

На правах рукописи

ФАТЕЕВА АНАСТАСИЯ АЛЕКСАНДРОВНА

**КЛИНИКО-ФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ И
ИММУНОГЕНЕТИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ПАТОЛОГИИ
ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ ПРИ МЕТАБОЛИЧЕСКОМ
СИНДРОМЕ**

14.01.02 - Эндокринология

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Москва 2020

Работа выполнена в ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет) и в КазНМУ им С.Д. Асфедиярова Министерства здравоохранения Республики Казахстан.

Научный руководитель:

доктор медицинских наук, профессор

Петунина Нина Александровна

Официальные оппоненты:

- д.м.н. **Бирюкова Елена Валерьевна**, ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Минздрава России, профессора кафедры эндокринологии и диабетологии лечебного факультета.

- д.м.н., профессор **Свириденко Наталья Юрьевна**, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии» Минздрава России, заместитель директора института клинической эндокринологии по лечебной работе.

Ведущая организация:

ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России

Защита диссертации состоится «09» декабря 2020 г., в 10 часов на заседании Диссертационного совета по защите докторских и кандидатских диссертаций Д 208.071.05 при ФГБОУ ДПО "Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования" Министерства здравоохранения Российской Федерации по адресу: 125993, г. Москва, ул. Баррикадная, д.2/1.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России по адресу: 125445, г.Москва, ул. Беломорская, д.19 и на сайте организации <http://www.rmapo.ru/>

Автореферат разослан « _____ » _____ 2020 г

Ученый секретарь

Диссертационного совета

Самсонова Любовь Николаевна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы

Коморбидное течение заболеваний – это одновременное наличие у пациента двух и более хронических патологий, связанных между собой патогенетически [Елсукова О.С., 2014]. В связи с этим, в настоящее время, коморбидность выделена как отдельное научно-исследовательское направление в разных отраслях медицины [Белялов Ф. И., 2010]. Особенного внимания заслуживают патологии, которые чаще способствуют развитию заболеваний сердечно-сосудистой системы (ССС), в частности метаболический синдром (МС). Распространенность МС во всем мире колеблется от 25% до 35% и ассоциирована с увеличением риска сердечно-сосудистых осложнений в 2 раза и смертности в 3 раза по сравнению с общей популяцией. Однако, нет единого представления о его этиологии и патогенезе. На протяжении последних 15 лет выявлено, что МС, это интегральное состояние факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний, где основным пусковым механизмом является инсулинорезистентность (ИР) [Плохая А.А., 2011]. При аутоиммунных заболеваниях щитовидной железы (АЗЩЖ), сопровождающихся гипотиреозом, также увеличивается риск возникновения заболеваний ССС и нарушается липидный обмен [Aksoy, 2015]. Есть данные об увеличении риска развития сахарного диабета 2 типа (СД 2 типа) при удвоении уровня тиреотропного гормона (ТТГ) [Chang, 2014] и о более высокой частоте дисфункции щитовидной железы (ЩЖ) у пациентов с СД 2 типа (6,6% в общей популяции, 12,5-32% у пациентов с СД 2 типа) [Vanderpump, 1995; Diez et al., 2011]. В свою очередь, при МС наблюдаются патологические сдвиги в иммунном ответе и увеличиваются уровни с-реактивного белка (СРБ) и фактора некроза опухолей (ФНО), которые показывают риск развития и прогрессирования атеросклероза [Мещеряков Н.В., 2014]. Также, специфические воспалительные процессы, затрагивающие сосудистую стенку развиваются и при снижении функции ЩЖ. Генетическая предрасположенность к возникновению МС и связанных с ним осложнений со стороны ССС, а также генетическая склонность к АЗЩЖ не вызывает сомнений [Тыртова Л.В., 2013]. Таким образом, выявление клинико-функциональных, иммунологических и

генетических нарушений при коморбидности важно для понимания общих патогенетических механизмов возникновения этих патологий и совершенствования методов диагностики и лечения.

Степень разработанности темы

Как показывают многочисленные международные исследования, дислипидемия и повышение массы тела - это одни из наиболее частых симптомов, сопровождающих гипотиреоз. При наличии ожирения, дислипидемии и артериальной гипертензии (АГ) гипотиреоз можно рассматривать как фактор риска развития атеросклероза и, соответственно, ишемической болезни сердца, особенно у лиц пожилого возраста. Однако, недостаточно исследований, посвященных взаимосвязи коморбидного течения МС и патологии ЩЖ без дисфункции, в частности, по явлениям ИР, липидному обмену. В настоящее время мало изучены иммунопатологические сдвиги при метаболическом синдроме. По данным Забелиной В.Д., и соавторов, (2004) для метаболического синдрома характерны стимуляция гуморального звена иммунитета, дизиммуноглобулинемия, недостаточность Т-клеточного иммунитета, другие же наоборот отмечают увеличение количества Т-лимфоцитов, таких как CD3+, CD4+, CD8+, CD16+ [Земсков А.М., 2011]. Генетические исследования патологии ЩЖ и МС, касаются изолированно изучения либо генетических нарушений при АЗЩЖ, либо дефектов в генах при МС. Исследований, изучающих сочетанные генетические нарушения при коморбидном течении этих патологий, не проводилось. Все вышеперечисленное послужило основанием для проведения работы.

Цель исследования

Установление клинико-функциональных и иммуногенетических особенностей заболеваний щитовидной железы при сочетании их с метаболическим синдромом с целью уточнения патогенеза и последующего совершенствования методов лечения коморбидной патологии.

Задачи исследования

1. Выявить спектр тиреоидной патологии как при коморбидном течении с метаболическим синдромом, так и при изолированных заболеваниях щитовидной железы на примере одного центра в

Казахстане.

2. Выявить частоту встречаемости компонентов метаболического синдрома как при монопатологии, так и при коморбидном течении с тиреоидной патологией.
3. Изучить изменения липидного обмена, уровня инсулина, индекса НОМА - IR, индекса массы тела, как при тиреоидной патологии, так и при коморбидном течении с метаболическим синдромом, а также в зависимости от функционального состояния щитовидной железы.
4. Оценить иммунный статус (иммуноглобулины, иммунограмма) как при тиреоидной патологии, так и при коморбидном течении с метаболическим синдромом.
5. Изучить характер изменений фактора некроза опухолей, С-реактивного белка у пациентов при тиреоидной патологии и при коморбидном течении с метаболическим синдромом.
6. Изучить полиморфизм генов *PPARG3*, *PPARGC1A*, *ADRB2*, *GNB3* при тиреоидной патологии и при сочетанном течении с метаболическим синдромом.

Объект и предмет исследования

Объект исследования: пациенты с МС, диагностированными заболеваниями ЩЖ и сочетанным их течением. Предмет исследования: инструментальная и лабораторная диагностика. Генетический анализ полиморфизма генов *PPARG3*, *PPARGC1A*, *ADRB2*, *GNB3*. Гипотеза исследования: особенности нарушений обмена веществ, иммунопатологических сдвигов и генетических маркеров у пациентов с коморбидным течением МС и патологии ЩЖ в сравнении с больными только с МС, и с изолированными заболеваниями ЩЖ.

Научная новизна

Установлено, что у лиц с коморбидным течением субклинического гипотиреоза (СГ) и МС максимально выражены гиперинсулинемия, ИР, что требует достижения компенсации гипотиреоза по уровню ТТГ с целью снижения факторов поражения ССС и улучшения прогноза на фоне многофакторного лечения.

Выявлено, что МС является провоспалительным патологическим состоянием, иммунологические сдвиги которого сопоставимы с изменениями при аутоиммунных заболеваниях.

Обнаружено, что при генетическом анализе у лиц азиатской популяции (казахов) чаще выявлялась аллель А, генотипа АА полиморфного маркера *rs 1042713* гена *ADRB2*, кодирующего $\beta - 2$ адренорецептор при коморбидном течением МС и патологии ЩЖ.

Теоретическая и практическая значимость

Научная концепция работы заключалась в том, чтобы показать вклад коморбидности в течение заболеваний щитовидной железы, в частности, в особенности нарушений обмена веществ, степень выраженности инсулинорезистентности, иммунопатологических сдвигов, ассоциированных с генетическим полиморфизмом маркера *rs 1042713* гена *ADRB2*, кодирующего $\beta - 2$ адренорецептор.

Полученные данные имеют важное научно-практическое значение, поскольку комплексная оценка метаболических, иммунологических и генетических маркеров, позволит лучше оценивать риск развития сердечно-сосудистых заболеваний, особенно, в группе с коморбидным течением МС и патологии ЩЖ и более эффективно компенсировать нарушения со стороны углеводного и липидного обменов, а также АГ с целью снижения кардиоваскулярного риска. Коррекция тиреоидного статуса у пациентов с коморбидным течением МС и СГ может давать дополнительную возможность в снижении риска сердечно-сосудистых осложнений у этой категории больных.

Методология и методы исследования

Для выполнения исследовательской работы и решения поставленных задач с учетом теоретической базы, использовались методы, отражающие новизну научных подходов в изучаемой области. На основании научного анализа отечественной и зарубежной библиографии была конструирована исследовательская деятельность.

Положения, выносимые на защиту

1. В ходе сравнительного поперечного исследования выявлено, что в группе пациентов с коморбидностью преобладают пациенты с АИТ (43,3%). Тогда как, в группе только с патологией ЩЖ преобладают больные с диффузным-нетоксическим зобом и узловым пролиферирующим зобом (63,3), что следует учитывать в лечебной тактике этих групп больных.

2. При коморбидном течении СГ и МС выявлены более тяжелые нарушения углеводного обмена и провоспалительные реакции в сравнении с пациентами только с МС. Установлено, что в группе пациентов с коморбидностью степень ожирения более выражена – 43,3% пациентов с ожирением 2 степени, тогда как в группе больных только с МС – 70 % лиц с ожирением 1 степени ($p=0,013$), что имеет тактическое и прогностическое значение в ведении пациентов с коморбидностью.

3. Выявлено, что полиморфный маркер *rs 1042713* гена *ADRB2*, кодирующий $\beta - 2$ адренорецептор, чаще встречается у пациентов азиатской популяции (у казахов) с коморбидностью МС и патологии ЩЖ по сравнению с группами контроля, что позволит использовать этот полиморфный маркер для оценки риска возникновения артериальной гипертензии у таких больных.

Соответствие диссертации паспорту научной специальности

В соответствии с формулой специальности 14.01.02 – Эндокринология. Медицинские науки, охватывающей изучение этиологии и патогенеза эндокринных заболеваний, диагностики, лечения и профилактики этих заболеваний, диссертационная работа является исследованием коморбидности течения МС и патологии ЩЖ, и соответствует области исследования п. №4 «Этиология и патогенез эндокринных заболеваний, клинические проявления, методы диагностики заболеваний эндокринной системы с использованием клинических, лабораторных, инструментальных и других методов исследования, дифференциальная диагностика различных форм нарушения гормональной регуляции».

Внедрение результатов исследования

Материалы исследования используются в лекционных материалах для практических врачей Центра Диабета Объединенной Университетской клиники КазНМУ им. С.Д. Асфендиярова, кафедры эндокринологии ИКМ Первого МГМУ им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет), а также в лечебной работе этих Учреждений и клинических баз кафедры (ГКБ 67 им.Л.А. Ворохобова и ЦКБ МВД РФ).

Личный вклад автора

Автором определены критерии включения/невключения в

исследование, самостоятельно осуществлен набор клинического материала, оценены полученные результаты иммуногенетических исследований. Автор непосредственно выполнила работу по систематизации и статистической обработке, анализу и интерпретации полученных результатов, а также по подготовке материалов к публикации. На основании полученных результатов исследования были сформулированы выводы и даны практические рекомендации.

Степень достоверности и апробация результатов исследования

Исследование было одобрено Межвузовским Комитетом по этике при Ассоциации медицинских и фармацевтических вузов, протокол №06-13 от 05.06. 2013 г. Апробация работы состоялась на совместном заседании кафедры эндокринологии лечебного факультета ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский университет) и кафедры эндокринологии Медико-стоматологического Университета им. Евдокимова, сотрудников эндокринологических отделений ГКБ 67 им. Л.А.Ворохобова и ЦКБ МВД 21.12.2017 года. Результаты исследований были представлены на научно-практических конференциях: I Евразийском Съезде геронтологов (Астана, 2015 г.) и научная работа заняла 1 место в конкурсе научных работ в Казахстанско-Российском медицинском университете (Алматы, 2016 г.).

Публикации

По теме диссертации опубликовано 5 печатных работ, из них 5 статей в научно-практических журналах, рекомендованных ВАК РФ для публикации результатов научных исследований.

Объем и структура диссертации

Диссертация изложена на 101 странице, состоит из введения, четырех глав, выводов и практических рекомендаций, содержит 42 таблиц и 26 рисунков. Список литературы содержит ссылки на 103 источника (47 отечественных, 56 зарубежных).

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материалы и методы исследования

Работа выполнена в ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М.

Сеченова (ректор – академик РАН, профессор, д.м.н. П.В. Глыбочко) с использованием базы Научной объединенной лаборатории КазНМУ им.С.Д.Асфендиярова; Научной лаборатории НИИ Кардиологии и внутренних болезней; Объединенной университетской клиники г.Алматы. Критерии включения: пол мужской и женский; возраст от 18 лет и старше; диагностированные заболевания ЩЖ: АИТ, ДТЗ в соответствии с рекомендациями РАЭ (2003 г. и 2014 г.); диагностированный МС по критериям IDF 2009; подписанное информированное согласие. Критерии невключения: аллергические, онкологические, психические и тяжелые неврологические заболевания, болезни крови; острые и хронические воспалительные процессы, сопровождающиеся лихорадкой; гепатиты различной этиологии; вторичное (симптоматическое) ожирение; декомпенсированные заболевания ССС, печени и почек; наркотическая и алкогольная зависимость. Пациенты группы когортного поперечного исследования были разделены на три группы по 30 человек в каждой: с коморбидным течением МС и патологии ЩЖ, только с МС, с изолированным поражением ЩЖ. Также, больные из групп исследований (коморбидное течение МС и патологии ЩЖ; только патология ЩЖ) были дифференцированы в зависимости от функционального состояния ЩЖ. С целью изучения роли МС как провоспалительного состояния был проведен субпопуляционный анализ у пациентов в группах исследования, коморбидное течение МС и патологии ЩЖ, только патология ЩЖ в зависимости от наличия или отсутствия АЗЩЖ. Дизайн исследования представлен в таблице 1.

Таблица 1

Дизайн исследования

30 человек с коморбидным течением метаболического синдрома и патологии щитовидной железы (Группа МС+ЩЖ)	30 человек только с метаболическим синдромом (Группа МС)	30 человек только с патологией щитовидной железы (Группа ЩЖ)
В зависимости от функционального состояния ЩЖ (субпопуляционный анализ)		
МС и компенсированный гипотиреоз МС и СГ МС без дисфункции ЩЖ		

В зависимости от наличия или отсутствия АЗЦЖ (субпопуляционный)		
МС с АЗЦЖ		АЗЦЖ
МС без АЗЦЖ		Без АЗЦЖ

План обследования изученных групп включал сбор анамнеза, физикальный осмотр, клинический и биохимический анализы крови, ультразвуковое исследование щитовидной железы (УЗИ ЩЖ), определение уровня иммунореактивного инсулина, гормонов ЩЖ (свободный Т3, свободный Т4), ТТГ, аТ-ТПО, СРБ, показателей иммунограммы: иммуноглобулины (Ig A, Ig M, Ig G); (CD3 +, CD4+, CD8+, CD 16+, CD4+/CD8+ (иммунорегуляторный индекс)), фактора некроза опухолей (ФНО), генетических маркеров (PPARG3 (rs10865710), ABCA1 (rs1800977), GNB3 (rs5443), ADRB2(Arg16Gly) (rs1042713), ADRB2(Gln27Glu), ADRB2(T(-47) C) (rs1042711)). Определение концентрации биохимических параметров выполнялось на автоматическом биохимическом анализаторе Cobas Integra 400 plus. Референсные значения: общий холестерин – 3,1-5,2 ммоль/л, триглицериды (ТГ) < 1,7 ммоль/л, липопротеиды низкой плотности (ЛПНП) < 3,5 ммоль/л, липопротеиды высокой плотности (ЛПВП) > 1,03 ммоль/л, глюкоза – 3,9-6,1 ммоль/л, СРБ – 0-1 мг/л. Референсные значения гормонов ЩЖ: ТТГ- 0,4-4,0 мЕД\л, свободный Т3 – 3,1-6,8 пмоль\л, свободный Т4 – 12-22 пмоль\л, ат – ТПО -0,0-34 ЕД\мл. Оценка содержания иммунореактивного инсулина в сыворотке крови выполнялась на анализаторе Insulin ELISA Monobind (референсные значения-0,7-9,0 мкМЕ/мл). Иммунологические исследования проводились с помощью технологии электрохемилюминесцентного метода исследования (ECL) с использованием моноклональных антител к молекулам CD3, CD4, CD8, CD 16, CD4+/CD8+. Референсные значения показателей иммунограммы: Ig A – 0,9 – 4,5 г\л, Ig M – 0,5 – 3,5 г\л, Ig G – 7 – 17 г\л; CD3 + - 10 – 23 %, CD4 + - 30 – 50 %, CD8+ - 20 -35 %, CD 16+ - 0 – 6 %, CD4+/CD8+ - 1,5 – 2,6; фактора некроза опухолей (ФНО) – 0 - 8,21 пг\мл. Геномную ДНК выделяли из 50 мкл периферической крови с использованием набора «MagMax-96 DNA Multi-Sample Kit» (Applied Biosystems, США) и автоматической станции для выделения ДНК MagMax Express 96 (Applied Biosystems, США), методика с использованием магнитных твердых носителей. Выделение проводили согласно рекомендациям производителя. Для контроля продукты амплификации визуализировались электрофорезом в

агарозном геле. УЗИ ЩЖ проводилось в соответствии с общепринятыми стандартами на аппарате экспертного класса Hitachi. Заболевания ЩЖ определялись при наличии комплекса специфических сонографических признаков: увеличение щитовидной железы (толщина перешейка более 4-5 мм; объем у мужчин >25 мл, у женщин >18 мл); неоднородность эхо-структуры. В исследовании использовались расчетные формулы и критерии. Критерии МС согласно (IDF, 2009), где наличие абдоминального ожирения не является обязательным критерием для постановки диагноза. Индекс ИР рассчитывался по формуле (норма менее 2,77): (гликемия натощак) * (ИРИ) / 22.5) = НОМА-IR.

Статистическую обработку результатов исследования осуществляли с помощью дисперсионного и корреляционного анализов с использованием пакета программ Statistica 8.0. Полученные результаты (имеющие нормальное или близкое к нормальному распределение) представлены в виде выборочного среднего \pm стандартное отклонение ($M \pm \sigma$), при этом использовались методы параметрической статистики (t-критерий Стьюдента, дисперсионный анализ). Различия считали статистически достоверными при уровне значимости $p < 0,05$. Относительный риск развития заболевания по аллелям и генотипам определялся как отношение шансов (OR). Отношение шансов (OR) рассчитывали по соответствующей формуле. OR = 1 рассматривали как отсутствие ассоциации, OR > 1 свидетельствовало о наличии предрасположенности (фактор риска), OR < 1 – о протективном действии (защитный фактор) генетического маркера (аллеля или генотипа) к развитию патологии.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

В ходе сравнительного анализа осуществлялась обработка 200 карт пациентов, которые отбирались методом адаптивной рандомизации. В исследование, в соответствии с критериями включения и невключения, отобраны 90 пациентов. Также был проведен субпопуляционный анализ в зависимости от функционального состояния ЩЖ и наличия или отсутствия АЗЩЖ.

Группы исследования с коморбидным течением МС и патологии ЩЖ и только с МС оказались сопоставимы по возрасту, полу, средней массе тела, среднему росту, ОТ, ИМТ ($p > 0,05$). Обращает на

себя внимание, что пациенты из группы с коморбидностью были в более старшем возрасте ($56,9 \pm 1,4$ лет), тогда как у больных с изолированной патологией ЩЖ средний возраст составил $41,6 \pm 2,7$ ($p=0,00$). Наши данные совпадают с концепцией, что коморбидность нарастала по мере старения населения [American Geriatrics Society Expert Panel on the Care of Older Adults with Multimorbidity, JAGS, 2012]. Также, необходимо отметить, что пациенты из групп с коморбидным течением МС и патологии ЩЖ, и только с МС (как мужчины, так и женщины) не имели достоверных различий по значению ИМТ ($p=0,69$; $p=0,82$), однако в группе с коморбидностью большее количество пациентов имели 11 степень ожирения, в то время как при изолированном течении МС – 1 степень.

Анализ функционального состояния ЩЖ и распространенности компонентов МС в исследуемых группах. В группах исследования: больные с коморбидным течением МС и патологии ЩЖ, и только с патологией ЩЖ проводился анализ встречаемости заболеваний ЩЖ. Статистически значимых различий по распределению патологии ЩЖ между группами с коморбидным течением МС и только с патологией ЩЖ выявлено не было ($p=0,6$). Однако, в группе с коморбидным течением МС и патологии ЩЖ преобладали пациенты с АЗЩЖ (43,3%), тогда как в группе только с патологией ЩЖ в 63,3% встречался узловой пролиферативный и диффузный нетоксический зоб. Анализ уровня ТТГ у пациентов с АЗЩЖ в группах с коморбидностью МС и патологии ЩЖ и только с патологией ЩЖ был проведен в подгруппах. Все больные из группы с коморбидным течением МС и патологии ЩЖ, имеющие дисфункцию ЩЖ (АИТ и ДТЗ), получали терапию для достижения эутиреоидного статуса, причем у 46,2%, (6\30) наблюдалась медикаментозная компенсация, а у 53,8 % (7\30) СГ (среднее значение ТТГ – $8,9 \pm 1,6$ ммоль\л). У большинства пациентов с АИТ в группе только с патологией ЩЖ был диагностирован СГ – 77,8% (7\30); среднее значение ТТГ – $7,6 \pm 1,6$ ммоль\л), в остальных случаях – 22,2% (2\30) наблюдалась медикаментозная компенсация, лишь у одного пациента установлен гипертиреоз – 9,1 % (1\30). В группе с коморбидным течением МС и патологии ЩЖ, в группе только с МС была рассмотрена частота встречаемости основных компонентов МС. В группе монопатологии и группе с коморбидностью было выявлено равномерное распределение частоты встречаемости дислипидемии, АГ, СД 2,

ожирения ($p=0,9$). Однако, в группе пациентов только с МС выявлено появление других форм нарушения углеводного обмена - нарушение толерантности к углеводам (3%), нарушение гликемии натощак (3%). Таким образом, у коморбидных пациентов нарастает тяжесть нарушения углеводного обмена до манифестного СД ($p=0,04$).

Частотное распределение ИМТ по группам исследования. Сравнительная характеристика показателей инсулина, индекса НОМА – IR, липидного профиля в исследуемых группах. Пациентов с недостаточной массой тела, так и с ожирением III ст. в группах исследования не было. Ожирение II ст. чаще диагностировалось в группе с коморбидным течением МС и патологии ЩЖ (43,3% ,13\30), при этом в группе больных только с МС преобладали пациенты с ожирением I ст (70%, 21\30) ($p=0,013$).

При оценке таких показателей как: инсулин, индекс НОМА – IR было выявлено, что статистически значимые различия наблюдаются у пациентов только с МС в сравнении с другими группами исследования (рис. 1).

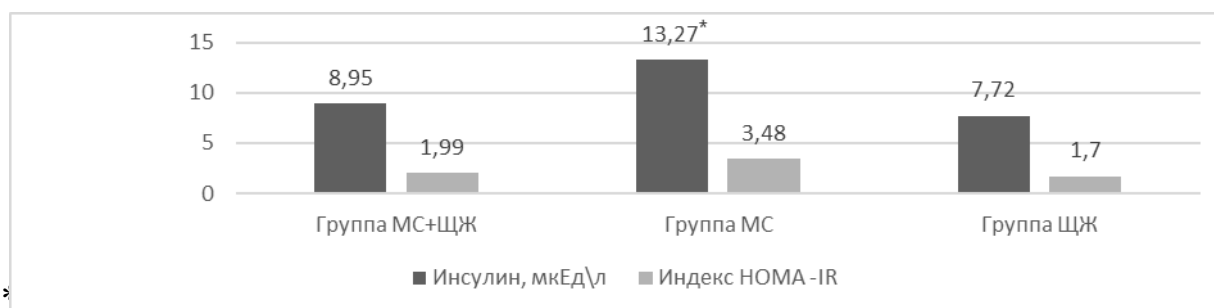


Рис. 1. Характеристика показателей инсулина, индекса НОМА – IR в исследуемых группах

Между группами пациентов только с МС, коморбидностью МС и патологии ЩЖ, только с патологией ЩЖ достоверно различались значения: инсулина, индекса НОМА-IR. Причем, в группе только с МС уровни инсулина ($p=0,02$) и индекса НОМА – IR ($p=0,00$) имели большее значение. Анализ липидного спектра показал, что статистически значимые различия между группами пациентов с коморбидным течением МС и патологии ЩЖ, и только с МС наблюдались по показателям ЛПВП ($p=0,06$), наименьшее значение ЛПВП наблюдалось в группе только с МС (рис.2).



Рис. 2. Характеристика показателей липидного спектра в исследуемых группах (Группа МС+ЩЖ; Группа МС).

Таким образом, при оценке показателей уровня инсулина, индекса НОМА – IR, липидного спектра у пациентов только с МС нарастали явления ИР и атерогенной дислипидемии в сравнении с больными с коморбидностью, и только с патологией ЩЖ. В связи с этим была проанализирована применяемая фармакотерапия в исследуемых группах. В результате оценки, проводимых видов фармакотерапии (антигипертензивная, антиагрегантная, антиангинальная, сахароснижающая, гиполипидемическая, гормоны ЩЖ и тиреостатики) было выявлено, что в группе пациентов с коморбидностью МС и патологии ЩЖ в отличие от группы только с МС, антиагрегантная терапия проводилась у 100 % ($p=0,01$, 30\30) пациентов, гиполипидемическая терапия у 63,3% ($p=0,016$, 16\30) пациентов. Таким образом, в группе больных с коморбидным течением МС и патологии ЩЖ фармакотерапия имела более интенсивный характер и являлась комплексной, чем, по-видимому и объясняются полученные лучшие результаты метаболических показателей. Также это может быть обусловлено и дизайном – поперечное исследование.

Субпопуляционный анализ показателей ИМТ, инсулина, индекса НОМА – IR, липидного профиля внутри группы коморбидного течения МС и патологии ЩЖ в зависимости от функционального состояния ЩЖ. Данные проведенного анализа представлены в таблице 2.

Таблица 2.

Субпопуляционный анализ метаболических показателей у пациентов с коморбидностью в зависимости от функционального состояния ЩЖ ($M \pm \sigma$)

№	Показатель	Пациенты с МС			Р		
		Компенсированный гипотиреоз	СГ	Без дисфункции ЩЖ	(1-2)	(2-3)	(1-3)
1	ИМТ, кг/м ²	35,3±1,3	36,1±0,9	33,2±0,6	p=0,62	p=0,066	p=0,056
2	Инсулин, мкЕд/мл	8,9±1,9	17,6±2,99	9,06±1,6	p=0,034	p=0,0204	p=0,95
3	Индекс НОМА	1,98±0,4	3,95±0,5	2,06±0,4	p=0,012	P=0,0079	p=0,89

Согласно данным, приведенным в таблице, явления гиперинсулинемии и ИР достоверно нарастали у пациентов с коморбидным течением МС и СГ в сравнении с больными с компенсированным гипотиреозом и без дисфункции ЩЖ ($p=0,034$; $p=0,012$). Причем, пациенты с коморбидным течением МС и компенсированным гипотиреозом, и коморбидность МС без дисфункции ЩЖ статистически значимо не отличались между собой по этим же значениям ($p=0,95$; $p=0,89$). Показатели липидного профиля достоверно не различались в зависимости от функционального состояния ЩЖ и степени компенсации гипотиреоза ($p>0,05$). Приближалось к статистически значимым различиям значение ИМТ у пациентов с коморбидным течением МС и СГ, и с коморбидностью МС без дисфункции ЩЖ ($p=0,066$). Причем, тенденция к более низкому значению ИМТ была у больных с коморбидностью МС и без дисфункции ЩЖ ($33,2 \pm 0,6$ кг/м²). В связи с полученными результатами проводился субпопуляционный анализ показателей ИМТ, уровня инсулина, индекса НОМА – ИР и липидного профиля у пациентов с коморбидным течением МС и СГ и группой больных только с МС. По показателям (ИМТ, индекс НОМА – ИР, липидный профиль) достоверных различий выявлено не было ($p>0,05$). Статистическая значимость отличий в результатах получена по показателю инсулина у пациентов с коморбидностью и СГ и

группой только с МС ($p=0,03$), причем явления гиперинсулинемии более выражены у пациентов с сочетанным течением МС и СГ. Вероятно, показания к назначению лечения СГ носят более строгий характер при коморбидном течении с МС для снижения прогрессии сердечно-сосудистых заболеваний.

Сравнительная характеристика показателей иммунограммы в исследуемых группах (коморбидное течение МС и патологии ЩЖ, только с МС и только с патологией ЩЖ). Учитывая факт того, что при анализе спектра тиреоидной патологии в группе с коморбидностью были выявлены различия в сторону относительного повышения АЗЩЖ решено было изучить показатели клеточного и гуморального звена иммунитета в исследуемых группах (табл.3).

Таблица 3.

Характеристика показателей иммунограммы в исследуемых группах
($M \pm \sigma$)

Показатели	Группа пациентов с коморбидным течением МС и патологии ЩЖ (n=30)	Группа пациентов только с МС n=30)	Группа пациентов только с патологией ЩЖ n=30)	P		
				(1-2)	(2-3)	(1-3)
В-лимфоциты (CD3+), %	18,6±0,6	12,97±0,76	17,1±1,1	P=0,000	P=0,001	P=0,2
Т-лимфоциты, %	52,9±0,9	54,97±1,06	57,3±0,8	P=0,2	P=0,06	P=0,001
CD4+(Т-хелперы), %	26,2±0,7	29,5±1,24	28,4±1,5	P=0,03	P=0,46	P=0,012
CD8+(Т-цитотоксические), %	17,9±0,64	18,8±0,6	20,8±1,5	P=0,54	P=0,16	P=0,0045

Из приведенных данных в таблице видно, что статистически значимые различия наблюдаются между группами с коморбидностью МС и патологии ЩЖ, и только с МС по показателю гуморального иммунитета (В-лимфоциты) ($p=0,00$). По показателям клеточного иммунитета (Т-лимфоциты) достоверное различие обнаружено только между группами с коморбидностью и с изолированной патологией ЩЖ ($p=0,001$). Значение Т-хелперов (CD4+) в группе коморбидного течения МС и патологии ЩЖ статистически значимо отличается от группы только с МС ($p=0,03$), и только с патологией

ЩЖ ($p=0,012$). Показатель Т-цитотоксических лимфоцитов (CD8+) достоверно ниже в группе с коморбидным течением МС и патологией ЩЖ в сравнении с группой только с патологией ЩЖ ($p=0,0045$). По показателям: CD4+/CD8+(иммунорегуляторный индекс), CD16+(NK-киллеры) группы исследования статистически значимо не отличались между собой ($p>0,05$).

Сравнительная характеристика иммуноглобулинов, ФНО и СРБ в исследуемых группах. В группе пациентов с коморбидным течением МС и патологией ЩЖ IgG существенно превышает нормативные значения в сравнении с группой пациентов только с МС ($p=0,003$), однако не выявлено статистически значимых различий в сравнении с группой только с патологией ЩЖ ($p=0,71$). Уровни Ig A, M статистически не достоверны ($p>0,05$). Значения СРБ и ФНО в группе с коморбидным течением МС и патологией ЩЖ достоверно выше, чем в группе пациентов только с МС ($p=0,00$) и только с патологией ЩЖ ($p=0,00$). Группа только с МС в сравнении с группой только с патологией ЩЖ достоверных различий не имеет ($p=0,3$) (табл.4).

Таблица 4.

Характеристика иммуноглобулинов, СРБ, ФНО в исследуемых группах ($M\pm\sigma$)

Показатели	Группа пациентов с коморбидным течением МС и патологией ЩЖ (n=30)	Группа пациентов только с МС n=30)	Группа пациентов только с патологией ЩЖ n=30)	P		
				(1-2)	(2-3)	(1-3)
IgG, г/л	21,99±0,8	15,7±1,5	21,54±0,9	P=0,000	P=0,001	P=0,71
СРБ, мг/л	7,6±0,5	4,3±0,06	4,07±0,04	P=0,000	P=0,3	P=0,000
ФНО, пг/мл	9,31±2,2	6,1±1,6	6,1±1,3	P=0,02	P=0,19	P=0,03

Выявленные изменения иммунного статуса, выражающиеся в дефекте Т-клеточного звена, увеличении количества В-лимфоцитов, дизиммуноглобулинемии, увеличении провоспалительного потенциала крови у пациентов с коморбидностью, послужили основанием для проведения субпопуляционного анализа для изучения роли МС в иммунопатологических сдвигах в зависимости от наличия или отсутствия АЗЩЖ.

Субпопуляционный анализ показателей иммунного статуса у пациентов с коморбидностью и только с патологией ЩЖ в

зависимости от наличия или отсутствия АЗЦЖ. Данные представлены в таблице 5.

Таблица 5.

Субпопуляционный анализ показателей иммунного статуса у пациентов с коморбидностью и только с патологией ЦЖ в зависимости от наличия или отсутствия АЗЦЖ ($M \pm \sigma$)

№	Показатель	Пациенты с МС		Пациенты только с патологией ЦЖ		Р		
		АЗЦЖ	без АЗЦЖ	АЗЦЖ	без АЗЦЖ	(1-2)	(1-3)	(2-4)
1	Т-лимфоциты, %	55,1±1,6	51,3±0,9	54,6±1,5	59,2±0,8	p=0,048	p=0,82	p=0,00
2	CD8+(Т-цитотоксические), %	17,8±0,9	18±1,01	23,5±1,4	25,6±3,5	p=0,88	p=0,03	p=0,04
3	ФНО, пг/л	13,33±2,7	6,2±1,7	4,5±1,9	6,8±1,8	p=0,03	p=0,01	p=1,00

Согласно данным, представленным в таблице, иммунопатологические сдвиги наблюдались у пациентов с коморбидным течением МС и патологии ЦЖ вне зависимости от наличия или отсутствия АЗЦЖ. Так, относительное угнетение клеточного звена иммунитета более выражено наблюдалось пациентов с МС без АЗЦЖ в отличие от больных с заболеваниями ЦЖ, но не аутоиммунной природы. ($p=0,00$). Однако, достоверных отличий по значению Т-лимфоцитов между пациентами с МС без АЗЦЖ и больными с МС с АЗЦЖ не было ($p=0,048$). Причем, статистически значимые отличия наблюдались только по показателю Т-цитотоксических лимфоцитов, а именно, наименьшее значение выявлено у пациентов с МС с АЗЦЖ в сравнении с больными только с АЗЦЖ ($p=0,03$). Однако, не выявлено достоверных различий между пациентами МС с АЗЦЖ и МС без АЗЦЖ ($p=0,88$) по показателю Т-цитотоксических лимфоцитов. Но, имелись статистически значимые различия у больных с МС без АЗЦЖ в сравнении с пациентами, имеющими только заболевания ЦЖ без АЗЦЖ ($p=0,04$), также по показателю Т-цитотоксических лимфоцитов. По показателю гуморального иммунитета (В-лимфоциты (CD3+)) статистически значимых отличий не выявлено ($p>0,05$). По другим показателям иммунограммы (Т-хелперы, иммунорегуляторный индекс (CD4+/CD8+), НК – киллеры) достоверных различий не было. Иммунопатологические сдвиги в клеточном звене иммунитета у

пациентов с МС с АЗЩЖ сочетались с достоверно высоким значением ФНО в отличие от больных с МС без АЗЩЖ ($p=0,03$) и от пациентов с АЗЩЖ ($p=0,01$). Статистически значимых отличий не обнаружено по показателям Ig A ($p=0,97$, $p=0,84$, $p=0,17$), Ig M ($p=0,17$, $p=1,00$, $p=0,09$), Ig G ($p=0,58$, $p=0,44$, $p=1,00$) и СРБ ($p=0,31$, $p=0,06$, $p=1,00$). Все обнаруженные иммунопатологические сдвиги клеточного иммунитета в сочетании с высоким значением ФНО-альфа у больных с МС с АЗЩЖ, МС без АЗЩЖ в отличие от пациентов с заболеваниями ЩЖ с АЗЩЖ, без АЗЩЖ подтверждали вывод о том, что МС является провоспалительным состоянием. Возможно, это объясняет более высокую степень риска сочетания МС с патологией ЩЖ именно аутоиммунного генеза.

Генетический анализ полиморфизмов генов PPARG3, ADRB2, GNB3 в исследуемых группах. Анализ именно этих полиморфизмов позволил оценить частоту появления основных осложнений со стороны ССС у пациентов в исследуемых группах. *PPARG3, ADRB2, GNB3* ассоциированы с высоким риском появления ишемической болезни сердца, АГ, атерогенной дислипидемии. Статистически значимые различия наблюдались в гене *ADRB2*, в частности, в полиморфном маркере *rs 1042713* между группой с коморбидным течением МС и патологией ЩЖ и группой только с МС ($p=0,0093$), и только с патологией ЩЖ ($p=0,0007$) (табл.6).

Таблица 6.

Сравнительный анализ полиморфизма гена *ADRB2* в исследуемых группах

Аллели и генотипы	Группа с МС (n=30)	Группа с МС и патологией ЩЖ (n=30)	p	OR	95 % CI
Аллель А	17(28%)	30(100%)	0,0093**	0,36	0,16-0,74
Аллель G	30(100%)	28(47%)		2,89	1,36-6,16
AA	1(3%)	16(53%)	<0,0001****	0,030	0,004-0,25
AG	15(50%)	0(0%)			
GG	14(47%)	14(47%)		1,0	0,36-2,6
AA+AG	16(53%)	16(53%)	0,80	1,0	0,362-2,76
Аллель А	30(100%)	13(22%)	0,0007****	4,13	1,9-9,17
Аллель G	28(46%)	30(100%)		0,24	0,11-0,54
AA	16(53%)	0	<0,0001****	69,4	3,-12,40

Аллели и генотипы	Группа с МС (n=30)	Группа с МС и патологией ЦЖ (n=30)	p	OR	95 % CI
AG	0	13(43%)		0,021	0,0011-0,38
GG	14(46%)	17(57%)		0,67	0,24-1,85
AA+AG	16(53,3%)	13(43,3%)	0,61	1,5	0,54-4,14

Таким образом, в группе с коморбидностью чаще выявлялась аллель *A*, генотипа *AA* полиморфизма *rs 1042713* гена *ADRB2*, кодирующего β -2 адренорецептор, в азиатской популяции (у казахов). Это может приводить к большей частоте АГ у пациентов с коморбидностью, потому как имеются общие звенья в патогенезе МС и активации симпато-адреналовой системы.

Заключение

Подводя итог, необходимо отметить, что коморбидное течение МС и патологии ЦЖ широко распространено. Риск возникновения осложнений со стороны ССС возрастал у пациентов с сочетанным течением СГ и МС, особенно при отсутствии компенсации гипотиреоза, об этом свидетельствовали более выраженные явления ИР, гиперинсулинемии, иммунопатологические нарушения, несмотря на то, что эта группа пациентов имела более интенсивную многофакторную терапию по сравнению с группой изолированного МС. Также, обнаруживались гомозиготные и мутантные полиморфизмы в гене *ADRB2*, который ассоциирован с предрасположенностью к ожирению, риску развития АГ у больных СД 2-го типа. Выявлена его значимость и у пациентов с коморбидным течением МС и патологии ЦЖ, что требует дальнейших исследований на большем количестве пациентов и в других этнических группах.

Выводы

1. Установлено, что в группе коморбидного течения метаболического синдрома и патологии щитовидной железы имелась тенденция к преобладанию пациентов с АЗЖЩ (43,3%), тогда как в группе с изолированным течением тиреоидной патологии преобладали больные с диффузным нетоксическим зобом и узловым пролиферирующим зобом (63,3%).
2. Выявлено, что частота встречаемости основных компонентов метаболического синдрома – артериальной гипертензии, дислипидемия и ожирение в группе с коморбидностью и у пациентов только с метаболическим синдромом была практически одинаковой. В то же время, если у пациентов только с метаболическим синдромом достаточно часто выявлялся преддиабет, то в группе с коморбидностью нарастала тяжесть нарушения углеводного обмена и были пациенты только с сахарным диабетом 2 типа ($p=0,04$).
3. Выявлено, что показатели инсулина, индекса НОМА, липидного профиля в группе пациентов только с метаболическим синдромом имели статистически значимые различия от других групп исследования ($p<0,05$), причем, у данных больных эти показатели имели худшие параметры. По-видимому, это связано с особенностями дизайна исследования (поперечное), и с различием интенсивности фармакотерапии факторов сердечно-сосудистого риска в исследуемых группах.
4. Показана более выраженная степень ожирения (2 степень у 43,3%), гиперинсулинемии и инсулинорезистентности ($p=0,034$; $p=0,0204$) в группе коморбидного течения метаболического синдрома у лиц с субклиническим гипотиреозом ($p=0,012$; $p=0,0079$) в сравнении с пациентами с коморбидностью и компенсированным гипотиреозом, без дисфункции щитовидной железы.
5. Показано, что у пациентов с коморбидным течением метаболического синдрома и патологии щитовидной железы относительно угнетен Т-клеточный и активирован гуморальный иммунитет. Относительное угнетение Т-клеточного иммунитета сохраняется и у лиц с метаболическим синдромом без аутоиммунных заболеваний щитовидной железы.
6. Выявлено, что у пациентов с коморбидным течением метаболического синдрома и патологии щитовидной железы наблюдаются иммунопатологические сдвиги (увеличение

иммуноглобулина G, с-реактивного белка, фактора некроза опухолей), которые сохраняются и у лиц с метаболическим синдромом без аутоиммунных заболеваний щитовидной железы, что указывает на существенный вклад метаболического синдрома в изменение иммунного статуса и активацию провоспалительных факторов.

7. Обнаружено, что частота аллеля *A* генотипа *AA* полиморфного маркера *rs 1042713* гена *ADRB2*, кодирующего β – 2 адренорецептор, статистически значимо чаще встречается у пациентов с коморбидным течением метаболического синдрома и патологии щитовидной железы в азиатской популяции (у казахов) ($p < 0,05$).

Практические рекомендации

1. У пациентов с коморбидностью и субклиническим гипотиреозом необходима компенсация гипотиреоза до целевых значений тиреотропного гормона, что позволит более эффективно управлять факторами риска развития сердечно-сосудистых заболеваний.

2. У пациентов как с метаболическим синдромом, так и с коморбидностью необходимо назначать многофакторную терапию (гиполипидемическую, сахароснижающую, антигипертензивную и антиагрегантную) в соответствии с существующими показаниями.

Список работ, опубликованных по теме диссертации

1. Фатеева А.А., Унербаева С.А., Ильмалиева А.Ж., Петунина Н.А. Иммуновоспалительные реакции у пациентов при коморбидном течении тиреоидной патологии и метаболического синдрома// Современная наука: актуальные проблемы теории и практики. Серия Естественные и технические науки. – 2016. - №9-10. / С.77-81; 4/0,8с., ИФ – 0,295;
2. Фатеева А.А., Унербаева С.А., Ильмалиева А.Ж., Петунина Н.А. Генетические предикторы риска развития метаболического синдрома// Научно-практический журнал. Врач-аспирант. - 2017 - №2 (81) /С. 90-96; 4/0,6с., ИФ – 0,106;
3. Фатеева А.А., Уалиева И.М., Оразгалиева М.Г., Исакова Ж.Т., Петунина Н.А. Анализ генетических маркеров при коморбидном течении тиреоидной патологии и метаболического синдрома// Научно-практический журнал. Врач-аспирант. - 2017 - №6.3 (85) / С.

- 387-393; 5/0,7с., ИФ – 0,106;
4. Фатеева А.А., Мартиросян Н.С., Петунина Н.А. Иммуногенетические особенности патологии щитовидной железы при сочетании с метаболическим синдромом//Научно-практический журнал. Медицинский совет. – 2018 - №4 / С. 116-119; 3/0,8с., ИФ – 0,446;
 5. Фатеева А.А., Мартиросян Н.С., Петунина Н.А. Клинико-функциональные особенности патологии щитовидной железы при сочетании с метаболическим синдромом//Научно-практический журнал. Медицинский совет. – 2018 - №4 / С. 100-104; 3/0,6с., ИФ – 0,446.

Список сокращений:

АГ	Артериальная гипертензия
АЗЩЗ	Аутоиммунные заболевания щитовидной железы
АИТ	Аутоиммунный тиреоидит
ДТЗ	Диффузный токсический зоб
ИР	Инсулинорезистентность
ЛПВП	Липопротеиды высокой плотности
ЛПНП	Липопротеиды низкой плотности
МС	Метаболический синдром
СГ	Субклинический гипотиреоз
СД	Сахарный диабет
СРБ	С-реактивный белок
ССС	Сердечно-сосудистая система
ТГ	Триглицериды
ТПО	Тиреоидная пероксидаза
ТТГ	Тиреотропный гормон
ФНО	Фактор некроза опухолей
ОХ	Общий холестерин
ЩЖ	Щитовидная железа