

На правах рукописи

Левкина Елена Германовна

**ВЛИЯНИЕ ВЫСОКОНОРМАЛЬНОГО СОДЕРЖАНИЯ
ТИРЕОТРОПНОГО ГОРМОНА У ЛИЦ С НОРМАЛЬНОЙ
МАССОЙ ТЕЛА И ОЖИРЕНИЕМ НА РИСК
СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ**

14.01.04 – внутренние болезни

Автореферат

диссертации на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Тюмень – 2019

Работа выполнена в федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Тюменский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Научный руководитель:

доктор медицинских наук, профессор

Дороднева Елена Феликсовна

Официальные оппоненты:

Долгушина Анастасия Ильинична,

доктор медицинских наук, доцент, заведующий кафедрой госпитальной терапии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Кравченко Андрей Яковлевич,

доктор медицинских наук, доцент, профессор кафедры факультетской терапии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Воронежский государственный медицинский университет им. Н.Н. Бурденко» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Ведущая организация:

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр профилактической медицины» Министерства здравоохранения Российской Федерации (г. Москва).

Защита диссертации состоится «_____» _____ 2019 г.

В 10.00 часов на заседании диссертационного совета Д 208.101.04 федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Тюменский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации по адресу: 625023, г. Тюмень, ул. Одесская, 54; тел. (3452) 20-05-63.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке Тюменского государственного медицинского университета и на сайте <https://www.tyumsmu.ru>

Автореферат разослан «_____» _____ 2019 г.

Ученый секретарь

диссертационного совета

доктор медицинских наук, доцент

Трошина Ирина Александровна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования

Возрастающий интерес к роли тиреоидных гормонов в формировании метаболических нарушений в настоящее время связан продолжающимся увеличением числа людей с дисфункцией щитовидной железы (ЩЖ), так абсолютный прирост данной патологии за последние годы составил 16% в группе мужчин и более 60% в группе женщин (Фадеев В.В., 2011). Отмечено, что субклинический гипотиреоз определяемый при диапазоне концентраций ТТГ 4,0-6,0 мМЕ / л (Kim TH, 2014), присутствует у 5-10% населения (Абрамова Н.О. с соавт. 2012, 2013; Cooper D.S. et al. 2012; Gaitonde D.Y. et al. 2012), при этом, среди ведущих детерминирующих факторов рассматривается возраст (Hollowell J.G. et al. 2002), пол, этническая принадлежность (Jung C.H. et al. 2003; Takamura N. et al. 2009), СД 2 типа (Kadiyala R. et al. 2009) и способ измерения ТТГ (Cooper D.S. et al. 2012).

Снижение функции ЩЖ в общей популяции ассоциируется с нарушением сократительной способности миокарда, эндотелиальной дисфункцией, атеросклерозом и высокой сердечно-сосудистой смертностью (Солдатенко Н.В. с соавт. 2013; Asvold B.O. et al. 2012; Zhang Y. et al. 2014) и до сих пор является одним из недооцененных, модифицируемых факторов риска (ФР) сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ). Имеются предпосылки полагать, что снижение функциональной активности ЩЖ потенцирует нарастание массы тела у предрасположенных лиц (Волкова А.Р. с соавт. 2010; Taylor P.N. et al. 2013). Поперечные когортные исследования показали, что даже изменения функции ЩЖ в пределах референсного диапазона оказывают существенное влияние на ИМТ, так, более высокие уровни ТТГ выявляются у лиц с повышенным ИМТ (Knudsen N. et al. 2005). Однако характер данной взаимосвязи остается достаточно спорным (de Moura Souza A. et al. 2011; Taylor P.N. et al. 2013). Некоторые результаты исследований свидетельствуют о необходимости пересмотра подходов к значениям референсного диапазона концентрации ТТГ, в плане снижения верхней границы.

Степень разработанности темы исследования

Мета-анализ 29 исследований показал ассоциацию ТТГ и ИМТ даже у пациентов с эутиреозом (de Moura Souza A. et al. 2011). Адипоциты и преадипоциты экспрессируют рецепторы к ТТГ, при этом активация ТТГ-рецепторов вызывает дифференцировку преадипоцитов в адипоциты и усиливает адипогенез (Bastemir M. et al. 2007). Однако, большинство данных свидетельствует, что увеличение ТТГ у пациентов с ожирением, является следствием, а не причиной ожирения (Shalitin S. et al. 2009). По наиболее вероятной гипотезе повышение концентрации ТТГ ассоциировано с лептин-опосредованным синтезом тиреотропин-релизинг гормона (Reinehr T., 2011).

В аспекте планируемого нами изучения роли дисфункции ЩЖ в атерогенезе интерес представляют данные, что даже у лиц с эутиреозом наблюдается положительная связь между уровнем ТТГ и смертности от ИБС (Asvold B.O. et al. 2012). Исследования, проведенные в Тайване, также показали, что уровень ТТГ в пределах нормы обратно пропорционально связан со смертностью от всех причин (Ceresini G. et al. 2013; Pereg D. et al. 2012). Тем не менее, другие исследования не нашли каких – либо ассоциаций данных показателей со смертностью от всех причин (Selmer C. et al. 2014; Westerink J. et al. 2012). Два мета-анализа (Антонова М.С. 2006; Rodondi N. et al. 2010), исследующие этот вопрос показали, что СГ может быть связан с умерен-

ным увеличением риска ишемической болезни сердца и смертности, особенно у пациентов с более высоким уровнем ТТГ. Более недавний обзор клинических последствий изменений в функции ЩЖ в пределах нормального диапазона обнаружил, что даже умеренное повышение ТТГ может иметь существенные последствия для здоровья, в том числе для увеличения общей смертности (Hyland K.A. et al. 2013).

Установлено, что даже при наличии эутиреоза уровень ТТГ связан с ожирением и МС (Kappelle P.J. et al. 2012; Ruhla S. et al. 2010). Данные NHANES также подтверждают ассоциацию ИМТ, ОТ и содержанием ТТГ в сыворотке крови, а недавние исследования продемонстрировали и взаимосвязь данных параметров со старением и изменениями композиционного состава тела респондентов (Волкова А.Р. с соавт. 2015; Waring A.C. et al. 2012). Показательными в этом плане являются результаты молекулярно-генетических исследований, которые продемонстрировали, что мутации гена бета – рецептора гормона ЩЖ связаны с повышенным потреблением энергии, гиперфагией и расходом энергии в покое (Mitchell C.S. et al. 2010). Однако относительный и сравнительный вклад таких индивидуальных компонентов МС как предиабет, сахарный диабет 2 типа, резистентность к инсулину, гипертония, ожирение и дислипидемия в наличие и выраженность дисфункции ЩЖ до настоящего времени неизвестны.

Таким образом, роль субклинического гипотиреоза (СГ), как одного из ФР развития ССЗ подтверждается результатами большого количества исследований (Chiche F. et al. 2009). Однако по-прежнему остается открытым вопрос, влияет ли скрытая дисфункция ЩЖ на атерогенез, независимо от его воздействия на такие факторы сердечно-сосудистого риска, как ожирение, дислипидемия или артериальная гипертензия.

Цель исследования

Охарактеризовать клиничко-патогенетическое и прогностическое значение высоконормального содержания тиреотропного гормона и субклинического гипотериоза в формировании высокого сердечно-сосудистого риска у лиц, проживающих на территории легкой йодной эндемии с нормальной массой тела, избыточной массой тела и ожирением.

Задачи исследования

1. Изучить структуру дисфункции щитовидной железы по данным эпидемиологического одномоментного поперечного эпидемиологического исследования у жителей легкой йодной эндемии (на примере Тюменской области).
2. Изучить структуру факторов риска хронических неинфекционных заболеваний у жителей легкой йодной эндемии в зависимости от уровня концентрации тиреотропного гормона.
3. Охарактеризовать особенности ассоциации концентрации тиреотропного гормона с поведенческими и метаболическими факторами риска, а также уровнем суммарного риска по шкале SCORE у пациентов с нормальной массой тела, избыточной массой тела и ожирением.
4. По данным 54 месячного проспективного наблюдения определить прогностическое значение высоконормального содержания тиреотропного гормона и субклинического гипотиреоза на риск развития хронических неинфекционных заболеваний, в зависимости от ранга индекса массы тела.

Научная новизна исследования

В результате проведенного эпидемиологического скринингового исследования в Тюменской области установлено, что у жителей легкой йодной эндемии в 91% случаев концентрация тиреотропного находится в пределах референсного диапазона, при этом у 63% регистрируется его низконормальное содержание, у 28% высоконормальное содержание, в 7% выявляется повышенный уровень тиреотропного гормона и его низкая концентрация в 2%.

На основании полученных данных доказано, что в популяции жителей легкой йодной эндемии с ростом уровня ТТГ ассоциируется женский пол, увеличение возраста и индекса массы тела, а также рост концентрации атерогенных фракций липидов, транспортных белков, увеличение уровня артериального давления, инсулинорезистентности и суммарного сердечно-сосудистого риска по шкале SCORE. Впервые продемонстрировано, что у жителей легкой йодной эндемии с нормальной массой тела высоконормальное содержание тиреотропного гормона сопровождается значимым изменением профиля метаболических факторов риска, характеризующихся увеличением содержания атерогенных фракций липидов и апобелков, концентрации NT-pro-BNP и ростом толщины комплекса «интима-медиа», при отсутствии влияния на поведенческие факторы риска, относительно аналогичных параметров группы с его низконормальным уровнем. При этом на фоне ожирения у данного контингента пациентов подобного влияния ТТГ на метаболические параметры гомеостаза выявлено не было.

В результате проспективного наблюдения в течение 54 месяцев впервые установлено, что у лиц с нормальной и избыточной массой тела высоконормальное содержание тиреотропного гормона, наряду с возрастом и уровнем конечного фрагмента мозгового натрийуретического пептида, является независимым предиктором риска развития болезней системы кровообращения, таких как впервые выявленная стенокардия, инфаркт миокарда, мозговой инсульт, не оказывая существенного влияния на накопленный риск смертности от всех причин. Однако у лиц с ожирением достоверным предиктором сердечно-сосудистых осложнений является только концентрация инсулина.

Теоретическая и практическая значимость исследования

Обоснование выдвинутых положений о том, что высоконормальное содержание имеет различное прогностическое значение в зависимости от параметров индекса массы тела является основанием для проведения дальнейшего исследования роли ТТГ в генезе ожирения и нарушения метаболических параметров, в том числе инсулинорезистентности.

С учетом повышенной распространенности субклинической дисфункции щитовидной железы и высоконормального уровня ТТГ у жителей территорий, отнесенных к разряду йодной эндемии для оценки риска сердечно-сосудистых заболеваний и риска развития метаболических нарушений и рекомендуется проводить скрининговое определение уровня ТТГ. Выявление высоконормального содержания тиреотропного гормона у жителей легкой йодной эндемии с нормальной массой тела требует углубленного обследования с оценкой структуры поведенческих и метаболических факторов риска, а также оценки уровня показателей липидного спектра, концентрации NT-pro-BNP и ультразвуковых маркеров атерогенеза.

Для практического здравоохранения разработаны рекомендации учитывающие, что у жителей территорий, отнесенных к разряду легкой йодной эндемии с

нормальной и избыточной массой тела дополнительно к расчету 10-и летнего риска развития заболеваний системы кровообращения по шкале SCORE рекомендуется проводить оценку концентрации ТТГ с целью выявления субклинической дисфункции щитовидной железы и его высококонормальных значений.

Методология и методы исследования

Методологической основой исследования послужили труды отечественных и зарубежных авторов в области изучения риска неблагоприятных событий ассоциированных с ССЗ в зависимости от уровня концентрации ТТГ с поправкой на пол, возраст, АГ, СД, дислипидемию, гиперурикемию, анемию, ожирение, функцию печени, курение и уровень потребления алкоголя.

Для решения поставленных задач было выполнено открытое неконтролируемое проспективное исследование. Предмет исследования – оценка клинко-патогенетического и прогностического значения высококонормального содержания тиреотропного гормона в формировании высокого сердечно-сосудистого риска у лиц, проживающих на территории легкой йодной эндемии с нормальной массой тела, избыточной массой тела и ожирением. Группу исследования составила выборка населения города Тюмени и юга Тюменской области сформированная путем систематической стратифицированной многоступенчатой случайной выборки по территориальному принципу – 1502 пациентов, средний возраст – $49,25 \pm 11,3$ лет доля женщин 70,1%, что согласуется с задачами исследования по изучению структуры дисфункции ЩЖ и изучению структуру ФР хронических неинфекционных заболеваний у жителей легкой йодной эндемии в зависимости от уровня концентрации ТТГ.

С целью дифференцированной оценки влияния уровня ТТГ на структуру метаболических и поведенческих ФР, независимо от ассоциации с увеличением массы тела были сформированы группы с нормальной массой тела, избытком массы и ожирением.

Длительность проспективного наблюдения для оценки риска развития сердечно-сосудистых событий составила 54 месяца.

Для проверки гипотез применяли коэффициент корреляции Пирсона, t-критерий Стьюдента для независимых выборок, критерий χ^2 Пирсона, однофакторный дисперсионный анализ (ANOVA), t-критерий Стьюдента для зависимых выборок. Для оценки прогностического значения использовался метод множительных оценок Kaplan-Maier с расчетом функции риска и проверки равенства распределений выживания при различных уровнях концентрации ТТГ лог-ранговым критерием Кокса-Мантеля (Mantel–Cox test). Для всех проведенных анализов различия считались достоверными при двустороннем уровне значимости $p < 0,05$.

Положения, выносимые на защиту

1. По данным эпидемиологического скринингового исследования жителей легкой йодной эндемии (на примере Тюменской области) в 91% случаев концентрация тиреотропного находится в пределах референсного диапазона (0,4-4,0 мЕд/л), в том числе у 63% регистрируется его низконормальное содержание и у 28% высококонормальное содержание, в 7% выявляется повышенный уровень тиреотропного гормона и низкая концентрация в 2%.
2. В популяции жителей легкой йодной эндемии с ростом уровня ТТГ ассоциируется женский пол, увеличение возраста и индекса массы тела, а также рост концентрации атерогенных фракций липидов, транспортных белков, увеличе-

ние уровня артериального давления, инсулинорезистентности и суммарного сердечно-сосудистого риска по шкале SCORE.

3. У жителей легкой йодной эндемии с нормальной массой тела высоконормальное содержание тиреотропного гормона сопровождается значимым изменением профиля метаболических факторов риска, а именно, увеличением атерогенности липидного профиля, концентрации NT-pro-BNP и ростом толщины комплекса «интима-медиа», при отсутствии значимого влияния на поведенческие факторы риска и на фоне формирования ожирения.
4. У лиц с нормальной и избыточной массой тела высоконормальное содержание тиреотропного гормона, наряду с возрастом и ростом концентрации NT-pro-BNP, является независимым предиктором риска развития болезней системы кровообращения, таких как впервые выявленная стенокардия, инфаркт миокарда, мозговой инсульт, не оказывая значимого влияния на накопленный риск смертности от всех причин, в течение 54 месяцев проспективного наблюдения. У лиц с ожирением достоверным предиктором сердечно сосудистых осложнений является только концентрация инсулина.

Степень достоверности результатов

Достоверность исследования подтверждают: значительный объем выборки (1502 участников исследования); широкий спектр выполненных клинических, биохимических и инструментальных исследований, соответствующий протоколу многоцентрового всероссийского исследования ЭССЕ 2012; статистический анализ соответствия и статистической значимости всех результатов исследования с использованием современных методик; установленный в работе уровень значимости ($p < 0,05$) определяющий размер критической области, достаточный для исследований в медицине и биологии; публикация результатов исследования в рецензируемых научных изданиях.

Апробация результатов диссертации

Основные положения диссертации доложены на Конгрессе «Человек и Лекарство. Урал 2014», VIII Терапевтическом форуме. г. Тюмень. 2015, XIII Всероссийском конгрессе «Артериальная гипертензия 2017 как междисциплинарная проблема» 22 – 24 марта 2017 г. Рассмотрение работы состоялось на заседании проблемной научной комиссии «Терапевтические науки» при ФГБОУ ВО Тюменский ГМУ Минздрава России. Результаты диссертационной работы внедрены в клиническую практику государственного автономного учреждения здравоохранения Тюменской области «Научно-практический медицинский центр». Материалы работы использованы при разработке программ обучения на кафедре госпитальной терапии с курсами эндокринологии и клинической фармакологии.

Личный вклад автора

Основные результаты исследования получены лично автором: анализ данных литературы по теме диссертации, систематизация первичного клинического материала, статистическая обработка и интерпретация полученных данных.

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материалы и методы исследования

Материалом анализа явилась выборка населения города Тюмени и юга Тюменской области в возрасте 19-67 лет, обследованных в рамках многоцентрового наблюдательного исследования ЭССЕ-РФ с сентября по декабрь 2012 г. Методическое руководство исследованием, осуществлялось ФГБУ «Государственный научно-исследовательский центр профилактической медицины» Минздрава России.

Группа обследованных была сформирована путем систематической стратифицированной многоступенчатой случайной выборки по территориальному принципу методом Kish L., в исследование попали лица, прикрепленные к участкам городских поликлиник №№ 2, 7, 13, 14, а также жители сел Н. Тавда (областная больница №15) и Ярково (областная больница № 24). Общее количество обследованных составило 1502 человека, среди обследованной когорты 449 мужчин (29,9%) и 1053 женщины (70,1%), средний возраст составил $49,25 \pm 11,3$ лет, в том числе $45,51 \pm 12,59$ лет в группе мужчин и $50,85 \pm 10,31$ в группе женщин, что статистически значимо выше ($p < 0,05$).

На данном этапе проведено изучение структуры дисфункции ЩЖ и особенностей профиля ФР хронических неинфекционных заболеваний у жителей легкой йодной эндемии в зависимости от уровня концентрации ТТГ. В ходе работы были оценены следующие факторы ФР ССЗ: наличие артериальной гипертензии (АГ), гиперлипидемия, ожирение, нарушения углеводного обмена, курение, низкая физическая активность (НФА), избыточное потребление соли (ИПС), недостаточное потребление овощей и фруктов (НПОФ). Кроме этого проведен анализ биохимических и ультразвуковых маркеров раннего атерогенеза – уровни Апо А1, Апо В, концентрация С-реактивного белка, NT-pro-BNP, Д-димера, инсулина, определение толщины комплекса «интима-медиа», а также расчет суммарного сердечно-сосудистого риска по шкале SCORE.

С целью дифференцированной оценки влияния уровня ТТГ на структуру метаболических и поведенческих ФР, а также на риск развития сердечно-сосудистых событий на основании шкалы SCORE и проспективного 54 месячного наблюдения, независимо от ассоциации с увеличением массы тела, из обследованной на 1-м этапе исследования когорты были сформированы группы с нормальной массой тела, избытком массы и ожирением. 1 группа – нормальная масса тела ($n=237$): ИМТ – $18,5-24,9$ кг/м²; концентрация ТТГ – $> 0,4$ мМЕ/л. 2 группа – избыточная масса тела ($n=393$): ИМТ – $25-29,9$ кг/м²; концентрация ТТГ – $> 0,4$ мМЕ/л. 3 группа – ожирение ($n=433$): ИМТ – более 30 кг/м²; концентрация ТТГ – $> 0,4$ мМЕ/л.

Исключались лица с концентрацией ТТГ ниже референсного диапазона ($< 0,4$ мЕд/л), а также с имеющимся указанием на ИБС, острое нарушение мозгового кровообращения в анамнезе, нарушение толерантности к глюкозе, СД и патологию ЩЖ. Всего во второй этап обследования включено 1063 человека, средний возраст респондентов составил $48,3 \pm 10,3$ лет. Среди указанной группы нормальная масса тела (ИМТ – $18,5-24,9$ кг/м²) регистрировалась у 237 человек, избыток массы тела (ИМТ – $25-29,9$ кг/м²) у 393 обследованных и ожирение (ИМТ ≥ 30 кг/м²) у 433 человек. Дополнительно к этому, каждая из указанных групп была разделена на подгруппы в зависимости от содержания ТТГ: низконормальный уровень – $0,4-2$ мЕд/л, высоконормальное содержание – $2,1-4$ мЕд/л и СГ – > 4 мЕд/л. Протокол исследования представлен на рисунке 1.

Одномоментное поперечной эпидемиологическое исследование n=1502 (г. Тюмени и Тюменская область) 2012 г.

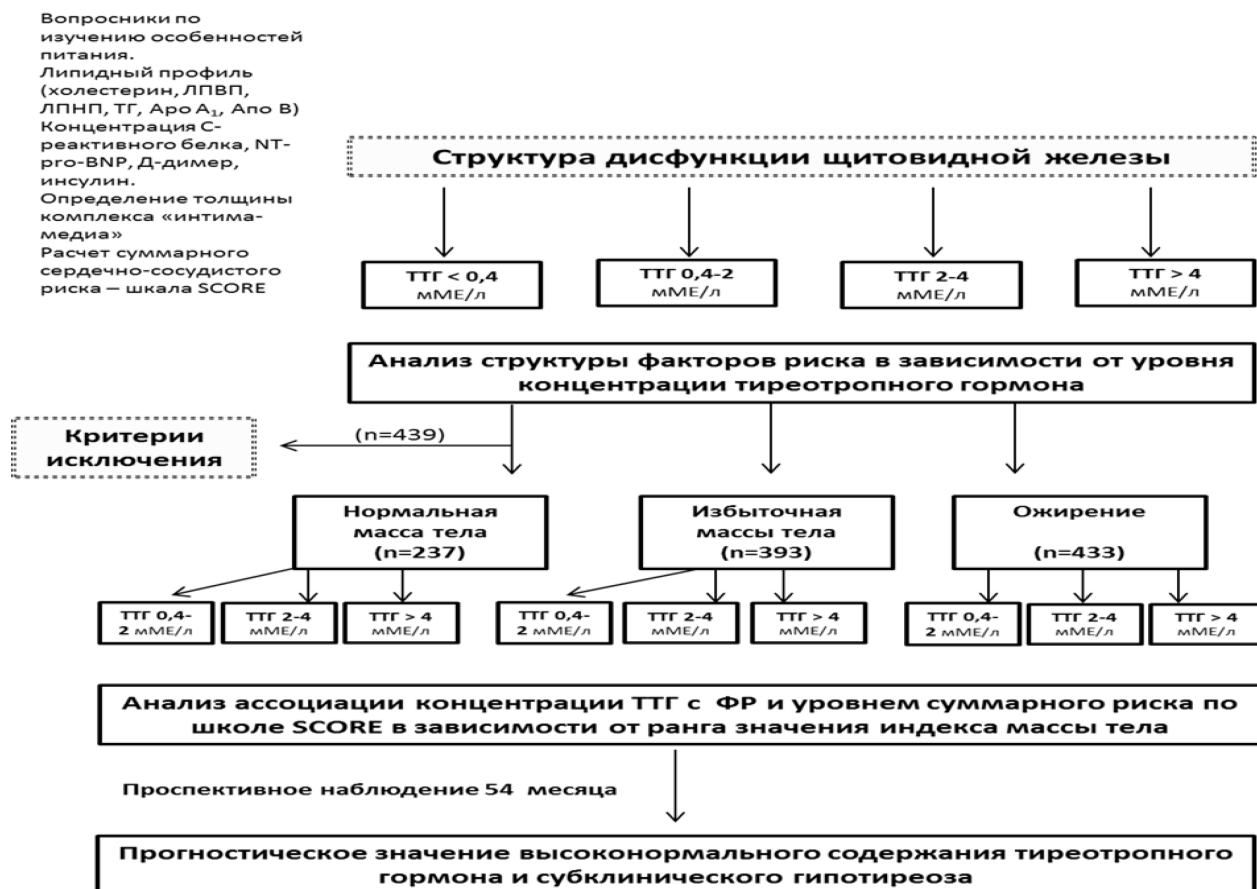


Рисунок 1. Протокол исследования.

Исследование одобрено независимым этическим комитетом государственного научно-исследовательского центра профилактической медицины Минздрава России. Каждый участник дал письменное информированное согласие на проведение обследования.

При исследовании частоты и структуры соматической патологии первое место занимал остеохондроз – 76,7% (1152), более чем у половины обследованных – 52,7% (792) отмечено повышение артериального давления и 41,3% (621) Гендерные особенности сопутствующей соматической патологии характеризовались более высокой частотой регистрации ряда заболеваний в группе женщин, данное утверждение было справедливо для остеохондроза ($p < 0,001$), АГ ($p = 0,0257$), патологии печени ($p = 0,009$), ЩЖ ($p < 0,001$), патологии почек ($p < 0,001$), ревматоидного артрита ($p = 0,007$) и гипергликемии ($p < 0,001$). При этом в группе мужчин чаще регистрировался гастрит/язвенная болезнь ($p = 0,027$). При анализе структуры уровня АД в обследованной популяции установлено, что, АГ I степени выявлялась у 24,7% (371), АГ II степени – у 9,4% (141) и АГ III степени – у 3,3%. Общее количество пациентов с АГ получающих антигипертензивную терапию (АГТ) составило 70,2%.

При исследовании структуры обследованной когорты по содержанию ТТГ (рисунок 2), обнаружено, что низкая концентрация ТТГ (<0,4 мЕд/л) регистрировалась у 34 пациентов (2,3%), средние значения его уровня у данной категории респондентов составили $0,16 \pm 0,14$ мЕд/л.

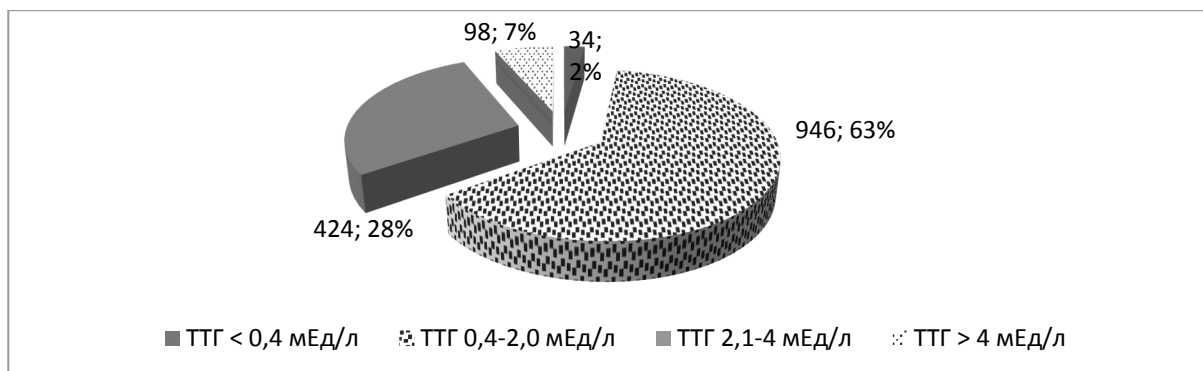


Рисунок 2. Структура обследованной когорты по содержанию тиреотропного гормона.

На фоне чего, повышенная концентрация ТТГ (>4 мЕд/л) отмечена у 98 участников исследования (6,5%), в данной группе концентрация ТТГ составила $7,3 \pm 5,01$ мЕд/л. У основной массы обследованных – 63% (946) отмечено низко нормальное содержание ТТГ, средние значения его концентрации – $1,28 \pm 0,39$ мЕд/л. Доля данных пациентов с высоко нормальным содержанием ТТГ составила 28,2% (424), среднее содержание ТТГ в данной группе – $2,61 \pm 0,5$ мЕд/л.

Специальные методы исследования

Изучение распространенности поведенческих факторов риска: данные о наличии таких поведенческих ФР как курение, низкая физическая активность (НФА), избыточное потребление соли (ИПС), низкий уровень потребления овощей и фруктов (НПОФ) оценивались с помощью опросника, разработанного на основе международных методик – Shkolnikova M. с соавторами (2009). Курящими считали лиц, выкуривающих одну и более сигарету/папиросу в сутки, или бросивших курить менее 1 года назад. Низким уровень физической активности считался при менее 150 мин умеренной или 75 интенсивной аэробной физической нагрузки в неделю (ходьба в среднем или высоком темпе или эквивалентный по интенсивности другой вид нагрузки). ИПС считалось досаливание уже приготовленной пищи, либо ежедневный прием соленых продуктов. К лицам с НПОФ относили тех участников исследования, которые потребляли свежие овощи и фрукты реже 1 раза в день, либо ежедневный суммарный вес этих продуктов составлял менее 400 г.

Измерение уровня артериального давления: при помощи автоматического тонометра OMRON на правой руке в положении сидя после 5-минутного отдыха двукратно с интервалом 2-3 минуты. Повышенным считали АД_{сист.} > 140 мм рт.ст. или АД_{диаст.} > 90 мм рт.ст. независимо от приема антигипертензивной терапии (АГТ).

Антропометрические параметры: с помощью ростомера с точностью до 1 см и напольных электронных медицинских весов с точностью до 100 г, в то время как обследованный находился без одежды. Ожирение определяли с помощью ИМТ, рассчитанного по формуле Кетле вес в кг / рост в м².

Определение уровня тревоги и депрессии: оценивались по госпитальной шкале (HADS), которая хорошо известна, адаптирована и часто используется в российских и международных исследованиях – Zigmond A.S. с соавторами (1983).

Лабораторные методы исследований: взятие крови на анализ осуществлялось из локтевой вены натощак, после 12 ч голодания. Сыворотку/плазму крови получали путем низкоскоростного центрифугирования при 900 g в течение 20 мин при температуре $+4$ °C. Образцы биологического материала замораживались и хранились

при температуре не выше -20°C (обычно -28°C) до момента отправки в федеральный центр, курирующий регион, для проведения анализов. Транспортировку биоматериалов осуществляли специализированные службы. Протокол скрининга предусматривал определение показателей липид-транспортной системы, включая уровни ХС ЛПВП и ХС ЛПНП, триглицеридов, а также глюкозы, креатинина и мочевой кислоты. Уровни указанных параметров в сыворотке крови определяли на биохимическом анализаторе Abbot Architect c8000 (США) с использованием диагностических наборов фирмы «Abbot Diagnostic» (США). Гиперлипидемия определялась при уровне общего холестерина (ОХС) сыворотки крови > 5 ммоль/л, липопротеидов низкой плотности (ЛНП) сыворотки крови > 3 ммоль/л. Гипергликемией считался уровень глюкозы крови > 7 ммоль/л. Стандартизацию и контроль качества осуществлялся в Федеральной системе внешней оценки качества клинических лабораторных исследований.

Инструментальные методы исследований: включали ЭКГ, УЗИ исследования сонной артерии с определением комплекса «интима-медиа».

Методы статистического анализа

Статистическая обработка материалов была проведена с использованием пакета статистических программ IBM SPSS Statistics 22.0 и StatSoft Statistica 10.0. Непрерывные переменные представлены в виде легкой и стандартного отклонения ($M \pm SD$). Для исследования зависимостей между переменными – коэффициент корреляции Пирсона. Сравнительный анализ двух независимых выборок – t-критерий Стьюдента для независимых выборок и критерий χ^2 Пирсона. Для сравнения трех и более независимых групп использовался однофакторный дисперсионный анализ (ANOVA). Сравнение зависимых групп – t-критерий Стьюдента для зависимых выборок. Относительный риск и отношение шансов рассчитывалось с построением четырехпольных таблиц и анализом 95% доверительного интервала. Для оценки прогностического значения использовался метод множительных оценок Kaplan-Maier с расчетом функции риска и проверки равенства распределений выживания при различных уровнях концентрации ТТГ лог-ранговым критерием Кокса-Мантеля (Mantel–Cox test). Для всех проведенных анализов различия считались достоверными при двустороннем уровне значимости $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

Установлено наличие статистически значимых различий между группами по таким параметрам, как рост ($p < 0,0001$), масса тела ($p = 0,002$), ИМТ ($p < 0,0001$) ОТ ($p = 0,021$), ОБ ($p < 0,0001$) и соотношения ОТ/ОБ ($p = 0,0105$). Максимальные значения ИМТ – $30,4 \pm 5,8$ кг/м² зарегистрированы у пациентов с высоким содержанием ТТГ, также отмечено наличие значимых различий между группами по АД_{сист} ($p = 0,001$) и АД_{диаст} ($p = 0,027$). Получены значимые различий между группой с низконормальным и высоконормальным содержанием ТТГ по средним значениям АД_{сист} ($p < 0,05$) и АД_{диаст} ($p < 0,05$), тогда как по другим параметрам, включая ИМТ получено не было.

Максимально выраженные нарушения, отражающие наличие субклинического системного воспаления, повышение концентрации мочевой кислоты (МК), наличие нарушений в системе гемостаза, нарушения углеводного обмена регистрировались у пациентов с повышенным и высоконормальным содержанием ТТГ (таблица 1). При сопоставимом уровне ИМТ у пациентов с диапазоном концентрации ТТГ 0,4–2 мЕд/л

ИР регистрировалась в 39,8%, тогда как в группе с содержанием ТТГ 2,1-4 мЕд/л значения данного параметра составили 57,3 ($p < 0,0001$).

Таблица 1

**Некоторые биохимические константы и НОМА-IR,
в зависимости от уровня тиреотропного гормона $M \pm SD$**

Показатель	1 группа (n=34)	2 группа (n=946)	3 группа (n=424)	4 группа (n=98)	ANOVA	
					F	Знач.
Креатинин, ммоль/л	64,5±6,2	73,1±29,5	73,0±11,9	74,1±13,0	1,44	0,228
СКФ*, мл/мин	132,13±14,5	117,9±11,5	114,93±12,8	114,38±13,6	1,69	0,141
МК ммоль/л	267,1±64	288±86,8	296,9±85,6	297,4±83,1	3,97	0,041
СРБ, мг/л	2,4±8,1	2,7±3,6	3,6±7,6*	3,9±5,3	6,28	0,000
ФГ, г/л	3,9±1,4	3,7±1,3	3,8±1,4*	3,8±1,3	1,70	0,163
NT-pro- BNP, пг/мл	26,2±15,9	21,7±23,9	23,1±23,4	34,3±68,5	5,32	0,001
D-димер, пг/мл	223,2±128	210,9±114	214,4±113,9	222,8±129	0,38	0,766
Глюкоза, ммоль/л	5,2±0,6	5,2±1,3	5,3±1,2	5,1±1,0	1,31	0,268
Инсулин, ммоль/л	11,3±7,0	10,7±7,9	11,9±15,5	11,7±7,7	0,96	0,409
НОМА-IR	2,6±0,46	2,5±0,34	2,8±0,4*	2,7±0,29	4,37	0,040

Примечание: * – $p < 0,05$ значимость t -критерия Стьюдента для независимых выборок, в сравнении с группой низконормального содержания ТТГ.

Анализ липидного профиля продемонстрировал рост коэффициента атерогенности (КА) и индекса, отражающего соотношение АпоВ/АпоА₁ ($p < 0,0001$) параллельно росту содержания ТТГ (рисунок 3).

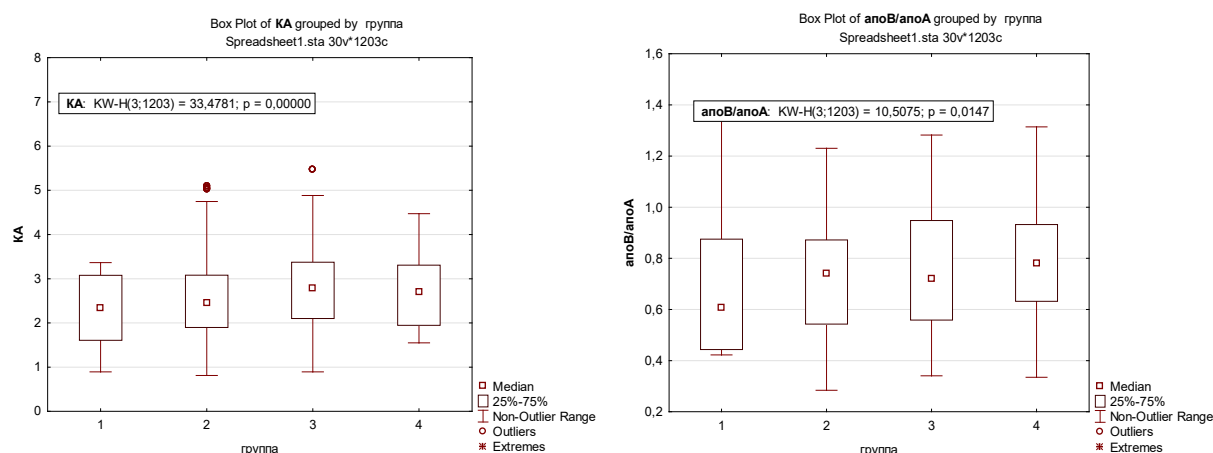


Рисунок 3. Медиана (интерквартильный размах) коэффициента атерогенности (КА) и соотношения АпоВ/АпоА₁, в зависимости от содержания ТТГ.

Максимальная доля лиц с нарушениями липидного профиля регистрировалась в группе высококонормальным и повышенным содержанием ТТГ, количество лиц с

высоким содержанием ТГ составило 30,4% и 32,6%, соответственно, что практически в 1,5 раза выше групп низкого и низконормального содержания ТГГ.

Сравнительный анализ структуры метаболических и поведенческих ФР ХНИЗ в зависимости от уровня ТГГ показал, что среди когорты с его высоконормальным содержанием относительно лиц с низконормальным уровнем значимо выше доля выявления ожирения ($p=0,0018$), АГ ($p=0,0009$), гипергликемии ($p=0,0091$), НФА ($p=0,0006$), недостаточного потребления овощей и фруктов ($p=0,0417$), а также курения ($p=0,0195$). Интересно отметить, что частота метаболических и поведенческих ФР в группе с высоконормальным уровнем ТГГ практически соответствовала аналогичным данным при наличии признаков СГ, за исключением АГ, которая регистрировалась в 58,5% и 69,4%, соответственно ($p=0,0467$).

Проведенный нами сравнительный анализ толщины комплекса «интимамедиа» общей сонной артерии, как справа, так и слева, в ручном и автоматическом режиме, также показал увеличение данного параметра при увеличении концентрации ТГГ ($p=0,0001$). Несмотря на высокий уровень значимости различий между группами, корреляционный анализ концентрации ТГГ с толщиной комплекса «интимамедиа» общей сонной артерии свидетельствует о слабой силе взаимосвязи между данными параметрами ($r=0,15$, $p=0,0001$). На фоне этого, ни у одного пациента с содержанием ТГГ $< 0,4$ мЕд/л, не отмечено наличие атеросклеротических бляшек, тогда, как в группе с низконормальным уровнем доля таких больных составила 1,8%, в группе с содержанием ТГГ 2,1-4 мЕд/л – 5,2% и у пациентов с повышением концентрации ТГГ – 6,1%.

Исследование доли респондентов с различным уровнем риска по шкале SCORE в зависимости от концентрации ТГГ продемонстрировало, что наиболее неблагоприятный прогноз фиксируется в группе респондентов с высокой концентрацией ТГГ, так доля лиц с 10-летним риском $< 1\%$ составила 11,2% (11/98), 1-5% – 56,1% (55/98), 5-10% – 11,2% (11/98), 10-20% – 1% (1/98), более 20% – 1% (1/98) и наличие имеющихся БСК (болезней системы кровообращения – 19,4% (19/98).

В группе с дефицитом массы тела в 100% случаев концентрация ТГГ находилась в рамках референсного диапазона, в том числе 68,75% обследованных лиц имели низконормальный уровень его концентрации и 31,25% высоконормальный. В группе с нормальной массой тела снижение уровня ТГГ отмечалось в 3,51%, низконормальный уровень регистрировался у 69,46% (257/370), высоконормальное содержание у 22,7% (84/370) и повышенное содержание ТГГ у 4,32% (16/370). При наличии избытка массы тела ТГГ > 4 мЕд/л регистрировался уже в 6,93% (35/505) случаев, в группе с ожирением I степени у 6,55% (26/397) обследованных, при наличии ожирения II степени уже в 7,43% (11/148) и максимальная доля – 15,15% (10/66) отмечена в группе с ожирением III степени.

С целью дифференцированной оценки влияния уровня ТГГ на структуру метаболических и поведенческих ФР, а также на риск развития сердечно-сосудистых событий на основании шкалы SCORE и проспективного 54 месячного наблюдения, независимо от ассоциации с увеличением массы тела, из обследованной на 1-м этапе исследования когорты были сформированы группы с нормальной массой тела, избытком массы и ожирением. Исключались лица с концентрацией ТГГ ниже референсного диапазона ($< 0,4$ мЕд/л), а также с имеющимся указанием на ИБС, ОНМК в анамнезе, НГТ, СД и патологию ЩЖ. Всего во второй этап обследования включено 1063 человека, средний возраст респондентов составил $48,3 \pm 10,3$ лет. Среди указан-

ной группы нормальная масса тела (ИМТ – 18,5-24,9 кг/м²) регистрировалась у 237 человек, избыток массы тела (ИМТ – 25-29,9 кг/м²) у 393 обследованных и ожирение (ИМТ $\geq$ 30 кг/м²) у 433 человек.

При исследовании внутри каждой из представленных групп в зависимости от ранга содержания ТТГ, независимо от массы тела отмечена отчетливая тенденция к увеличению возраста при росте концентрации ТТГ в группе с нормальной и избыточной массой тела, тогда как у пациентов с ожирением в ассоциации с СГ средние значения возраста составили 52,94 $\pm$ 8,08 года, что практически аналогично значению при высоконормальном уровне ТТГ – 52,89 $\pm$ 8,99 года.

При исследовании особенностей пищевого рациона пациентов установлено, что по числу потребляемых ложек сахара в зависимости от ранга ИМТ между группами получено не было ($p=0,07$). Аналогично с потреблением сахара не отмечено значимых различий и по частоте потребления других продуктов.

Огромный интерес представляют результаты исследования уровня физической активности в зависимости от концентрации ТТГ, так при наличии нормальной массы тела низконормальная концентрация ТТГ ассоциируется практически с двукратным превышением легкой продолжительности ходьбы – 108,1 $\pm$ 44,4 мин/нед., тогда как при наличии высоконормального содержания ТТГ и СГ значения данного параметра составляли 73,0 $\pm$ 21,9 мин/нед. и 65,7 $\pm$ 16,1 мин/нед. соответственно. Аналогичная тенденция отмечена и в группе с избытком массы тела – 109,6 $\pm$ 43,4 мин/нед. в группе с низконормальным содержанием, тогда как при наличии высоконормального содержания ТТГ и СГ значения данного параметра составляли 85,9 $\pm$ 33,3 мин/нед. и 62,5 $\pm$ 16,6 мин/нед., соответственно. При этом, в группе с ожирением данной тенденции не прослеживалось – 79,6 $\pm$ 25,3 мин/нед. в группе с низконормальным содержанием, при наличии высоконормального содержания ТТГ – 86,7 $\pm$ 22,4 мин/нед. и в группе СГ – 97,6 $\pm$ 37,7 мин/нед.

Далее нами проводился анализ влияния концентрации ТТГ на биологические и метаболические ФР в зависимости от ранга ИМТ. При исследовании значений ИМТ отмечено, что у пациентов с нормальной массой тела, избытком массы и ожирением его уровень не зависит от концентрации ТТГ и находится на сопоставимом уровне при низконормальном, высоконормальном уровне ТТГ и наличии СГ, значимо различаясь между группами в соответствии с критериями включения ($p<0,0001$). Абсолютно схожая ситуация отмечена при исследовании частоты пульса, средние значения которого были сопоставимы внутри групп ранжированных по ИМТ с низконормальным уровнем ТТГ, высоконормальным содержанием ТТГ и СГ, значимо различаясь в зависимости от массы тела ($p=0,042$).

При оценке уровня АД показано, что максимальные значения и АДсист. и АДдиаст. регистрировались у пациентов с СГ, независимо от ИМТ, однако значимые различия отмечены по уровню АДсист в группах с нормальной ($p=0,034$) и избыточной массой тела ($p=0,034$) и по уровню АДдиаст. только в группе с нормальной массой тела ($p=0,034$). Полученные данные свидетельствуют, что рост концентрации ТТГ является фактором, ассоциирующимся с увеличением уровня АД именно у лиц с нормальной массой тела, тогда как при формировании ожирения ценность ТТГ, как прогностического маркера нивелируется.

Исследование значений липидного профиля также продемонстрировало увеличение атерогенности липидного профиля параллельно с увеличением концентрации ТТГ, преимущественно в группе с нормальной и избыточной массой тела. В частно-

сти, получены значимые различия по уровню ХС и ЛПНП в зависимости от ранга содержания ТТГ в группе с нормальной ($p=0,001$ и $p=0,003$) и избыточной массой тела ($p=0,047$ и $p=0,04$). На фоне этого уровень ТГ имел отчетливый тренд к росту параллельно с увеличением уровня ТТГ, как в группе с нормальной массой тела ($p=0,004$), избыточной массой тела ($p=0,01$), так и при наличии ожирения ($p=0,046$). При этом по таким параметрам, отражающим состояние липид-транспортной системы, как ЛПВП, ЛП- α , Апо А1 и Апо В, значимых различий между группами получено не было. Учитывая указанные особенности средние значения индекса Апо А1 /Апо В, в зависимости от ранга ИМТ и ранга концентрации ТТГ имели статистически незначимую тенденцию к росту в 1 и 2-й группе пациентов.

Анализ некоторых биохимических констант показал, что ранг концентрации ТТГ не ассоциируется с изменением концентрации мочевой кислоты, СРБ, фибриногена и Д-димера. По содержанию NT-pro-BNP отмечено наличие статистически значимых различий, характеризующих увеличение уровня данного маркера нагрузки на миокард при увеличении ранга ТТГ в группе с нормальной ($p=0,043$) и избыточной массой тела ($p=0,01$), а также, но в меньшей степени, при наличии ожирения ($p=0,034$). Исследование параметров углеводного обмена показало отсутствие ассоциации содержания ТТГ и глюкозы независимо от массы тела, при ожидаемом росте ее содержания параллельно с ростом ИМТ – ($p<0,0001$) в зависимости от ранга ИМТ и ранга концентрации ТТГ.

Таблица 2

**Особенности некоторых биохимических констант
в зависимости от ранга ИМТ и ранга концентрации ТТГ**

Показатель	Группы	Ранг концентрации ТТГ			p^*	ANOVA	
		ТТГ 0,4-2 мЕд/л	ТТГ 2,1-4 мЕд/л	ТТГ > 4 мЕд/л		F	p
МК, ммоль/ л	1 группа	258,9±962	260,9±77,8	247,1±77,9	0,876	27,5	,000
	2 группа	296±88,0	286,6±85,2	291,9±90,4	0,386		
	3 группа	307±77,7	311,9±89,7	319,7±74,2	0,615		
СРБ, г/л	1 группа	1,35±1,64	1,87±3,04	1,47±1,67	0,260	30,6	,000
	2 группа	2,36±3,47	2,44±3,34	2,60±1,99	0,883		
	3 группа	3,81±4,55	4,20±7,27	5,08±6,28	0,325		
ФГ, г/л	1 группа	3,26±1,23	3,26±1,08	3,89±1,62	0,215	13,1	,000
	2 группа	3,53±1,14	3,77±1,28	3,55±1,04	0,725		
	3 группа	3,91±1,23	3,79±1,38	3,69±1,14	0,372		
NT- proBNP	1 группа	17,96±3,0	19,06±5,81	21,01±7,13	0,043	1,8	,153
	2 группа	22,6±3,82	22,91±7,27	29,20±7,64	0,01		
	3 группа	19,65±4,0	24,25±9,22	24,96±7,73	0,034		
Д – димер, нг/мл	1 группа	204,1±100	194,9±93,0	200±92,5	0,787	0,91	,401
	2 группа	211,8±125	212,9±106	227,0±134	0,826		
	3 группа	218,2±117	214,5±121	209,5±135	0,830		

Примечание: p^* – значимость критерия F при проведении однофакторного дисперсионного анализа внутри каждой группы в зависимости от ранга концентрации ТТГ.

На фоне этого, концентрация инсулина в группе с нормальной массой тела и ТТГ 0,4-2 мЕд/л составила $7,33 \pm 4,93$ ммоль/л, при уровне ТТГ 2,1-4 мЕд/л – $9,20 \pm 4,88$ ммоль/л и при содержании ТТГ > 4 мЕд/л – $9,08 \pm 5,96$ ммоль/л, что свидетельствует о наличии статистически значимых различий ($p=0,049$). В группе с избыточной массой тела значения концентрации инсулина в аналогичных группах составила $10,6 \pm 6,88$ ммоль/л, $9,77 \pm 6,84$ ммоль/л и $14,37 \pm 10,98$ ммоль/л ($p=0,026$), тогда как в группе с ожирением значения практически не различались ($p=0,536$).

Расчет индекса НОМА-IR, в зависимости от ранга ИМТ и ранга концентрации ТТГ (рисунок 4) показал рост степени инсулинорезистентности с концентрацией ТТГ только в группе с нормальной массой тела. При анализе толщины комплекса «интима-медиа» в зависимости от концентрации ТТГ установлено, что при наличии нормальной массы тела и низконормальной концентрации ТТГ величина данного параметра составила – $0,68 \pm 0,13$ мм, тогда как при наличии высококонормального содержания ТТГ и СГ значения данного параметра составляли $0,73 \pm 0,15$ мм и $0,73 \pm 0,18$ мм. соответственно. Аналогичная тенденция отмечена и в группе с избытком массы тела – $0,69 \pm 0,16$ мм в группе с низконормальным содержанием, $0,74 \pm 0,17$ мм в группе с высококонормальным содержанием ТТГ и $0,74 \pm 0,16$ в группе СГ. В группе с ожирением значения ТИМ-ОСА составляли – $0,7 \pm 0,18$ мм, $0,73 \pm 0,15$ мм и $0,75 \pm 0,17$ мм, соответственно.

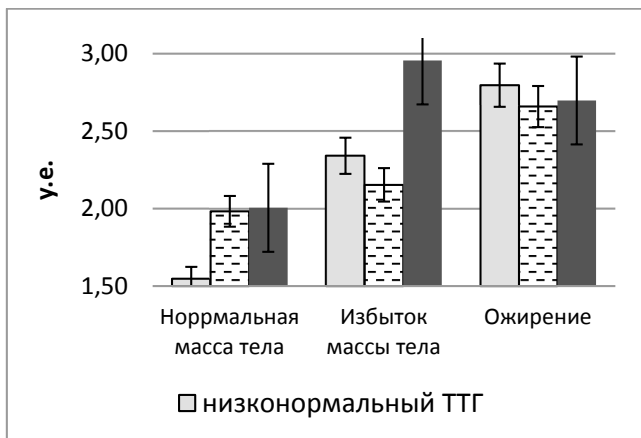


Рисунок 3. Индекс инсулинорезистентности (НОМА-IR), в зависимости от ранга ИМТ и ранга концентрации ТТГ.

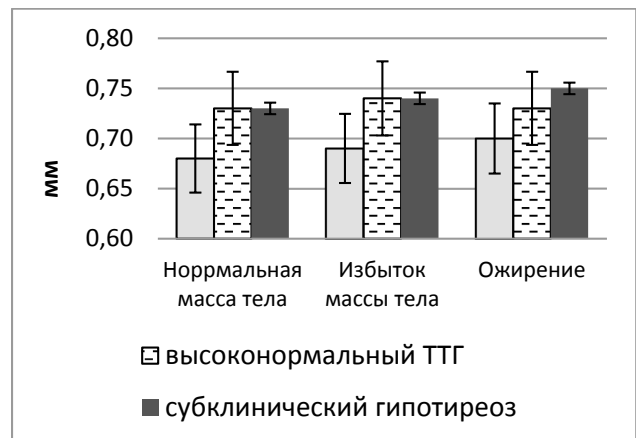


Рисунок 4. Толщина комплекса «интима-медиа», в зависимости от ранга ИМТ и ранга концентрации ТТГ.

Сопоставление поведенческих ФР, как одной из возможных детерминант роста ТТГ не привело к установлению значимых различий между группами, за исключением доли респондентов с наличием НФА, которая регистрировалась у респондентов 1 группы при ТТГ 0,4-2 мЕд/л в 38,2% случаев, при уровне ТТГ 2,1-4 мЕд/л в 42,4% и при содержании ТТГ > 4 мЕд/л в 50% случаях. В сопоставимых подгруппах у лиц с избыточной массой тела и ожирением доля респондентов с НФА составляла соответственно 41,4% и 35,3%, 27,8% и 34,1%, а также 30,8% и 25%. Указанные особенности распространенности поведенческих ФР вкупе с данными о средненедельной длительности аэробных нагрузок представляют определенный научный интерес.

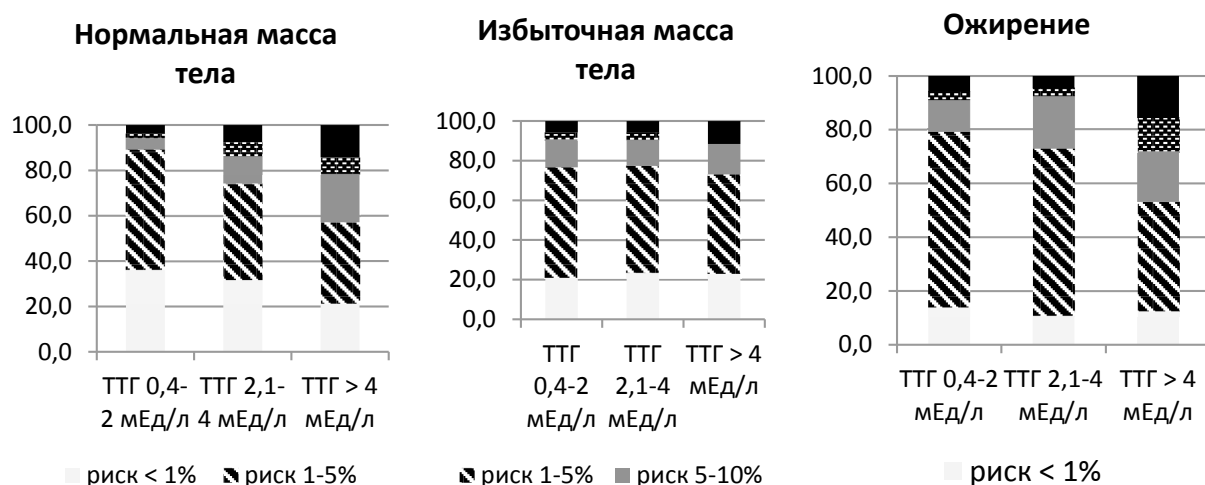


Рисунок 5. Структура риска по шкале SCORE в зависимости от ранга ИМТ и концентрации ТТГ.

Расчет риска по шкале SCORE в зависимости от ранга ИМТ и концентрации ТТГ также наглядно продемонстрировал, что доля респондентов с высоким риском по шкале SCORE (более 20%) положительно коррелируют с наличием высококонормального содержания ТТГ и наличием СГ как в группе с нормальной массой тела, так и в группах с избыточной массой и ожирением.

Прогностическое значение высококонормального содержания тиреотропного гормона, по данным 54 месячного проспективного наблюдения

Проведенные нами исследования относительного риска метаболических нарушений позволили установить, что в популяции жителей легкой йодной эндемии рост атерогенности липидного профиля, концентрация NT-pro-BNP, рост толщины комплекса «интима-медиа» и доля респондентов с высоким риском по шкале SCORE ассоциируются с наличием высококонормального содержания ТТГ и наличием СГ как в группе с нормальной массой тела, так и в группах с избыточной массой и ожирением (рис. 6).

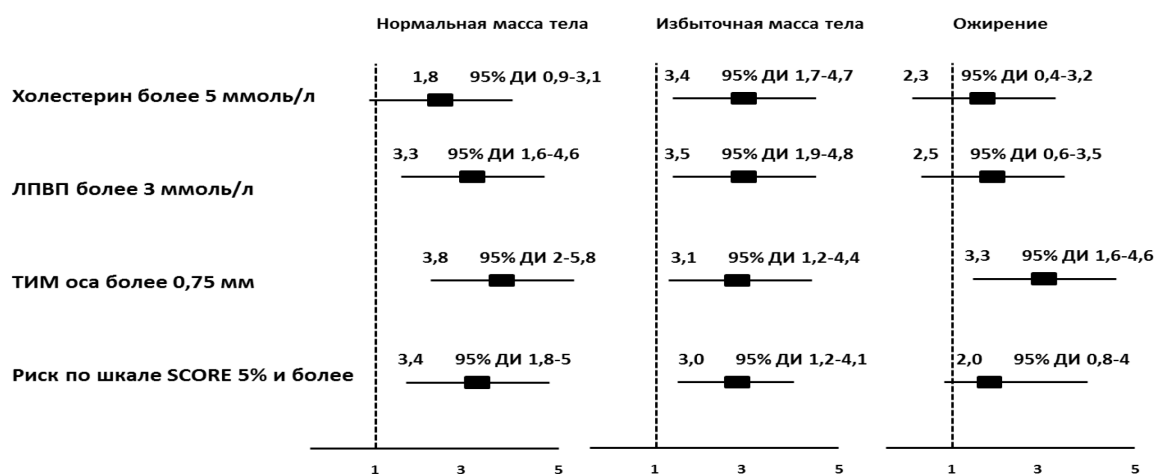


Рисунок 6. Относительный риск метаболических нарушений при наличии высококонормального содержания ТТГ.

Установлено, что при отсутствии ожирения высококонормальный уровень ТТГ ассоциируется с увеличением относительного риска выявления дислипидемии в 2,5

раза, артериальной гипертензии в 1,72 раза и гиперлипидемии в 1,6 раза, тогда как при наличии ожирения прогностическое значение уровня ТТГ характеризуется только увеличением ОР дислипидемии в 1,7 раза.

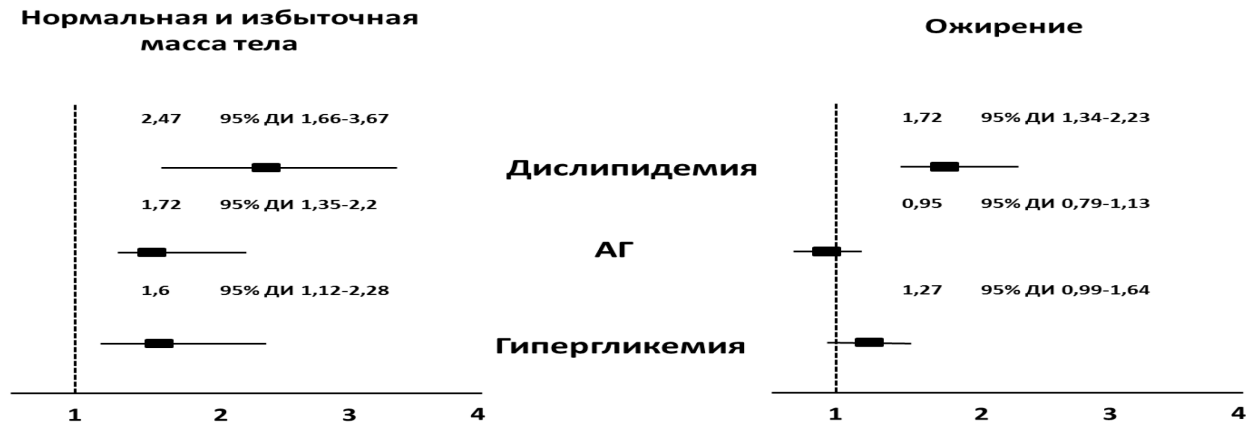


Рисунок 7. Относительный риск наличия биологических ФР ХНИЗ при наличии высококонормального содержания ТТГ.

На заключительном этапе исследования был проведен анализ прогностического значения высококонормального содержания ТТГ и субклинического гипотиреоза на риск смертности от всех причин, от ССЗ, риска нефатальных сердечно-сосудистых событий и развития хронических неинфекционных заболеваний, по данным 54 месячного проспективного наблюдения.

При построении кривых Каплана-Маера с расчетом функции риска и проверки равенства распределений выживания при различных уровнях концентрации ТТГ установлено отсутствие статистически значимых различий, между группами в зависимости от концентрации ТТГ, накопленный риск смертности от ССЗ во 2-й группе составил 1,62 и в 3-й группе 2,25. Парные сравнения распределений выживания показали, что между 1-й и 2-й группой значения параметра составили – χ^2 (Хи-квадрат) = 2,78; $p = 0,098$, между 1-й и 3-й группой – $\chi^2 = 2,19$; $p = 0,139$ и между 2-й и 3-й группой – $\chi^2 = 0,79$; $p = 0,374$. Проведенный расчет позволяет сделать вывод, что в целом, в популяции жителей легкой йодной эндемии уровень концентрации ТТГ не имеет статистически значимого прогностического значения на риск смертности от ССЗ, что также подтверждалось сравнением равенства распределений дожития критерием Бреслоу Breslow (Generalized Wilcoxon) и критерием Тарона-Уэра (Tarone-Ware).

Далее мы проводили расчет риска наступления комбинированной конечной точки (ККТ), в которую включались случаи нефатальных сердечно-сосудистых событий: нестабильная, в том числе впервые возникшая стенокардия, мозговой инсульт и инфаркт миокарда (рис. 8). Установлено, что накопленный риск в 1-й группе равнялся 0, во 2-й группе составил 0,02 у.е., в 3-й группе – 0,038 у.е. и в 4-й группе – 0,075 у.е. Проверка равенства распределений выживания критерием Кокса-Мантеля (Mantel-Cox test) для различных уровней ТТГ подтвердила наличие статистически значимых различий – $\chi^2 = 9,79$; $p = 0,019$. Важно отметить, что указанные различия обеспечивались группой субклинического гипотиреоза, так при сравнении распределений выживания (Mantel-Cox test) между группой с низконормальным содержанием ТТГ и уровнем ТТГ более 4 мЕд/л $\chi^2 = 8,33$; $p = 0,004$, тогда как в сравнении с группой высококонормального содержания ТТГ значимых различий получено не было – $\chi^2 = 2,71$; $p = 0,099$.

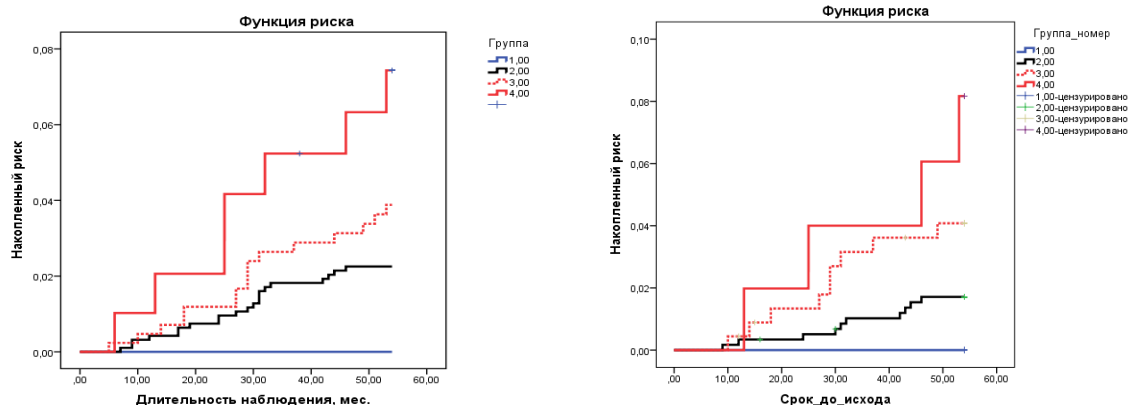


Рисунок 8. Функция риска нефатальных событий в зависимости от ранга концентрации ТТГ в популяции жителей легкой йодной эндемии.

Проведенный расчет позволяет сделать вывод, что по данным 54 месячного проспективного наблюдения в популяции жителей легкой йодной эндемии с ожирением не только субклинический гипотиреоз но и высоконормальный уровень ТТГ статистически значительно повышает риск нефатальных сердечно-сосудистых событий и развития хронических неинфекционных заболеваний.

Далее нами проводился многофакторный регрессионный анализ для выявления веса метаболических предикторов развития осложнений и формирования ХНИЗ помимо ТТГ. Оценка вклада отдельных предикторов демонстрирует, что значения стандартизованного коэффициента для ИМТ составили $\beta = -0,058$ и $t = -1,43$ ($p = 0,153$), для содержания ТТГ $\beta = 0,11$ и $t = 1,8$ ($p = 0,049$), для содержания инсулина $\beta = -0,012$ и $t = -0,308$ ($p = 0,75$). На фоне этого значения стандартизованного коэффициента для возраста на момент включения в исследование составили $\beta = 0,124$ и $t = 3,0$ ($p = 0,003$) и для конечного фрагмента мозгового натрийуретического пептида $\beta = 0,075$ и $t = 1,98$ ($p = 0,048$).

Таблица 3

Многофакторный регрессионный анализ предикторов развития осложнений и формирования ХНИЗ у жителей легкой йодной эндемии с нормальной и избыточной массой тела

Модель		Нестандартизован- ные коэффициенты		Стандартизо- ванные коэф- фициенты	t	Знач.
		B	SD	Бета		
нормаль- ная и из- быточная массатела	(Константа)	0,014	0,046		0,315	0,753
	ИМТ	-0,028	0,020	-0,058	-1,432	0,153
	ТТГ_конц	0,002	0,001	0,11	1,801	0,049
	Возраст	0,002	0,001	0,124	3,009	0,003
	НТпроБнп	0,000	0,000	0,075	1,981	0,048
	Инсулин	0,000	0,001	-0,012	-0,308	0,758
Зависимая переменная: комбинированная конечная точка F=5,56, p=0,003.						
ожирение	(Константа)	-0,045	0,082		-0,549	0,583
	ИМТ	7,301E-6	0,004	0,000	0,002	0,998
	ТТГ_конц	0,002	0,002	0,031	0,824	0,41
	Возраст	0,002	0,001	0,079	1,706	0,089
	НТпроБнп	0,001	0,000	0,074	1,597	0,111
	Инсулин	0,002	0,001	0,125	2,734	0,006
Зависимая переменная: комбинированная конечная точка F=2,73, p=0,019.						

Аналогичное исследование в группе с ожирением показало, что значения стандартизованного коэффициента для ИМТ составили $\beta = 0,0$ и $t=0,002$ ($p=0,998$), для содержания ТТГ $\beta = 0,031$ и $t=0,824$ ($p=0,41$), для возраста на момент включения в исследование $\beta = 0,079$ и $t=1,7$ ($p=0,089$) и для конечного фрагмента мозгового натрийуретического пептида $\beta = 0,074$ и $t=1,59$ ($p=0,111$). При этом для содержания инсулина значения стандартизованного коэффициента $\beta = 0,125$ и $t=2,73$ ($p=0,006$).

ВЫВОДЫ

1. У жителей легкой йодной эндемии на примере Тюменской области на основании эпидемиологического скринингового обследования концентрация тиреотропного гормона в 91% случаев находится в пределах референсного диапазона (0,4-4,0 мЕд/л), при этом у 63% регистрируется его низконормальное содержание (0,4-2,0 мЕд/л), в 28% случаев высоконормальное содержание (2,0-4,0 мЕд/л), в 7% случаев выявляется повышенный уровень ($>0,4$ мЕд/л), а в 2% случаев низкая концентрация ТТГ ($<0,4$ мЕд/л).
2. У жителей легкой йодной эндемии с нормальной массой тела рост концентрации ТТГ ассоциируется с увеличением уровня АД и индекса ИР. У лиц с нормальной массой тела и ожирением наличие высоконормального уровня ТТГ положительно коррелирует с возрастанием концентрации атерогенных фракций липидов, NT-pro-BNP, ростом толщины комплекса «интима-медиа» и значимым увеличением доли респондентов с высоким риском (более 20%) по шкале SCORE.
3. По результатам 54 месяцев проспективного наблюдения у жителей легкой йодной эндемии с нормальной массой тела высоконормальное содержание тиреотропного гормона является независимым предиктором риска развития болезней системы кровообращения (впервые выявленная стенокардия, инфаркт миокарда, мозговой инсульт), не оказывая значимого влияния на накопленный риск смертности от всех причин.
4. По данным многофакторного регрессионного анализа в популяции жителей легкой йодной эндемии без ожирения ключевыми предикторами развития осложнений со стороны сердечно-сосудистой системы, таких как впервые выявленная стенокардия, инфаркт миокарда и мозговой инсульт, в течение 54 месячного наблюдения являются возраст, уровень конечного фрагмента мозгового натрийуретического пептида и концентрация ТТГ. У лиц с ожирением достоверным предиктором сердечно сосудистых осложнений является концентрация инсулина.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. У жителей территорий, отнесенных к разряду легкой йодной эндемии, для оценки риска сердечно-сосудистых заболеваний и риска развития метаболических нарушений рекомендуется проводить скрининг дисфункции щитовидной железы по уровню тиреотропного гормона.
2. Выявление высоконормального содержания тиреотропного гормона у жителей легкой йодной эндемии с нормальной массой тела требует углубленного обследования с оценкой структуры поведенческих и метаболических факторов

риска, по уровню содержания ОХС, ЛПНП и ТГ, концентрации NT-pro-BNP в плазме крови, а также толщины комплекса «интима-медиа» сонных артерий.

3. У жителей легкой йодной эндемии с нормальной и избыточной массой тела в клинической практике для оценки сердечно-сосудистого риска дополнительно к расчету 10-и летнего риска развития заболеваний системы кровообращения по шкале SCORE рекомендуется проводить оценку концентрации тиреотропного гормона.

СПИСОК РАБОТ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Левкина, Е.Г. Высоконормальное содержание тиреотропного гормона и маркеры атерогенеза у больных с ожирением и метаболическим синдромом / Чистилина А.Н., Петров И.М., Дороднева Е.Ф., Петрова Ю.А. // **Уральский медицинский журнал** – 2014. – №8(122). – С.137-142*.
2. Левкина, Е.Г. Маркеры атерогенеза и дисфункция щитовидной железы: данные скринингового наблюдения жителей средней йодной эндемии / Чистилина А.Н., Петрова Ю.А., Дороднева Е.Ф. // **Медицинская наука и образование Урала**. – 2014. – №3(79). – С.39-43*.
3. Левкина, Е.Г. Атерогенность липидного профиля и концентрация тиреотропного гормона по данным скринингового исследования / Чистилина А.Н., Дороднева Е.Ф., Петрова Ю.А. // Материалы Конгресса «Человек и Лекарство. Урал 2014» Тюмень 20-24 октября 2014 . – С.57.
4. Левкина, Е.Г. Дисфункция щитовидной железы у жителей средней йодной эндемии: результаты скринингового исследования / Чистилина А.Н., Петрова Ю.А., Дороднева Е.Ф. // Материалы Конгресса «Человек и Лекарство. Урал 2014» Тюмень 20-24 октября 2014 . – С.114-115.
5. Левкина, Е.Г. Анализ ассоциации толщины комплекса «интима медиа» и уровня тиреотропного гормона в популяции жителей юга Тюменской области / Петрова Ю.А., Чистилина А.Н. // Материалы Конгресса «Человек и Лекарство. Урал 2014» Тюмень 20-24 октября 2014 . – С.72.
6. Левкина, Е.Г. Ассоциация маркеров атерогенеза с уровнем тиреотропного гормона / Чистилина А.Н., Петрова Ю.А. // Академический журнал Западной Сибири. – 2014. – Т.10 – №5 – С.33-34.
7. Левкина, Е.Г. Структура дисфункции щитовидной железы и выраженность антропометрических маркеров ожирения / Чистилина А.Н., Петрова Ю.А. // Академический журнал Западной Сибири. – 2014. – Т.10 – №5(54) – С.20.
8. Левкина, Е.Г. Структура факторов риска хронических неинфекционных заболеваний у жителей средней йодной эндемии в зависимости от уровня концентрации тиреотропного гормона / Чистилина А.Н., Петрова Ю.А. // **Уральский медицинский журнал** – 2015. – №3(126). – С.58-63.
9. Левкина, Е.Г. Прогностическое значение высококонормального содержания тиреотропного гормона в зависимости от ранга индекса массы тела. / Петрова Ю.А., Левкина Е.Г., Чистилина А.Н. // **Медицинская наука и образование Урала**. 2016. Т. 17. № 4 (88). С. 44-48*.

10. Левкина, Е.Г. Ожирение и высоконормальный уровень ТТГ: ассоциации с риском сердечно-сосудистых событий. // Материалы Форума «Х Терапевтический форум» Тюмень 30 октября – 2 ноября 2018 . – С.52-53.
11. Левкина, Е.Г. Прогностическое значение высоконормального содержания тиреотропного на риск смертности от сердечно-сосудистых заболеваний // Материалы Форума «Х Терапевтический форум» Тюмень 30 октября – 2 ноября 2018 . – С.53-54.
12. Левкина, Е.Г. Дифференцированная оценка прогностического значения ранга содержания тиреотропного гормона у лиц с нормальной массой тела и ожирением, проживающих на территории средней йодной эндемии / Петрова Ю.А., Дороднева Е.Ф., Платицына В.В. // **Медицинская наука и образование Урала**. 2018. Т. 19. № 4 (96). С. 19-24*.

* – рецензируемые научные издания, включенные в Перечень рецензируемых научных изданий, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук, на соискание ученой степени доктора наук.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

χ^2	-	кси-квадрат
NT-pro-BNP	-	концевой фрагмент натрийуретического пептида
АГ	-	артериальная гипертензия
АД	-	артериальное давление
АО	-	абдоминальное ожирение
ДИ	-	доверительный интервал
ИБС	-	ишемическая болезнь сердца
ИМТ	-	индекс массы тела
ИПС	-	избыточное потребление соли
ЛПВП,	-	липопротеиды высокой плотности
ЛПНП	-	липопротеиды низкой плотности
МК	-	мочевая кислота
НПОФ	-	низкий уровень потребления овощей и фруктов
НФА	-	низкая физическая активность
ОР	-	относительный риск
ОШ	-	отношение шансов
СГ	-	субклинический гипотиреоз
СД	-	сахарный диабет
СРБ	-	С-реактивный белок
ССЗ	-	сердечно-сосудистые заболевания
ТГ	-	триглицериды
ТИМ ОСА	-	толщина комплекса «интима-медиа» общей сонной артерии
ТТГ	-	тиреотропный гормон
ФГ	-	фибриноген
ФР	-	фактор риска
ХНИЗ	-	хронические неинфекционные заболевания
ЩЖ	-	щитовидная железа
ЭКГ	-	электрокардиограмма

Левкина Елена Германовна

**ВЛИЯНИЕ ВЫСОКОНОРМАЛЬНОГО
СОДЕРЖАНИЯ ТИРЕОТРОПНОГО ГОРМОНА У ЛИЦ
С НОРМАЛЬНОЙ МАССОЙ ТЕЛА И ОЖИРЕНИЕМ
НА РИСК СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ**

14.01.04 – внутренние болезни

Автореферат

диссертации на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Подписано в печать 19.04.2019. Формат 60х84 1/16. Тираж 100 экз.

Заказ №.137. Печатных листов 1,0

Отпечатано в РИЦ «Айвекс», ИП Батулин А. В.

Тюмень, ул. Проезд 7-й Губернский, д. 43
тел. 8-908-869-84-89, E-mail: aiveks@mail.ru