

- MONICA). Мир науки, культуры, образования, 2009; 5(17): 201—4.
8. Гафаров В.В., Гагулин И.В., Панов Д.О. и др. Изучение на основе программы ВОЗ «MONICA» информированности и отношения к своему здоровью у женщин в возрасте 25—64 лет в г. Новосибирске. Сибирский медицинский журнал. 2010; 25(4): 131—7.
 9. Гафаров В. В. Эпидемиология и профилактика сердечно-сосудистых заболеваний в условиях крупного промышленного центра Западной Сибири. Новосибирск; 1992.
 10. Ayuso-Mateos J., Vázquez-Barquero J., Dowrick C. et al. Depressive disorders in Europe: prevalence figures from the ODIN study. Br. J. Psychiatry. 2001; 179: 308—16.
 11. Kessler R., Chiu W., Demler O. et al. Prevalence, severity, and comorbidity of twelve-month DSM-IV disorders in the National Comorbidity Survey Replication (NCS-R). Arch. Gen. Psychiatry. 2005; 62(6): 617—27.
 12. Гафаров В.В., Пак В.А., Гагулин И.В., Гафарова А.В. Эпидемиология и профилактика хронических неинфекционных заболеваний в течение 2 десятилетий и в период социально-экономического кризиса в России. Новосибирск; 2000.
 13. Гафаров В.В., Громова Е.А., Панов Д.О., Гагулин И.В. Распространенность психосоциальных факторов в женской популяции 25—64 лет и их связь с артериальной гипертензией. Сибирский медицинский журнал. 2011; 26(3): 143—8.
 14. Гафаров В.В., Панов Д.О., Громова Е.А., Гагулин И.В. Связь личностной тревожности с другими психосоциальными факторами в женской популяции 25—64 лет (эпидемиологическое исследование на основе программы ВОЗ «MONICA-психосоциальная»). Сибирский медицинский журнал. 2011; 26 (4): 156—61.
 15. Piwonski J., Piwonska A., Sygnowska E. Does presence of depressive symptoms influence the knowledge on prevention methods level? EuroPrevent. 2009; (Abstr. Book): 33.
 16. Сандомирский М. Психосоматика и телесная психотерапия: Практическое руководство. М.; 2005.
 17. Massak A., Graham K. Is the smoking-depression relationship confounded by alcohol consumption? An analysis by gender. Nicotine Tob. Res. 2008; 10(7): 1231—43.
 18. Piwonski J., Piotrowski W., Piwonska A. Depressive symptoms and unhealthy lifestyle in general population. Eur. J. Prevent. Cardiol. 2008; 15 (Suppl. S): S74—102.
 19. Whang W., Kubzansky L., Kawachi I. Depression and risk of sudden cardiac death and coronary heart disease in women. Results from the Nurses' Health Study. J. Am. Coll. Cardiol. 2009; 53(11): 950—8.
 20. Surtees P., Wainwright N. et al. Depression and ischemic heart disease mortality: Evidence From the EPIC-Norfolk United Kingdom Prospective Cohort Study. Am. J. Psychiatry. 2008; 165: 515—23.
 21. Pan A., Okereke O., Sun Q. Depression and Incident Stroke in Women. Stroke. 2011; 42: 2770—5.
 22. Balog P., Janszky I., Leineweber C. Depressive symptoms in relation to marital and work stress in women with and without coronary heart disease. The Stockholm Female Coronary Risk Study. J. Psychosom. Res. 2003; 54(2): 113—9.
 23. Lund R., Rod N., Christensen U. Are negative aspects of social relations predictive of angina pectoris? A 6-year follow-up study of middle-aged Danish women and men. J. Epidemiol. Commun. Hlth. 2012; 66(4): 359—65.
 24. Orth-Gomér K., Wamala S., Horsten M. Marital stress worsens prognosis in women with coronary heart disease: The Stockholm Female Coronary Risk Study. J.A.M.A. 2001; 285(10): 1289—90.
 25. Kozakiewicz K., Wojakowski W., Michalewska-Wludarczyk A. Inverse correlation between socioeconomic status and risk of cardiovascular death. Eur. Heart J. 2008; 29 (Abstr. Suppl.): 856.
 26. Honjo K., Iso H. Education, social roles, and the risk of cardiovascular disease among middle-aged Japanese women. Stroke. 2008; 39: 2886—90.
 27. Константинов В.В., Шальнова С.А., Киреев С.В. и др. Относительный риск смертности среди женского населения в связи со статусом курения, употреблением алкоголя и уровнем образования. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2007; 6 (3): 100—5.
 28. Eaker E.D., Sullivan L.M., Kelly-Hayes M. Does job strain increase the risk for coronary heart disease or death in men and women? The Framingham Offspring Study. Am. J. Epidemiol. 2004; 160(10): 1031—2.

Поступила 12.12.12

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2013

УДК 616.441-008.64-085.357-06:616.15

ГЕМАТОЛОГИЧЕСКИЕ НАРУШЕНИЯ ПРИ СУБКЛИНИЧЕСКОМ ГИПОТИРЕОЗЕ И ИХ ДИНАМИКА В ПРОЦЕССЕ ЗАМЕСТИТЕЛЬНОЙ ТЕРАПИИ

Т.А. Некрасова¹, Л.Г. Стронгин¹, О.В. Леденцова²

¹ГБОУ ВПО Нижегородская государственная медицинская академия Минздрава России; ²ГУЗ Нижегородский областной клинический диагностический центр

Исследован характер гематологических сдвигов при аутоиммунном тиреоидите и субклиническом гипотиреозе (СГ), оценена динамика показателей на фоне заместительной терапии и при ее отсутствии; выявлены факторы, способствующие их успешной коррекции. Под наблюдением находились 96 женщин, из них 36 составили контрольную группу, а у 60 диагностированы аутоиммунный тиреоидит и СГ. Между контрольной группой и группой больных СГ не было различий по возрасту, индексу массы тела, свободному трийодтирону, но различались уровнем тиреотропного гормона ($1,8 \pm 0,81$ и $7,0 \pm 3,41$ мкЕд/мл; $p < 0,001$) и свободного тироксина ($p < 0,001$). За 33 женщины с СГ наблюдали в течение года, из них 18 не лечились (подгруппа А), а 35 получали левотироксин (подгруппа Б). В динамике исследовали и показатели красной крови, в том числе гемоглобин, ферритин, средний объем эритроцита, содержание и концентрацию в нем гемоглобина, железа крови. Результаты: по сравнению с контролем при СГ отмечали пониженные показатели гемоглобина ($133,2 \pm 9,12$ и $125,8 \pm 13,75$ г/л; $p = 0,005$), объем эритроцитов ($p = 0,022$), содержание гемоглобина в эритроците ($p = 0,001$), ферритина ($36,6 \pm 30,66$ и $24,6 \pm 20,56$ мкг/л; $p = 0,021$), железа крови ($p = 0,089$) и большую частоту анемии (11,1% против 28,3%; $p = 0,039$), особенно микроцитарной ($p = 0,035$). Через год у больных с СГ без заместительной терапии наблюдали дальнейшее снижение уровня ферритина ($p = 0,011$) и увеличение частоты анемии ($p = 0,016$), микроцитарной ($p = 0,023$) и нормоцитарной ($p = 0,015$). На фоне заместительной терапии, напротив, доля больных с анемией уменьшилась ($p = 0,001$) и несколько возросли показатели ферритина, железа и гемоглобина ($p > 0,05$). Лучший эффект терапии и больший прирост

ферритина ассоциировались с молодым возрастом ($p = 0,06$), отсутствием ожирения ($p = 0,003$) и низким исходным уровнем ферритина ($p < 0,001$). При регрессионном анализе более значимым предиктором эффективности лечения был исходный уровень ферритина (отношение шансов 0,94 [0,89; 0,99]; $p = 0,035$). Для СГ характерны дефицит железа, склонность к микроцитозу и развитию анемии, которая прогрессирует при отсутствии лечения. Заместительная терапия способствует нормализации гематологических сдвигов, однако ее эффективность ниже у пожилых больных и при ожирении. Наличие выраженного сидеропенического синдрома свидетельствует о потенциальной пользе лечения левотироксином и может рассматриваться как дополнительное показание к ее назначению.

Ключевые слова: субклинический гипотиреоз; анемия; заместительная терапия.

HEMATOLOGICAL DISTURBANCES IN SUBCLINICAL HYPOTHYROIDISM AND THEIR DYNAMICS DURING SUBSTITUTION THERAPY

T.A. Nekrasova¹, L.G. Strongin¹, O.V. Ledentsova²

¹Nizhni Novgorod State Medical Academy; ²Nizhni Novgorod Regional Clinical Diagnostic Centre, Russia

The aim of the study was to estimate dynamics of hematological disturbances in autoimmune thyroiditis and subclinical hypothyroidism (SH) during substitution therapy and without it and to elucidate factors promoting successful correction. The control group included 36 women, 60 others had SH. They were matched for age, BMI, free T3 level but differed in TSH (1.8+0.81 vs 7.0+3.41 mcunits/ml, $p < 0.001$) and T4 ($p < 0.001$) levels. 53 women with SH were followed up for 1 year; 18 of them were not treated (subgroup A) while 35 were given levothyroxin (subgroup B). The following red blood parameters were measured: hemoglobin (Hb), ferritin, mean erythrocyte volume, erythrocyte Hb content and concentration, blood iron (Fe) level. SH was characterized by decreased (compared with control) Hb levels (125.8+13.75 and 133.2+9.12 g/l, $p = 0.005$), erythrocyte volume ($p = 0.022$), Hb content per erythrocyte ($p = 0.001$), ferritin (24.6+20.56 vs 36.6+30.66 mcg/l, $p = 0.02$), and Fe ($p = 0.001$). The frequency of anemia (28.3 vs 11.1%, $p = 0.039$) especially microcytic anemia ($p = 0.035$) increased. A year later, women of subgroup A showed further decrease in ferritin level ($p = 0.011$) and increase in anemia frequency ($p = 0.016$): microcytic ($p = 0.23$) and normocytic ($p = 0.015$). In subgroup B, the frequency of anemia decreased ($p = 0.001$) while ferritin, Fe and Hb levels slightly increased ($p > 0.05$). The best effect of therapy and highest rise in ferritin level were documented in younger patients ($p = 0.06$), in the absence of obesity ($p = 0.003$) and at the low initial ferritin level ($p < 0.001$). In regression analysis, ferritin level (0.94 [0.89; 0.99], $p = 0.035$) proved the most significant predictor of therapeutic effectiveness. SH was characterized by Fe deficiency, tendency to microcytosis and anemia that progressed in the absence of therapy. Substitution therapy promotes normalization of hematological problems especially in young and non-obese patients. Sideropenic syndrome suggests potential benefits of levothyroxin therapy and may be regarded as an additional indication for its prescription.

Key words: subclinical hypothyroidism; anemia; substitution therapy.

Субклинический гипотиреоз (СГ), который определяют как повышение уровня тиреотропного гормона (ТТГ) при нормальных показателях свободного тироксина, широко распространен в мире и в России [1], где он чаще всего развивается вследствие аутоиммунного тиреоидита (АИТ). При СГ имеется минимальная тиреоидная дисфункция, которая может стать причиной негативных системных эффектов, сходных с проявлениями манифестного гипотиреоза, включая характерные для него гематологические нарушения [1, 2]. Наличие неблагоприятных системных эффектов у больных с АИТ и СГ учитывается при выборе оптимальной тактики их ведения [3–5].

Возможность развития анемии уже при начальном снижении функции щитовидной железы (ЩЖ) подтверждается данными ряда исследований [6–10]. Более того, и при нормальной функции ЩЖ прослеживается четкая взаимосвязь между эритроцитарным индексом и уровнем тиреоидных гормонов: по данным A. Vremner и соавт. [6], даже небольшие колебания уровня тироксина в пределах нормального диапазона ассоциируются со значительными изменениями гематологических показателей; повышение этого показателя прямо связано с ростом показателей гемоглобина, гематокрита и количества эритроцитов ($p < 0,01$) [6].

Если сама возможность развития анемии при СГ не вызывает сомнений, то данные о преобладающих механизмах ее развития, вариантах, оптимальных способах коррекции неоднозначны.

Известно, что при гипотиреозе анемия чаще всего возникает из-за уменьшения выработки эритропоэтина почками, а также из-за дефицита железа, фолиевой кислоты, витамина В₁₂, что обусловлено поражением органов желудочно-кишечного тракта и/или нарушением менструального цикла; следовательно, возможно развитие разных видов анемии, включая ее нормоци-

тарные, микро- и макроцитарные варианты. По некоторым данным, при снижении функции ЩЖ, в том числе минимальном, преобладает нормо- и макроцитарная анемия, тогда как для тиреотоксикоза характерен микроцитоз [7]; другие авторы считают наиболее типичными для СГ нарушениями микроцитоз и железодефицитную анемию [8, 10].

Противоречивы и мнения об оптимальных способах ведения больных с сочетанием СГ и анемии. По одним данным, для устранения гематологических нарушений в большинстве случаев достаточно назначения левотироксина и восстановления эутиреоидного статуса [7]. По другим сведениям, на фоне заместительной терапии имеет место стимуляция эритропоэза за счет нарастания продукции эритропоэтина, но собственно гематологические сдвиги после достижения эутиреоидного не устраняются [9]. Третьи источники сообщают об успешном применении препаратов железа при анемии и некорригированном СГ [7]. В то же время некоторые авторы считают, что назначение только железа при СГ обеспечивает небольшой терапевтический эффект, который, однако, может быть потенцирован при присоединении левотироксина [8]; описаны и противоположные результаты такой комбинированной терапии при гипотиреозе, когда назначение железа на фоне приема левотироксина приводило к декомпенсации заболевания [11].

Мало данных и о естественной эволюции анемии у больных с СГ без заместительной терапии, хотя, судя по отсутствию динамики гематологических показателей в группе плацебо в течение 48 нед [9], анемия как минимум имеет стойкий характер.

Можно заключить, что, несмотря на частое выявление анемии при СГ, ее характер, особенности эволюции при отсутствии заместительной терапии, возможности коррекции на фоне назначения левотироксина и влияю-

щие на эффективность такой терапии факторы остаются недостаточно изученными.

Цель работы — исследовать характер гематологических нарушений при СГ, оценить их динамику на фоне заместительной терапии и при ее отсутствии и выявить факторы, способствующие их успешной коррекции.

Материалы и методы

Обследовано 96 женщин с жалобами на увеличение ЩЖ по субъективным ощущениям. При оценке гормонального статуса у 36 из них отклонений от нормы не выявлено (1-я группа — контрольная), а у 60 установлен СГ (2-я группа — основная, ТТГ 4 мкЕд/мл и более при нормальных показателях тироксина и трийодтиронина). Причиной СГ во всех случаях был АИТ, подтвержденный повышением уровня антител к тиреоглобулину, к тиреоидной пероксидазе, характерными изменениями ЩЖ при ультразвуковом исследовании. В исследование не включали пациенток с гипертиреозом, манифестным гипотиреозом, узловым зобом, тяжелой соматической патологией и после наступления менопаузы.

Контрольная и основная группы были сопоставимы по возрасту (35,6±11,82 и 35,7±10,87 года; $p = 0,95$), антропометрическим данным (индекс массы тела соответственно 23,7±3,41 и 24,1±5,17 кг/м²; $p = 0,68$) и уровню трийодтиронина (4,5±0,89 и 4,6±2,49 нг/л; $p = 0,82$), но различались по уровню тироксина (16,6±1,87 и 12,7±3,30 пмоль/л; $p < 0,0001$) и ТТГ (1,8±0,81 и 7,0±3,41 мкЕд/мл; $p < 0,0001$).

В основной и контрольной группах исследовали и сопоставляли показатели гемограммы и обмена железа, в том числе гемоглобин (Hb), гематокрит (Ht), количество эритроцитов, средний объем эритроцита (MCV), среднее содержание гемоглобина и эритроцита MCH и среднюю концентрацию гемоглобина в эритроците (MCHC), уровень ферритина, железа и общую железосвязывающую способность сыворотки крови (ЖСС).

В соответствии с имеющимися рекомендациями [2] легкую степень анемии диагностировали при уровне Hb более 90 г/л (но менее 120 г/л с учетом того факта, что все обследованные были женского пола), среднюю — при уровне Hb в пределах 70—90 г/л, тяжелую — при уровне Hb менее 70 г/л; микроцитарной анемию считали при MCV менее 75 фл, нормоцитарной — при MCV в пределах 75—95 фл, макроцитарной — при MCV более 95 фл.

При этом общий анализ крови проводили на анализаторе Векман, ферритин определяли иммуноферментным методом, сывороточное железо и ЖСС исследовали с помощью набора Био-Ла-Тест («Lachema», Хорватия).

На следующем этапе работы обследовали в течение года 53 женщин с СГ; из них 18 не лечились (подгруппа А), а 35 получали левотироксин в дозе 75—100 мкг/сут (подгруппа Б). Решение о проведении заместительной терапии и подбор оптимальной дозы левотироксина осуществляли в соответствии с принятыми в настоящее время рекомендациями [3—5]. Прежде всего у всех пациентов с АИТ и впервые выявленным СГ проводили повторное гормональное исследование через 3—6 мес, которое имело целью подтверждение стойкого характера нарушения функции ЩЖ. Заместительную терапию назначали только при стойком СГ (при повышении уровня ТТГ в крови более 10 мкЕд/мл, а также в случае как минимум двукратного выявления уровня ТТГ от 5 до 10 мкЕд/мл). Следует отметить, что беременных, которые нуждались бы в немедленном лечении [3—5], в группе наблюдения не было. Все получавшие заместительную терапию пациентки были моложе 55 лет и не имели заболеваний сердечно-сосудистой системы, поэтому

в качестве начальной дозы им назначали 50 мкг левотироксина с последующим увеличением на 25—50 мкг 1 раз в 5—7 дней до достижения терапевтической дозы [4]. Критерием адекватности заместительной терапии СГ являлось стойкое поддержание нормального уровня ТТГ в крови, т. е. в пределах 0,4—4,0) мкЕд/мл [3—5], при сохранении значений тироксина в референсном диапазоне.

Пациентки группы Б не отмечали каких-либо побочных эффектов заместительной терапии; лишь в одном (2,9%) случае возникли жалобы на периодическое сердцебиение и дозу левотироксина снизили со 100 до 75 мкг/сут; при последующем контроле ТТГ показатели у больной оставались в пределах референсного диапазона.

Подгруппы А и Б были сопоставимы по возрасту (34,7±7,68 и 36,1±11,48 года; $p = 0,64$), начальному уровню ТТГ (8,0±4,91 и 6,9±3,06 мкЕд/мл; $p = 0,32$) и свободного тироксина (13,9±2,20 и 12,45±3,41 пмоль/л; $p = 0,12$), но закономерно различались по значениям ТТГ в конце наблюдения (7,5±2,38 и 2,0±0,93 мкЕд/мл; $p < 0,0001$). В обеих подгруппах исследовали динамику показателей красной крови и обмена железа, оценивая эволюцию гематологических нарушений на фоне заместительной терапии СГ и без нее.

На заключительном этапе работы исследовали факторы, которые могли повлиять на успех заместительной терапии в плане коррекции нарушений обмена железа в подгруппе Б. Для этого вначале применили корреляционный анализ и исследовали взаимосвязь между приростом ферритина за время наблюдения и основными исходными демографическими, клиническими и лабораторными показателями. Затем использовали регрессионный анализ с целью установления возможных предикторов самого факта прироста ферритина в процессе 12-месячной заместительной терапии.

Статистическую обработку проводили с применением критерия χ^2 и точного критерия Фишера для качественных параметров, Спирмена для корреляционных взаимосвязей, Манна—Уитни для сравнения количественных показателей в двух независимых выборках, Вилкоксона для оценки динамики количественных данных, Мак-Немара для динамики качественных данных, однофакторного логистического регрессионного анализа для выявления предикторов успешной коррекции гематологических нарушений. Для описания выборок применяли среднее и стандартное отклонение ($M \pm SD$). Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Исходные показатели гемограммы и обмена железа в контрольной группе и у пациенток с СГ приведены в табл. 1.

По сравнению с контролем больные СГ характеризовались более низкими уровнями гемоглобина ($p = 0,005$), показателей MCV ($p = 0,022$), MCH ($p = 0,001$), MCHC ($p = 0,010$), ферритина ($p = 0,021$) и тенденции к уменьшению железа сыворотки крови ($p = 0,089$), что в сумме предполагает существенно больший риск развития анемии, микроцитоза, гипохромии и дефицита железа в организме.

Последующий анализ подтвердил высокую частоту выявления анемии при СГ — у 11,1% женщин в контрольной группе и у 28,3% пациенток с минимальной тиреоидной недостаточностью ($p = 0,039$; см. табл. 1). При этом среди женщин с СГ преобладающим типом анемии оказалась микроцитарная: 16,7% против 2,8% в контроле ($p = 0,035$); вторым по частоте вариантом — нормоцитарная, которая выявлялась у 11,7% обследованных.

Таблица 1. Показатели гемограммы, обмена железа и частота выявления различных вариантов анемии у женщин контрольной и основной групп ($M \pm SD$)

Показатель	Контрольная группа (n = 36)	Основная группа (n = 60)	p
Количество эритроцитов, $10^{12}/л$	4,4±0,35	4,5±0,79	0,48
Hb, г/л	133,2±9,12	125,8±13,75	0,005
Гематокрит, %	38,3±3,00	37,1±3,98	0,12
MCV, фл	87,7±4,06	84,1±8,62	0,022
MCH, пг	30,3±1,65	28,7±3,41	0,001
MCHC, г/л	345,7±8,86	339,8±11,51	0,010
Железо, ммоль/л	17,3±7,48	14,8±6,47	0,089
ЖСС, ммоль/л	60,6±11,25	62,2±11,09	0,50
Ферритин, мкг/л	36,6±30,66	24,6±20,56	0,021
Анемия, n (%):	4 (11,1)	17 (28,3)	0,039
микроцитарная	1 (2,8)	10 (16,7)	0,035
нормоцитарная	3 (8,3)	7 (11,7)	0,12
макроцитарная	—	—	—

дованных основной группы и у 8,3% — контрольной ($p = 0,12$). Больных с макроцитарной анемией не обнаружено: по-видимому, этот вариант является самым редким среди женщин указанной возрастной категории (как на фоне эутиреоза, так и при минимальной гипотиреоза).

И в основной, и в контрольной группе преобладала анемия легкой степени; среднетяжелые гематологические сдвиги имелись лишь у одной (1,7%) пациентки с СГ.

Итак, впервые выявленный и ранее нелеченный СГ характеризуется высокой частотой развития преимущественно легкой анемии, в основном микроцитарной и гипохромной, скорее всего обусловленной дефицитом железа. Вторым по частоте вариантом является нормоцитарная анемия, тогда как макроцитоз выявляется очень редко.

Данные о 12-месячной динамике гематологических показателей у пациенток с СГ на фоне заместительной терапии и при ее отсутствии представлены в табл. 2.

Назначение левотироксина способствовало небольшому увеличению содержания ферритина ($p = 0,23$) и статистически значимому уменьшению доли пациенток с анемией ($p = 0,001$), особенно микроцитарной. При этом доля женщин с микроцитарной анемией уменьшилась за год с 11,4 до 5,7% ($p = 0,001$), доля женщин с нормоцитарной анемией не изменилась и составила 11,4% в начале и в конце наблюдения; макроцитарной анемии в процессе наблюдения не выявлено.

В подгруппе женщин с СГ, не получавших заместительной терапии, напротив, отмечена негативная динамика в виде прогрессирующего снижения уровня ферритина ($p = 0,012$) и статистически значимого увеличения доли больных с анемией ($p = 0,002$) как микроцитарной, так и нормоцитарной. При этом доля женщин с микроцитарной анемией в начале и в конце наблюдения составила 5,6 и 11,1% ($p = 0,010$), с нормоцитарной — соответственно 0 и 11,1% ($p = 0,015$); случаев макроцитоза не выявлялось.

В результате к концу наблюдения сформировались отсутствовавшие ранее статистически значимые различия между подгруппами по содержанию

Таблица 2. Динамика показателей гемоглобина, обмена железа и частоты развития анемии у больных с СГ без заместительной терапии и на ее фоне ($M \pm SD$)

Показатель	Подгруппа А (n = 18)	Подгруппа Б (n = 35)	p
Hb, г/л:			
исходно	132,1±8,83	128,3±11,91	0,24
в динамике	130,5±13,62	128,8±12,63	0,65
$p_{\text{дин}}$	0,58	0,50	
Железо, ммоль/л:			
исходно	18,9±7,99	14,9±6,20	0,056
в динамике	18,1±7,52	15,7±6,04	0,21
$p_{\text{дин}}$	0,63	0,60	
Ферритин, мкг/л:			
исходно	39,6±38,82	25,7±20,49	0,10
в динамике	15,4±13,78	26,2±17,12	0,026
$p_{\text{дин}}$	0,012	0,23	
Анемия, n (%):	1 (5,6)	8 (22,8)	0,14
исходно	4 (22,2)	6 (17,1)	0,46
в динамике	0,002	0,001	
$p_{\text{дин}}$			

ферритина ($p = 0,026$), отражавшие заметное ухудшение обеспечения организма железом у нелеченных больных и увеличение запасов железа при восстановлении эутиреоза.

Можно заключить, что гематологические сдвиги при СГ не просто имеют стойкий характер, но и усугубляются в случае длительного сохранения тиреоидной недостаточности; негативная динамика показателей гемограммы и обмена железа при этом выражается в прогрессирующем уменьшении запасов железа в организме и увеличении доли лиц с микро- и нормоцитарной анемией. Напротив, при назначении левотироксина отмечаются противоположно направленные сдвиги, когда обеспеченность организма железом возрастает, а доля лиц с анемиями уменьшается.

Для оценки успешности лечения с точки зрения коррекции обмена железа применили корреляционный анализ и исследовали взаимосвязь между уровнем ферритина в процессе заместительной терапии, с одной стороны, и важнейшими исходными клиническими показателями — с другой (табл. 3). Как оказалось, наиболее эффективная коррекция была достигнута у более молодых пациенток ($p = 0,06$) без избыточной массы тела ($p = 0,003$) и гипертриглицеридемии ($p = 0,007$), но с большей степенью исходных гематологических нарушений, включая микроцитоз ($p = 0,037$), низкие показатели МСН ($p = 0,049$) и особенно уровня ферритина в крови ($0,0004$); при этом степень повышения уровня ТТГ до начала лечения особой роли не играла ($p = 0,73$).

Однофакторный регрессионный анализ показал, что наиболее значимыми предикторами успешности заместительной терапии в плане коррекции обмена железа были прежде всего низкий исходный уровень ферритина (отношение шансов 0,94 [0,89—0,99]; $p = 0,035$) и в меньшей степени низкий показатель МСН (отношение шансов 0,87 [0,71—1,04]; $p = 0,078$).

Можно отметить, что хотя заместительная терапия обладает существенным потенциалом для коррекции гематологических сдвигов и обмена железа при СГ, на ее эффективность заметно влияют исходные особенности гемограммы, выраженность дефицита железа, возраст и антропометрические данные пациентки.

Таблица 3. Корреляционная связь прироста ферритина за время наблюдения с исходными клиническими и лабораторными показателями в подгруппе Б

Показатель	R	p
Возраст	-0,31	0,06
Индекс массы тела	-0,49	0,003
ТТГ	0,06	0,73
Триглицериды	-0,45	0,007
MCV	-0,39	0,037
MCH	-0,38	0,049
Ферритин	-0,50	0,0004

Выводы

1. Субклинический гипотиреоз характеризуется высокой частотой развития анемии, в основном лег-

Сведения об авторах:

Нижегородская государственная медицинская академия

Некрасова Татьяна Анатольевна — канд. мед. наук, доц. каф. эндокринологии и терапии ФОИС, e-mail: anekrassov@mail.ru
Стронгин Леонид Григорьевич — д-р мед. наук, проф., зав. кафедрой.

Нижегородский областной клинический диагностический центр

Леденцова Ольга Владимировна — врач-эндокринолог.

ЛИТЕРАТУРА

1. **Фадеев В.В.** Заболевания щитовидной железы в регионе легкого йодного дефицита: эпидемиология, диагностика, лечение. М.: Издательский дом Видар; 2005: 24—5.
2. **Новик А.А., Богданов А.Н.** Анемии (от А до Я): Руководство для врачей / Под ред. акад. Ю.Л. Шевченко. СПб.: Издательский дом «Нева»; 2004.
3. Клинические рекомендации Российской ассоциации эндокринологов по диагностике и лечению аутоиммунного тиреоидита у взрослых. Составители: Дедов И.И., Мельниченко Г.А., Герасимов Г.А., Фадеев В.В., Петунина Н.А., Александрова Г.Ф. и др. В кн.: Материалы 2-го Всероссийского тиреологического конгресса. 20—21 ноября, Москва, 2002. М.; 2002: 311—2.
4. Эндокринология в таблицах и схемах / Шустов С.Б., Халимов Ю.Ш., Баранов В.Л., Потин В.В. М.: МИА; 2009: 156—8.
5. **Фадеев В.В.** Заместительная терапия гипотиреоза: нерешенные проблемы и предрассудки прошлого. Клиническая и экспериментальная тиреоидология. 2010; 2 (6): 3—10.
6. **Bremner A.P., Feddema P., Joske D.J., Leedman P.J., O'Leary P.C., Olynyk J.K., Walsh J.P.** Significant association between thyroid hormones and erythrocyte indices in euthyroid subjects. Clin. Endocrinol. (Oxf.): 2011.
7. **Omar S., Hadj Taeib S., Kanoun F., Hammami M.B., Kamoun S., Ben Romdhane N.** et al. Erythrocyte abnormalities in thyroid dysfunction. Tunis. Med. 2010; 88 (11): 783—8.
8. **Cinemre H., Bilir C., Gokosmanoglu F., Bahcebasi T.** Hematologic effects of levothyroxine in iron-deficient subclinical hypothyroid patients: a randomized, double-blind, controlled study. J. Clin. Endocrinol. Metab. 2009; 94 (1): 151—6.
9. **Christ-Crain M., Meier C., Huber P., Zulewski H., Staub J.J., Müller B.** Effect of restoration of euthyroidism on peripheral blood cells and erythropoietin in women with subclinical hypothyroidism. Hormones (Athens). 2003; 2 (4): 237—42.
10. **Duntas L.H., Papanastasiou L., Mantzou E., Koutras D.A.** Incidence of sideropenia and effects of iron repletion treatment in women with subclinical hypothyroidism. Exp. Clin. Endocrinol. Diabetes. 1999; 107 (6): 356—60.
11. **Fiaux E., Kadri K., Levasseur C., Le Guillou C., Chassagne P.** Hypothyroidism as the result of drug interaction between ferrous sulfate and levothyroxine. Rev. Med. Interne. 2010; 31 (10): 4—5.

кой, микроцитарной и гипохромной, скорее всего обусловленной дефицитом железа. Вторым по частоте вариантом является нормоцитарная анемия, тогда как макроцитоз выявляется редко.

2. При субклиническом гипотиреозе гематологические нарушения имеют стойкий характер и могут прогрессировать при отсутствии заместительной терапии, приводя к усугублению дефицита железа и увеличению частоты микро- и нормоцитарной анемии. Назначение левотироксина, напротив, способствует коррекции показателей гемограммы и обмена железа.

3. На эффективность заместительной терапии негативно влияют увеличение возраста и массы тела; вместе с тем максимальную пользу она приносит при выраженном микроцитозе, уменьшении содержания гемоглобина в эритроците и особенно при значительном дефиците железа. Наличие сидеропенического синдрома может рассматриваться как дополнительное показание к назначению левотироксина при субклиническом гипотиреозе.

REFERENCES

1. **Fadeev V.V.** Thyroid disease in the region of mild iodine deficiency: epidemiology, diagnosis, treatment. Moscow: Vidar; 2005: 24—5 (in Russian).
2. **Novik A.A., Bogdanov A.N.** Anemia (A to Z). A guide for doctors / edited by Acad. J.L. Shevchenko. SPb.: Neva; 2004 (in Russian).
3. Russian Association of Clinical Endocrinologists guidelines for the diagnosis and treatment of autoimmune thyroiditis in adults. Compiled by: Dedov I.I., Mel'nichenko G.A., Gerasimov G.A., Fadeev V.V., Petunina N.A., Aleksandrova G.F., Troshina E.A., Kuznecov N.S., Vanushko V.J. In: Materials of the Second Russian Thyroid Congress. Moscow; 2002; 311—2 (in Russian).
4. **Shustov S.B., Halimov Yu.S., Baranov V.L., Potin V.V.** Endocrinology in the tables and schemes. Moscow: MIA; 2009 (in Russian).
5. **Fadeev V.V.** Replacement therapy of hypothyroidism: unresolved problems and prejudices of the past. Clinical and experimental thyroidology. 2010; 2 (6): 3—10 (in Russian).
6. **Bremner A.P., Feddema P., Joske D.J., Leedman P.J., O'Leary P.C., Olynyk J.K., Walsh J.P.** Significant association between thyroid hormones and erythrocyte indices in euthyroid subjects. Clin. Endocrinol. (Oxf.): 2011.
7. **Omar S., Hadj Taeib S., Kanoun F., Hammami M.B., Kamoun S., Ben Romdhane N.** et al. Erythrocyte abnormalities in thyroid dysfunction. Tunis. Med. 2010; 88 (11): 783—8.
8. **Cinemre H., Bilir C., Gokosmanoglu F., Bahcebasi T.** Hematologic effects of levothyroxine in iron-deficient subclinical hypothyroid patients: a randomized, double-blind, controlled study. J. Clin. Endocrinol. Metab. 2009; 94 (1): 151—6.
9. **Christ-Crain M., Meier C., Huber P., Zulewski H., Staub J.J., Müller B.** Effect of restoration of euthyroidism on peripheral blood cells and erythropoietin in women with subclinical hypothyroidism. Hormones (Athens). 2003; 2 (4): 237—42.
10. **Duntas L.H., Papanastasiou L., Mantzou E., Koutras D.A.** Incidence of sideropenia and effects of iron repletion treatment in women with subclinical hypothyroidism. Exp. Clin. Endocrinol. Diabetes. 1999; 107 (6): 356—60.
11. **Fiaux E., Kadri K., Levasseur C., Le Guillou C., Chassagne P.** Hypothyroidism as the result of drug interaction between ferrous sulfate and levothyroxine. Rev. Med. Interne. 2010; 31 (10): 4—5.

Поступила 10.04.12