelet analysis of oscillations in the peripheral blood circulation measured by laser Doppler technique / A. Stefanovska, M. Bracic, H. D. Kvernmo // IEEE Transactions on Biomedical Engineering. – 1999. – Vol. 46. – № 10. – P. 1230–1239. – DOI: 10.1109/10.790500.
171. Rodriguez, M. Skin blood flowmotion in various disease states: a scoping review / M. Rodriguez, L. Tehrani, H. N. Mayrovitz // Cureus. – 2026. – Vol. 18. – № 1. – P. e101379. – DOI: 10.7759/cureus.101379.
172. Skin microcirculation in middle-aged men with newly diagnosed arterial hypertension according to remote laser Doppler flowmetry data / A. A. Fedorovich, Y. I. Loktionova, E. V. Zharkikh [et al.] // Microvascular Research. – 2022. – Vol. 144. – P. 104419. – DOI: 10.1016/j.mvr.2022.104419.

173. Biophotonics methods for functional monitoring of complications of diabetes mellitus / E. Zharkikh, V. Dremin, E. Zherebtsov [et al.] // *Journal of Biophotonics*. – 2020. – Vol. 13. – № 10. – P. e202000203. – DOI: 10.1002/jbio.202000203.

174. Reproducibility and methodological issues of skin post-occlusive and thermal hyperemia assessed by single-point laser Doppler flowmetry / M. Roustit, S. Blaise, C. Millet [et al.] // *Microvascular Research*. – 2010. – Vol. 79. – № 2. – P. 102–108. – DOI: 10.1016/j.mvr.2010.01.001.

175. Постокклюзионная реактивная гиперемия у лиц с артериальной гипертензией по данным портативного двухканального лазерного анализатора микроциркуляции крови / П. В. Михайлов, А. В. Замышляев, Ю. Ю. Артеменко, А. В. Муравьев // *Регионарное кровообращение и микроциркуляция*. – 2025. – Т. 24. – № 4. – С. 32–39. – DOI: 10.24884/1682-6655-2025-24-4-32-39.

176. Сагайдачный, А. А. Проба с реактивной гиперемией: методы анализа, механизмы реакции и перспективы / А. А. Сагайдачный // *Регионарное кровообращение и микроциркуляция*. – 2018. – Т. 17. – № 3. – С. 5–22. – DOI: 10.24884/1682-6655-2018-17-3-5-22.

177. Johnson, J. M. Cutaneous vasodilator and vasoconstrictor mechanisms in temperature regulation / J. M. Johnson, C. T. Minson, D. L. Kellogg Jr. // *Comprehensive Physiology*. – 2014. – Vol. 4. – № 1. – P. 33–89. – DOI: 10.1002/cphy.c130015.

178. Seven-day salt loading impairs microvascular endothelium-dependent vasodilation without changes in blood pressure, body composition and fluid status in healthy young humans / L. Barić, I. Drenjančević, A. Matić [et al.] // *Kidney and Blood Pressure Research*. – 2019. – Vol. 44. – № 4. – P. 835–847. – DOI: 10.1159/000501747.

179. Cracowski, J.-L. Current methods to assess human cutaneous blood flow: an updated focus on laser-based techniques / J.-L. Cracowski, M. Roustit // *Microcirculation*. – 2016. – Vol. 23. – № 5. – P. 337–344. – DOI: 10.1111/micc.12257.

180. Koenig, K. Laser-induced autofluorescence for medical diagnosis / K. Koenig, H. Schneckenburger // *Journal of Fluorescence*. – 1994. – Vol. 4. – № 1. – P. 17–40. – DOI: 10.1007/BF01876650.

181. Handbook of optical biomedical diagnostics / editor V. V. Tuchin. – 2nd ed. – Bellingham, Washington : SPIE Press, 2016. – 2 vol. – Текст : непосредственный.

182. Heikal, A. A. Intracellular coenzymes as natural biomarkers for metabolic activities and mitochondrial anomalies / A. A. Heikal // *Biomarker Medicine*. – 2010. – Vol. 4. – № 2. – P. 241–263. – DOI: 10.2217/bmm.10.1.

183. Optical percutaneous needle biopsy of the liver: a pilot animal and clinical study / V. Dremin, E. Potapova, E. Zherebtsov [et al.] // *Scientific Reports*. – 2020. – Vol. 10. – № 1. – P. 14200. – DOI: 10.1038/s41598-020-71089-5.

184. Evaluation of liver viability for transplantation by fluorescence spectroscopy / A. Uzel, O. Lopez, A. Gautheron [et al.] // *Proceedings of SPIE*. – 2024. – Vol. PC13009. – P. PC130090F. – DOI: 10.1117/12.3017172.

185. Deconvolution of the fluorescence spectra measured through a needle probe to assess the functional state of the liver / K. Y. Kandurova, D. S. Sumin, A. V. Mamoshin [et al.] // *Lasers in Surgery and Medicine*. – 2023. – Vol. 55. – № 7. – P. 690–701. – DOI: 10.1002/lsm.23695.

186. Assessment of NADH/NAD⁺ redox imbalance in psoriatic lesions using the FMSF technique: therapeutic aspects / J. Gebicki, T. Filipiak, A. Marcinek [et al.] // *Sensors*. – 2023. – Vol. 23. – № 21. – P. 8718. – DOI: 10.3390/s23218718.

187. A pilot study with flow mediated skin fluorescence: a novel device to assess microvascular endothelial function in coronary artery disease / M. Tarnawska, K. Dorniak, M. Kaszubowski [et al.] // *Cardiology Journal*. – 2018. – Vol. 25. – № 1. – P. 120–127. – DOI: 10.5603/CJ.a2017.0096.

188. Investigating the ischaemic phase of skin NADH fluorescence dynamics in recently diagnosed primary hypertension: a time series analysis / R. Pawlak-Chomicka, W. Chomicki, T. Krauze [et al.] // *Journal of Clinical Medicine*. – 2023. – Vol. 12. – № 4. – P. 1247. – DOI: 10.3390/jcm12041247.

189. Перспективы использования лазерной доплеровской флоуметрии в оценке кожной микроциркуляции крови при сахарном диабете / Д. А. Куликов, А. А. Глазков, Ю. А. Ковалева [и др.] // *Сахарный диабет*. – 2017. – Т. 20. – № 4. – С. 279–285. – DOI: 10.14341/DM8014.

190. Impairment of cutaneous microcirculation and vasoreactivity in primary hypothyroidism / E.G. Ryzhkova, T.B. Morgunova, I.A. Ryzhkov, I.I. [et al.] // *Clinical Hemorheology and Microcirculation*. – 2026. – Vol. 93. – № 1–2. – P. 15–31. – DOI: 10.1177/13860291261443895.

191. Параметры микроциркуляции и флуоресценции НАДН в коже при первичном гипотиреозе: монотерапия левотироксином в сравнении с комбинированной терапией левотироксином/лиотиронином / Е. Г. Рыжкова, Т. Б. Моргунова, И. А. Рыжков, В. В. Фадеев // *Врач*. – 2026. – Т. 37. – № 5. – С. 69–77. – DOI: 10.29296/25877305-2026-05-13.

192. Рыжкова, Е. Г. Параметры флуоресценции восстановленной формы никотинамидадениндинуклеотида в коже при первичном гипотиреозе: связь с возрастом и индексом массы тела / Е. Г. Рыжкова, Т. Б. Моргунова, В. В. Фадеев // *Медицинский Совет*. – 2026. – Т. 20. – № 7. – С. 304–313. – DOI: 10.21518/ms2026-167.

193. Рыжкова, Е. Г. Параметры микроциркуляции и флуоресценции НАДН в коже у пациентов с явным гипотиреозом и их динамика после достижения эутиреоза / Е. Г. Рыжкова, Т. Б. Моргунова, В. В. Фадеев // *Фарматека*. – 2026. – Т. 33. – № 4. – С. 249–258. – DOI: 10.18565/pharmateca.2026.4.249-258.

194. Рогаткин, Д. А. Метрологическое обеспечение методов и приборов неинвазивной медицинской спектрофотометрии / Д. А. Рогаткин, А. В. Дунаев, Л. Г. Лапаева // Медицинская техника. – 2010. – № 2 (260). – С. 30–37.

195. Дремин, В. В. Аналитический обзор подходов к математическому моделированию флуоресценции биологических тканей / В. В. Дремин // Фундаментальные и прикладные проблемы техники и технологии. – 2016. – № 6 (320). – С. 92–102.

196. Сравнительная оценка параметров лазерной доплеровской флоуметрии кожи здоровых лиц при использовании аппаратов различной модификации / М. А. Михайлова, А. А. Федорович, А. Ю. Горшков [и др.] // Регионарное кровообращение и микроциркуляция. – 2023. – Т. 22. – № 3. – С. 41–50. – DOI: 10.24884/1682-6655-2023-22-3-41-50.

197. Wearable multimodal optical analyzers: physiological variability and reproducibility of measurements / Y. I. Loktionova, E. V. Zharkikh, V. E. Parshakova [et al.] // Journal of Biophotonics. – 2025. – Vol. 18. – № 4. – P. e202400527. – DOI: 10.1002/jbio.202400527.

198. Individual variability analysis of fluorescence parameters measured in skin with different levels of nutritive blood flow / A. V. Dunaev, V. V. Dremin, E. A. Zherebtsov [et al.] // Medical Engineering & Physics. – 2015. – Vol. 37. – № 6. – P. 574–583. – DOI: 10.1016/j.medengphy.2015.03.011.

199. Spatial heterogeneity in the time and frequency properties of skin perfusion / M. Sorelli, Z. Stoyneva, I. Mizeva [et al.] // Physiological Measurement. – 2017. – Vol. 38. – № 5. – P. 860–876. – DOI: 10.1088/1361-6579/aa5909.

200. Асимметрия показателей микроциркуляции в коже конечностей при проведении последовательных измерений / А. А. Глазков, Д. А. Рогаткин, Д. А. Куликов [и др.] // Лазерная медицина. – 2021. – Т. 25. – № 3S. – С. 58. – DOI: 10.37895/2071-8004-2021-25-3S-58.

201. Minson, C. T. Thermal provocation to evaluate microvascular reactivity in human skin / C. T. Minson // Journal of Applied Physiology. – 2010. – Vol. 109. – № 4. – P. 1239–1246. – DOI: 10.1152/jappphysiol.00414.2010.

202. Пространственная гетерогенность перфузии кожи и воспроизводимость результатов лазерной доплеровской флоуметрии с температурными функциональными пробами у здоровых добровольцев / Е. Г. Рыжкова, Т. Б. Моргунова, И. А. Рыжков, В. В. Фадеев // Регионарное кровообращение и микроциркуляция. – 2024. – Т. 23. – № 4. – С. 30–38. – DOI: 10.24884/1682-6655-2024-23-4-30-38.

203. Reproducibility of flow mediated skin fluorescence to assess microvascular function / M. Hellmann, M. Tarnawska, M. Dudziak [et al.] // Microvascular Research. – 2017. – Vol. 113. – P. 60–64. – DOI: 10.1016/j.mvr.2017.05.004.

204. Riess, M. Reduced reactive O₂ species formation and preserved mitochondrial NADH and [Ca²⁺] levels during short-term 17 °C ischemia in intact hearts / M. Riess // *Cardiovascular Research*. – 2004. – Vol. 61. – № 3. – P. 580–590. – DOI: 10.1016/j.cardiores.2003.09.016.
205. Nelson, D. L. *Lehninger principles of biochemistry* / D. L. Nelson, M. M. Cox, A. A. Hoskins. – 8th ed. – New York : W. H. Freeman and Company ; Houndmills, Basingstoke : Macmillan Higher Education, 2021. – 1096 p. – ISBN 978-1-319-38149-3. – Текст : непосредственный.
206. ETA guidelines for the use of levothyroxine sodium preparations in monotherapy to optimize the treatment of hypothyroidism / M. Centanni, L. Duntas, U. Feldt-Rasmussen [et al.] // *European Thyroid Journal*. – 2025. – Vol. 14. – № 4. – P. e250123. – DOI: 10.1530/ETJ-25-0123.
207. Biochemistry, cellular and molecular biology, and physiological roles of the iodothyronine selenodeiodinases / A. C. Bianco, D. Salvatore, B. Gereben [et al.] // *Endocrine Reviews*. – 2002. – Vol. 23. – № 1. – P. 38–89. – DOI: 10.1210/edrv.23.1.0455.
208. Lipp, H.-P. Administration and pharmacokinetics of levothyroxine / H.-P. Lipp // *70 Years of Levothyroxine* / ed. by G. J. Kahaly. – Cham : Springer, 2021. – P. 13–22. – DOI: 10.1007/978-3-030-63277-9_2. – Текст : непосредственный.
209. Factors affecting gastrointestinal absorption of levothyroxine: a review / M. Skelin, T. Lucijanić, D. Amidžić Klarić [et al.] // *Clinical Therapeutics*. – 2017. – Vol. 39. – № 2. – P. 378–403. – DOI: 10.1016/j.clinthera.2017.01.005.
210. Levothyroxine dosing in older adults: recommendations derived from the Baltimore Longitudinal Study of Aging / C. Gavigan, E. J. Abbey, J. McGready [et al.] // *Endocrine Practice*. – 2023. – Vol. 29. – № 8. – P. 612–617. – DOI: 10.1016/j.eprac.2023.05.002.
211. Thyrotropin reference interval in older adults / X. Zhai, Y. Li, X. Teng [et al.] // *Endocrine Connections*. – 2025. – Vol. 14. – № 2. – P. e240435. – DOI: 10.1530/EC-24-0435.
212. American Thyroid Association 2026 guidelines for thyroid disease in preconception, pregnancy, and postpartum / T. I. M. Korevaar, A. M. Leung, E. K. Alexander [et al.] // *Thyroid*. – 2026. – Vol. 36. – № 5. – P. 481–544. – DOI: 10.1177/10507256261445624.
213. 2025 American Thyroid Association management guidelines for adult patients with differentiated thyroid cancer / M. D. Ringel, J. A. Sosa, Z. Baloch [et al.] // *Thyroid*. – 2025. – Vol. 35. – № 8. – P. 841–985. – DOI: 10.1177/10507256251363120.
214. Association of thyroid hormone therapy with quality of life and thyroid-related symptoms in patients with subclinical hypothyroidism: a systematic review and meta-analysis / M. Feller, M. Snel, E. Moutzouri [et al.] // *JAMA*. – 2018. – Vol. 320. – № 13. – P. 1349–1359. – DOI: 10.1001/jama.2018.13770.

215. Subclinical thyroid dysfunction and the risk of incident atrial fibrillation: a systematic review and meta-analysis / H. Singh, M. Z. Shahid, S. L. Harrison [et al.] // PLOS ONE. – 2024. – Vol. 19. – № 1. – P. e0296413. – DOI: 10.1371/journal.pone.0296413.
216. Levothyroxine for subclinical hypothyroidism in older adults: no evidence of benefit on quality of life or cardiovascular outcomes: a systematic review / J. R. Tuesta-Nole, M. E. S. Serruto, L. A. P. Román [et al.] // BMC Geriatrics. – 2026. – Vol. 26. – № 1. – P. 659. – DOI: 10.1186/s12877-026-07369-y.
217. Assessing the cardiovascular effects of levothyroxine use in an ageing UK population with subclinical hypothyroidism: emulated target trial (ACEL-UK-ETT) / M. Holley, S. Razvi, I. Maxwell [et al.] // Thyroid. – 2026. – Vol. 36. – № 3. – P. 242–250. – DOI: 10.1177/10507256261426576.
218. 2013 ETA guideline: management of subclinical hypothyroidism / S. H. S. Pearce, G. Brabant, L. H. Duntas [et al.] // European Thyroid Journal. – 2013. – Vol. 2. – № 4. – P. 215–228. – DOI: 10.1159/000356507.
219. Качество жизни у пациентов с гипотиреозом / Т. Б. Моргунова, Ю. В. Мануйлова, М. С. Мадиярова [и др.] // Клиническая и экспериментальная тиреоидология. – 2010. – Т. 6. – № 2. – С. 62–67. – DOI: 10.14341/ket20106262-67.
220. Quality of life in patients with overt hypothyroidism: a systematic review / M. Thvilum, S. M. Lind, E. Ebbeløj [et al.] // European Journal of Endocrinology. – 2025. – Vol. 193. – № 3. – P. S26–S35. – DOI: 10.1093/ejendo/lvaf179.
221. Effects of six months of levothyroxine therapy on sympathovagal imbalance and cardiometabolic profile in overt hypothyroid patients / A. N. Syamsundara Kiran, G. K. Pal, P. Pal [et al.] // Cureus. – 2025. – Vol. 17. – № 3. – P. e81268. – DOI: 10.7759/cureus.81268.
222. No effect of levothyroxine on hemoglobin in older adults with subclinical hypothyroidism: pooled results from 2 randomized controlled trials / R. S. Du Puy, R. K. E. Poortvliet, S. P. Mooijaart [et al.] // The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism. – 2022. – Vol. 107. – № 6. – P. e2339–e2347. – DOI: 10.1210/clinem/dgac106.
223. Razvi, S. Managing symptoms in hypothyroid patients on adequate levothyroxine: a narrative review / S. Razvi, S. Mrabeti, M. Luster // Endocrine Connections. – 2020. – Vol. 9. – № 11. – P. R241–R250. – DOI: 10.1530/EC-20-020.
224. Thyroid function related symptoms during levothyroxine monotherapy in athyreotic patients / M. Ito, A. Miyauchi, M. Hisakado [et al.] // Endocrine Journal. – 2019. – Vol. 66. – № 11. – P. 953–960. – DOI: 10.1507/endocrj.EJ19-0094.
225. Type 2 deiodinase Thr92Ala polymorphism and aging are associated with a decreased pituitary sensitivity to thyroid hormone / C. Luongo, M. A. De Stefano, R. Ambrosio [et al.] // Thyroid. – 2023. – Vol. 33. – № 3. – P. 294–300. – DOI: 10.1089/thy.2022.0472.

226. Type 2 deiodinase Thr92Ala polymorphism is not associated with cognitive impairment in older adults: a cross-sectional study / W. K. Schwengber, V. B. Silveira, G. M. Hetzel [et al.] // *Metabolites*. – 2022. – Vol. 12. – № 5. – P. 375. – DOI: 10.3390/metabo12050375.

227. Association of DIO2 and MCT10 polymorphisms with persistent symptoms in LT4-treated patients in the UK Biobank / C. Z. Jensen, J. L. Isaksen, G. Ahlberg [et al.] // *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. – 2024. – Vol. 109. – № 2. – P. e613–e622. – DOI: 10.1210/clinem/dgad556.

228. Vargas-Uricoechea, H. LT4/LT3 combination therapy vs. monotherapy with LT4 for persistent symptoms of hypothyroidism: a systematic review / H. Vargas-Uricoechea, L. Wartofsky // *International Journal of Molecular Sciences*. – 2024. – Vol. 25. – № 17. – P. 9218. – DOI: 10.3390/ijms25179218.

229. Моргунова, Т. Б. Лечение первичного гипотиреоза: нерешенные вопросы / Т. Б. Моргунова, М. С. Мадиярова, В. В. Фадеев // *Клиническая и экспериментальная тиреоидология*. – 2015. – Т. 11. – № 1. – С. 22–34. – DOI: 10.14341/ket2015122-34.

230. Pharmacodynamic and pharmacokinetic properties of the combined preparation of levothyroxine plus sustained-release liothyronine: a randomized controlled clinical trial / L. Mehran, A. Amouzegar, S. M. Foroutan [et al.] // *BMC Endocrine Disorders*. – 2023. – Vol. 23. – № 1. – P. 182. – DOI: 10.1186/s12902-023-01434-y.

231. Acute effects of liothyronine administration on cardiovascular system and energy metabolism in healthy volunteers / S. Chen, G. F. Wohlford, A. Vecchie' [et al.] // *Frontiers in Endocrinology*. – 2022. – Vol. 13. – P. 843539. – DOI: 10.3389/fendo.2022.843539.

232. Comparative effectiveness of levothyroxine, desiccated thyroid extract, and levothyroxine + liothyronine in hypothyroidism / M. K. M. Shakir, D. I. Brooks, E. A. McAninch [et al.] // *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. – 2021. – Vol. 106. – № 11. – P. e4400–e4413. – DOI: 10.1210/clinem/dgab478.

233. Shirazi, B. R. Reproducibility and normalization of reactive hyperemia using laser speckle contrast imaging / B. R. Shirazi, R. J. Valentine, J. A. Lang // *PLOS ONE*. – 2021. – Vol. 16. – № 1. – P. e0244795. – DOI: 10.1371/journal.pone.0244795.

234. Landis, J. R. The measurement of observer agreement for categorical data / J. R. Landis, G. G. Koch // *Biometrics*. – 1977. – Vol. 33. – № 1. – P. 159–174.

235. The relationship between resting metabolic rate and body composition in people living with overweight and obesity / E. Gitsi, A. Kokkinos, S. K. Konstantinidou [et al.] // *Journal of Clinical Medicine*. – 2024. – Vol. 13. – № 19. – P. 5862. – DOI: 10.3390/jcm13195862.

236. Comparison of laser speckle contrast imaging with laser Doppler for assessing microvascular function / G. A. Tew, M. Klonizakis, H. Crank [et al.] // *Microvascular Research*. – 2011. – Vol. 82. – № 3. – P. 326–332. – DOI: 10.1016/j.mvr.2011.07.007.
237. The effect of antihypertensive drugs on NADH in newly diagnosed primary hypertension / R. Pawlak-Chomicka, T. Krauze, P. Uruski [et al.] // *Cardiology Research and Practice*. – 2022. – Vol. 2022. – P. 6159883. – P. 1–9. – DOI: 10.1155/2022/6159883.
238. Intraepidermal nerve fiber density reduction as a marker of preclinical asymptomatic small-fiber sensory neuropathy in hypothyroid patients / F. Magri, M. Buonocore, A. Oliviero [et al.] // *European Journal of Endocrinology*. – 2010. – Vol. 163. – № 2. – P. 279–284. – DOI: 10.1530/EJE-10-0285.
239. Thyroid hormone activates brown adipose tissue and increases non-shivering thermogenesis: a cohort study in a group of thyroid carcinoma patients / E. P. M. Broeders, G. H. E. J. Vijgen, B. Havekes [et al.] // *PLOS ONE*. – 2016. – Vol. 11. – № 1. – P. e0145049. – DOI: 10.1371/journal.pone.0145049.
240. Thyroid hormone-induced up-regulation of β 1- and β 2-adrenergic receptors during aging / C. Viticchi, A. Basso, A. Zaia [et al.] // *Archives of Gerontology and Geriatrics*. – 1992. – Vol. 15. – P. 367–374. – DOI: 10.1016/S0167-4943(05)80038-X.
241. Resting energy expenditure: from cellular to whole-body level, a mechanistic historical perspective / S. B. Heymsfield, B. Smith, J. Dahle [et al.] // *Obesity*. – 2021. – Vol. 29. – № 3. – P. 500–511. – DOI: 10.1002/oby.23090.
242. Srivastava, S. The mitochondrial basis of aging and age-related disorders / S. Srivastava // *Genes*. – 2017. – Vol. 8. – № 12. – P. 398. – DOI: 10.3390/genes8120398.
243. Autofluorescence of human skin is age-related after correction for skin pigmentation and redness / R. Na, I. M. Stender, M. Henriksen [et al.] // *The Journal of Investigative Dermatology*. – 2001. – Vol. 116. – № 4. – P. 536–540. – DOI: 10.1046/j.1523-1747.2001.01285.x.
244. In vivo fluorescence spectroscopy and imaging of human skin tumours / H. J. C. M. Sterenberg, M. Motamedi, R. F. Wagner [et al.] // *Lasers in Medical Science*. – 1994. – Vol. 9. – № 3. – P. 191–201. – DOI: 10.1007/BF02590223.
245. Age-related increase of collagen fluorescence in human subcutaneous tissue / P. R. Odetti, A. Borgoglio, R. Rolandi // *Metabolism*. – 1992. – Vol. 41. – № 6. – P. 655–658. – DOI: 10.1016/0026-0495(92)90059-J.
246. Wagner, B. A. The rate of oxygen utilization by cells / B. A. Wagner, S. Venkataraman, G. R. Buettner // *Free Radical Biology and Medicine*. – 2011. – Vol. 51. – № 3. – P. 700–712. – DOI: 10.1016/j.freeradbiomed.2011.05.024.

247. Critically ill severe hypothyroidism: a retrospective multicenter cohort study / S. Bourcier, M. Coutrot, A. Ferré [et al.] // *Annals of Intensive Care*. – 2023. – Vol. 13. – № 1. – P. 15. – DOI: 10.1186/s13613-023-01112-1.
248. Skin blood flowmotion and microvascular reactivity investigation in hypercholesterolemic patients without clinically manifest arterial diseases / M. Rossi, A. Carpi, C. Di Maria [et al.] // *Physiological Research*. – 2009. – Vol. 58. – № 1. – P. 39–47. – DOI: 10.33549/physiolres.931351.
249. Low-density lipoproteins cause atherosclerotic cardiovascular disease. 1. Evidence from genetic, epidemiologic, and clinical studies. A consensus statement from the European Atherosclerosis Society Consensus Panel / B. A. Ference, H. N. Ginsberg, I. Graham [et al.] // *European Heart Journal*. – 2017. – Vol. 38. – № 32. – P. 2459–2472. – DOI: 10.1093/eurheartj/ehx144.
250. Malekmohammad, K. Role of lipid accumulation and inflammation in atherosclerosis: focus on molecular and cellular mechanisms / K. Malekmohammad, E. E. Bezsonov, M. Rafieian-Kopaei // *Frontiers in Cardiovascular Medicine*. – 2021. – Vol. 8. – P. 707529. – DOI: 10.3389/fcvm.2021.707529.
251. Myeloid cell-derived interleukin-6 induces vascular dysfunction and vascular and systemic inflammation / T. Knopp, R. Jung, J. Wild [et al.] // *European Heart Journal Open*. – 2024. – Vol. 4. – № 4. – P. oeae046. – DOI: 10.1093/ehjopen/oeae046.
252. The red blood cell distribution width is associated with serum levels of thyroid stimulating hormone in the general population / M. Montagnana, G. Lippi, G. Targher [et al.] // *International Journal of Laboratory Hematology*. – 2009. – Vol. 31. – № 5. – P. 581–582. – DOI: 10.1111/j.1751-553X.2008.01082.x.
253. Red blood cell distribution width as novel biomarker in cardiovascular diseases: a literature review / M. Arkew, K. Gemechu, K. Haile [et al.] // *Journal of Blood Medicine*. – 2022. – Vol. 13. – P. 413–424. – DOI: 10.2147/JBM.S367660.
254. Lichtman, M. A. Red cell distribution width as a bellwether of prognosis / M. A. Lichtman // *Blood Cells, Molecules, and Diseases*. – 2024. – Vol. 109. – P. 102884. – DOI: 10.1016/j.bcmed.2024.102884.
255. The influence of triglyceride and low-density-lipoprotein target levels on microcirculation: is there a difference? / G. Galos, M. Rabai, R. Szabo [et al.] // *Heliyon*. – 2024. – Vol. 10. – № 6. – P. e27954. – DOI: 10.1016/j.heliyon.2024.e27954.
256. Estimation of the microcirculation state in cerebrovascular disorders using laser Doppler flowmetry data and hemorheological parameters / I. A. Tikhomirova, S. G. Mikhailova, S. V. Lychenko [et al.] // *Human Physiology*. – 2012. – Vol. 38. – № 1. – P. 56–62. – DOI: 10.1134/S0362119711060156.

257. Jung, F. Role of blood viscosity in the microcirculation / F. Jung, M. Rampling // *Clinical Hemorheology and Microcirculation*. – 2017. – Vol. 64. – № 3. – P. 251–254. – DOI: 10.3233/CH-168108.
258. Perceived health status of women with overt and subclinical hypothyroidism / P. Vigário, P. Teixeira, V. Reuters [et al.] // *Medical Principles and Practice*. – 2009. – Vol. 18. – № 4. – P. 317–322. – DOI: 10.1159/000215731.
259. The impact of obesity on the health of the older population: a cross-sectional study on the relationship between health-related quality of life and body mass index across different age groups / P. Reinbacher, A. Draschl, M. A. Smolle [et al.] // *Nutrients*. – 2024. – Vol. 16. – № 1. – P. 51. – DOI: 10.3390/nu16010051.
260. Quality of life in patients with primary hypothyroidism related to BMI / N. Kelderman-Bolk, T. J. Visser, J. P. Tijssen [et al.] // *European Journal of Endocrinology*. – 2015. – Vol. 173. – № 4. – P. 507–515. – DOI: 10.1530/EJE-15-0395.
261. Risk of bias in cross-sectional studies: protocol for a scoping review of concepts and tools / S. E. Kelly, K. Benkhedda, S. P. J. Brooks [et al.] // *MethodsX*. – 2024. – Vol. 12. – P. 102610. – DOI: 10.1016/j.mex.2024.102610.
262. Age-related structural remodelling of the coronary circulation / D. Faria, M. Lombardi, N. van der Hoeven [et al.] // *Catheterization and Cardiovascular Interventions*. – 2024. – Vol. 104. – № 5. – P. 968–979. – DOI: 10.1002/ccd.31223.
263. Hypothyroidism is associated with signs of endothelial dysfunction despite 1-year replacement therapy with levothyroxine / P. Clausen, H. Mersebach, B. Nielsen [et al.] // *Clinical Endocrinology*. – 2009. – Vol. 70. – № 6. – P. 932–937. – DOI: 10.1111/j.1365-2265.2008.03410.x.
264. Impact of thyroid disorders on flow-mediated dilation: a systematic review and meta-analysis / A. Zaffaroni, D. Gallo, S. Louka [et al.] // *Journal of Endocrinological Investigation*. – 2026. – Vol. 49. – № 5. – P. 983–995. – DOI: 10.1007/s40618-025-02770-7.
265. Analysis of metabolomics profile in hypothyroid patients before and after thyroid hormone replacement / C. Piras, M. Pibiri, V. P. Leoni [et al.] // *Journal of Endocrinological Investigation*. – 2021. – Vol. 44. – № 6. – P. 1309–1319. – DOI: 10.1007/s40618-020-01434-y.
266. Smith, C. D. Brain metabolism in hypothyroidism studied with ³¹P magnetic-resonance spectroscopy / C. D. Smith, K. B. Ain // *The Lancet*. – 1995. – Vol. 345. – № 8950. – P. 619–620. – DOI: 10.1016/S0140-6736(95)90522-7.
267. A feasibility double-blind trial of levothyroxine vs. levothyroxine-liothyronine in postsurgical hypothyroidism / G. Q. Phan, S. Yavuz, A. M. Stamatouli [et al.] // *Frontiers in Endocrinology*. – 2025. – Vol. 16. – P. 1522753. – DOI: 10.3389/fendo.2025.1522753.

268. Health-related quality of life in levothyroxine-treated hypothyroid women and women without hypothyroidism: a case-control study / B. Romero-Gómez, P. Guerrero-Alonso, J. M. Carmona-Torres [et al.] // Journal of Clinical Medicine. — 2020. — Vol. 9, № 12. — P. 3864. — DOI: 10.3390/jcm9123864.

269. Health-related quality of life in hypothyroidism – a population-based study, the WHO MONICA Project / L. Ellegård, E. Krantz, P. Trimpou [et al.] // Clinical Endocrinology. – 2021. – Vol. 95. – № 1. – P. 197–208. – DOI: 10.1111/cen.1444.

ПРИЛОЖЕНИЕ А. Референсные интервалы лабораторных показателей

Таблица А.1 – Референсные интервалы лабораторных показателей

Параметры	Референсные интервалы
ТТГ, мкМЕ/мл	0,27–4,20
свТ3, пмоль/л	3,1–6,8
свТ4, пмоль/л	10,8–22,0
АТ-ТПО, МЕ/л	0–34
АТ-ТГ, МЕ/л	0–115
ГСПГ, нмоль/л	Мужчины: 16–20 лет: 10,6–54,0; 20–50 лет: 18,3–54,1; старше 50 лет: 20,6–76,7. Женщины: 16–20 лет: 9,3–75,0; 20–50 лет: 32,4–128,0; старше 50 лет: 27,1–128,0
Глюкоза, ммоль/л	4,1–6,1
Общий холестерин, ммоль/л	3,3–5,2
ЛПВП, ммоль/л	Мужчины: >1,0; женщины: >1,2
ЛПНП, ммоль/л	<3,0
Триглицериды, ммоль/л	<1,7
Интерлейкин 6, пг/мл	0–7
Лейкоциты, 10^9 /л	4–9
Эритроциты, 10^{12} /л	3,5–5,0
Гемоглобин, г/л	110–150
Гематокрит, %	37–47
MCV, фл	80–100
MCH, пг	26,0–23,2
MCHC, г/л	30–38
RDW, %	11,5–16,0
Тромбоциты, 10^9 /л	180–320
Примечание: ТТГ – тиреотропный гормон; свТ4 – свободный тироксин; свТ3 – свободный трийодтиронин; АТ-ТПО – антитела к тиреопероксидазе; АТ-ТГ – антитела к тиреоглобулину; ЛПНП – липопротеиды низкой плотности; ЛПВП – липопротеиды высокой плотности; MCV – средний объем эритроцита; MCH – среднее содержание гемоглобина в эритроците; MCHC – средняя концентрация гемоглобина в эритроците; RDW – ширина распределения эритроцитов	

ПРИЛОЖЕНИЕ Б. Антропометрические и физиологические параметры мужчин и женщин в первом исследовании

Таблица Б.1 – Антропометрические и физиологические параметры мужчин и женщин в первом исследовании (день 1)

Параметр	Женщины (N=31) Me [Q1; Q3]	Мужчины (N=14) Me [Q1; Q3]	p
Масса тела, кг	59 [51;65]	80 [77;99]	< 0,001
Рост, м	1,65 [1,60;1,70]	1,83 [1,77;1,91]	< 0,001
ИМТ, кг/м ²	22 [19;24]	24 [23;26]	0,009
Систолическое АД, мм рт.ст.	116 [108;124]	117 [106;125]	0,860
Диастолическое АД, мм рт.ст.	69 [64;76]	69 [64;76]	0,909
ЧСС, уд/мин.	77 [71;82]	80 [75;87]	0,171
SpO ₂ , %	97 [97;98]	98 [97;98]	0,919
Температура тела, °C	36,0 [36,0;37,0]	36,4 [36,1;36,5]	0,918
Температура кожи в точке измерения, °C	28 [27;29]	28 [25;29]	0,696
Тыльная поверхность предплечья			
M, пф.ед.	10,5 [9,2;12,2]	9,5 [7,5;12,7]	0,512
M _{10°C} , пф.ед.	10,4 [8,8;11,7]	10,0 [8,0;11,6]	0,465
M _{35°C} , пф.ед.	10,4 [9,0;11,5]	9,9 [7,7;11,5]	0,563
AF _{НАДН}	0,435 [0,390; 0,485]	0,432 [0,377; 0,485]	0,791
AF _{НАДН10°C}	0,437 [0,377; 0,476]	0,417 [0,391; 0,514]	0,419
AF _{НАДН35°C}	0,402 [0,358; 0,460]	0,379 [0,363; 0,476]	0,952
Вентральная поверхность предплечья			
M, пф.ед.	11,5 [9,6;14,2]	10,6 [5,3;13,1]	0,315
M _{10°C} , пф.ед.	11,0 [8,9;13,5]	10,2 [6,3;12,5]	0,305
M _{35°C} , пф.ед.	11,0 [9,0;12,8]	9,6 [5,4;12,3]	0,212
AF _{НАДН}	0,480 [0,450; 0,543]	0,447 [0,403; 0,532]	0,181
AF _{НАДН10°C}	0,500 [0,448; 0,553]	0,459 [0,399; 0,553]	0,112
AF _{НАДН35°C}	0,457 [0,430; 0,511]	0,438 [0,379; 0,547]	0,763
Примечание: p – критерий Манна-Уитни. ИМТ – индекс массы тела; АД – артериальное давление; ЧСС – частота сердечных сокращений; SpO ₂ – насыщение артериальной крови кислородом; M, M _{10°C} , M _{35°C} – среднее значение показателя микроциркуляции в состоянии функционального покоя, при локальном охлаждении до 10 °C и нагревании до 35 °C соответственно; пф.ед. – перфузионные единицы; НАДН – восстановленный никотинамидадениндинуклеотид; AF _{НАДН} , AF _{НАДН10°C} , AF _{НАДН35°C} – амплитуды флуоресценции НАДН в покое, при охлаждении до 10 °C и нагревания до 35 °C соответственно			