

Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации

*На правах рукописи*

**ФАТЕЕВА АНАСТАСИЯ АЛЕКСАНДРОВНА**

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

14.01.02 – эндокринология

Диссертация  
на соискание ученой степени  
кандидата медицинских наук

Научный руководитель:  
доктор медицинских наук, профессор,  
**Петунина Нина Александровна**

Москва – 2020

## ОГЛАВЛЕНИЕ

<b>ВВЕДЕНИЕ.....</b>	<b>3</b>
<b>Глава 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ.....</b>	<b>8</b>
1.1. Значимость метаболического синдрома и патологии щитовидной железы в клинической практике: диагностические основы .....	8
1.1.1. Современные взгляды на метаболический синдром.....	10
1.1.2. Абдоминальное ожирение .....	10
1.1.3. Дислипидемия.....	12
1.1.4. Артериальная гипертензия.....	13
1.1.5. Воспаление и метаболический синдром .....	14
1.1.6. Генетические аспекты метаболического синдрома .....	15
1.2. Клинико-иммунологические и генетические представления об аутоиммунных заболеваниях щитовидной железы .....	22
1.2.1. Характеристика иммунного ответа при аутоиммунных заболеваниях щитовидной железы .....	25
1.2.2. Особенности коморбидного течения метаболического синдрома и патологии щитовидной железы .....	28
<b>Глава 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ .....</b>	<b>34</b>
2.1. Материалы исследования .....	34
2.2. Методы исследования .....	36
2.3. Методы статистической обработки.....	40
<b>Глава 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ.....</b>	<b>42</b>
3.1. Сравнительный анализ антропометрических данных исследуемых групп ..	42
3.2. Изучение уровня инсулина, индекса НОМА-IR, показателей липидного обмена, функционального состояния щитовидной железы у пациентов с тиреоидной патологией при коморбидном течении заболеваний щитовидной железы и метаболического синдрома.....	47
3.2.1. Параметры углеводного обмена в исследуемых группах .....	47
3.2.2. Параметры липидного обмена в исследуемых группах .....	49
3.2.3. Анализ значений ИМТ, инсулина, индекса НОМА-IR, липидного спектра в зависимости от функционального состояния щитовидной железы .....	54
3.3. Оценка иммунного статуса в исследуемых группах .....	57
3.4. Анализ генетических маркеров в исследуемых группах .....	66
<b>Глава 4. ЗАКЛЮЧЕНИЕ И ОБСУЖДЕНИЕ СОБСТВЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ.....</b>	<b>79</b>
<b>ВЫВОДЫ .....</b>	<b>86</b>
<b>ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....</b>	<b>88</b>
<b>СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ .....</b>	<b>89</b>
<b>СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ .....</b>	<b>91</b>

## ВВЕДЕНИЕ

### **Актуальность темы диссертации**

Коморбидное течение заболеваний – это одновременное наличие у пациента двух и более хронических патологий, связанных между собой патогенетически (Елсукова О. С., 2014). Коморбидность, в современной медицине, представляет собой отдельную научно-практическую область в различных специальностях (Белялов Ф. И., 2010). Особенное внимание заслуживают патологии, которые чаще способствуют заболеваниям сердечно-сосудистой системы (ССС), таким как 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.

Есть многочисленные исследования, которые «подтверждают взаимосвязь гипотиреоза с артериальной гипертензией, ишемической болезнью сердца (ИБС) и нарушениями липидного обмена» (Николаева А. В., 2015). Нарушение углеводного обмена и гиперактивация симпатической нервной системы тесно коррелируют и с гипертиреозом (Бобрик М. И., 2015). При этом инсулинорезистентность встречается как при гипо- так и при гипертиреозе. В тоже время недостаточно исследований, посвященных распространенности узловых образований щитовидной железы при метаболическом синдроме. Также, нет единого представления о его этиологии и патогенезе.

На протяжении последних 15 лет выявлено, что МС, это комплексное и холистическое состояние, 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 (СД) при удвоении уровня тиреотропного гормона (ТТГ) (Chang, 2014) и о более высокой частоте дисфункции щитовидной железы (ЩЖ) у пациентов с СД 2-го типа (6,6% в общей популяции, 12,5–32%) (Vanderpump, 1995; Diez et al., 2011). В свою очередь, при МС наблюдаются патологические сдвиги в иммунном ответе и увеличи-

ваются 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 происходят и при снижении функции ЩЖ. Сочетание метаболического синдрома с патологией щитовидной железы и/или хроническими аутоиммунными заболеваниями характеризуется увеличением дизиммуноглобулинемией (высокие показатели IgG и снижение IgA) и патологическими сдвигами по Т- и В-клеточному звену иммунитета (Узбекова Н. Р., 2014).

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). Генетические исследования, которые проводились на больных аутоиммунным тиреоидитом выявили ассоциацию полиморфного маркера *A49G* гена цитотоксического Т-лимфоцит-связанного иммуноглобулина *CTLA4* с болезнью Грейвса и аутоиммунным тиреоидитом с исходом в гипотиреоз (Никитин Ю.П., 2008). В свою очередь, с развитием метаболического синдрома могут быть ассоциированы гены, кодирующие аполипопротеин А-V (*APO A5*), *PPARG3*, *PPARGC1A*, *ADRB2* (Кох Н.В., 2014; Никитин Ю.П., 2010).

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.

**Цель исследования** – установление клинико-функциональных и иммуногенетических особенностей патологии 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 в Казахстане 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.

### **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.

### **Практическая значимость полученных результатов**

Полученные данные имеют важное научно-практическое значение, поскольку комплексная оценка метаболических, иммунологических и генетических маркеров, позволит лучше оценивать риск развития сердечно-сосудистых заболе-

ваний, 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.

**Личный вклад соискателя.** Аспирант самостоятельно определила критерии включения/невключения в исследование, самостоятельно осуществлен набор клинического материала, принимала участие в оценке полученных результаты иммуногенетических исследований. Непосредственно выполнила работу по систематизации и статистической обработке полученных данных, анализу и интерпретации полученных результатов, а также по подготовке материалов к публикации. На основании полученных результатов исследования были сформулированы выводы и даны практические рекомендации.

**Внедрение результатов работы в практику.** Материалы исследования используются в лекционных материалах для практических врачей Центра Диабета Объединенной Университетской клиники КазНМУ им. С.Д. Асфендиярова, кафедры эндокринологии лечебного факультета Первого МГМУ им.И.М. Сеченова (Сеченовский Университет), а также в лечебной работе этих Учреждений и клинических баз кафедры (ГКБ67 им. Ворохобова и ЦКБ МВД РФ).

#### **Апробация работы и публикации**

Исследование было одобрено Межвузовским Комитетом по этике при Ассоциации медицинских и фармацевтических вузов, протокол от 05.06.2013 №06-13. Апробация работы состоялась на совместном заседании кафедры эндокринологии лечебного факультета ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовского университета) и кафедры эндокринологии Медикостоматологического Университета им. Евдокимова, сотрудников эндокринологических отделений ГКБ 67 и ЦКБ МВД 21 декабря 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.).

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 таблицы и 26 рисунков. Список литературы содержит ссылки на 103 источника (47 отечественных, 56 зарубежных).

## Глава 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

### 1.1. Значимость метаболического синдрома и патологии щитовидной железы в клинической практике: диагностические основы

На рубеже веков прогресс цивилизации модификацией образа жизни, включающей гиподинамию, синдром хронической усталости, стрессовую нагрузку и увеличение в рационе количества рафинированных углеводов и трансжиров. В совокупности поведенческие факторы и генетические изменения способствуют развитию каскада метаболических нарушений. Современный пейзаж факторов риска развития сердечно-сосудистых заболеваний изменился за счет увеличения доли метаболических нарушений, таких как ожирение, метаболический синдром и сахарный диабет 2-го типа.

По данным отчета Всемирной организации здравоохранения от 2018 г. 71% смертей в мире приходится на долю так называемых неинфекционных заболеваний. На первом месте – сердечно-сосудистые заболевания. Ежегодно от инфаркта и инсульта умирает 17,9 млн человек. Немалое количество приходится на диабет – 1,6 млн человек.

Патология сердечно-сосудистой системы и, как следствие, развитие сосудистых «катастроф», является результатом, по большей части, развития метаболического синдрома. Согласно критериям IDF (International Diabetes Federation) 2009 года метаболический синдром диагностируется при наличии двух и более компонентов, представленных ниже, причем наличие центрального ожирения не является обязательным:

- «центрального ожирения (окружность талии у мужчин  $> 94$  см, у женщин  $> 80$  см);
- повышение уровня триглицеридов  $\geq 150$  мг/дл (1,7 ммоль/л) или нормальный уровень триглицеридов при приеме соответствующей терапии;
- снижения уровня липопротеинов высокой плотности (ЛПВП)  $< 40$  мг/дл (1 ммоль/л) для мужчин,  $< 50$  мг/дл (1,3 ммоль/л) для женщин или нормальный уровень ЛПВП при приеме соответствующей терапии;
- артериальной гипертензии (АД  $\geq 130/85$  мм рт. ст. или нормальное АД, контролируемое гипотензивными препаратами);

– повышения уровня глюкозы плазмы  $\geq 100$  мг/дл (5,6 ммоль/л) или терапия гипергликемии» (IDF).

МС – интегральное состояние факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний, которые «выходят на первое место среди причин смертности населения индустриально развитых» [88].

В пожилом и старческом возрасте, часто к метаболическому синдрому присоединяется тиреоидная патология. Заболевания ЩЖ, оставаясь недостаточно диагностированными, особенно протекающие с субклиническим нарушением ее функции (гипотиреоз), широко распространены, о чем свидетельствуют многие исследования (Трошина Е. А., 2008; Майскова Е. А., 2015). По данным различных авторов распространенность гипотиреоза, одного из самых частых нарушений функции ЩЖ, в популяции составляет 4,6–9,5% (Canaris G. J., Manowitz N. R., 2000; Глушаков Р. И., 2017). Как показывают многочисленные международные исследования, дислипидемия и повышение массы тела – это одни из наиболее частых симптомов, сопровождающих гипотиреоз [48]. А это, в свою очередь, основные критерии поражения сердечно-сосудистой системы и составляющие метаболического синдрома. Также, при гипотиреозе выявляются неблагоприятные сдвиги липидного обмена, в частности, при наличии артериальной гипертензии. «При наличии дислипидемии и артериальной гипертензии первичный гипотиреоз можно рассматривать как дополнительный фактор риска развития атеросклероза и, соответственно, ишемической болезни сердца, особенно у лиц пожилого возраста» (Reiner Z., 2012).

Можно предположить, что при метаболическом синдроме, особенно при сочетанном течении его с патологией щитовидной железы «возрастает цитотоксическое действие иммунных и метаболических факторов на клеточные мембраны, способствующее образованию антител, реагирующих с фосфолипидами собственных мембран» [28]. Поэтому одной из задач научной работы являлось установление иммунологических особенностей коморбидного течения МС и патологии щитовидной железы.

### ***1.1.1. Современные взгляды на метаболический синдром***

Метаболический синдром (МС) в настоящее время является актуальнейшей проблемой медицины. При МС у пациентов примерно в 6 раз возрастает риск сердечно-сосудистых событий [39; 84]. Данные мета-анализов эпидемиологических исследований «показывают, что распространенность МС составляет 20–40%, у лиц среднего и старшего возраста 30–40%» [39; 78]. Причем «МС чаще встречается в молодом возрасте у мужчин, а у женщин отчетливый рост числа случаев МС наблюдается в постменопаузе. При ожирении распространенность МС возрастает примерно до 60%» [21].

В патогенезе МС имеется сложное взаимодействие таких факторов как генетические, нейрогуморальные, гемодинамические, гормональные и т.д. На протяжении последних 15 лет выявлено, что основным пусковым механизмом является инсулинорезистентность (ИР) [93].

### ***1.1.2. Абдоминальное ожирение***

По данным ВОЗ лишний вес имеют около 30% всего населения, а смертность от заболеваний, ассоциированных с ожирением растет в геометрической прогрессии [21; 25]. В настоящий момент считается, что основополагающим фактором развития алиментарно-конституционного ожирения является профицит энергетического баланса, активация парасимпатической нервной системы и дезадаптация метаболизма [45; 16]. Особое значение имеет висцеральное ожирение, ассоциирующееся с повышенной продукцией СЖК, ИР, гиперинсулинемией и системным воспалением. Как следствие эти патологические изменения приводят к повышению риска развития АГ, нарушений липидного и углеводного обменов [3; 1; 47; 86].

Также в развитии ожирения большой вклад вносят нарушенные пищевые привычки и генетические факторы, которые приводят к нарушению углеводного и жирового обменов [17].

В регуляции энергетического гомеостаза жировая ткань играет важнейшую роль. Висцеральная жировая ткань «обеспечивает поступление в кровоток боль-

шого количества адипокинов, к которым относят адипонектин, лептин, ФНО, СРБ, интерлейкин 6, ингибитор активатора плазминогена-1 (ИАП-1), резистин, протеины ренин-ангиотензиновой системы» (Юренко А. В., 2010), что, в свою очередь, связано с развитием гиперинсулинемии и ИР. Причем повышенные уровни ФНО и СРБ рекомендуется внести в одни из критериев МС. Возникновение АО связано с нарушенной чувствительностью тканей к инсулину, нарушением обмена лептина и адипонектина [52; 89].

При наличии АО увеличивается уровень СЖК, что вызывает неблагоприятные сдвиги метаболизма. При состоянии гиперлипидоза растет уровень СЖК в печени и мышцах, нарушается выведение глюкозы, также этот процесс связан с гипертриглицеридемией и разрушающим действием на бета-клетки поджелудочной железы [34; 68]. Это приводит к формированию порочного круга и развитию МС.

**Инсулинорезистентность.** Гиперинсулинемия– триггер патологических состояний при МС [88]. «На этот факт как потенциально атерогенный было обращено внимание еще в 1965 году, когда в одном исследовании было отмечено, что больные острым инфарктом миокарда имели повышенное содержание уровня инсулина в крови после применения стандартной нагрузки глюкозой» [83]. Фрамингемское и Парижское проспективные исследования отметили, что резистентность тканей к инсулину, как самостоятельный фактор атеросклероза, активирует ренин-альдостероновую систему, приводит к приобретенному СД 2-го типа и ИБС [60; 74].

В настоящее время существует ряд теорий, которые объясняют развитие ИР как таковой [37]. Одна из таких теорий – генетическая модель, которая описывает возможность генетических поломок на уровне до рецепторного, рецепторного и пост рецепторного действия инсулина.

ИР, как состояние, которое возникает на фоне дефицита рецепторов на мембране клетки или снижения их приверженности к инсулину. Такой процесс может быть ассоциирован как с наследственностью, так и с влиянием внешней среды. В большей частоте, ИР обусловлена сбоем на пост рецепторном уровне [17].

Выводы многих исследований позволяют заключить, что ожирение коррелирует с ИР [29]. В органах-детерминантах происходит нарушение действия инсулина. К ним относятся: печень, скелетные мышцы и жировая ткань. Патогенез зависит от конкретного действия инсулина на определенный орган-детерминант. В мышечных клетках нарушается гликолиз, в подкожно-жировом слое развивается ИР. Происходит массивный липолиз в висцеральных адипоцитах, при этом в магистральном кровотоке возрастает уровень жирных кислот. «Поступая в печень СЖК, с одной стороны, становятся субстратом для формирования атерогенных липопротеидов, а с другой препятствуют связыванию инсулина с гепатоцитом, потенцируя инсулинорезистентность, которая ведет к снижению синтеза гликогена, активации гликогенолиза» [35].

В ряде мета-анализов говорится о том, коморбидность ИР и прогрессировании ожирения происходит дисбаланс адипокинов [57; 72]. В формирование ИР также свой вклад вносит и повышение периферического сопротивления в капиллярах скелетной мускулатуры, которая приводит к избыточному поступлению глюкозы к клеткам. Также важная роль принадлежит активации симпатической системы в условиях хронического стресса [29]. При ИР нарушается качество сосудистой стенки, что усугубляет атеросклеротический процесс [9].

Можно предположить, что патогенез ИР развивается по пути компенсации нарушения биологического действия инсулина, при этом клетки островков Лангерганса увеличивают секрецию инсулина – развивается компенсаторная гиперинсулинемия (ГИ).

ГИ для практически здоровых людей не имеет клинического значения, однако при генетическом детерминировании может иметь патологические проявления. Таким образом, носители генов, у которых снижена активность бета-клеток поджелудочной железы может развиваться СД 2-го типа.

### *1.1.3. Дислипидемия*

По мнению ряда авторов [102], именно нарушения липидного спектра крови являются основными составляющими синдрома инсулинорезистентности. Небла-

гоприятные сдвиги липидного спектра – рост в крови уровня триглицеридов и ЛПНП, а также снижение ЛПВП.

Существует обратная корреляционная связь между сывороточными триглицеридами и концентрацией ХС ЛПВП. Определяющие механизмы, которые лежат в основе этой обратной зависимости еще неизвестны, но отдельные элементы такой взаимосвязи представлены. Формирующиеся частицы ЛПВП в печени имеют два вида преобразования: сначала осуществляется переход в ЛПВП 3, а затем уже эти частицы переходят в ЛПВП 2. Этот процесс результат метаболизма ЛПОНП, аполипо-протеиновых и свободного холестерина в ЛПВП. Когда нарушается этот процесс, то происходит уменьшение уровня ХС ЛПВП [35].

#### ***1.1.4. Артериальная гипертония***

По данным ряда научных исследований выявлено, что «патогенезом роста АД при МС являются:

- 1) увеличение объема циркулирующей крови;
- 2) повышение активности ренин-ангиотензин-альдостероновой и симпатoadреналовой систем;
- 3) дисфункция эндотелия;
- 4) гиперлептинемия;
- 5) нарушения инсулинзависимой вазодилатации» [78; 57; 90; 49; 70].

Клинически значимой проблемой является корреляция между гипертонией и нарушением обмена веществ [32; 41; 27; 4]. Многие исследования доказывают, что метаболические расстройства, связанные с ИР сопряжены с манифестацией СД и в развитии АГ при нормальном ИМТ. Ряд мета-анализов эпидемиологических исследований показывает положительную прямую корреляцию между уровнем инсулина натощак и наличием АГ. Это свидетельствует о том, что инсулинорезистентность является одним из факторов риска её развития. Есть и другие выводы, согласно которым АГ приводит к ИР [84; 97; 103; 100].

Научно доказано, «что концентрация инсулина связана с АД независимо от наличия нарушения толерантности к глюкозе и ожирения» [101]. Также было вы-

явлено, дисфункция в выработке инсулина ведет к нарушению адренергической системы и вызывает вазоспазм периферических сосудов [96; 30; 46]. «Таким образом, ИР формирует развитие АГ посредством нескольких механизмов» [8; 66].

### *1.1.5. Воспаление и метаболический синдром*

Малоизученная проблема при МС – это состояние иммунной системы, особенно при коморбидном течении МС с рядом других заболеваний. Хронический гормональный сбой приводит к иммунопатологическим процессам. Так в 2005 году Международная федерация диабета определила ряд медиаторов воспаления, которые являются дополнительными провоспалительными факторами: СРБ, фибриноген, некоторые провоспалительные цитокины (ФНО, ИЛ-6 и др.).

Мета исследования также определили, что хроническое воспаление является провокатором нарушения толерантности к инсулину тканям [38; 67]. При развитии АО при МС начинают прогрессировать ряд воспалительных процессов. В ряде исследований выявлено, что высокий ИМТ связан с системной воспалительной реакцией [67]. Доказано, что адипоциты секретируют множество провоспалительных факторов, в частности увеличивается ИЛ-6 [23; 59; 61; 65; 94]. В реакция иммунной защиты организма провоспалительные биологически активные вещества обеспечивают связь между специфическим и неспецифическим иммунитетом. Когда развивается патологический сдвиг в продукции цитокинов, уровень которых растет в крови и вызывает системный ответ клеток организма. Такое состояние может быть патогенетическим механизмом развития хронического воспаления [33; 5; 87].

В ряде исследований [11] было установлено, что при МС увеличиваются иммуноглобулины М и G, однако, это происходит на фоне угнетения Т-лимфоцитов (CD3+).

Неспецифическое воспаление в организме оценивают по уровню СРБ (белок «острой фазы») [91; 99]. Он образуется в гепатоцитах при воздействии ИЛ-6 и 16 [7; 69]. Высокий уровень с-реактивного белка прямо коррелирует с увеличением кардиоваскулярного риска, «особенно при низком уровне ЛПНП. Считают низ-

ким риск при уровне СРБ < 1 мг/л, средним при уровне СРБ от 1,0 до 3 мг/л и высоким при уровне СРБ > 3 мг/л» [36; 6; 64; 71; 63; 82]. У больных с коморбидным течением ИБС и АГ есть достоверная связь с параллельным наличием у них высокого с-реактивного белка, дислипидемии и повышенного ИМТ, особенно при наличии вредных привычек [36; 85; 58].

Таким образом, достоверно известно о достаточной роли провоспалительного потенциала крови при МС, но нет исследований, направленных на изучение сочетанного течения МС и патологии щитовидной железы, при которой, прежде всего при заболеваниях аутоиммунной природы, также происходит увеличение провоспалительных компонентов крови.

### ***1.1.6. Генетические аспекты метаболического синдрома***

В последнее время появились многочисленные научные работы, посвящённые генным мутациям, при которых происходит дисбаланс липидного и углеводного обменов, принимающих участие в патогенезе ожирения, сахарного диабета 2-го типа, ИБС и АГ.

Прослеживается связь между полиморфным маркером *C(-565) T* гена *ABCA* и появлением ИБС. Носительство генотипа *77* этой детерминанты увеличивает риск сердечно-сосудистых заболеваний, в противоположность генотипу *CC* ассоциирован с низким их риском [44].

Полиморфный маркер *C(-1947) A* гена *HMGCR* также коррелирует с сердечно-сосудистыми заболеваниями [24].

В литературном обзоре показано, что полиморфный маркер *C321G* гена *PARP1*, а именно аллель *G*, коррелирует с ранними проявлениями сердечно-сосудистой патологии [15].

Наличие в гене аллеля *T* полиморфного маркера *C825T* гена *GNB3* соотносится с высоким давлением, левожелудочковой гипертрофией и высоким ИМТ. Также активируются нейтрофилы и наблюдается тромбоцитоз – эти процессы увеличивают риск тромбоэмболии и ИМ. В этом случае, есть значимая ассоциа-

ция полиморфного маркера *C825T* гена *GNB3* с развитием кардиоваскулярных заболеваний [15; 26].

Для наиболее информативного генетического анализа в нашем исследовании были проанализированы следующие полиморфизмы: *ABCA1*, *HMGCR*, *PPARG*, *GNB3*.

*PPARG3* экспрессирует гены, которые отвечают за обмен СЖК и адипогенез. «Точный механизм транскрипционного регулирования метаболизма сердечной мышцы семейством *PPARγ* до настоящего времени остается невыясненным, но ряд исследований показал, что наблюдается высокий уровень экспрессии этих транскрипционных факторов в миоцитах» (Xu et al., 2005; Gilde et al., 2003; Asakawa et al., 2002; Yamamoto et al., 2001). Полиморфные маркеры *PPAR* осуществляют регуляцию основного обмена, часто коррелируют с высоким ИМТ, перераспределением жировой ткани и повышают риск атеросклероза [80].

Аналізу подвергались «однонуклеотидные полиморфизмы *C(-681) G* в промоторной области гена *PPARG*. Недавно было показано, что аллель *G* этого полиморфного маркера ассоциирован с повышенным ИМТ» (Cecil et al., 2006). Структура гена представлена на Рисунке 1. Частота встречаемости представлена в Таблице 1.

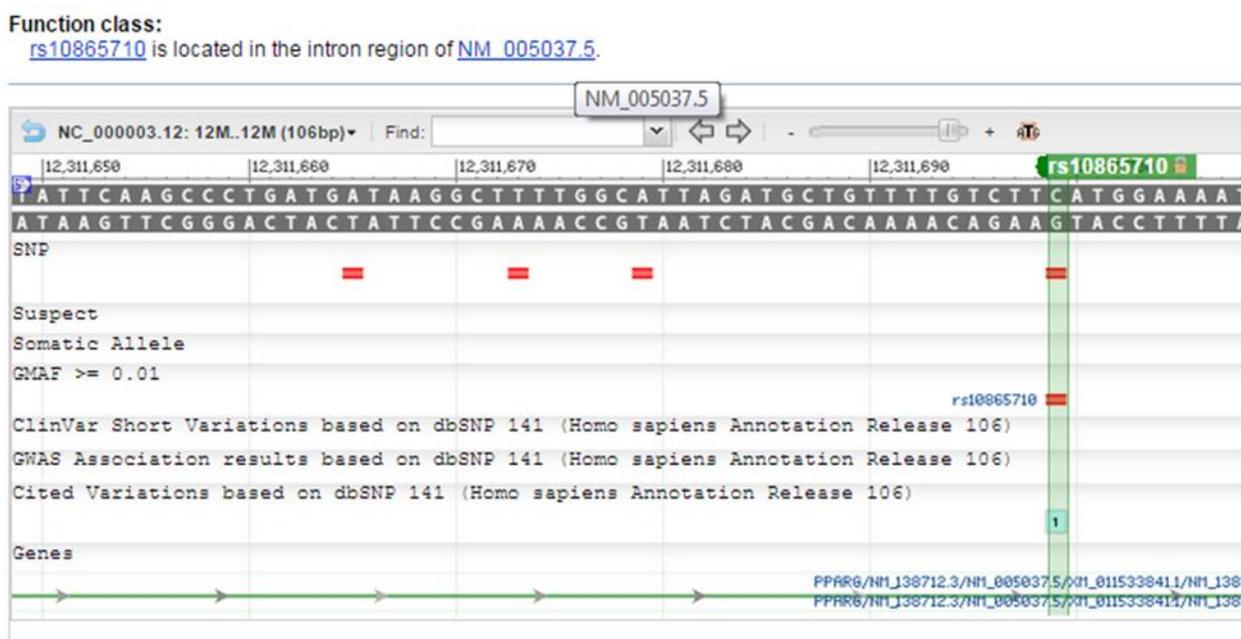
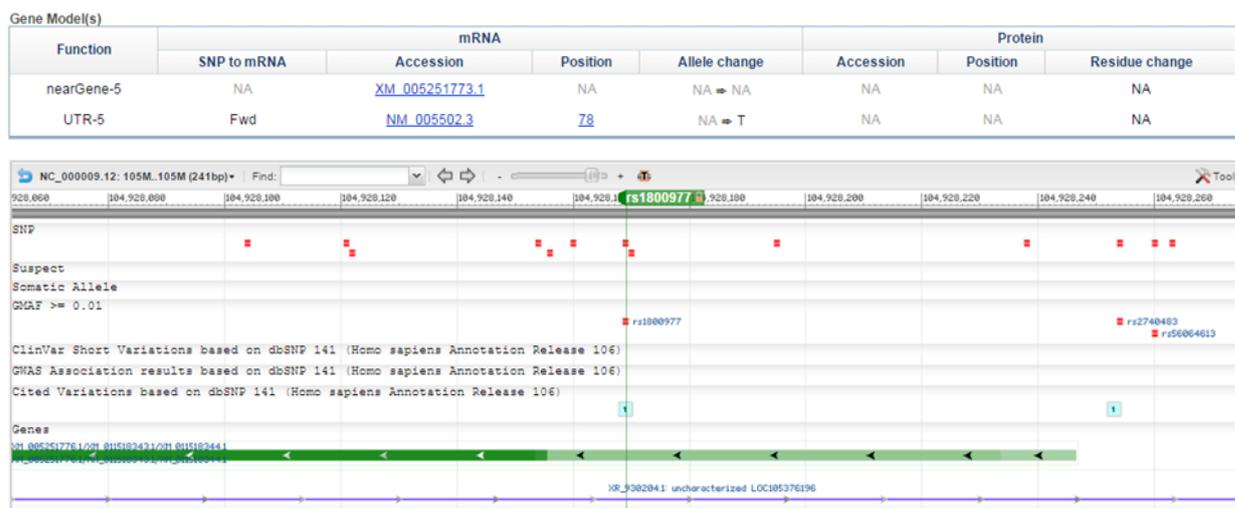


Рисунок 1 – Структура гена *PPARG3*

**Таблица 1** – Частота встречаемости гена *PPARG3*

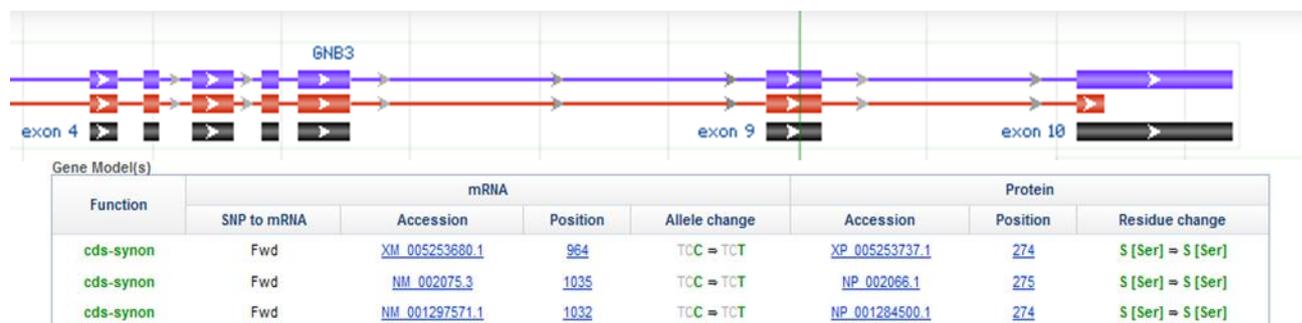
Популяция	Гомозигота, %	Гетерозигота, %	Мутантный аллель, %
Азия	53,5	36	10,5
Европа	58,4	36,3	5,3
Афроамериканцы	64,6	31	4,4

*ABCA1* – мембрано-ассоциированный белок, кодируемый этим геном является членом суперсемейства АТФ-связывающих кассет (ABC) транспортеров. ABC белки транспортируют различные молекулы через вне- и внутриклеточные мембраны. ABC гены делятся на семь различных подсемейств (*ABCI*, *MLU / TAP*, *MRP*, *ALD*, *OABP*, *GCN20*). Этот белок является членом подсемейства ABC1. Мутации в этом гене были связаны с болезнью Танжера и семейного дефицита липопротеинов высокой плотности (RefSeq, 2008). Структура гена показана на Рисунке 2. Частота встречаемости представлена в Таблице 2.

**Рисунок 2** – Структура гена *ABCA1***Таблица 2** – Частота встречаемости гена *ABCA1*

Популяция	Гомозигота, %	Гетерозигота, %	Мутантный аллель, %
Азия	51,8	40	8,2
Европа	46,9	40,7	12,4
Афроамериканцы	62,8	34,5	2,7

*GNB3* – G-белки экспрессируются во всех клетках человеческого организма и играют главную роль в передаче сигналов от множества рецепторов с поверхности клетки. Семейство G-белков насчитывает 18  $\alpha$ -субъединиц, 5  $\beta$ -субъединиц и 12  $\gamma$ -субъединиц (Downes et al., 1999). Структура гена отображена на Рисунке 3.



**Рисунок 3** – Структура гена *GNB3*

Особое расположение G-белков в гене *GNB3* повышает риск их мутации, что приводит к развитию множества патологий. «Было найдено большое количество полиморфизмов в генах, кодирующих различные субъединицы G-белков, но наиболее интересным оказался полиморфный маркер *C825T* гена *GNB3*» (Siffert et al., 1998).

«К настоящему времени проведено большое количество исследований, посвященных изучению ассоциации полиморфного маркера *C825T* гена *GNB3* с гипертонией» (Hengstenberg et al., 2001; Siffert et al., 1998; Benjafiel et al., 1998), атеросклерозом (Nurnberger et al., 2004; Hanon et al., 2002; Schafers et al., 2001) и сердечно-сосудистыми заболеваниями (von Beckerath et al., 2000, 2003).

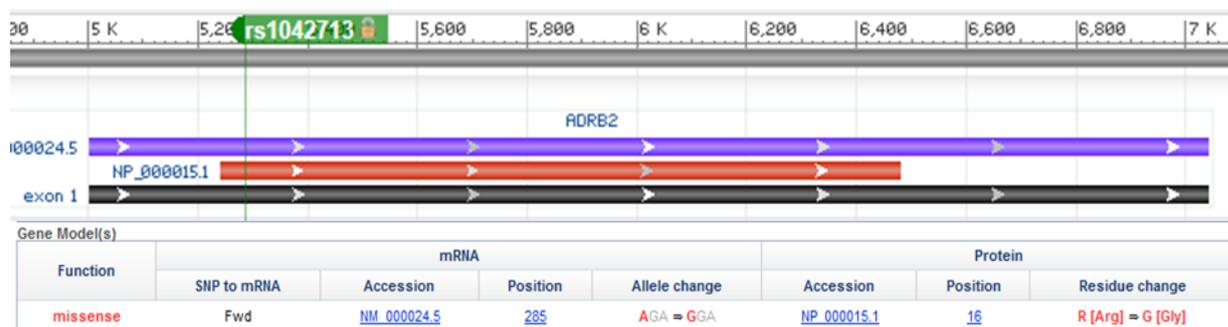
«При анализе распределения частот аллелей и генотипов полиморфного маркера *C825T* гена *GNB3* были обнаружены статистически достоверные различия. Было показано, что носители аллеля *C* и генотипа *CC* имеют повышенный риск развития ИБС (OR = 1,55 и 1,63, соответственно), в то время как носители аллеля *T* – пониженный риск (OR = 0,65)» [26]. Частота встречаемости гена представлена в Таблице 3.

**Таблица 3** – Частота встречаемости гена GNB3

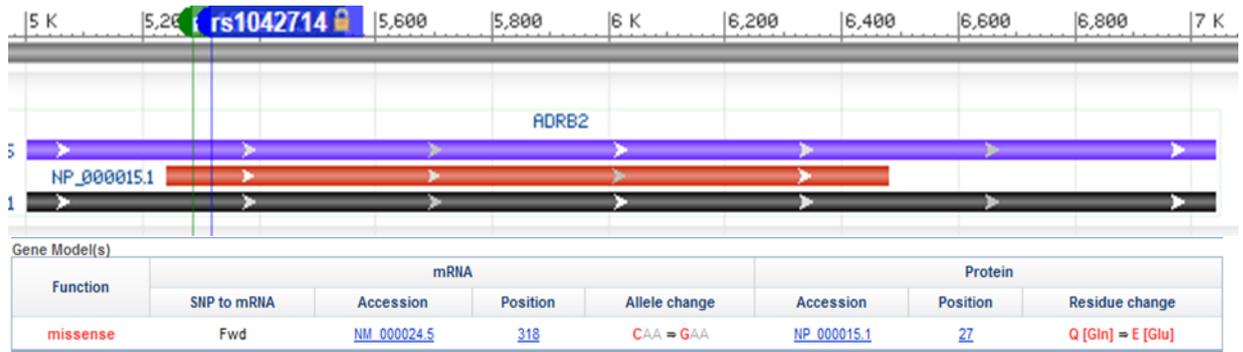
Популяция	Гомозигота, %	Гетерозигота, %	Мутантный аллель, %
Азия	40	51,1	8,9
Европа	32,8	56,9	10,3
Афроамериканцы	1,7	15,3	83,1

«Ген *ADRB2*. К настоящему времени обнаружено 11 полиморфизмов в гене *ADRB2*, который кодирует бета2-адренорецептор, четыре из которых приводят к заменам аминокислот в позициях 16, 27, 34 и 164» (Liggett, 1997).

«Множество исследований ассоциации этих полиморфных маркеров с повышенным давлением (Bengtsson, Orho-Melanderet al., 2001; Rosmond et al., 2000; Busjahn et al., 2000; Gratze et al., 1999; Timmermann et al., 1998) и ХСН (Wagoner et al., 2000; Liggett et al., 1998) «не обнаружили значимых ассоциаций полиморфизмов *Gly16Arg* и *Glu27Gln* гена *ADRB2* с заболеваниями, но одно из исследований показало изменение соотношения 1- и 2-рецепторов в сердце от 80:20 к 60:40 при ХСН» [77], «что указывает на возможную роль полиморфных маркеров гена *ADRB2* в течении заболевания» (Bristow, 2000). Структуры полиморфизмов гена представлены на Рисунках 4, 5, 6 и 7. Частота встречаемости представлена в Таблице 4.

**Рисунок 4** – Структура полиморфизма гена *ADRB2 rs1042713***Таблица 4** – Частота встречаемости гена *ADRB2 rs1042713*

Популяция	Гомозигота, %	Гетерозигота, %	Мутантный аллель, %
Азия	20,9	46,5	32,6
Европа	12,4	46,9	40,7
Афроамериканцы	28,3	43,4	28,3

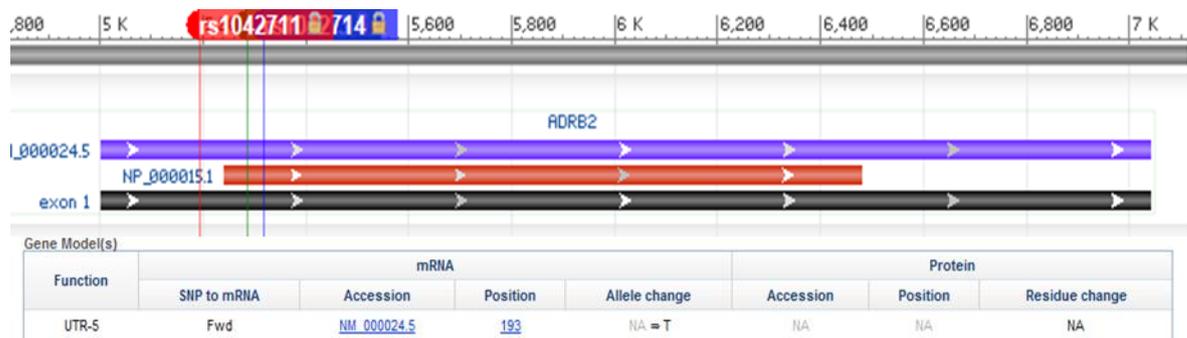


**Рисунок 5** – Структура полиморфизма гена *ADRB2 rs1042714*

Частота встречаемости представлена в Таблице 5.

**Таблица 5** – Частота встречаемости гена *ADRB2 rs1042713*

Популяция	Гомозигота, %	Гетерозигота, %	Мутантный аллель, %
Азия	86,4	11,4	2,3
Европа	38,3	30	31,7
Афроамериканцы	70	25	5

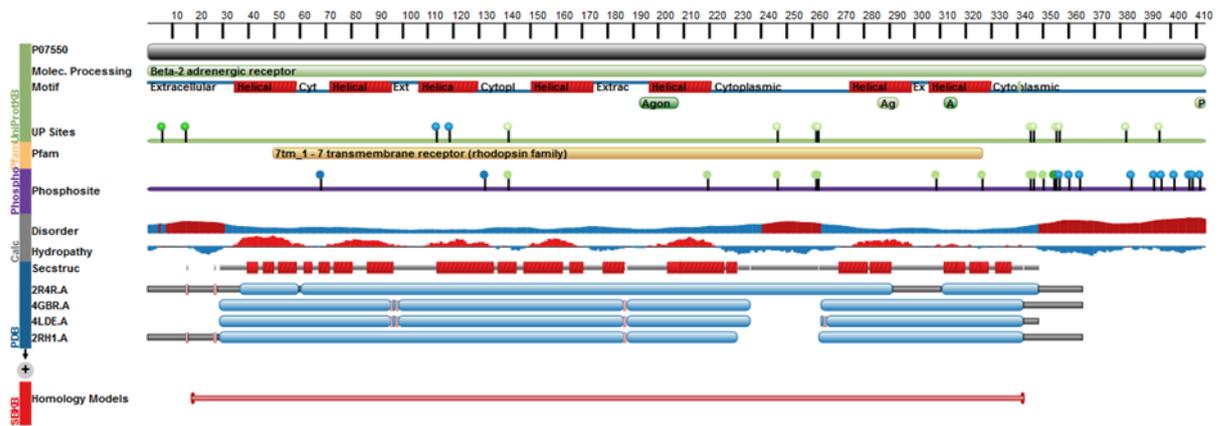


**Рисунок 6** – Структура полиморфизма гена *ADRB2 rs1042711*

Частота встречаемости представлена в Таблице 6.

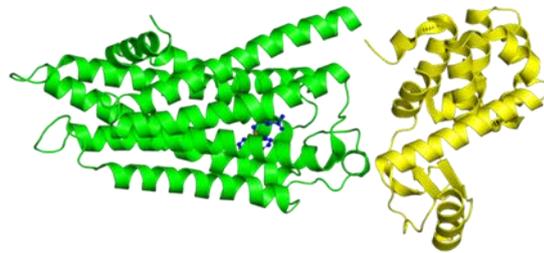
**Таблица 6** – Частота встречаемости гена *ADRB2 rs1042711*

Популяция	Гомозигота, %	Гетерозигота, %	Мутантный аллель, %
Азия	2,4	7,1	90
Европа	20,8	50	29,2
Афроамериканцы	1,9	20,8	77,4



**Рисунок 7** – Структура полиморфизма гена *ADRB2* общая

Схематическое изображение белка *ADRB2* показано на Рисунке 8.



**Рисунок 8** – Белок гена *ADRB2*

По схематическому изображению белка *ADRB2* мы видим, что вышеприведённые *rs1042713* и *rs1042714* не имеют отношения к субстрат связывающему региону белка, а относятся только к сайту гликозилирования белка. Поэтому мутация в этом регионе может быть связана с неполной модификацией белка, но не с субстрат связывающими свойствами. Только в положении относительно белка 193 пептид (*rs1042711*) имеет отношение к основному рецепторному участку белка. Функция данной *rs1042711* не была установлена точно, поэтому мы не можем утверждать, что от неё следует какой-то исход болезни. Но этот участок является «агонист/антагонист» связывающим.

Таким образом, можно заключить, что, у лиц с генетическими нарушениями не наблюдается компенсации обмена веществ и это повышает риск патологий, ассоциированных с МС, при невыраженной ИР и близко нормальным ИМТ, даже в более молодом возрасте.

## **1.2. Клинико-иммунологические и генетические представления об аутоиммунных заболеваниях щитовидной железы**

Аутоиммунные заболевания щитовидной железы (АЗЩЖ) – это заболевания, которые характеризуются различными клиническими и лабораторными признаками, в основе которых лежит аутоиммунное воспаление, что и позволяет их объединить.

В настоящее время, единая классификация заболеваний щитовидной железы не разработана. Наиболее приемлемая классификация представлена ниже.

«Для АЗЩЖ характерны лимфоидная инфильтрация ее ткани и наличие в сыворотке крови аАт к тиреоидным антигенам (рецептору ТТГ, пероксидазе, тиреоглобулину, Na/I-симпортеру и др.). При ДТЗ специфическим аутоантигеном (аАг) считается рецептор ТТГ, при ХАИТ – тиреоидная пероксидаза (ТПО) и тиреоглобулин (ТГ)» (Исаева М.А. и др., 2007; Балаболкин М.И. и др., 2007; Гарбуз Н.А., 2006; Фадеев В.В. и др., 2005).

«АИТ является иммунопатологическим процессом, что доказывается наличием у пациентов признаков как неспецифической, так и органоспецифической аутоиммунной реакции. Аутоиммунизация – это агрессивный иммунный ответ на антигены собственных тканей. Специфическая защитная реакция иммунитета на эндо- или экзоантигены представляет собой выработку антител, которые являются эффекторами В-системы иммунитета (гуморальный тип иммунного ответа), также со стороны клеточного иммунитета происходит выделение антигенспецифических активных Т-лимфоцитов» (Касаткина Э. П., 2002).

«АИТ является иммунопатологическим процессом, при котором возникает агрессивный ответ на тиреоциты. Специфическая защитная реакция иммунитета на эндо- или экзоантигены представляет собой выработку антител, которые влияют на клеточный и гуморальный иммунитет» (Касаткина Э. П., 2002).

При АИТ происходит «дефектное» взаимодействие как гуморального, так и клеточного звена иммунитета и дисиммуноглобулинемия (увеличение IgM и IgG).

При контактировании с антигеном Т-клеточный иммунитет вырабатывает лимфокины, которые стимулируют иммунный ответ. На этом фоне активируются

макрофаги, которые удаляют избыток антигенного материала, который блокирует клеточную и гуморальную иммунную реакцию. Это может вызвать цитотоксический эффект.

«В настоящее время все антитела к р-ТТГ классифицируют на две группы:

1) TS Ab (ТСАт) – Ат, стимулирующие щитовидную железу. Стимуляция происходит за счет активации аденилатциклазы и фосфолипазы А2. В результате увеличения цАМФ повышается захват йода и синтез ТГ, т.е. через тот же механизм, который известен для действия ТТГ. Одновременно происходит увеличение объема щитовидной железы. Эти Ат направлены против эпитопа внеклеточного домена рТТГ и являются агонистами ТТГ, они способны усиливать функцию тиреоцитов в течение нескольких часов, тогда как сам ТТГ действует менее продолжительно. Продукция TSAb является причиной развития ДТЗ;

2) TSBAb (ТТГ-БА) – Ат, блокирующие щитовидную железу. Антитела препятствуют связыванию ТТГ с р-ТТГ, в результате снижается выработка цАМФ. Образование TSBAb является причиной развития некоторых форм гипотиреоза, в частности атрофических форм ХАИТ» (Колода Д. Е., 2005).

Высокие титры а-ТПО, аАТ-ТГ часто выявляются у пациентов с ХАИТ (Браверман Л.И., 2000; Исаева М.А., 2007).

«Наиболее распространенные антитела при АЗЩЖ – АТ-ТГ и АТ-ТПО, которые способны специфически расщеплять субстраты, проявляя при этом активность, сходную с активностью классических протеаз. Активность специфических АТ-протеаз коррелирует с тяжестью клинической картины и АИТ, и БГ, а также с явлениями гипотиреоза» [51].

Дисиммуноглобулинемия и нарушение В-клеточного иммунитета чаще всего выявляются у пациентов с АИТ [51, 75]. Этот процесс сочетается с активными воспалительными реакциями, высоким СРБ, образуются ЦИК с формированием очагов аутоиммунного воспаления.

«При гипотиреозе отмечается значительное снижение количества CD3<sup>+</sup>- и CD19<sup>+</sup>-лимфоцитов, IgM, повышение содержания IgA, накопление в значительных титрах противотиреоидных АТ у 50–95% больных» [19].

Тироксин имеет свойство подавлять провоспалительный потенциал крови. Поэтому повышенная активность маркеров воспаления в крови свидетельствует об аутоиммунном процессе в щитовидной железе, что впоследствии приводит к развитию системного воспаления. Развивается порочный круг, при котором у пациентов с аутоиммунным тиреоидитом возрастает цитокиновая нагрузка, которая в свою очередь усугубляет генерализованные иммунные реакции, что приводит к еще большему разрушению клеток щитовидной железы и усугублению патологического процесса в ней [76].

При гипотиреозе выявлены изменения в показателях клеточного иммунитета; изменения характерны для вторичной иммунологической недостаточности. Нарушения характеризуются уменьшением числа Т-лимфоцитов с хелперной и супрессорной функциями, повышением ИРИ  $> 3.0$ , снижением фагоцитарной функции клеток, дис- или гипоиммуноглобулинемией, повышением в крови уровня циркулирующих иммунных комплексов (средне- и низкомолекулярных) [12].

«У больных АЗЩЖ наблюдается значительное усиление способности клеток периферической крови к спонтанной продукции провоспалительных цитокинов (ИЛ-1, ИЛ-6, ИЛ-10, ФНО-а)» (Зорин Н. А., 2006; Глазанова Т. В. и др., 2005).

Снижение уровня тиреоидных гормонов нарушает физиологические функции и обмен веществ. При гипотиреозе снижается основной обмен, уменьшается потребность в кислороде и замедляются окислительно-восстановительные реакции [31]. Прогноз течения гипотиреоза зависит от продолжительности и выраженности дефицита тиреоидных гормонов в организме.

При сниженной функции ЩЖ нарушается липидный обмен (повышаются ЛПОНП и ЛПНП в крови), так как при этом снижается количество рецепторов ЛПНП в печени и уменьшается экскреция общего холестерина [18].

Выявлена положительная корреляционная связь свободного тироксина ( $T_4$ своб.) с неблагоприятными сдвигами липидного фона и ТТГ [35], установлена корреляционная связь между гормонами ЩЖ и лимфоцитами [28, 79].

Гены предрасположенности к АИТ, исследованные современной медициной, разделяются на три группы: гены, участвующие в обеспечении иммунологи-

ческого синапса, гены регуляторных Т-клеток и тироидспецифические гены. В настоящее время известно, что в развитии АЗЩЖ главенствующая роль принадлежит иммунопатологическим реакциям, но «нет специфического лечения, воздействующего на этот аспект. В связи с чем при всех применяющихся методах лечения развиваются рецидивы заболевания, что усиливает риск развития осложнений заболевания с последующей инвалидизацией лиц молодого возраста, что требует более детального изучения особенностей патогенеза и поиска эффективных методов лечения данных заболеваний» (Петунина Н. А., 2005; Абрамова Н. А., 2005; Фадеев В. В. и др., 2004).

### ***1.2.1. Характеристика иммунного ответа при аутоиммунных заболеваниях щитовидной железы***

Аутоиммунный тиреоидит (АИТ) это большая группа заболеваний, обусловленных иммунопатологическим сдвигом и частично генетическими мутациями, которые отличаются клиническим течением и имеют общие звенья патогена и клеточную картину (лимфоцитарная инфильтрация тиреоцитов) [20]. Также происходит нарушение клеточного иммунитета, «при длительном течении этого заболевания постепенно нарастает фиброз и лимфоцитарная инфильтрация» (Здор В. В., 2017).

Ряд современных научных работ выделил триггеры воспалительной реакции иммунитета: ИЛ-1, ИЛ-2, интерферон (INF-а), тимозин, ФНО, которые в поддержании гомеостаза нервной, иммунной и эндокринной систем [20, 30, 56, 81].

Динамика титра тироидспецифических антител при АИТ показывает активность аутоиммунного процесса и может снижаться по мере увеличения длительности заболевания. Но по данным многочисленных исследований наличие антитироидных антител не является достаточным для повреждения структуры щитовидной железы. Чтобы проявились цитотоксические свойства медиаторов воспаления гуморального иммунитета нужно взаимодействие и с Т-клеточным иммунитетом, только такая кооперация вызывает аутоиммунный деструктивный процесс в тканях щитовидной железы (Никонова Л.В., Тишковский С.В., 2010).

Важное звено иммунопатогенеза АЗЩЖ – повышение цитокины [12]. Первое место принадлежит ФНО. Этот показатель «в физиологических условиях выступает иммунорегулятором, регулирует дифференцировку клеток, влияет на апоптоз и выработку других цитокинов» [2, 5].

«Результаты исследований свидетельствуют о важной роли взаимодействий рецепторов ФНО со специфическими лигандами в регуляции функционирования иммунокомпетентных клеток и фолликулярного эпителия ЩЖ. Целесообразность более подробного рассмотрения вопросов участия системы ФНО в патогенезе АЗЩЖ обусловлена необходимостью понимания причин различного клинического течения отдельных их вариантов, а, следовательно, и разработки теоретических подходов к новым терапевтическим стратегиям» [3].

В научной работе Кирстенсена и соавт. 2015 г. говорится, что ХАИТ основан опосредованный Т-клетками патологический процесс. Выявлено, что аутоантигены ТГ индуцировали выработку интерлейкина 10 (IL-10) путем взаимодействия В-клеток и CD4 + Т-клеток. Также установлено, что В-клетки совместно с Т-клеточным звеном иммунитета способны стимулировать выработку ФНО и ИЛ-6.

Наследственность в развитии АЗЩЖ играет роль только «при наличии дополнительных внешних факторов (вирусы, различные инфекции, лекарственные и другие ксенобиотики), которые стимулируют Т-хелперы, которые вовлекают в иммунную реакцию и гуморальный иммунитет. Они в свою очередь, обладают разрушающим действием на тиреоциты» (Никонова Л. В., Тишковский С. В., 2010).

Иммунный статус при АЗЩЖ изучался многими научными работами. По мере прогрессирования гипотиреоза уровень IgG возрастает. «Этот факт объясняет деструктивные свойства аАт к ТПО, так как IgG активирует комплемент и обладают собственной цитотоксической активностью к тиреоцитам, обусловленной активацией макрофагов и моноцитов через Fc-рецепторы» (Кулезмин С.В., 2017).

Изучением вопроса особенностей изменений показателей иммунного статуса у больных ХАИТ занимались многие исследователи. Ряд исследований показывает, что снижается субпопуляция Т-лимфоцитов (CD3+, CD4+, CD8+) и уве-

личивается ИРИ (Кравец Е. Б., 2010; Шеремет М. И., 2018), другие же наоборот увеличение количества лимфоцитов, повышение CD3+, CD4+, CD8+, CD16+ (Борисова Т. А., 2010), снижения уровня CD4 19+ (Борисова Т. А., 2010; Шагалова Н. Я., 2017). «Имеются и такие исследования, которые показывают, что при эутиреозе средние показатели содержания иммунокомпетентных клеток не отличались от таковых у здоровых лиц, за исключением CD8+ и CD16+CD56+ Т-лимфоцитов» (Камаева И. А., 2019). Такие противоречивые сведения требуют дальнейших исследований и уточнений.

Диффузный токсический зоб – одна из самых распространенных эндокринных патологий. ДТЗ встречается во всех возрастных группах, но чаще «преобладают лица молодого и трудоспособного возраста, что определяет актуальность изучения данного заболевания и его осложнений. В патогенезе ДТЗ ключевым звеном является выработка антител, стимулирующих щитовидную железу, связывающихся с рецептором тиреотропного гормона и активирующим его. Этот процесс в основном запускается благодаря системе цитокинов. Установлена прямая корреляция со степенью активности АЗЩЖ и содержанием в сыворотке крови большого провоспалительных (ИЛ-1а, ИЛ-8, ИЛ-12, ИЛ-18, ИНФ- $\gamma$  и др.) и противовоспалительных (ИЛ-4, ИЛ-10) цитокинов, а также уровнем а-ТТГ» [42].

При ДТЗ наблюдается диффузное увеличение железы за счет гиперплазии и гипертрофии всех структурных элементов. При этом фолликулы щитовидной железы увеличены в размерах, их эпителий утолщен.

«В-лимфоциты, инфильтрирующие щитовидную железу при ДТЗ, участвуют в синтезе аутоантител к антигенам щитовидной железы» (Кондратьева Л. В., 2017).

Согласно некоторым мета-анализам запрограммированная гибель лимфоцитов при БГ увеличивается в сравнении от АИТ, что может говорить о пролиферативной направленности клеток ЩЖ при БГ на фоне аутоиммунного воспаления, которое возникает при гиперпродукции АТ-рТТГ [22].

«Анализ иммунокомпетентных клеток при ДТЗ выявил увеличение абсолютного количества CD3+, CD4+, CD8+ лимфоцитов, абсолютного и относитель-

ного содержания CD16+, CD72+ и HLA-DR+ лимфоцитов» (Кузник Б. И., 2014; Савченко А. А., 2008).

В выводах научных работ есть указание на относительный дефицит CD3+, CD4+ лимфоцитов и повышение CD 95+ при ДТЗ (Кравец Е.Б., 2010). «Было показано снижение содержания CD4+, CD8+, CD16+ при параллельном росте количества CD19+» (Саприна Т.В., 2014).

Проведенные многочисленные исследования оставляют много неясностей в звеньях патогенеза ДТЗ и отличаются очень неоднозначными результатами.

### ***1.2.2. Особенности коморбидного течения метаболического синдрома и патологии щитовидной железы***

При коморбидном течении МС и заболеваний щитовидной железы изучались взаимосвязи морфофункционального состояния щитовидной железы и метаболического синдрома у мужчин. Установлено, что «у мужчин с МС выявлена высокая частота (70%) встречаемости структурно-функциональных нарушений щитовидной железы: диффузная и очаговая структурная неоднородность, и в отдельных случаях – умеренно выраженная нейтрофильная инфильтрация тиреоидной ткани» (Ануфриенко Е. В., 2003). Также при усугублении нарушения обмена веществ у мужчин наблюдается снижение уровня тиреотропного гормона, и он достигает «низконормальных» значений при развернутом варианте МС с осложнениями со стороны сердечно-сосудистой системы (Шаронова Л. А., 2017; Ануфриенко Е. В., 2003).

При изучении МС у мужчин обнаруживалась повышенная частота встречаемости йоддефицитных состояний, особенно при выраженных метаболических нарушениях. Впервые была показана зависимость выраженности нарушений липидного обмена крови у мужчин с метаболическим синдромом от функционального состояния ЩЖ: «при эутиреозе преобладает гипертриглицеридемия, а при гипотиреозе – повышенный уровень общего холестерина со значительным снижением альфа-холестерина в сыворотке крови» (Ануфриенко Е. В., 2003).

При исследовании углеводного обмена у мужчин с МС при эутиреозе по мере накопления метаболических нарушений усиливается ИР. Максимально низкие значения индекса НОМА выявляются у лиц с нарушенной толерантностью к глюкозе [98].

Также исследовался иммунный статус у пациентов с МС и патологией щитовидной железы [11]. Исследование состояния иммунной системы (иммуноглобулины, CD3, CD4, CD8, CD16, CD72) при МС проводили у 24 пациентов. Контрольными группами служили 5 больных СД типа 2 без МС и хронических инфекций в анамнезе, 16 больных с хроническими инфекциями и здоровые доноры. При проведении УЗИ ЩЖ у 54% пациентов выявился АИТ с узловым зобом и узловой зоб без АИТ, 29,2% имели коморбидное течение патологии ЩЖ с хроническими инфекционными заболеваниями, а у 58,3% были обнаружены только хронические инфекционные заболевания в сочетании с МС. «У больных с МС без сопутствующих хронических инфекций и (или) патологии ЩЖ отмечали изменения в иммунном статусе: уменьшение уровня Т-лимфоцитов и интенсификацию функции В-лимфоцитов, дисиммуноглобулинемию с достоверным повышением уровней IgA и IgG. Возможно происходила стимуляция гуморального иммунитета является первым этапом нарушений иммунной системы у больных МС. При сочетании МС с патологией ЩЖ и (или) хроническими инфекционными заболеваниями отмечали относительную недостаточность Т-хелперов, Т-супрессоров, НК-клеток» (Мкртумян А. А. и др., 2000).

В Узбекистане было проведено ретроспективное исследование по выявлению коморбидных патологий у пациентов с СД 2 типа в зависимости от гендерных особенностей. Было установлено, что большую распространенность приобрела сердечно-сосудистая патология, в частности, АГ у мужчин встречалась в 51,8% случаев, тогда как у женщин процент распространенности был выше – 82,2%, стенокардия обнаруживалась у мужчин несколько чаще – в 25,9%, у лиц женского пола – в 19,2%. Встречаемость постинфарктного кардиосклероза у мужчин значительно превышала количество случаев у женщин: 25,9% у мужчин, 8,2% у жен-

щин. Также в меньшем процентном соотношении обнаруживались патологии со стороны дыхательной, желудочно-кишечной и мочеполовой систем [40].

Исследование, проведенное в Кировской государственной медицинской академии, выявило, что у пациентов с СД 2 типа большое влияние на развитие осложнений оказывает сопутствующее состояние гипотиреоза. Рассматривалось влияние гипотиреоза на углеводный обмен и течение СД 2 типа [10]. Было показано, что при сочетании СД 2 типа с гипотиреозом чаще развивается и тяжелее протекает диабетическая нефропатия, чаще встречаются сердечно-сосудистые катастрофы (инфаркт, инсульт).

В результате исследования было выявлено, что коморбидное течение СД 2 типа с заболеваниями сердечно-сосудистой системы, почек характеризуется высокой распространенностью макро- и микрососудистых осложнений. Таким образом, сочетанный вариант течения патологий ухудшает прогноз при СД 2-го типа и увеличивает полипрагмазию. Исходя из этого, необходимо в лечении пациентов с сочетанным течением заболеваний учитывать лекарственные взаимодействия и более тщательно изучать фармакокинетику применяемых лекарственных средств. Такой комплексный подход с учетом всей коморбидности предполагает персонализированность терапии.

По данным зарубежных исследований, а, именно, Роттердамского исследования, которое проходило с 1997 и по 2008 гг., где «изучалась взаимосвязь функционального состояния щитовидной железы и углеводного обмена, у участников исследования с преддиабетом риск развития СД 2 типа в 1,13 раз выше для каждого удвоенного значения ТТГ (95%, [ДИ] 1,03–1,24)» [56]. Верхняя и нижняя тертиль свТ4, ОР развития диабета у лиц с преддиабетом составили 0,63 (95%, [ДИ] 0,48–0,82).

«В рамках нормальных значений, риск возникновения диабета возрастает в 1,16 раз для более высокого уровня ТТГ. При нормальных уровнях ТТГ эта зависимость выражена немного меньше ([ОР] 1,06; 95% [ДИ], 1,00–1,13).

В наиболее регулируемой модели более высокий уровень свТ4 ассоциирован с меньшим риском возникновения диабета ([ОР] 0,96; 95% [ДИ], 0,93–0,99), в

том числе в рамках нормальных значений свТ4 ([ОР] 0,94; 95% [ДИ], 0,90–0,98)» [56].

В данном исследовании выявлено, что сниженное функциональное состояние щитовидной железы (гипотиреоз) коррелирует с более высоким риском развития СД 2-го типа.

«Полученные данные осветили значимость взаимосвязи риска развития диабета и предиабета с различными вариантами функционирования щитовидной железы в рамках нормальных значений» [56].

По литературным данным есть свидетельства того, что существует очевидная связь между развитием субклинического гипотиреоза у лиц с МС. Это было доказано в исследовании, которое проводилось одномоментно в Индии. В нем принимали участие 420 пациентов с МС (по критериям NCEP – АТР III) и 406 лиц контрольной группы, без признаков МС; по возрасту и полу группы между собой не различались. В результате оказалось, что распространенность субклинического гипотиреоза у пациентов с МС выше, чем в группе контроля (22% vs. 6%) [81]. Аналогичные выводы были получены в исследовании, проведенном в Турции: у 16,4% из 220 пациентов с МС был выявлен субклинический гипотиреоз, тогда как из 190 лиц группы контроля лишь у 5,8% [81].

В исследовании (Cheng et al, 2015] установлено, что СД 2 типа в 1,93 раза увеличивает риск развития субклинического гипотиреоза. Субклинический гипотиреоз ассоциирован с риском развития поздних осложнений СД: диабетической нефропатии с ОР – 1,74 (95% CI: 1,34, 2,28), диабетической ретинопатии – 1,42 (95% CI: 1,21, 1,67), заболевания периферических артерий – 1,85 (95% CI: 1,35, 2,54), диабетической полинейропатии – 1,87 (95% CI: 1,06, 3,28). Также, субклинический гипотиреоз является независимым фактором риска развития диабетической нефропатии.

Несколько научных работ анализировали влияние субклинического тиреотоксикоза на чувствительность к инсулину. «Результаты исследований показали, что как при эндогенном, так и ятрогенном субклиническом тиреотоксикозе определялась инсулинорезистентность различной степени выраженности. Более того,

у пациентов с эндогенным субклиническим тиреотоксикозом инсулинорезистентность оказалась более выраженной, чем в группе ятрогенного тиреотоксикоза, что объясняется продолжительностью тиреотоксикоза и более высоким уровнем Т3 по сравнению с терапией L-T4» [53; 48].

По данным многих научных статей выявлено, что «инсулин и ИФР-1 могут стимулировать канцерогенез, что частично объясняет причину, почему сахарный диабет признан независимым фактором риска онкологических заболеваний. Недавно выявлена склонность пациентов с инсулинорезистентностью к развитию узловых образований в ЩЖ» [73].

В нескольких работах «оценивался индекс НОМА при субклиническом гипотиреозе; ИР была выявлена» [56] «в некоторых, но не во всех исследованиях. Тем не менее, в исследованиях, в которых ИР при субклиническом гипотиреозе выявлена не было, авторы обнаружили ГИ, как первый признак нарушения метаболизма глюкозы» [55, 92].

«Обнаружено увеличение индекса НОМА и снижение индекса Матсуда у пациентов с субклиническим гипотиреозом, предположив, что инсулинорезистентность определяется как натощак, так и после приема глюкозы» (Maratou et al.).

При планировании нашей научной работы в качестве научной гипотезы было выдвинуто предположение, что пациенты с коморбидным течением МС и патологии щитовидной железы имеют наиболее высокий риск развития ССЗ и сердечно-сосудистых «катастроф». Основой этой гипотезы послужили следующие концепции:

Установлено, что у больных гипотиреозом происходит неблагоприятный сдвиг липидной формулы, также чаще встречаются избыточная масса тела, ожирение и повышение АД.

Анализ полученных данных показал, что у больных с аутоиммунным тиреоидитом по сравнению со здоровыми донорами, регистрировались выраженные изменения как клеточного, так и гуморального звеньев иммунитета. Однако однозначной точки зрения на иммунные механизмы поражений ССС на фоне сочетанного течения МС и патологии щитовидной железы на настоящее время нет.

С другой стороны, генетические исследования, которые проводились у больных аутоиммунным тиреоидитом выявили ассоциацию полиморфного маркера A49G гена цитотоксического Т-лимфоцит-связанного иммуноглобулина 4 (CTLA4) с болезнью Грейвса и аутоиммунным тиреоидитом с исходом в гипотиреоз. Установлено сильное неравновесие по сцеплению между ОНП E10SNP24 и E10SNP158 и слабое – между E12SNP и E10SNP24 и E10SNP158. Комбинация С-аллеля в экзоне 33 с тремя ОНП в кластере экзонов 10–12 (A–G–C) была связана с АИТ (отношение шансов 3,06). Сделан вывод об этиологической роли отдельных ОНП гена тироглобулина с АИТ.

Все проведенные научные работы, посвященные генетическому исследованию патологии щитовидной железы и метаболического синдрома, касаются изолированно изучения либо генетических нарушений при аутоиммунных заболеваниях щитовидной железы, либо дефектов в генах при метаболическом синдроме. Исследований, изучающих сочетанные генетические нарушения при коморбидном течении этих патологий, нет.

Таким образом, мы предполагали, что, выявление пациентов с коморбидным течением патологией ЩЖ и МС, и своевременное использование персонализированной терапии для предотвращения развития и прогрессирования у них МС, а также сердечно-сосудистых осложнений.

## Глава 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

### 2.1. Материалы исследования

Нами было проведено когортное поперечное сравнительное исследование пациентов с сочетанным течением МС и патологии щитовидной железы, с МС без диагностированных у них заболеваний щитовидной железы, и больных, имеющих патологию щитовидной железы без МС.

Были проанализированы 200 амбулаторных историй болезней эндокринологических и кардиологических больных, проходивших лечение на базе Объединенной Университетской клиники №1 и состоящих на диспансерном учете в городских поликлиниках №18 и №20 г.Алматы. Карты отбирались методом адаптивной рандомизации и использовалась база данных КазНМУ им. С.Д. Асфендиярова.

Амбулаторные карты пациентов, находящихся на диспансерном учете у эндокринолога, терапевта были проанализированы на предмет наличия у них компонентов МС. Информация о наличии в МС, была получена на основании медицинской документации (запись врача терапевта, эндокринолога в амбулаторной карте), результатов лабораторных анализов. Компоненты МС включали в себя: АГ, ожирение, дислипидемию, СД 2 типа, другие нарушения углеводного обмена.

Также были отобраны амбулаторные карты пациентов, находящихся на диспансерном учете у эндокринолога, терапевта, имеющие основные компоненты МС и заболевания ЩЖ. Подтвержденный диагноз – заболевания ЩЖ был установлен на основании данных анамнеза, уровней гормонов ЩЖ, данных УЗИ ЩЖ и наличия повышенных АТ к ЩЖ (антитела к тиреопероксидазе и антитела к тиреоглобулину).

Следующую группу составляли пациенты, находящиеся на диспансерном учете у эндокринолога, терапевта, у которых нет в анамнезе упоминания о ССЗ, в биохимическом анализе крови не было нарушения липидного профиля и гипергликемии. Но у этих больных имелась патология щитовидной железы, подтвер-

жденная УЗИ исследованием и/или результатами гормонального исследования (ТТГ, свТ3, свТ4, а-ТПО и т.д.).

В результате отбора пациентов в период с 2014 по 2015 гг. в исследование вошли 90 больных. Пациенты были отобраны в соответствии с критериями включения и исключения.

Критерии включения:

1) пол мужской и женский;

2) возраст от 18 лет и старше;

3) диагностированные заболевания ЩЖ для соответствующей группы.

Аутоиммунная патология ЩЖ (АИТ, ДТЗ) в соответствии с рекомендациями РАЭ (2003 г.) при наличии «больших» диагностических признаков для АИТ, таких как первичный гипотиреоз (манифестный или стойкий субклинический), наличие антител к ткани щитовидной железы и ультразвуковые признаки аутоиммунной патологии. При наличии диагностических критериев РАЭ (2014 г.) для ДТЗ: характерная клиническая картина, изменение лабораторных показателей. Специфическим маркером ДТЗ являются антитела к рТТГ;

4) диагностированный метаболический синдром для соответствующей группы, согласно критериям, IDF 2009;

5) наличие в карте клинических, инструментальных и лабораторных данных, на основании которых можно исключить заболевания ЩЖ и МС;

6) подписанное информированное согласие.

Критерии исключения:

1) острые и хронические инфекционно-воспалительные, аллергические, онкологические заболевания;

2) гепатит алкогольной и вирусной этиологии;

3) вторичное (симптоматическое) ожирение;

4) хроническая сердечная недостаточность по NYHA IV ст.;

5) наличие в анамнезе инфаркта миокарда и/или инсульта;

6) тяжелые нарушения функции почек и печени;

- 7) форма артериальной гипертензии резистентная к антигипертензивной терапии;
- 8) психические заболевания;
- 9) наркотическая зависимость;
- 10) тяжелые неврологические заболевания;
- 11) системные заболевания крови;
- 12) лихорадочные состояния.

После подписания информированного согласия, пациенты последовательно включались в исследование.

Пациенты группы когортного поперечного исследования были разделены на 3 три группы по 30 человек в каждой: коморбидное течение МС и патологии ЩЖ, только с МС, изолированное поражение ЩЖ.

В зависимости от функционального состояния ЩЖ пациенты группы коморбидного течения были разделены на подгруппы исследования: с коморбидностью и компенсированным гипотиреозом, субклиническим гипотиреозом, без дисфункции ЩЖ. С целью изучения роли МС как провоспалительного состояния был проведен субпопуляционный анализ у пациентов в зависимости от наличия или отсутствия АЗЩЖ: коморбидное течение МС с АЗЩЖ и без АЗЩЖ. В подгруппе пациентов только с патологией ЩЖ анализировали категории пациентов только с АЗЩЖ и заболеваниями ЩЖ неаутоиммунной природы. Дизайн исследования представлен на Рисунке 9.

## **2.2. Методы исследования**

Лабораторные исследования, состоящих на диспансерном учете в поликлиниках №18 и №20, проводились на базе Объединенной Университетской клиники №1 КазНМУ им.С.Д. Асфендиярова. Генетическое исследование выполнялось на базе молекулярно-генетической лаборатории КазНМУ им С. Д. Асфендиярова.

Данные антропометрии пациентов: значения массы тела, роста, окружности талии (ОТ), окружности бёдер (ОБ), ИМТ.



**Рисунок 9** – Дизайн исследования

ИМТ оценивался на классификации, разработанной Национальным институтом здоровья (National Health Institute – НИИ) США (Таблица 7).

**Таблица 7** – Классификация индекса массы тела (ИМТ), одобренная ВОЗ

Показатель	Значение ИМТ ( $кг/м^2$ )
Дефицит массы тела	Меньше 18,5
Нормальная масса тела	18,5–24,9
Избыточная масса тела	25,0–29,9
Ожирение 1-й степени	30,0–34,9
Ожирение 2-й степени	35,0–39,9
Ожирение 3-й степени	Больше 40

Диагноз метаболического синдрома устанавливался на основании критериев, разработанных международной федерацией диабета 2009 года, согласно которым наличие абдоминального ожирения не является обязательным критерием для постановки диагноза МС. Диагноз может быть установлен при обнаружении сочетания любых трех из пяти признаков, указанных в Таблице 8.

**Таблица 8 – Критерии МС**

Критерии МС по IDF, 2009 г.
ОТ у мужчин $\geq 94$ см; ОТ у женщин $\geq 80$ см
ТГ $> 1,7$ ммоль/л*
ЛПВП у муж. $< 1,0$ ммоль/л*; ЛПВП у жен. $< 1,3$ ммоль/л*
ЛПНП $> 3,0$ ммоль/л*
АД $\geq 130$ мм рт. ст.; и $\geq 85$ мм рт.ст.*
Глюкоза натощак $\geq 5,6$ ммоль/л, больше или равно (ранее диагностированный СД)
<i>Примечание.</i> *или специфическое лечение этой патологии (дислипидемии, АГ, нарушения углеводного обмена).

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, холестерин ЛПНП  $< 3,5$  ммоль/л, холестерин ЛПВП  $> 1,03$  ммоль/л, глюкоза – 3,9–6,1 ммоль/л, СРБ – 0–1 мг/л.

Индекс инсулинорезистентности (индекс НОМА-IR) рассчитывался с учетом концентрации иммунореактивного инсулина и глюкозы. Основу расчета составляет следующий метод: практически здоровый человек с нормальной массой тела в возрасте до 35 лет имеет значение инсулинорезистентность, равное 1, а функция  $\beta$ -клеток – 100%, следовательно, чем выше НОМА-IR, тем ниже чувствительность к инсулину. Значение НОМА-IR менее 2,77 считается нормальным. Индекс инсулинорезистентности рассчитывался по формуле:

$$\text{НОМА-IR} = (\text{гликемия натощак}) * (\text{ИРИ}) / 22.5).$$

Коэффициент атерогенности рассчитывался по А.Н.Климову (норма 0–3,5 ммоль/л):

$$\text{КА} = (\text{ОХС} - \text{ХС} - \text{ЛПВП}) / \text{ХС} - \text{ЛПВП}.$$

Референсные значения гормонов щитовидной железы:

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%, CD16+ – 0–6%, CD4+/CD8+ – 1,5–2,6;
- фактор некроза опухолей (ФНО) – 0-8,21 пг\мл.

УЗИ ЩЖ проводилось на аппарате экспертного класса Hitachi. УЗИ ЩЖ проводилось в соответствии с общепринятыми стандартами, и 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. Генетические исследования полиморфизмов генов были проведены в молекулярно-генетической лаборатории КазНМУ им.С.Д.Асфендиярова, города Алматы на лицах казахской национальности.

Исследовали полиморфизмы 4 генов, таких как: *PPARG3* (rs10865710), *ABCA1* (rs1800977), *GNB3* (rs5443), *ADRB2*(Arg16Gly) (rs1042713), *ADRB2*(Gln27Glu), *ADRB2*(T(-47) C) (rs1042711).

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. Определение концентрации ДНК в образцах производили на приборе «NanoDrop» (Thermo Scientific, США). Для контроля продукты амплификации визуализировались электрофорезом в агарозном геле.

Для детекции полиморфизмов генов *PPARG3* (rs10865710), *ADRB2* (rs1042713), *ADRB2* (rs1042711), *GNB3* (rs5443) использовали флуоресцентно-меченные олигонуклеотиды по технологии TaqMan. В качестве матрицы использовалось 5-10 нг геномной ДНК. Стандартные олигонуклеотиды и олигонуклео-

тиды, несущие 6-карбоксихлорофлуоресцеин (FAM), карбокси-х-родамин (ROX) были синтезированы в Национальном центре биотехнологий (Астана). Выявление аллельных вариантов исследуемого гена с использованием ПЦР в режиме «реального времени» проводили с использованием термоциклера Rotor Gene (Qiagen, Германия) в 25 мкл реакционной смеси.

Детекцию полиморфизма rs10865710 гена *PPARG3* проводили при следующих условиях: начальная денатурация 3 мин при 95°C, далее 45 циклов: 10 с при 94°C, 40 с при 60°C с регистрацией уровня флуоресценции FAM и HEX.

Детекцию полиморфизма rs1042713 гена *ADRB2* проводили при следующих условиях: начальная денатурация 3 мин при 95°C, далее 45 циклов: 10 с при 94°C, 40 с при 60°C с регистрацией уровня флуоресценции HEX и ROX.

Детекцию полиморфизма rs1042711 гена *ADRB2* проводили при следующих условиях: начальная денатурация 3 мин при 95°C, далее 45 циклов: 10 с при 94°C, 40 с при 60°C с регистрацией уровня флуоресценции HEX и ROX.

Детекцию полиморфизма rs5443 гена *GNB3* проводили при следующих условиях: начальная денатурация 3 мин при 95°C, далее 45 циклов: 10 с при 94°C, 40 с при 60°C с регистрацией уровня флуоресценции HEX и FAM. Использованные реагенты были предоставлены Национальным центром биотехнологий (г. Астана).

### **2.3. Методы статистической обработки**

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  $\pm$  стандартная ошибка ( $M \pm m$ ). Статистически значимая взаимосвязь исследуемых показателей показана методом однофакторного дисперсионного анализа. Для определения взаимосвязи между показателями проводился линейный корреляционный анализ с определением коэффициента корреляции Пирсона. Для определения различий частот значений качественных показателей между группами и под-

группами, распределения аллелей и генотипов изученных локусов в группах и оценки статистической значимости этих различий применяли критерий  $\chi^2$ , при небольшом объеме наблюдений рассчитывался точный критерий Фишера с использованием таблиц сопряженности 2x2. Критический уровень значимости, при проверке нулевой гипотезы, принимался  $< 0,05$ . 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 предохраняющем действии (защитный фактор) генетического маркера (аллеля или генотипа) к развитию патологии. Установление соответствия выборок равновесию Харди Вайнберга проводили с использованием критерия  $\chi^2$ .

### Глава 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

#### 3.1. Сравнительный анализ антропометрических данных исследуемых групп

Сравнительный анализ антропометрических данных исследуемых групп включал анализ массы тела, роста, веса, ИМТ пациентов. Также были проанализированы имеющиеся заболевания в исследуемых группах (Таблица 9).

**Таблица 9** – Характеристика групп исследования

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)	
	Муж.	Жен.	Муж.	Жен.	Муж.	Жен.
Средний возраст, лет	56,9±1,4		50,7±1,7		41,6±2,7*	
Пол	Муж.	Жен.	Муж.	Жен.	Муж.	Жен.
	26,7% (абс. 8)	73,3% (абс. 22)	33,3% (абс. 10)	66,7% (абс. 20)	20% (абс. 6)	80% (абс. 24)
Средний рост, см	Муж.	Жен.	Муж.	Жен.	Муж.	Жен.
	176,5±0,8	164,5±1,05	173,3±1,8	164,4±0,8	173,7±3,1	167,3±1,1
Средняя масса, кг	Муж.	Жен.	Муж.	Жен.	Муж.	Жен.
	104,8±2,1	93,3±1,5	99,7±3,3	93,8±1,7	68±4,1*	60,1±1,4*
Средняя ОБ, см	Муж.	Жен.	Муж.	Жен.	Муж.	Жен.
	99,6±2,99	92,3±1,7	98,7±1,8	97,8±1,3	63,7±1,5*	65,96±1,1*
Средняя ОТ, см	Муж.	Жен.	Муж.	Жен.	Муж.	Жен.
	104±1,8	93,4±1,8	97,7±3,5	93,6±2,1	66,8±1,4*	69,2±1,2*
ИМТ, кг\м <sup>2</sup>	Муж.	Жен.	Муж.	Жен.	Муж.	Жен.
	33,6±0,7	34,5±0,7	33,1±1,04	34,7±0,5	22,4±0,6*	21,4±0,3*
<p><i>Примечание.</i> p – статистически значимое отличие группы пациентов только с патологией ЩЖ от групп с коморбидным течением МС и патологии ЩЖ, только с МС по показателям:  – средний возраст, лет – с коморбидным течением МС и патологии ЩЖ p = 0,00; с группой только с МС p = 0,006;  – средняя масса, кг – с коморбидным течением МС и патологии ЩЖ p = 0,00; с группой только с МС p = 0,00 (как у мужчин, так и у женщин);  – средняя ОБ, см – с коморбидным течением МС и патологии ЩЖ p = 0,00; с группой только с МС p = 0,00(как у мужчин, так и у женщин);  – средняя ОТ, см – с коморбидным течением МС и патологии ЩЖ p = 0,00; с группой только с МС p = 0,00 (как у мужчин, так и у женщин);  – ИМТ, кг\м<sup>2</sup> – коморбидным течением МС и патологии ЩЖ p = 0,00, с группой только с МС p = 0,00 (как у мужчин, так и у женщин)</p>						

Пациенты всех трех групп исследования были сопоставимы между собой по росту (средний рост мужчин группы МС и патологии ЩЖ – 176,5±0,8; группы только с МС – 173,3±1,8; группа только с патологией ЩЖ – 173,7±3,1; p > 0,05, средний рост женщин группы МС и патологии ЩЖ – 164,5±1,05; группы только с

МС –  $164,4 \pm 0,8$ ; группа только с патологией ЩЖ –  $167,3 \pm 1,1$ ;  $p > 0,05$ ). Также, больные из трех групп исследования имели примерно одинаковое гендерное распределение – отмечается преобладание лиц женского пола.

Не выявлено статистически значимых различий между группами с коморбидным течением МС и патологии ЩЖ, и только с МС в средних значениях таких показателей как:

– Средняя масса тела мужчин группы МС и патологии ЩЖ –  $104,8 \pm 2,1$ ; группы только с МС –  $99,7 \pm 3,3$ ;  $p > 0,05$ , средняя масса тела женщин группы МС и патологии ЩЖ –  $93,3 \pm 1,5$ ; группы только с МС –  $93,8 \pm 1,7$ ;  $p > 0,05$ .

– Средний объем бедер у мужчин группы МС и патологии ЩЖ –  $99,6 \pm 2,99$ ; группы только с МС –  $98,7 \pm 1,8$ ;  $p > 0,05$ , средний объем бедер у женщин группы МС и патологии ЩЖ –  $92,3 \pm 1,7$ ; группы только с МС –  $97,8 \pm 1,3$ ;  $p > 0,05$ .

– Средний объем талии у мужчин группы МС и патологии ЩЖ –  $104 \pm 1,8$ ; группы только с МС –  $97,7 \pm 3,5$ ;  $p > 0,05$ , средний объем талии у женщин группы МС и патологии ЩЖ –  $93,4 \pm 1,8$ ; группы только с МС –  $93,6 \pm 2,1$ ;  $p > 0,05$ .

– Среднее значение ИМТ у мужчин группы МС и патологии ЩЖ –  $33,6 \pm 0,7$ ; группы только с МС –  $33,1 \pm 1,04$ ;  $p > 0,05$ , среднее значение ИМТ у женщин группы МС и патологии ЩЖ –  $34,5 \pm 0,7$ ; группы только с МС –  $34,7 \pm 0,5$ ;  $p > 0,05$ .

Также, был проведен анализ частотного распределения степени ожирения во всех трех группах исследования. В Таблице 12 и на Рисунке 13 показан сравнительный анализ ИМТ в каждой из исследуемых групп. Показатели ИМТ в каждой из групп представлены в Таблице 10. Как видно из представленных данных в таблице, группы пациентов с коморбидностью и только с МС сопоставимы между собой по количеству больных, имеющих избыточную массу тела (по 3,3% (абс. – 1) пациентов в обеих группах). Статистически значимые различия наблюдаются по количеству пациентов, имеющих ожирение I ст. и ожирение II ст. между группами с коморбидностью и только с МС ( $p = 0,013$ ). Так в группе с коморбидностью 53,3% (абс. – 16) больных имели ожирение I ст. и ожирение II ст. – 43,3% (абс. – 13), в группе только с МС ожирение I ст. наблюдалось у 70% (абс. – 21) пациентов, а ожирение II ст. – 26,7% (абс. – 8).

Пациентов с ожирением III ст., также как пациентов с недостаточной массой тела или нормальной в группах с коморбидностью и только с МС не было.

**Таблица 10** – Частотное распределение ИМТ по группам исследования

Группы ИМТ	Классификация	Пациенты с коморбидным течением МС и патологии ЩЖ (n = 30)		Пациенты только с МС (n = 30)		Пациенты только с патологией ЩЖ (n = 30)		X <sup>2</sup>	p
		абс	%	абс	%	абс	%		
1	Недостаточная	–	–	–	–	–	–		
2	Нормальная	–	–	–	–	30	100		
3	Избыточная	1	3,3	1	3,3	–	–	1,9	0,394
4	Ожирение I ст.	16	53,3	21	70	–	–	6,198	0,013*
5	Ожирение II ст.	13	43,3	8	26,7	–	–		
6	Ожирение III ст.	–	–	–	–	–	–		

*Примечание.* \* – статистически значимы

#### Анализ спектра тиреоидной патологии в исследуемых группах

В группах исследования: больные с коморбидным течением МС и патологии ЩЖ, и только с патологией ЩЖ был проведен анализ встречаемости заболеваний ЩЖ (Таблица 11).

**Таблица 11** – Заболеваемость ЩЖ в группах с коморбидным течением МС и патологии ЩЖ, только с патологией ЩЖ

Патология ЩЖ	Группа пациентов с коморбидным течением МС и патологии ЩЖ (n = 30)	Группа пациентов только с патологией ЩЖ (n = 30)	P (1-2)
АИТ	43,3% (абс. – 13)	30% (абс. – 9)	0,6
Диффузный токсический зоб	3,3% (абс. – 1)	3,3% (абс. – 1)	0,6
Диффузный нетоксический зоб	36,6% (абс. – 11)	36,6% (абс. – 11)	0,6
Узловой коллоидный зоб	16,7% (абс. – 5)	26,7% (абс. – 9)	0,6

Как видно, из представленных данных в таблице в группе пациентов с коморбидным течением МС и патологии ЩЖ около 43,3% (абс. – 13) имели сочетанное течение АИТ и метаболического синдрома, 36,6% (абс. – 11) – диффузный

нетоксический зоб и метаболический синдром, 16,7% (абс. – 5) – узловой коллоидный пролиферирующий зоб и метаболический синдром, 3,3% (абс. – 1) – диффузно-токсический зоб и метаболический синдром. Все больные из группы с коморбидностью, имеющие дисфункцию ЩЖ, получали заместительную гормональную терапию левотироксином.

В группе пациентов с патологией щитовидной железы без метаболического синдрома наблюдался диффузный нетоксический и узловой коллоидный зоб в 66,8% (абс. –20), АИТ в 33% (абс. –10), ДТЗ в 3,3% (абс–1). В данной группе все пациенты, имеющие дисфункцию ЩЖ, получали заместительную гормональную терапию л-тироксина.

Также, был проведен анализ функционального состояния ЩЖ и значения антител (а-ТПО) в группах пациентов с коморбидным течением МС и патологии ЩЖ и только с патологией ЩЖ (Таблица 12).

**Таблица 12** – Функция ЩЖ в исследуемых группах

<i>Патология ЩЖ</i>	<i>Группа пациентов с коморбидным течением МС и патологией ЩЖ (n = 30)</i>	<i>Группа пациентов только с патологией ЩЖ (n = 30)</i>	<i>P (1-2)</i>
ТТГ, мМЕ\л	4,25±0,53	3,8±0,57	0,04
Св.Т4, нг\мл	7,31±0,29	7,00±0,29	0,85
Св.Т3, нг\мл	1,07±0,04	1,08±0,05	0,07
а-ТПО, мЕ\дл	101,71±18,07	84,01±12,53	0,002

Согласно приведенным данным, статистически достоверные отличия наблюдаются между группами с коморбидным течением МС и патологии ЩЖ и только с патологией ЩЖ по значению а-ТПО ( $p = 0,002$ ).

Была выявлена более высокая частота встречаемости АЗЩЖ у лиц с коморбидным течением патологии ЩЖ и МС, чем в группе только с патологией ЩЖ, однако различие не было статистически значимым ( $p > 0,05$ ). Но в тоже время, титр а-ТПО в группе с коморбидностью патологии ЩЖ и МС был выше, чем в группе только с патологией ЩЖ ( $p = 0,002$ ).

Также отдельно был проанализирован уровень ТТГ у пациентов с АЗЩЖ в группах с коморбидностью МС и патологии ЩЖ и только с патологией ЩЖ. Все

больные из группы с коморбидным течением МС и патологии ЩЖ, имеющие дисфункцию ЩЖ, получали терапию для достижения эутиреоидного статуса, причем у 46,2%, наблюдалась медикаментозная компенсация, а у 53,8% субклинический гипотиреоз (среднее значение ТТГ –  $8,9 \pm 1,6$ ).

У большинства пациентов с АИТ в группе только с патологией ЩЖ был диагностирован субклинический гипотиреоз – 77,8%; среднее значение ТТГ –  $7,6 \pm 1,6$ ), в остальных случаях – 22,2% наблюдалась медикаментозная компенсация, лишь у одного пациента установлен гипертиреоз – 9,1%.

В группе с коморбидным течением МС и патологии ЩЖ, группе только с МС была рассмотрена частота встречаемости основных компонентов МС (Таблица 13).

**Таблица 13** – Частота встречаемости основных компонентов МС в группах с коморбидным течением МС и патологии ЩЖ, только с МС

<i>Основные компоненты МС</i>	<i>Группа пациентов с коморбидным течением МС и патологии ЩЖ (n = 30)</i>	<i>Группа пациентов только с патологией ЩЖ (n = 30)</i>	<i>P (1-2)</i>
Ожирение	93,3%	96,7%	0,9
Дислипидемия	90%	96,7%	0,9
Артериальная гипертензия	100%	96,7	0,9
СД 2-го типа	10%	6,7%	0,04
Нарушение толерантности к глюкозе	–	3,3%	–
Нарушение гликемии натощак	–	3,3%	–

Исходя из представленных данных в таблице, в группе пациентов с МС при анализе углеводного обмена и оценки индекса НОМА – IR было выявлено, что у 6,7% есть СД 2 типа, нарушенная толерантность к глюкозе у 1%, нарушенная гликемия натощак у 1%. Однако, в группе пациентов с коморбидным течением МС и патологии ЩЖ выявлялись пациенты только с СД 2-го типа ( $p = 0,04$ ).

Встречаемость таких компонентов МС как: дислипидемия, артериальная гипертензия, ожирение равномерно распределены в группе с коморбидным течением МС и патологии ЩЖ, и в группе с МС ( $p = 0,9$ ).

## 3.2. Изучение уровня инсулина, индекса НОМА-IR, показателей липидного обмена, функционального состояния щитовидной железы у пациентов с тиреоидной патологией при коморбидном течении заболеваний щитовидной железы и метаболического синдрома

### 3.2.1. Параметры углеводного обмена в исследуемых группах

#### Сравнительный анализ индекса НОМА-IR, инсулина и глюкозы в исследуемых группах

Результаты проведенного сравнительного анализа трех групп исследования по значению индекса НОМА-IR, инсулина и глюкозы представлены в Таблице 14, Рисунках 10–12.

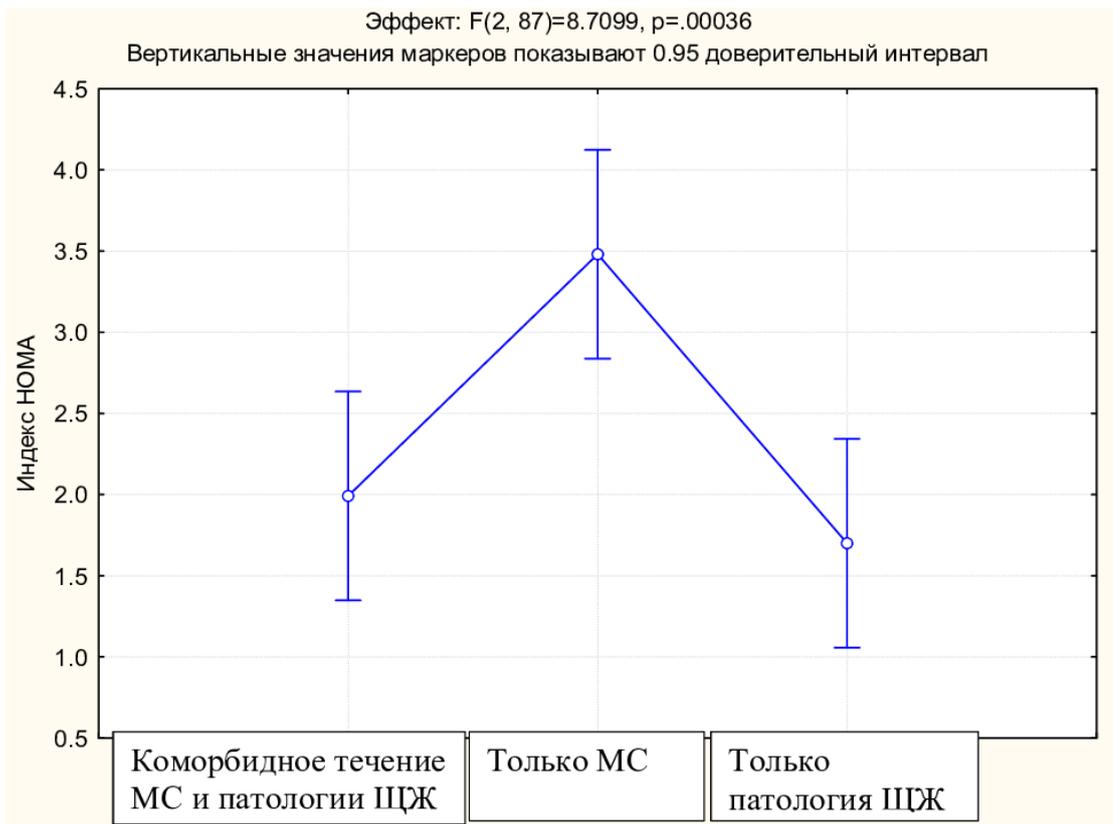
**Таблица 14** – Сравнительная характеристика значений индекса НОМА-IR, инсулина и глюкозы в исследуемых группах

Показатель	Группа МС и патологией ЩЖ (n = 30)	Группа только с МС (n = 30)	Группа только с патологией ЩЖ (n = 30)	P(1-2)	P(2-3)	P(1-3)
Индекс НОМА	1,99±0,22	3,48±0,49	1,7±0,15	p = 0,007	P = 0,000	P = 0,3
Инсулин, мкЕд/мл	8,95±0,98	13,27±1,51	7,72±0,65	P = 0,02	P = 0,000	P = 0,001
Глюкоза, ммоль\л	5,6±0,3	5,1±0,1	4,9±0,1	P = 0,12	P = 0,16	P = 0,03

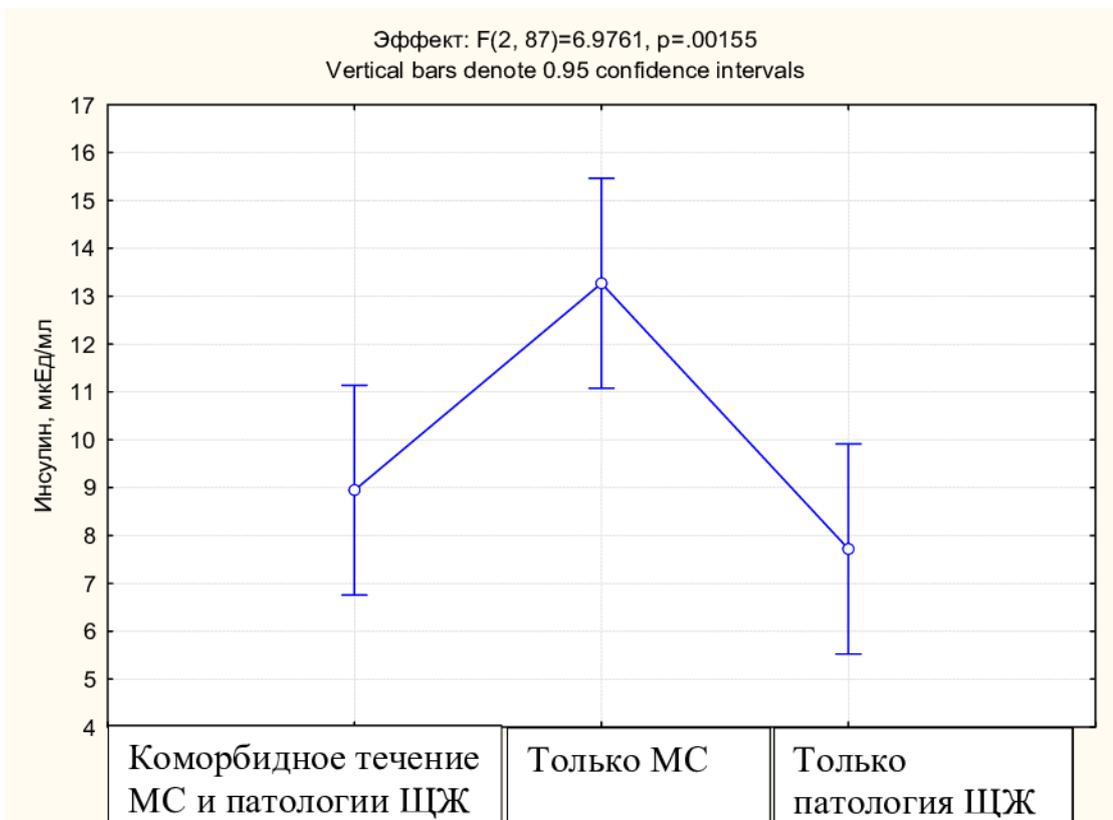
Как видно из таблицы статистически значимые различия обнаруживаются между группой с коморбидностью и только с МС, а также с группой пациентов только с патологией ЩЖ ( $p < 0,05$ ).

Таким образом, наиболее выраженные явления гиперинсулинемии и инсулинорезистентности имели пациенты только с МС.

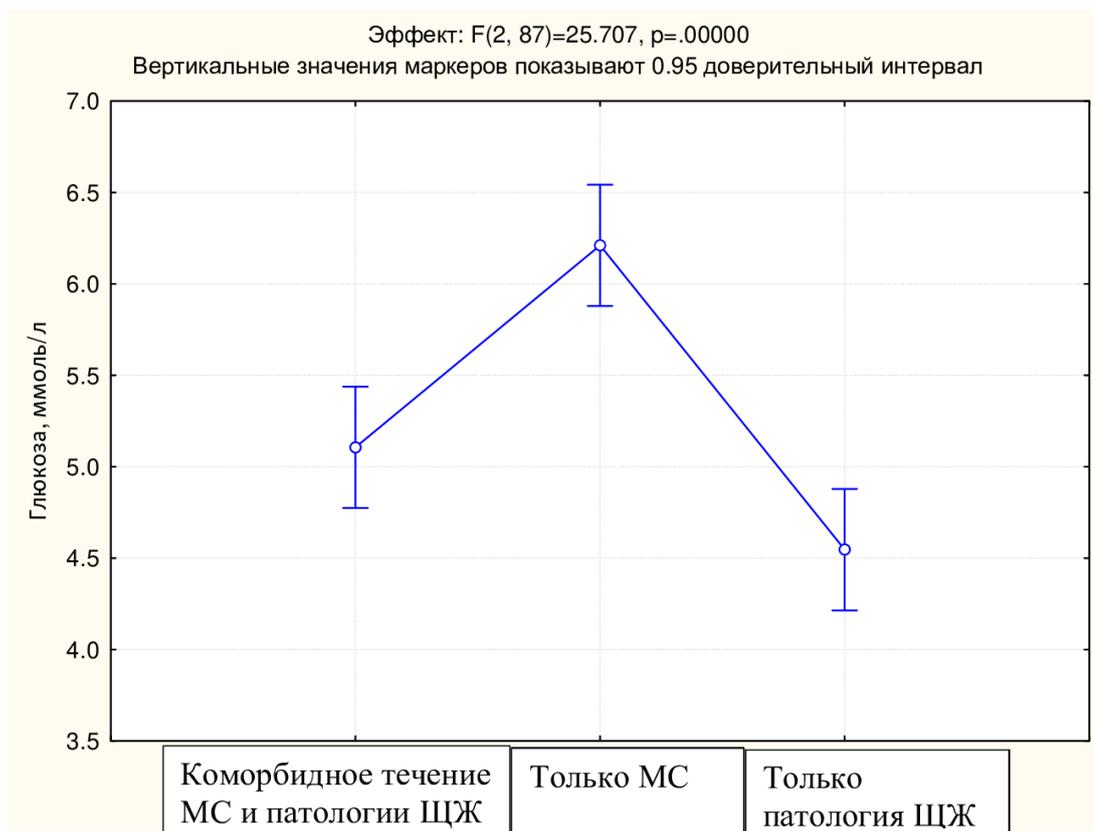
По значению глюкозы статистически значимо различаются группы с коморбидностью и только с патологией ЩЖ ( $p < 0,05$ ), но нет значимых различий с группой пациентов только с МС ( $p > 0,05$ ). Однако, наибольшее значение глюкозы наблюдается в группе с коморбидным течением МС и патологии ЩЖ. Также в рамках нормальных значений, нет достоверного отличия между группой больных только с МС и только с патологией ЩЖ ( $p > 0,05$ ).



**Рисунок 10** –График средних значений и 95%-х доверительных интервалов уровня Индекса НОМА – IR в разных группах



**Рисунок 11** – График средних значений и 95%-х доверительных интервалов уровня инсулина в разных группах



**Рисунок 12** – График средних значений и 95%-х доверительных интервалов уровня глюкозы в разных группах

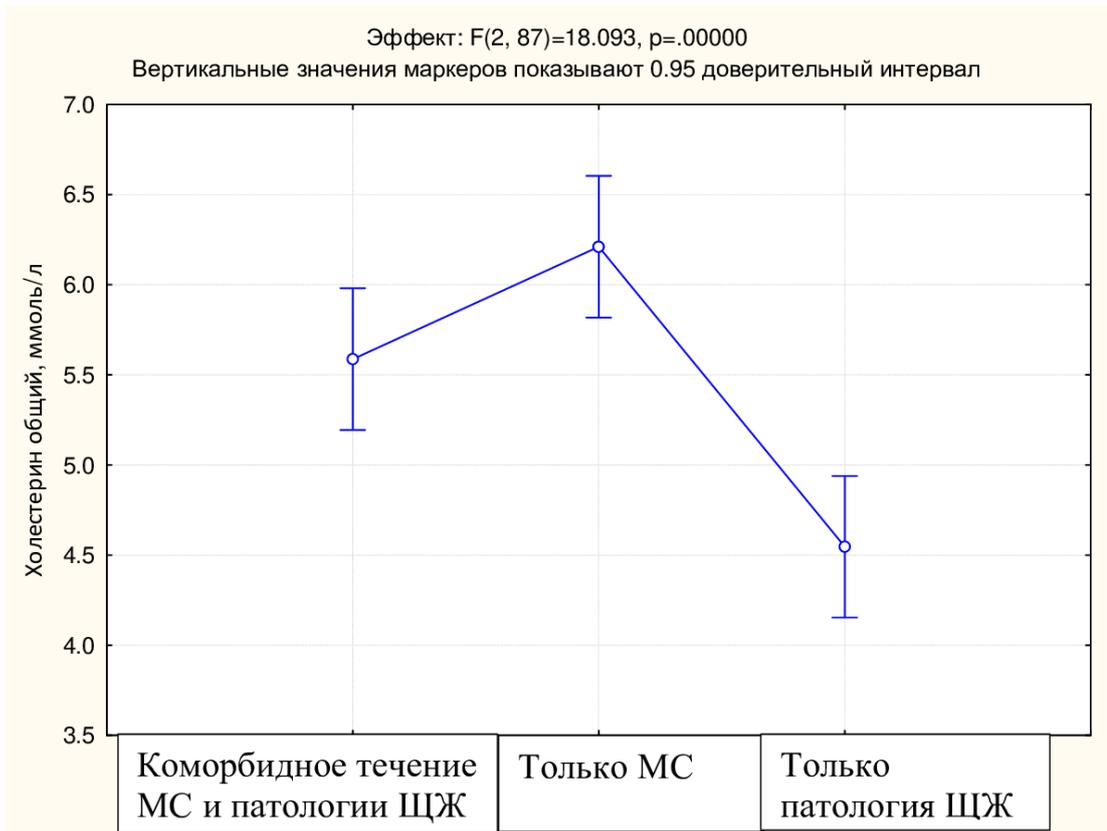
### 3.2.2. Параметры липидного обмена в исследуемых группах

#### Сравнительный анализ уровня холестерина, ЛПВП, ЛПНП, триглицеридов и коэффициента атерогенности в исследуемых группах

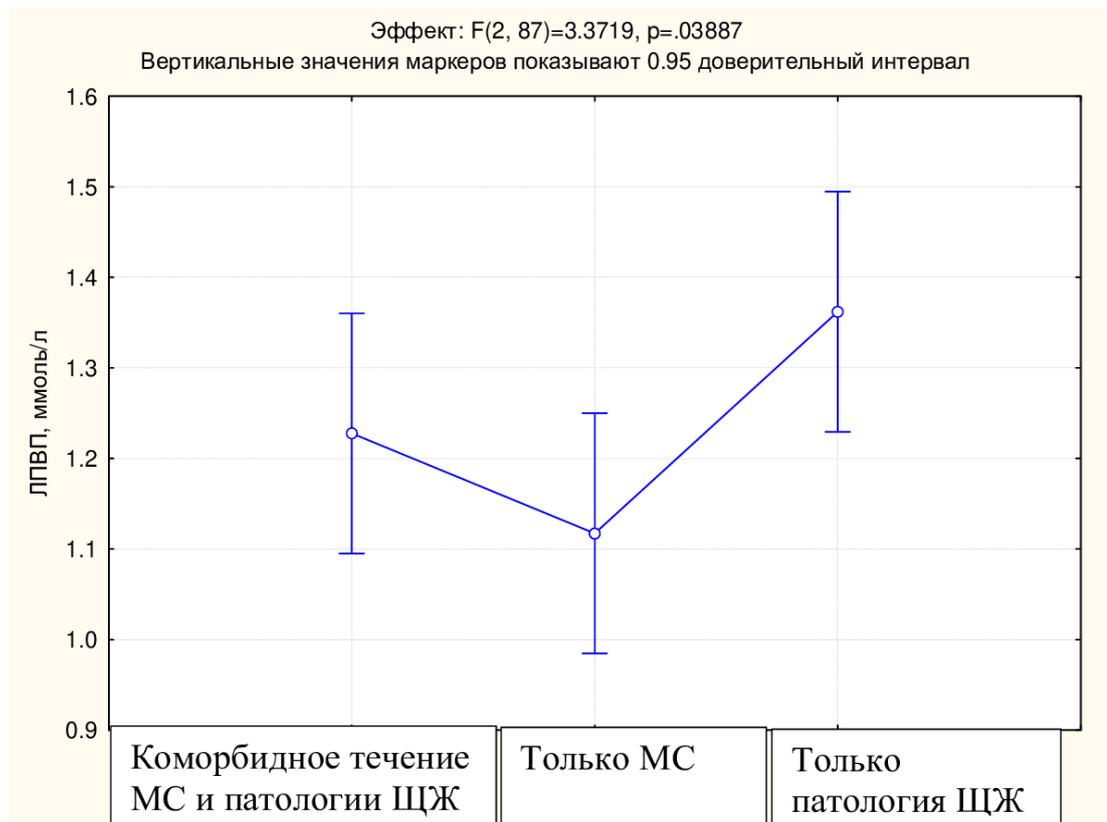
Результаты проведенного сравнительного анализа трех групп исследования по значению холестерина, ЛПВП, ЛПНП, триглицеридов и КА представлены в Таблице 15, Рисунках 13–17.

**Таблица 15** – Сравнительная характеристика значений холестерина, ЛПВП, ЛПНП, триглицеридов и КА в исследуемых группах

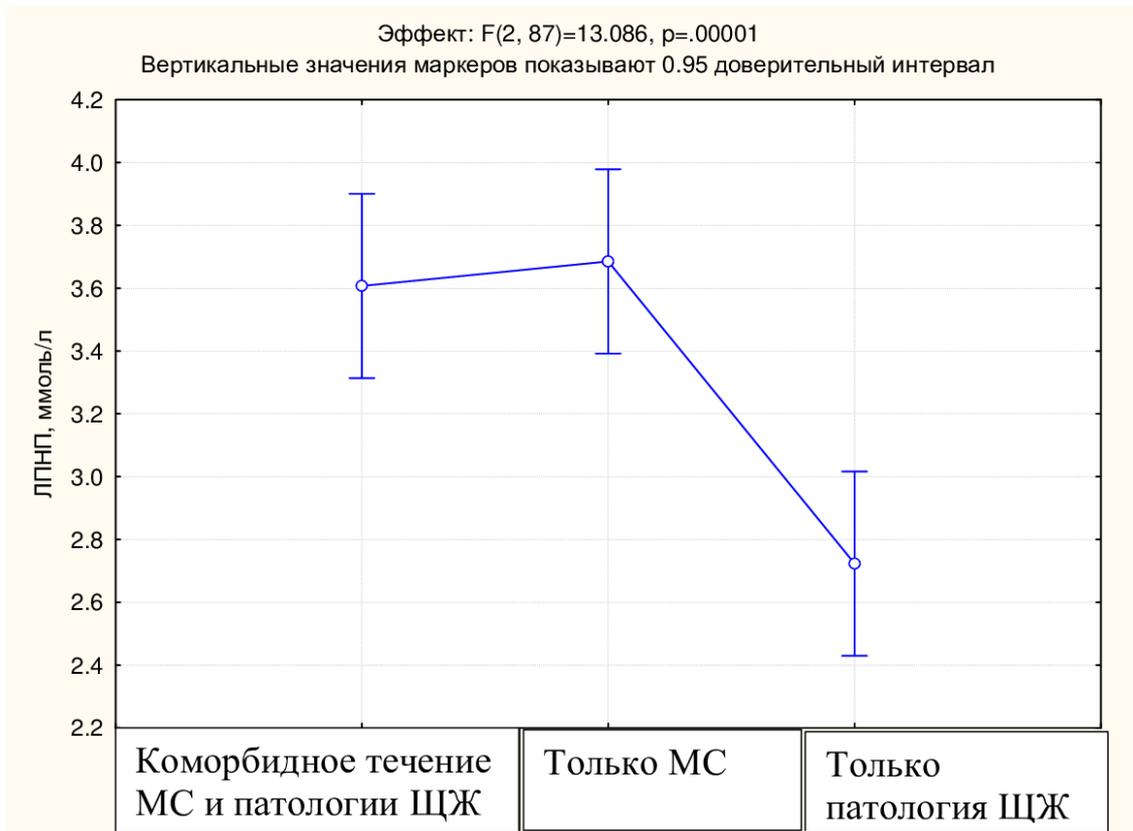
Показатель	Группа МС и патологией ЦЖ (n = 30)	Группа только с МС (n = 30)	Группа только с патологией ЦЖ (n = 30)	P(1-2)	P(2-3)	P(1-3)
Общий холестерин, ммоль\л	5,58±0,22	6,21±1,01	4,55±0,56	P = 0,07	P = 0,000	P = 0,001
ЛПВП, ммоль\л	1,23±0,07	1,12±0,07	1,36±0,06	p = 0,06	P = 0,03	P = 0,33
ЛПНП, ммоль\л	3,6±0,16	3,69±0,17	2,72±0,1	P = 0,93	P = 0,000	P = 0,000
Триглицериды, ммоль\л	1,77±0,2	2,06±0,28	0,98±0,08	P = 0,58	P = 0,000	P = 0,019



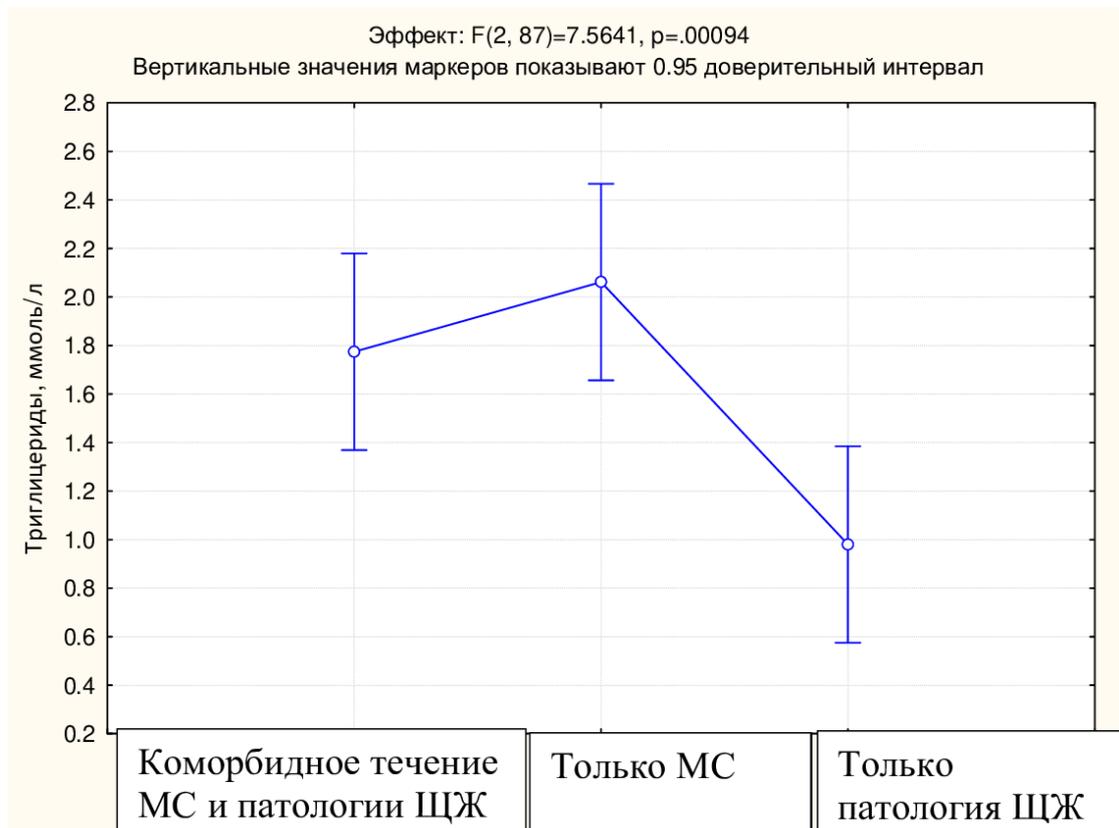
**Рисунок 13** – График средних значений и 95%-х доверительных интервалов уровня холестерина в разных группах



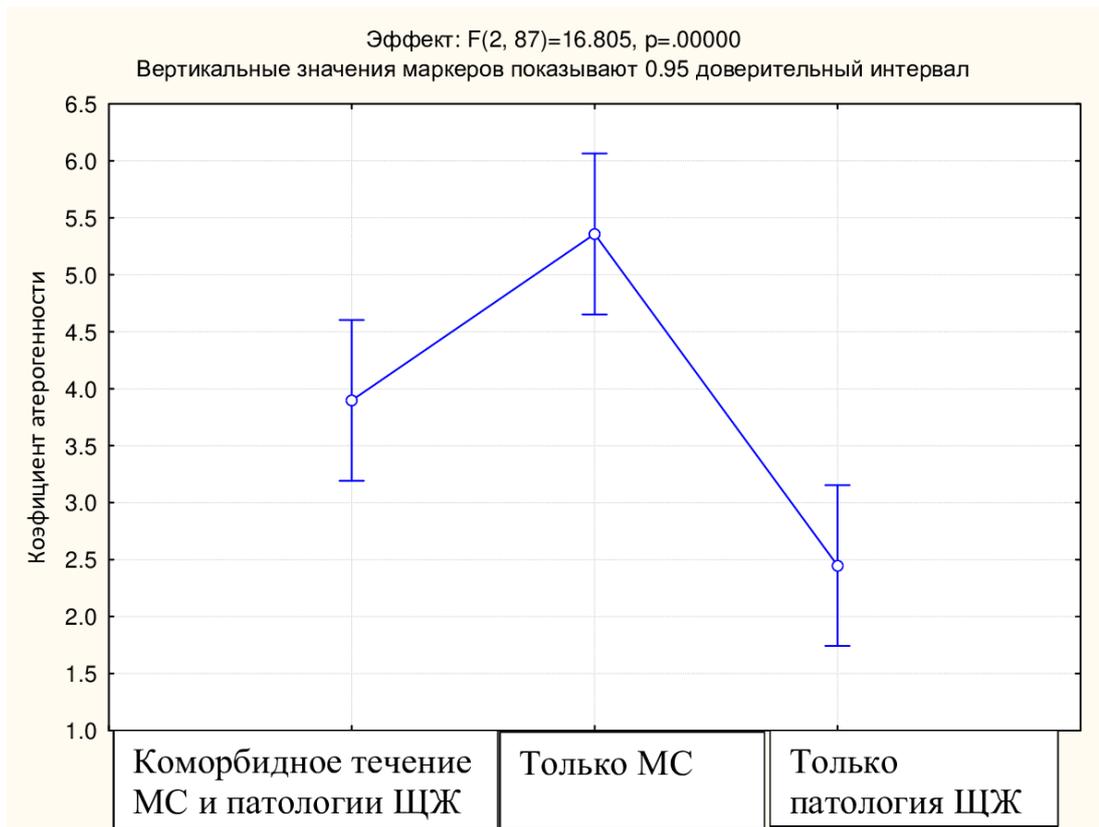
**Рисунок 14** – График средних значений и 95%-х доверительных интервалов уровня ЛПВП в разных группах



**Рисунок 15** – График средних значений и 95%-х доверительных интервалов уровня ЛПНП в разных группах



**Рисунок 16** – График средних значений и 95%-х доверительных интервалов уровня триглицеридов в разных группах



**Рисунок 17** – График средних значений и 95%-х доверительных интервалов коэффициента атерогенности в разных группах

Статистически значимые различия по значениям холестерина, ЛПНП, триглицеридов обнаруживаются между группами с коморбидным течением МС и патологии ЩЖ, только с МС и группой только с патологией ЩЖ ( $p < 0,05$ ). Между группами с коморбидным течением МС и патологии ЩЖ нарушения холестеринового обмена не имеют существенных различий ( $p > 0,05$ ).

Статистически значимые различия по значению ЛПВП установлены между группами только с МС и только с патологией ЩЖ ( $p < 0,05$ ). Между группами с коморбидностью и только с МС, а также с группой только с патологией ЩЖ достоверных различий не выявлено ( $p > 0,05$ ).

Статистически значимые различия по значению коэффициента атерогенности обнаруживаются между всеми группами исследования. Как видно из приведенных выше данных наибольший коэффициент атерогенности имеет группа пациентов с МС в сравнении с группой с коморбидностью и только с патологией ЩЖ ( $p < 0,05$ ).

Таким образом, наиболее выраженные нарушения липидного обмена, инсулинорезистентности, более высокий уровень инсулина и глюкозы имеет группа пациентов с МС. Это можно объяснить особенностью дизайна исследования и тем, что пациенты из группы с коморбидностью получали многофакторную терапию для профилактики осложнений со стороны ССС в сравнении с больными только с МС, которые в большинстве случаев лечились нерегулярно и недостаточно.

В связи с этим была проанализирована медикаментозная терапия, которую получали пациенты во всех тех группах исследования. Анализ получаемой фармакотерапии представлен в Таблице 16.

**Таблица 16** – Фармакотерапия в исследуемых группах

<i>Виды фармакотерапии</i>	<i>Группа пациентов с коморбидным течением МС и патологии ЩЖ (n = 30)</i>	<i>Группа пациентов только с МС (n = 30)</i>	<i>Группа пациентов только с патологией ЩЖ (n = 30)</i>	<i>P(1-2)</i>	<i>P(1-3)</i>
Антигипертензивная	96,7% (29)	100% (30)	–	1,00	–
Антиагрегантная	100% (30)	53,3% (16)	–	0,01	–
Антиангинальная	46,7% (14)	30% (9)	–	0,14	–
Сахароснижающая	26,7% (8)	23,3% (7)	–	1,00	–
Гиполипидемическая	63,3% (16)	23,3% (7)	–	0,016	–
Гормоны ЩЖ	40% (12)	–	33,3% (10)	–	0,39
Тиреостатики	3,3% (1)	–	3,3% (1)	–	1,00

Как видно из приведенных данных в таблице, 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% (абс. –30 человек;  $p = 0,01$ ) пациентов, гиполипидемическая терапия у 63,3% (абс. – 16 человек;  $p = 0,016$ ) пациентов.

### 3.2.3. Анализ значений ИМТ, инсулина, индекса НОМА-IR, липидного спектра в зависимости от функционального состояния щитовидной железы

#### Субпопуляционный анализ ИМТ, инсулина, индекса НОМА-IR в зависимости от функционального статуса ЩЖ

Был проведен внутригрупповой анализ у пациентов с коморбидностью в зависимости от функционального состояния ЩЖ. Таким образом, из группы с коморбидным течением МС и патологии ЩЖ были выделены подгруппы:

- коморбидное течение МС и компенсированный гипотиреоз;
- коморбидное течение МС и субклинический гипотиреоз;
- коморбидное течение МС без дисфункции ЩЖ.

Данные субпопуляционного анализа значений ИМТ, инсулина, индекса НОМА – IR представлены в Таблице 17.

**Таблица 17** – Субпопуляционный анализ ИМТ, инсулина, индекса НОМА – IR в зависимости от функционального профиля ЩЖ

Показатель	Пациенты с МС			P		
	Компенсированный гипотиреоз	СГ	Без дисфункции ЩЖ	(1-2)	(2-3)	(1-3)
ИМТ, кг/м <sup>2</sup>	35,3±1,3	36,1±0,9	33,2±0,6	p = 0,62	p = 0,066	p = 0,056
Инсулин, мкЕд/мл	8,9±1,9	17,6±2,99	9,06±1,6	p = 0,034	p = 0,0204	p = 0,95
Индекс НОМА	1,98±0,4	3,95±0,5	2,06±0,4	p = 0,012	P = 0,0079	p = 0,89

Анализируя данные показанные в таблице было обнаружено, что по показателю ИМТ между подгруппами исследования нет статистически значимых различий ( $p > 0,05$ ), однако наблюдается тенденция к увеличению ИМТ в подгруппе с коморбидностью и субклиническим гипотиреозом.

Причем, тенденция к более низкому значению ИМТ была в подгруппе пациентов с коморбидностью МС и без дисфункции ЩЖ (33,2±0,6).

По значениям инсулина, индекса НОМА – IR между подгруппой пациентов с коморбидным течением МС и субклиническим гипотиреозом и другими подгруппами исследования выявлены статистически значимые различия ( $p < 0,05$ ). Наиболее выраженные явления гиперинсулинемии и инсулинорезистентности наблюдались в группе с коморбидностью и субклиническим гипотиреозом. При-

чем, подгруппы с коморбидным течением МС и компенсированным гипотиреозом, и коморбидность МС без дисфункции ЩЖ статистически значимо не отличались между собой по этим же значениям ( $p = 0,95$ ;  $p = 0,89$ ).

### **Субпопуляционный анализ липидного профиля в зависимости от функционального статуса ЩЖ**

Также был проанализирован липидный спектр внутри группы пациентов с коморбидным течением МС и патологии ЩЖ в зависимости от функционального состояния ЩЖ. Оценивались такие показатели липидного профиля как: общий холестерин, ЛПВП, ЛПНП, триглицериды. Данные субпопуляционного анализа липидного спектра представлены в Таблице 18.

**Таблица 18** – Субпопуляционный анализ липидного профиля в зависимости от функционального профиля ЩЖ

Показатель	Пациенты с МС			P		
	Компенсированный гипотиреоз	СГ	Без дисфункции ЩЖ	(1-2)	(2-3)	(1-3)
Общий холестерин, ммоль\л	6,02±0,5	6,2±0,7	5,2±0,2	p = 0,84	p = 0,18	p = 0,209
ЛПВП, ммоль\л	1,3±0,2	1,2±0,1	1,2±0,1	p = 0,66	p = 1,00	p = 1,00
ЛПНП, ммоль\л	3,7±0,4	4,2±0,5	3,4±0,2	p = 0,45	p = 0,15	p = 0,51
Триглицериды, ммоль\л	2,4±0,7	2,2±0,7	1,4±0,1	p = 0,84	p = 0,27	p = 0,84

Оценивая данные представленные в таблице между подгруппами исследования не было выявлено статистически значимых различий ( $p > 0,05$ ).

Однако, по сравнению с эутиреозом, при гипофункции ЩЖ имеет место тенденция к ухудшению липидного профиля.

Таким образом, исходя из того, что коморбидное течение МС и субклинического гипотиреоза ухудшает явления гиперинсулинемии, инсулинорезистентности, были проанализированы значения ИМТ, инсулина, индекса НОМА-IR, липидного профиля между данной подгруппой и другими группами исследования.

**Сравнительный анализ значений ИМТ, инсулина, индекса НОМА-IR, между пациентами с коморбидностью и субклиническим гипотиреозом и другими группами исследования**

Была проведена сравнительная оценка значений ИМТ, инсулина, индекса НОМА-IR между пациентами с коморбидностью МС и субклиническим гипотиреозом, и группами больных только с МС и только с патологией ЩЖ. Данные представлены в Таблице 19.

**Таблица 19** – Сравнительная характеристика значений ИМТ, инсулина, индекса НОМА – IR у пациентов с коморбидностью МС и субклиническим гипотиреозом и группы с МС, только с патологией ЩЖ

Показатель	Пациенты с коморбидностью МС и субклиническим гипотиреозом (n = 6)	Группа только с МС (n = 30)	Группа только с патологией ЩЖ (n = 30)	P(1-2)	P(2-3)	P(1-3)
ИМТ, кг/м <sup>2</sup>	36,1±0,9	33,9±4,3	21,8±0,7	p = 0,8	p = 0,000	p = 0,000
Инсулин, мкЕд/мл	17,6±1,3	13,3±1,5	7,7±0,7	p = 0,03	p = 0,000	p = 0,004
Индекс НОМА	3,95±0,5	3,5±0,5	1,7±0,2	p = 0,53	p = 0,000	p = 0,000

Оценивая данные представленные в таблице выявлено, что пациенты с коморбидностью и субклиническим гипотиреозом статистически значимо по всем показателям отличается от группы пациентов только с патологией ЩЖ ( $p < 0,05$ ). По значениям ИМТ, индекса НОМА – IR не обнаружилось статистически значимые различия между пациентами с коморбидностью МС и СГ и группой больных только с МС ( $p > 0,05$ ). Однако, выявлено статистически значимое отличие значений инсулина между пациентами с коморбидностью МС и СГ и группой только с МС ( $p < 0,05$ ).

#### **Сравнительный анализ значений липидного профиля между пациентами с коморбидностью и субклиническим гипотиреозом и другими группами исследования**

Сравнительная характеристика липидного между пациентами с коморбидностью МС и субклиническим гипотиреозом, и группами больных только с МС и только с патологией ЩЖ представлена в Таблице 20. Исходя из данных, представленных в таблице обнаружено, что у пациентов с коморбидным течением МС и субклинического гипотиреоза статистически значимо отличается по показателям липидного профиля только от группы пациентов с патологией ЩЖ ( $p < 0,05$ ).

Но не выявлено статистически значимых отличий между этими пациентами и группой больных только с МС ( $p > 0,05$ ).

**Таблица 20** – Сравнительная характеристика значений липидного профиля у пациентов с коморбидностью МС и субклиническим гипотиреозом и группы с МС, только с патологией ЩЖ

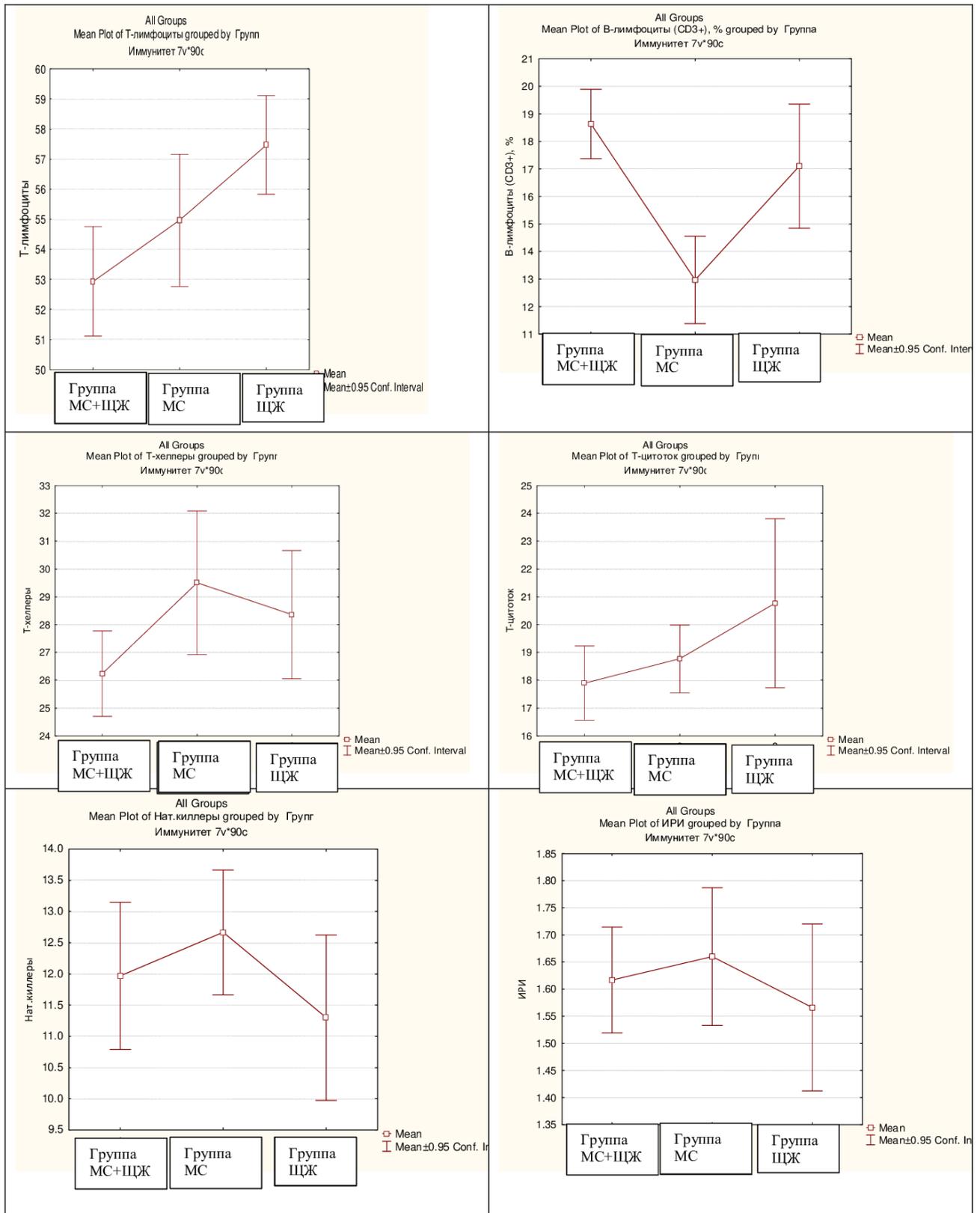
Показатель	Пациенты с коморбидностью МС и субклиническим гипотиреозом ( $n = 6$ )	Группа только с МС ( $n = 30$ )	Группа только с патологией ЩЖ ( $n = 30$ )	$P(1-2)$	$P(2-3)$	$P(1-3)$
Общий холестерин, ммоль\л	6,2±0,7	6,21±1,01	4,6±0,6	$p = 1,00$	$p = 0,18$	$p = 0,15$
ЛПВП, ммоль\л	1,2±0,1	1,12±0,07	1,4±0,06	$p = 0,42$	$p = 0,001$	$p = 0,015$
ЛПНП, ммоль\л	4,2±0,5	3,7±0,2	2,7±0,1	$p = 0,36$	$p = 0,000$	$p = 0,000$
Триглицериды, ммоль\л	2,2±0,7	2,06±0,3	0,98±0,08	$p = 0,88$	$p = 0,000$	$p = 0,000$

### 3.3. Оценка иммунного статуса в исследуемых группах

Сравнивали показатели Т-лимфоцитов, В-лимфоцитов, CD4+(Т-хелперы), CD8+(Т-цитотоксические), CD4+/ CD8+ (иммунорегуляторный индекс), CD16+(NK-киллеры) у пациентов исследуемых групп. Статистический анализ показателей иммунитета представлен в Таблице 21 и на Рисунке 18.

**Таблица 21** – Показатели клеточного иммунитета в исследуемых группах

Показатель	Пациенты с коморбидным течением МС и патологии ЩЖ ( $n = 30$ )	Группа только с МС ( $n = 30$ )	Группа только с патологией ЩЖ ( $n = 30$ )	$P(1-2)$	$P(2-3)$	$P(1-3)$
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	$P = 0,54$	$P = 0,16$	$P = 0,0045$
CD4+/ CD8+ (иммунорегуляторный индекс)	1,6±0,05	1,7±0,06	1,6±0,07	$P = 0,63$	$P = 0,29$	$P = 0,57$
CD16+(NK-киллеры), %	11,97±0,6	12,7±0,5	11,3±0,6	$P = 0,39$	$P = 0,29$	$P = 0,41$



**Рисунок 18** – Показатели клеточного иммунитета в исследуемых группах и их сравнительный анализ

Из приведенных данных в таблице и графике видно, что статистически значимые различия наблюдаются между группами с коморбидностью MS и патоло-

гии ЩЖ, и только с МС по показателю гуморального иммунитета (В-лимфоциты) ( $p = 0,00$ ), также достоверная разница обнаруживается в группе только с патологией ЩЖ в сравнении с группой только с МС ( $p = 0,001$ ).

По показателям клеточного иммунитета (Т-лимфоциты) достоверное различие обнаружено только между группами с коморбидностью и с изолированной патологией ЩЖ ( $p = 0,001$ ), также 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 патологии ЩЖ в сравнении с группой только с патологией ЩЖ ( $p = 0,0045$ ).

Таким образом, в группе пациентов с сочетанным течением МС и патологии ЩЖ имеется относительное нарушение как клеточного, так и гуморального звеньев иммунитета. Есть указание на относительное подавление Т-клеточного звена иммунитета, как при коморбидном течении МС и патологии ЩЖ, так и в группе пациентов только с МС в сравнении с группой, имеющей только патологию щитовидной железы.

**Анализ показателей иммуноглобулинов.** Был проведен анализ уровней иммуноглобулинов между группой пациентов с коморбидным течением МС и патологии ЩЖ и другими группами исследования. В особенности обращалось внимание на значения IgG, играющего важную роль в аутоиммунной агрессии, особенно в сочетании с повышенными провоспалительными биохимическими и иммунологическими маркерами. Данные уровня иммуноглобулинов в группе пациентов с коморбидным течением МС и патологии ЩЖ, группе пациентов с МС и у больных, имеющих только заболевания ЩЖ представлены в Таблице 22.

Оценивая уровни иммуноглобулинов сыворотки крови, которые являются основными показателями функциональной активности В-лимфоцитов выявлено, что в группе пациентов с коморбидным течением МС и патологии ЩЖ IgG существенно превышает нормативные значения в сравнении с группой пациентов с МС и группой больных только с патологией ЩЖ ( $p < 0,05$ ). Именно IgG в цепи

иммунологических реакций играет важную роль в развитии аутоиммунного воспаления, что в сочетании с нарушением клеточного звена иммунитета в группе пациентов с коморбидным течением МС и патологии ЩЖ говорит о развитии у таких пациентов аутоиммунных реакций.

**Таблица 22** – Показатели иммуноглобулинов в трех сравниваемых группах

Показатель	Пациенты с коморбидным течением МС и патологии ЩЖ (n = 30)	Группа только с МС (n = 30)	Группа только с патологией ЩЖ (n = 30)	P(1-2)	P(2-3)	P(1-3)
IgA, г/л	2,3±0,2	1,41±0,2	1,95±0,2	P = 0,003	P = 0,22	0,061
IgM, г/л	1,9±0,2	1,42±0,2	2,1±0,2	P = 0,095	P = 0,02	P = 0,48
IgG, г/л	21,99±0,8	15,7±1,5	21,54±0,9	P = 0,000	P = 0,001	P = 0,71

*Примечание.* p – достоверность различия показателей между группой пациентов с коморбидным течением МС и патологии ЩЖ, группой пациентов с МС и группой пациентов с патологией щитовидной железы без метаболического синдрома

**Сравнительный анализ уровня С-реактивного белка и фактора некроза опухоли-α.** Оценивались показатели специфического (ФНО) и неспецифического (СРБ) провоспалительного потенциала крови в исследуемых группах. Данные воспалительных маркеров крови показаны в Таблице 23.

**Таблица 23** – Показатели провоспалительного потенциала крови в трех сравниваемых группах

Показатель	Пациенты с коморбидным течением МС и патологии ЩЖ (n = 30)	Группа только с МС (n = 30)	Группа только с патологией ЩЖ (n = 30)	P(1-2)	P(2-3)	P(1-3)
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

*Примечание.* p – достоверность различия показателей между группой пациентов с коморбидным течением МС и патологии ЩЖ, группой пациентов с МС и группой пациентов с патологией щитовидной железы без метаболического синдрома

Анализируя данные, представленные в таблице обнаружено, что провоспалительный потенциал крови у больных с коморбидным течением МС и патологии ЩЖ статистически значимо был выше, чем у пациентов других групп исследования ( $p < 0,05$ ). В связи с этим, можно предположить, что при сочетанном течении

МС и патологии ЦЖ увеличивается цитотоксическое действие иммунных воспалительных маркеров на клеточные мембраны, которые впоследствии способствуют образованию аутоантител, реагирующих с фосфолипидами собственных мембран клеток.

Также, был проведен субпопуляционный анализ иммунологических показателей и провоспалительного потенциала крови в зависимости от наличия или отсутствия АЗЦЖ.

Для этого пациенты с коморбидным течением МС и патологии ЦЖ, и больные с изолированными заболеваниями ЦЖ были подразделены на подгруппы с АЗЦЖ и без АЗЦЖ.

### Субпопуляционный анализ показателей иммунного статуса в подгруппах с АЗЦЖ и без АЗЦЖ

Анализ иммунного статуса (показатели иммунограммы, иммуноглобулины, провоспалительный потенциал крови) у пациентов в зависимости от наличия или отсутствия АЗЦЖ представлен в Таблице 24.

**Таблица 24** – Субпопуляционный анализ показателей иммунного статуса в подгруппах с АЗЦЖ и без АЗЦЖ

Показатель	Пациенты с МС		Пациенты только с патологией ЦЖ		P		
	АЗЦЖ	Без АЗЦЖ	АЗЦЖ	Без АЗЦЖ	(1-2)	(1-3)	(2-4)
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
В-лимфоциты (CD3+), %	18,7±0,96	18,6±0,9	15,2±2,1	18,5±1,3	p = 0,97	p = 0,15	p = 0,95
CD4+(Т-хелперы), %	27,4±0,99	28,7±1,05	27,5±1,8	28,7±1,6	p = 0,38	p = 0,96	p = 1,00
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
CD4+/CD8+, %	1,6±0,1	1,6±0,06	1,5±0,2	1,6±0,08	p = 1,00	p = 0,66	p = 1,00
CD16+(NK-киллеры), %	12,9±0,95	11,2±0,7	11,2±0,9	11,4±0,9	p = 0,16	p = 0,26	p = 1,00
Ig A, г\л	2,3±0,3	2,2±0,3	2,4±0,4	1,7±0,2	p = 0,97	p = 0,84	p = 0,17
Ig M, г\л	2,1±0,2	1,7±0,2	2,1±0,3	2,2±0,2	p = 0,17	p = 1,00	p = 0,09
Ig G, г\л	22,5±1,1	21,6±1,2	20,9±1,7	21,7±1,1	p = 0,58	p = 0,44	p = 1,00
СРБ, мг\л	6,9±0,9	8,02±0,6	4,5±0,8	8±0,6	p = 0,31	p = 0,06	p = 1,00
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 в таблице иммунопатологические сдвиги наблюдаются у пациентов с коморбидным течением МС и патологии ЩЖ вне зависимости от наличия или отсутствия АЗЩЖ. Так, относительное угнетение клеточного звена иммунитета выражено у пациентов с МС без АЗЩЖ (среднее значение Т-лимфоцитов –  $51,3 \pm 0,9\%$ ) в отличие от больных с МС без АЗЩЖ ( $p = 0,00$ ), но достоверных отличий от пациентов с МС с АЗЩЖ не было ( $p = 0,048$ ). Причем, статистически значимые отличия наблюдаются только по показателю Т-цитотоксических лимфоцитов, а именно, относительное наименьшее значение выявлено у пациентов с МС с АЗЩЖ (среднее значение Т-цитотоксических лимфоцитов –  $17,8 \pm 0,9$ ) в сравнении с больными с МС и с АЗЩЖ ( $p = 0,03$ ). Однако, не выявлено достоверных различий между пациентами с МС с АЗЩЖ и МС без АЗЩЖ ( $p = 0,88$ ). Но, имеются статистически значимые различия между больными с МС без АЗЩЖ и патологии ЩЖ без АЗЩЖ ( $p = 0,04$ ). По показателю гуморального иммунитета (В-лимфоциты (CD3+)) я статистически значимых отличий не выявлено ( $p = 0,97$ ;  $p = 0,15$ ;  $p = 0,95$ ). По другим показателям иммунограммы (Т-хелперы, иммунорегуляторный индекс (CD4+/CD8+), НК – киллеры) достоверных различий не было. Относительные иммунопатологические сдвиги в клеточном звене иммунитета у пациентов с МС и с АЗЩЖ сочетались с достоверно высоким значением ФНО (среднее значение ФНО –  $13,33 \pm 2,7$  пг\л) в отличие от больных с МС без АЗЩЖ ( $p = 0,03$ ) и от пациентов только с АЗЩЖ ( $p = 0,01$ ).

Статистически значимых отличий не обнаружено между пациентами в субпопуляционном анализе по показателю 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 у пациентов с МС с АЗЩЖ, МС без АЗЩЖ в отличие от больных с патологией ЩЖ с АЗЩЖ, без АЗЩЖ позволяют сделать вывод о том, что МС является провоспалительным состоянием.

**Субпопуляционный анализ показателей иммунограммы между больными с коморбидностью с АЗЩЖ, только с АЗЩЖ и группой пациентов только с МС**

Была проведена оценка показателей клеточного и гуморального иммунитета у пациентов с коморбидностью с АЗЦЖ, только с АЗЦЖ и только с МС. Данные субпопуляционного анализа иммунограммы представлены в Таблице 25.

**Таблица 25** – Субпопуляционный показатель иммунограммы у пациентов с коморбидностью МС и АЗЦЖ, патологией ЦЖ с АЗЦЖ и группой только с МС

Показатель	Пациенты с МС с АЗЦЖ	Пациенты с патологией ЦЖ с АЗЦЖ	Группа МС	P(1-2)	P(2-3)	P(1-3)
Т-лимфоциты, %	55,1±1,6	54,6±1,5	54,97±1,06	p = 0,83	p = 0,84	p = 0,95
В-лимфоциты (CD3+), %	18,7±0,96	15,2±2,1	12,97±0,76	p = 0,15	p = 0,32	p = 0,00
CD4+(Т-хелперы), %	27,4±0,99	27,5±1,8	29,5±1,24	p = 0,96	p = 0,32	p = 0,19
CD8+(Т-цитотоксические), %	17,8±0,9	23,5±1,4	18,8±0,6	p = 0,003	p = 0,004	p = 0,36
CD4+/CD8+, (иммунорегуляторный индекс)	1,6±0,1	1,5±0,2	1,7±0,06	p = 0,65	p = 0,34	p = 0,32
CD16+(NK-киллеры), %	12,9±0,95	11.200±0.886	12,7±0,5	p = 0,208	p = 0,15	p = 0,85

Оценивая данные показанные в таблице выявлено, что у пациентов с коморбидностью и с АЗЦЖ имела статистически значимые различия по показателю Т-цитотоксических лимфоцитов, которые играют важнейшую роль в регуляции клеточного иммунитета, с группой пациентов только с патологией ЦЖ с АЗЦЖ ( $p < 0,05$ ). Таким образом, наличие МС у пациентов с АЗЦЖ усугубляет нарушения клеточного звена иммунитета.

**Субпопуляционный анализ показателей иммунограммы между пациентами с коморбидностью без АЗЦЖ, патологией ЦЖ без АЗЦЖ и группой пациентов только с МС**

Были проанализированы показатели клеточного и гуморального звена иммунитета у пациентов с коморбидностью МС без АЗЦЖ, с патологией ЦЖ без АЗЦЖ и группой пациентов только с МС. Данные представлены в Таблице 26. Как видно из данных показанных в таблице обнаружено, что у пациентов с коморбидностью МС без АЗЦЖ статистически значимо отличалась от больных только с патологией ЦЖ без АЗЦЖ по показателям Т-клеточного иммунитета (Т- абсолютные лимфоциты, Т-цитотоксические лимфоциты), которые показыва-

ли угнетение клеточного звена иммунитета ( $p < 0,05$ ). Таким образом, сам МС является триггером для появления дефектов в клеточном звене иммунитета.

**Таблица 26** – Субпопуляционный анализ показателей иммунограммы у пациентов с МС без АЗЦЖ, только с патологией ЦЖ без АЗЦЖ и группой только с МС

Показатель	Пациенты с МС с АЗЦЖ	Пациенты с патологией ЦЖ с АЗЦЖ	Группа МС	P(1-2)	P(2-3)	P(1-3)
Т-лимфоциты, %	51,3±0,9	59,2±0,8	54,97±1,06	p = 0,00	p = 0,003	p = 0,013
В-лимфоциты (CD3+), %	18,6±0,9	18,5±1,3	12,97±0,76	p = 0,95	p = 0,001	p = 0,000
CD4+(Т-хелперы), %	28,7±1,05	28,7±1,6	29,5±1,24	p = 1,00	p = 0,69	p = 0,62
CD8+(Т-цитотоксические), %	18±1,01	25,6±3,5	18,8±0,6	p = 0,04	p = 0,06	p = 0,5
CD4+/CD8+, (иммунорегуляторный индекс)	1,6±0,06	1,6±0,08	1,7±0,06	p = 1,00	p = 0,98	p = 0,99
CD16+(NK-киллеры), %	11,2±0,7	11,4±0,9	12,7±0,5	p = 1,00	p = 0,86	p = 0,91

**Субпопуляционный анализ показателей иммуноглобулинов между пациентами с коморбидностью МС с АЗЦЖ, только с патологией ЦЖ с АЗЦЖ и группой пациентов только с МС**

Были оценены уровни иммуноглобулинов А, М, G у пациентов с коморбидностью и с АЗЦЖ, только с АЗЦЖ и группой только с МС. Данные представлены в Таблице 27. Исходя из данных представленных в таблице пациенты с коморбидностью МС с АЗЦЖ и только с патологией ЦЖ с АЗЦЖ статистически значимо отличались от группы только с МС ( $p < 0,05$ ). Причем, самый высокий уровень Ig G наблюдался у больных с коморбидным течением МС с АЗЦЖ. Исходя из этого, можно говорить о том, что наличие МС усугубляет иммунопатологические сдвиги при коморбидности с АЗЦЖ.

**Таблица 27** – Субпопуляционный анализ показателей иммуноглобулинов у пациентов с коморбидностью МС с АЗЦЖ, только с патологией ЦЖ с АЗЦЖ и группой только с МС

Показатель	Пациенты с МС с АЗЦЖ	Пациенты с патологией ЦЖ с АЗЦЖ	Группа МС	P(1-2)	P(2-3)	P(1-3)
Ig A, г\л	2,3±0,3	2,4±0,4	1,41±0,2	p = 1,00	p = 0,03	p = 0,018
Ig M, г\л	2,1±0,2	2,1±0,3	1,42±0,2	p = 0,91	p = 0,067	p = 0,029
Ig G, г\л	22,5±1,1	20,9±1,7	15,7±1,5	p = 0,43	p = 0,028	p = 0,000

**Субпопуляционный анализ показателей иммуноглобулинов между пациентами с коморбидностью МС без АЗЦЖ, только с патологией ЦЖ без АЗЦЖ и группой пациентов только с МС**

Также, был проведен анализ иммуноглобулинов А, М, G у пациентов с коморбидностью МС без АЗЦЖ, только с патологией ЦЖ без АЗЦЖ и группой только с МС. Данные представлены в Таблице 28.

**Таблица 28** – Субпопуляционный анализ показателей иммуноглобулинов у пациентов с коморбидностью без АЗЦЖ, только с патологией ЦЖ без АЗЦЖ и группой с МС

Показатель	Пациенты с МС с АЗЦЖ	Пациенты с патологией ЦЖ с АЗЦЖ	Группа МС	P(1-2)	P(2-3)	P(1-3)
Ig A, г\л	2,2±0,3	1,7±0,2	1,41±0,2	p = 0,17	p = 0,31	p = 0,03
Ig M, г\л	1,7±0,2	2,2±0,2	1,42±0,2	p = 0,086	p = 0,02	p = 0,33

**Субпопуляционный анализ показателей провоспалительного потенциала крови между пациентами с коморбидностью МС с АЗЦЖ, только с патологией ЦЖ с АЗЦЖ и группой пациентов только с МС**

Была проведена оценка значений СРБ и ФНО у пациентов с коморбидностью МС с АЗЦЖ, только с патологией ЦЖ с АЗЦЖ и группой только с МС. Данные представлены в Таблице 29. Исходя из данных представленных в таблице выявлено, что пациенты с коморбидностью МС с АЗЦЖ статистически значимо отличалась по показателю СРБ (неспецифического маркера воспаления) от группы пациентов только с МС ( $p < 0,05$ ). По показателю ФНО (специфического маркера воспаления) от группы пациентов только с патологией ЦЖ с АЗЦЖ и от группы больных только с МС ( $p < 0,05$ ).

**Таблица 29** – Субпопуляционный анализ показателей неспецифического и специфического маркера воспаления у пациентов с коморбидностью МС с АЗЦЖ, только с патологией ЦЖ с АЗЖЦ и группой больных с МС

Показатель	Пациенты с МС с АЗЦЖ	Пациенты с патологией ЦЖ с АЗЦЖ	Группа МС	P(1-2)	P(2-3)	P(1-3)
СРБ, мг\л	6,9±0,9	4,5±0,8	4,3±0,06	p = 0,06	p = 0,000	p = 0,005
ФНО, пг\л	13,33±2,7	4,5±1,9	6,1±1,6	p = 0,015	p = 0,52	0,027

**Субпопуляционный анализ показателей провоспалительного потенциала между пациентами с коморбидностью МС без АЗЦЖ, только с патологией МС без АЗЦЖ и группой пациентов только с МС**

Был проведен анализ значений СРБ и ФНО у пациентов с коморбидностью МС без АЗЦЖ, только с патологией ЦЖ без АЗЦЖ и группой только с МС. Результаты показаны в Таблице 30. Как видно из данных представленных в таблице пациенты с коморбидным течением МС без АЗЦЖ статистически значимо отличаются от группы больных только с МС ( $p < 0,05$ ).

**Таблица 30** – Субпопуляционный анализ показателей неспецифического и специфического маркера воспаления у пациентов с коморбидностью МС без АЗЦЖ, только с патологией ЦЖ без АЗЖЩ и группой с МС

Показатель	Пациенты с МС с АЗЦЖ	Пациенты с патологией ЦЖ с АЗЦЖ	Группа МС	P(1-2)	P(2-3)	P(1-3)
СРБ, мг/л	8,02±0,6	8±0,6	4,3±0,06	p = 0,98	p = 0,000	p = 0,000
ФНО, пг/л	6,2±2,7	6,8±1,8	6,1±1,6	p = 0,85	p = 0,77	p = 0,97

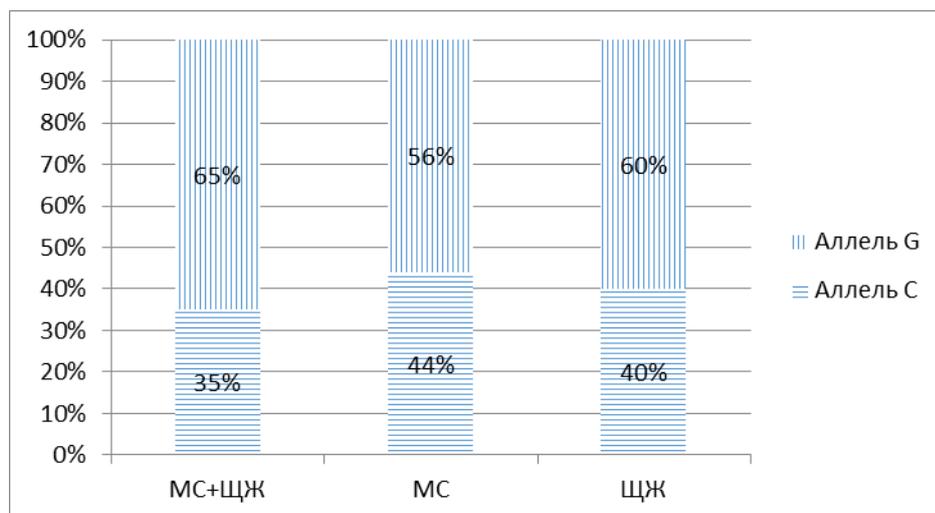
Таким образом, было выявлено, что относительное угнетение Т-клеточного звена иммунной системы (CD4+, CD 8+) в сочетании с признаками активации гуморального звена иммунитета (В-лимфоциты, Ig G) и провоспалительного потенциала крови (СРБ, ФНО) наблюдается у пациентов с коморбидным течением МС и патологии ЦЖ как с АЗЦЖ, так и без АЗЦЖ.

### 3.4. Анализ генетических маркеров в исследуемых группах

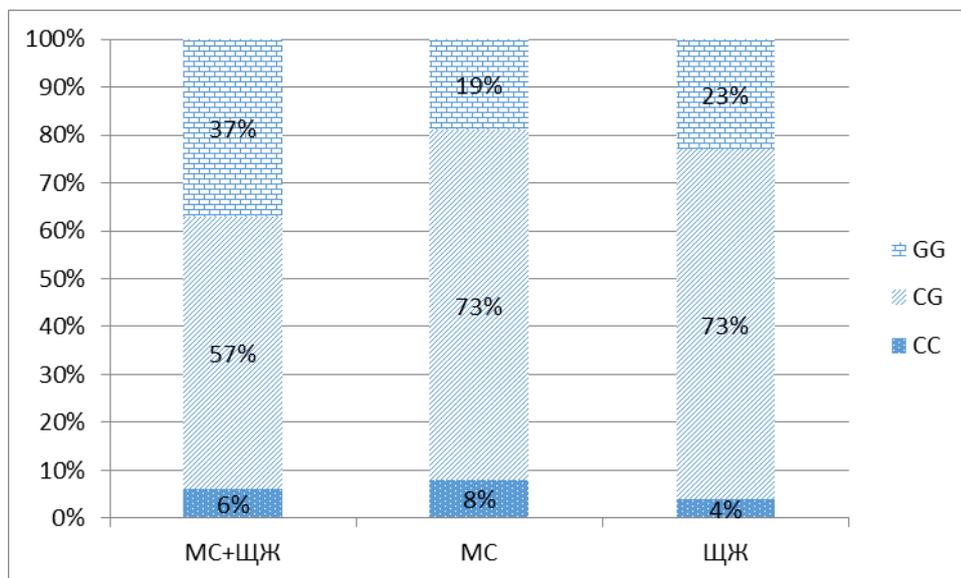
В качестве генетических маркеров для исследования нами были взяты четыре полиморфизма. Для гена *PPARG3*, кодирующего белок-рецептор, активируемый пролифератором пероксисом типа  $\gamma 3$  – однонуклеотидная замена С(-681) G (rs10865710), в гене *ADRB2*, кодирующем бета-2-адренергический рецептор – мутация *Arg 16/Gly* (rs 1042713), и однонуклеотидная замена T(-47) C (rs1042711). Кроме того, для гена *GNB3*, кодирующего гуанин нуклеотидсвязывающий белок бета-3 – синонимичная замена C825T (rs5443). Полиморфные маркеры использовались в нашей работе для изучения ассоциации генов-кандидатов с патологией щитовидной железы и метаболическим синдромом.

Для изучения ассоциации генов-кандидатов с патологией щитовидной железы и метаболическим синдромом был проведен сравнительный анализ частот аллелей и генотипов четырех полиморфных маркеров: для гена *PPARG3* – C(-681) G (*rs10865710*), два полиморфизма в гене *ADRB2* – Arg 16/Gly (*rs 1042713*) и T(-47) C (*rs1042711*), также для гена *GNB3* – синонимичная замена *rs5443*.

**Полиморфный маркер C(-681) G (*rs10865710*) гена *PPARG3*.** Ген *PPARG3*, кодирующий белок-рецептор, активируемый пролифератором пероксисом типа  $\gamma$ 3, расположен на хромосоме 3p25.2. Продукт этого гена контролирует экспрессию генов, вовлеченных в регуляцию обмена жирных кислот и адипогенез. *PPARG3* влияет на метаболизм сердечной мышцы, является регулятором энергетического баланса, кроме того, ряд полиморфных маркеров в гене *PPARG* ассоциированы с повышенным индексом массы тела и распределением жировой ткани в организме, что является факторами риска для развития атеросклероза. Полиморфный маркер C(-681) G (*rs10865710*) представляет собой однонуклеотидную замену в некодирующей регуляторной области вблизи 5'-конца гена *PPARG3*. В нашей работе была проанализирована ассоциация полиморфного маркера C(-681) G (*rs10865710*) гена *PPARG3* с метаболическим синдромом у пациентов с заболеваниями щитовидной железы. Все исследуемые группы были попарно сравнены друг с другом по частотам аллелей и генотипов полиморфного маркера (Рисунки 19, 20).



**Рисунок 19** – Распределение аллелей полиморфного маркера C(-681)G (*rs10865710*) гена *PPARG3*



**Рисунок 20** – Распределение генотипов полиморфного маркера C(-681)G (rs10865710) гена PPARG3

Проведенный анализ данных не выявил достоверных ( $p < 0,05$ ) различий в частотах аллелей и генотипов во всех трех сравниваемых парах. Величины OR по сравниваемым выборкам также говорят об отсутствии статистической значимости связи между наличием полиморфного маркера и развитием метаболического синдрома согласно оценке доверительного интервала (95% CI включает 1). Таким образом, ассоциации полиморфного маркера C(-681)G (rs10865710) гена PPARG3 с развитием метаболического синдрома у пациентов с заболеванием щитовидной железы нами не было выявлено (Таблицы 31–33).

**Таблица 31** – Сравнительный анализ распределения частот аллелей и генотипов полиморфного маркера C(-681)G (rs10865710) гена PPARG3, группа пациентов с MC и группа пациентов с коморбидным течением MC и патологией ЩЖ

	Аллели и генотипы	Пациенты только с MC (n = 30)	Пациенты с коморбидным течением MC и патологией ЩЖ (n = 30)	$X^2$	p	OR	95%-й CI
SNP 1 P PARG	Аллель C	23 (44%)	21 (35%)	0,65	0,42	1,47	0,69–3,16
	Аллель G	29 (56%)	39 (65%)			0,68	0,32–1,46
	CC	2 (8%)	2 (6%)	2,09	0,35	1,17	0,15–8,9
	CG	19 (73%)	17 (57%)			2,08	0,67–6,4
	GG	5 (19%)	11 (37%)			0,41	0,12–1,4
		CC + CG	21 (81%)	19 (63,3%)	1,31	0,25	2,43

**Таблица 32** – Сравнительный анализ распределения частот аллелей и генотипов полиморфного маркера *C(-681)G (rs10865710)* гена *PPARG3*, группа пациентов с МС и только с патологией ЦЖ

SNP 1 <i>PPARG</i>	Аллели и генотипы	Пациенты только с МС ( <i>n</i> = 30)	Пациенты с коморбидным течением МС и патологией ЦЖ ( <i>n</i> = 30)	$X^2$	<i>p</i>	OR	95%-й CI
	Аллель <i>C</i>	23 (44%)	24 (40%)	0,07	0,79	1,19	0,56–2,5
	Аллель <i>G</i>	29 (56%)	36 (60%)			0,84	0,40–1,8
	<i>CC</i>	2 (8%)	1 (4%)	0,60	0,74	2,4	0,20–28,32
	<i>CG</i>	19 (73%)	22 (73%)			0,99	0,30–3,23
	<i>GG</i>	5 (19%)	7 (23%)			0,78	0,22–2,8
	<i>CC + CG</i>	21 (81%)	23 (77%)	0,0022	0,96	1,3	0,35–4,7

**Таблица 33** – Сравнительный анализ распределения частот аллелей и генотипов полиморфного маркера *C(-681)G (rs10865710)* гена *PPARG3*, группа пациентов с коморбидным течением МС и патологией ЦЖ и группа пациентов только с патологией ЦЖ

SNP 1 <i>PPARG</i>	Аллели и генотипы	Пациенты только с МС ( <i>n</i> = 30)	Пациенты с коморбидным течением МС и патологией ЦЖ ( <i>n</i> = 30)	$X^2$	<i>p</i>	OR	95%-й CI
	Аллель <i>C</i>	21 (35%)	24 (40%)	0,14	0,71	0,81	0,38–1,7
	Аллель <i>G</i>	39 (65%)	36 (60%)			1,2	0,6–2,6
	<i>CC</i>	2 (6,6%)	1 (3,3%)	1,9	0,39	2,07	0,18–24,16
	<i>CG</i>	17 (56%)	22 (73%)			0,48	0,16–1,40
	<i>GG</i>	11 (36%)	7 (23%)			1,9	0,62–5,86
	<i>CC + CG</i>	19 (63,3%)	23 (77%)	0,71	0,40	0,52	0,17–1,6

### Полиморфный маркер *Arg 16/Gly (rs 1042713)* гена *ADRB2*

Ген *ADRB2*, кодирующий бета-2-адренергический рецептор расположен на хромосоме 5q32. *ADRB2* кодирует бета-2-адренергический, имеющий сродство к адреналину. Полиморфный маркер *Arg 16/Gly (rs 1042713)* гена *ADRB2* представляет собой мутацию – замену нуклеотида ДНК, приводящую к замене аргинина на глицин в белковом продукте гена. Этот маркер связан с особенностями работы нейронных рецепторов, ассоциирован с предрасположенностью к метаболическому синдрому, ожирению, бронхиальной астме, риску развития артериальной ги-

пертензии у больных сахарным диабетом 2-го типа. Так же, как и для предыдущего маркера, все исследуемые группы были попарно сравнены друг с другом по частотам аллелей и генотипов. Анализ данных показал достоверные различия в частоте аллелей и генотипов между основной группой и группой сравнения ( $p < 0,05$ ) (Таблица 34). Аллель А ( $OR = 0,36$ ;  $95\% CI = 0,16-0,74$ ) и генотип АА ( $OR = 0,03$ ;  $95\% CI = 0,004-0,25$ ) достоверно чаще встречались в группе с коморбидным течением МС и патологией ЩЖ, чем в группе, имеющей только МС, что говорит об ассоциации полиморфного маркера с сочетанным течением у пациентов заболевания щитовидной железы с метаболическим синдромом.

**Таблица 34** – Сравнительный анализ распределения частот аллелей и генотипов полиморфного маркера *Arg 16/Gly (rs 1042713)* гена *ADRB2*, группа пациентов с МС и группа пациентов с коморбидным течением МС и патологией ЩЖ

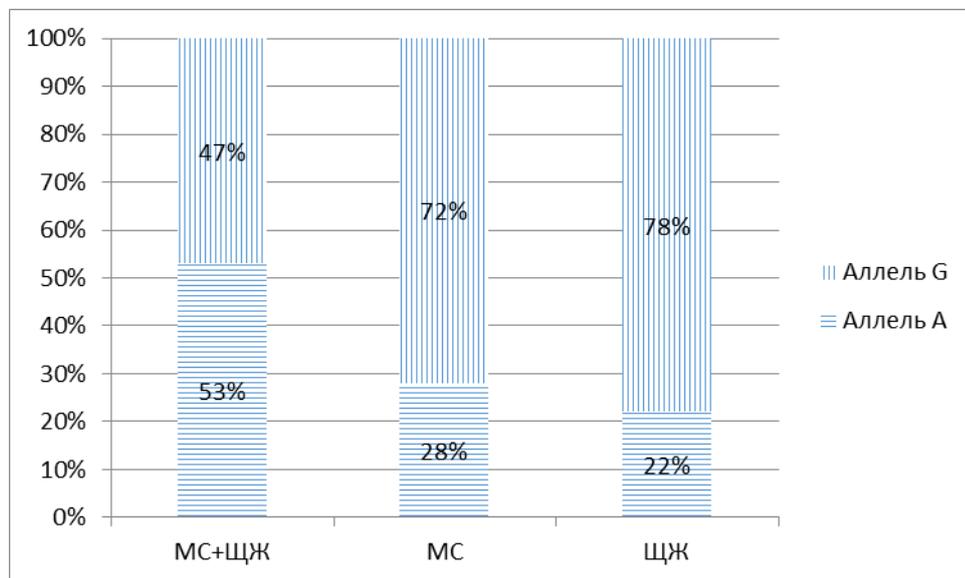
SNP 1 P PARG	Аллели и генотипы	Пациенты только с МС (n = 30)	Пациенты с коморбидным течением МС и патологии ЩЖ (n = 30)	$X^2$	$p$	OR	95%-й CI
	Аллель А	17 (28%)	32 (53%)	6,76	0,0093**	0,36	0,16–0,74
	Аллель G	43 (72%)	28 (47%)			2,89	1,36–6,16
	AA	1 (3%)	16 (53%)	28,24	< 0,0001****	0,030	0,004–0,25
	AG	15 (50%)	0 (0%)			1,0	0,36–2,6
	GG	14 (47%)	14 (47%)			1,0	0,36–2,6
	AA+AG	16 (53%)	16 (53%)	0,07	0,80	1,0	0,362–2,76

Анализ данных частот аллелей и генотипов по группе сравнения и контрольной группе не выявил достоверных ( $p < 0,05$ ) различий в частотах аллелей и генотипов между сравниваемыми выборками (Таблица 35, Рисунки 21, 22).

Величины OR по сравниваемым выборкам также говорят об отсутствии статистической значимости связи между наличием полиморфного маркера и развитием метаболического синдрома согласно оценке доверительного интервала (95%-й CI включает 1).

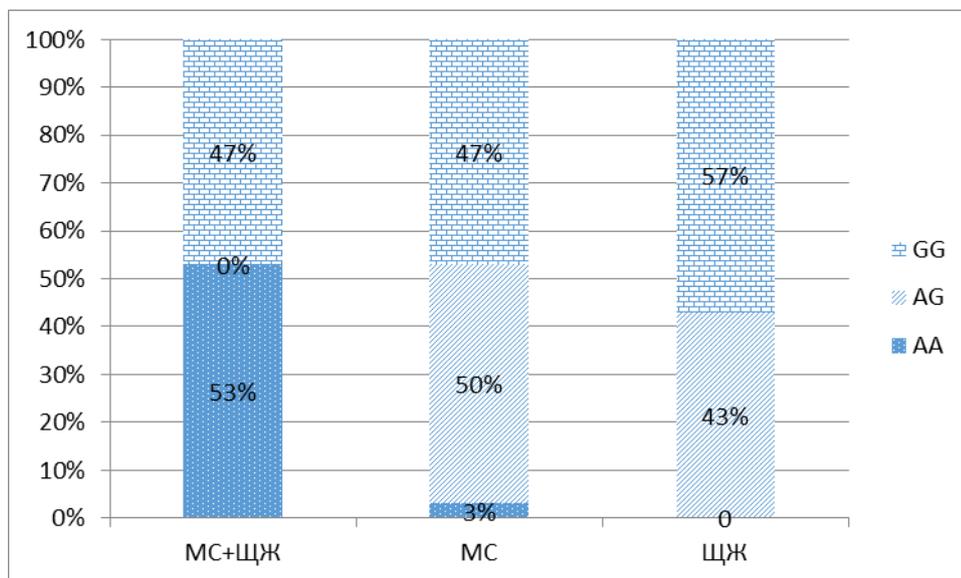
**Таблица 35** – Сравнительный анализ распределения частот аллелей и генотипов полиморфного маркера *Arg 16/Gly (rs 1042713)* гена *ADRB2*, группа сравнения и контрольная группа

SNP 1 P ARG	Аллели и генотипы	Пациенты только с МС (n = 30)	Пациенты с коморбидным течением МС и патологии ЩЖ (n = 30)	$X^2$	$p$	OR	95%-й CI
	Аллель А	17(28%)	13 (22%)	0.40	0.53	1.43	0.62–3.29
	Аллель G	43(72%)	47 (78%)			0.70	0.30–1.6
	AA	1 (3%)	0	1.4	0.49	3.1	0.12–79.29
	AG	15 (50%)	13 (43%)			1.3	0.47–3.62
	GG	14(47%)	17 (57%)			0.67	0.24–1.85
	AA+AG	16(53%)	13(43%)	0.27	0.61	1.5	0.54–4.14



**Рисунок 21** – Распределение аллелей полиморфного маркера *Arg 16/Gly (rs 1042713)* гена *ADRB2*

Сравнение частот аллелей и генотипов основной и контрольной групп показало наличие достоверных ( $p < 0,05$ ) различий (Таблица 36). Аллель А (OR = 4,13; 95% CI = 1,9–9,17) и генотип AA (OR = 69,4; 95% CI = 3,9–1240), достоверно чаще встречались в основной группе (МС + ЩЖ), чем в группе сравнения (МС), что говорит об ассоциации полиморфного маркера с сочетанным течением у пациентов с заболеваниями щитовидной железы с метаболическим синдромом. Кроме того, генотип AG (OR = 0,021; 95% CI = 0,001–0,38) ассоциирован с заболеванием щитовидной железы без наличия метаболического синдрома.



**Рисунок 22** – Распределение генотипов полиморфного маркера *Arg 16/Gly (rs 1042713)* гена *ADRB2*

**Таблица 36** – Сравнительный анализ распределения частот аллелей и генотипов полиморфного маркера *Arg 16/Gly (rs 1042713)* гена *ADRB2*, основная и контрольная группы

	Аллели и генотипы	Пациенты только с МС (n = 30)	Пациенты с коморбидным течением МС и патологии ЩЖ (n = 30)	$X^2$	<i>p</i>	OR	95%-й CI
SNP 1 P PARG	Аллель А	32 (53%)	13 (22%)	11,52	0,0007***	4,13	1,9–9,17
	Аллель G	28 (46%)	47 (78%)			0,24	0,11–0,54
	AA	16 (53%)	0	29,3	< 0,0001****	69,4	3,9–1240
	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%)	0,27	0,61	1,5	0,54–4,14

Таким образом, нами показана ассоциация аллеля А и генотипа АА полиморфного маркера *Arg 16/Gly (rs 1042713)* гена *ADRB2* с сочетанным течением заболевания щитовидной железы с метаболическим синдромом.

**Полиморфный маркер T(-47)C (rs1042711) гена ADRB2.** Этот полиморфный маркер представляет собой однонуклеотидную замену и находится в 5'-нетранслируемой (регуляторной) области гена *ADRB2*. Был проведен сравнительный анализ ассоциации полиморфного маркера T(-47)C (rs1042711) гена *ADRB2* с сочетанным течением метаболического синдрома и заболеваниями

щитовидной железы. Для этого маркера также были попарно сравнены друг с другом основная группа, группа сравнения и контрольная по частотам аллелей и генотипов полиморфного маркера (Таблицы 37–39, Рисунки 23, 24).

**Таблица 37** – Сравнительный анализ распределения частот аллелей и генотипов полиморфного маркера *T(-47)C (rs1042711)* гена *ADRB2*, основная группа и группа сравнения

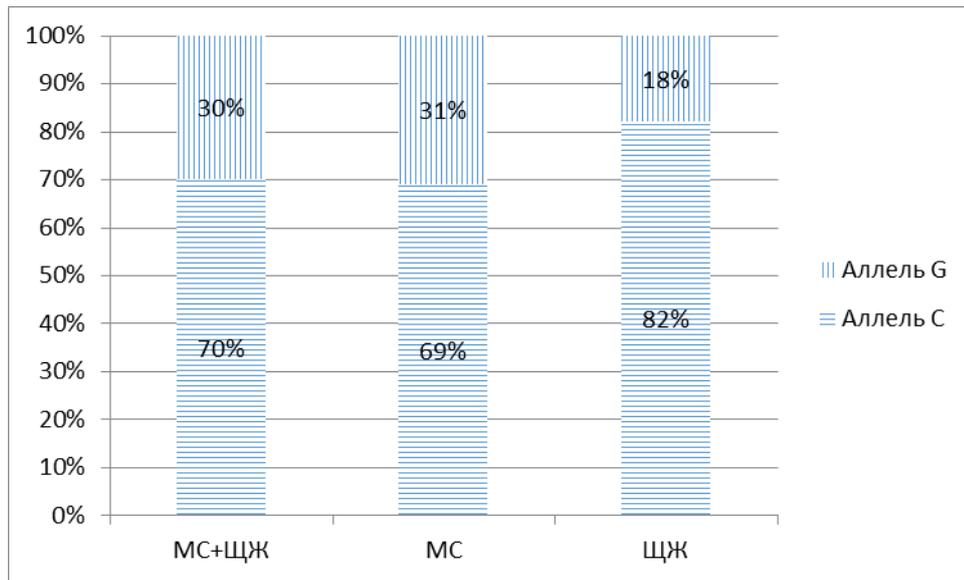
SNP 1 P PARG	Аллели и генотипы	Пациенты только с МС (n = 30)	Пациенты с коморбидным течением МС и патологии ЩЖ (n = 30)	$X^2$	<i>p</i>	OR	95%-й CI
	Аллель С	40 (69%)	42 (70%)	0,006	0,94	0,95	0,43–2,09
	Аллель Т	18 (31%)	18 (30%)			1,05	0,48–2,3
	СС	12 (41,38%)	12 (40%)	1,101	0,58	1,06	0,37–2,99
	СТ	16 (55,17%)	18 (60%)			0,82	0,29–2,31
	ТТ	1 (3,4%)	0			3,21	0,126–82,13
	СТ + ТТ	17 (59%)	18 (60%)	0,25	0,88	0,94	0,33–2,7

**Таблица 38** – Сравнительный анализ распределения частот аллелей и генотипов полиморфного маркера *T(-47)C (rs1042711)* гена *ADRB2*, группа сравнения и контрольная группа

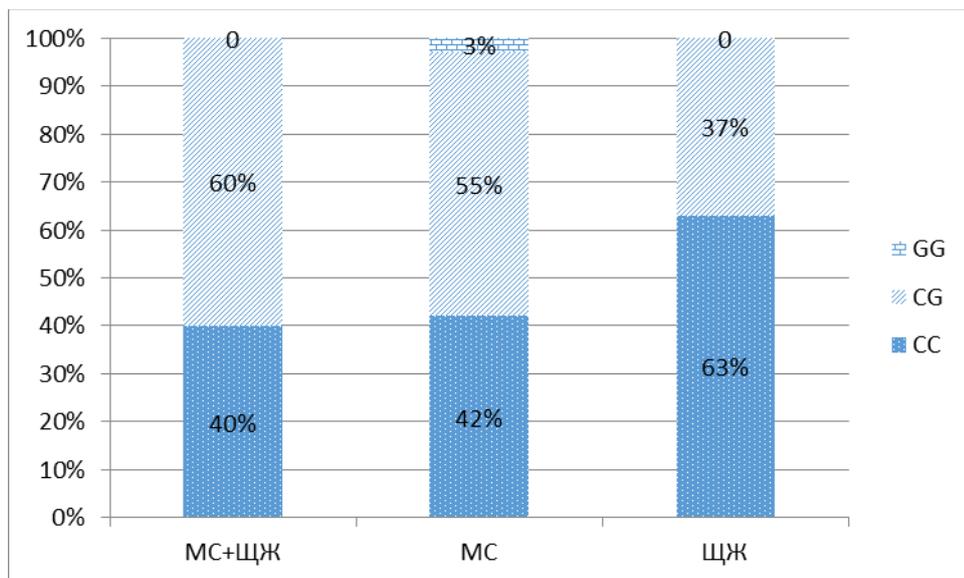
SNP 1 P PARG	Аллели и генотипы	Пациенты только с МС (n = 30)	Пациенты с коморбидным течением МС и патологии ЩЖ (n = 30)	$X^2$	<i>p</i>	OR	95%-й CI
	Аллель С	40 (69%)	49 (82%)	1,93	0,17	0,50	0,21–1,18
	Аллель Т	18 (31%)	11 (18%)			2,005	0,85–4,7
	СС	12 (42%)	19 (63%)	3,49	0,174	0,41	0,14–1,17
	СТ	16 (55%)	11 (37%)			2,13	0,75–6,032
	ТТ	1 (3%)	0			3,21	0,13–82,13
	СТ + ТТ	17 (59%)	11 (37%)	2,04	0,15	2,4	0,86–6,978

**Таблица 39** – Сравнительный анализ распределения частот аллелей и генотипов полиморфного маркера  $T(-47)C$  ( $rs1042711$ ) гена  $ADRB2$ , основная и контрольная группы

SNP 1 P PARG	Аллели и генотипы	Пациенты только с МС (n = 30)	Пациенты с коморбидным течением МС и патологии ЦЖ (n = 30)	$X^2$	$p$	OR	95%-й CI
	Аллель C	42 (70%)	49 (82%)	1,6	0,20	0,52	0,22–1,23
	Аллель G	18 (30%)	11 (18%)			1,9	0,81–4,5
	CC	12 (40%)	19 (63%)	3,27	0,075	0,386	0,14–1,1
	CG	18 (60%)	11 (37%)			2,6	0,9–7,34
	GG	0	0			–	–
	CC + CG	18 (60%)	19 (63,3%)	2,04	0,15	2,4	0,86–6,978



**Рисунок 23** – Распределение генотипов полиморфного маркера  $T(-47)C$  ( $rs1042711$ ) гена  $ADRB2$



**Рисунок 24** – Распределение генотипов полиморфного маркера  $T(-47)C$  ( $rs1042711$ ) гена  $ADRB2$

Нами не было выявлено достоверных ( $p < 0,05$ ) различий в частотах аллелей и генотипов во всех трех сравниваемых парах. Величины OR по сравниваемым выборкам также говорят об отсутствии статистической значимости связи между наличием полиморфного маркера и развитием метаболического синдрома согласно оценке доверительного интервала (95% CI включает 1). Таким образом, ассоциации полиморфного *T(-47)C (rs1042711)* гена *ADRB2* с развитием метаболического синдрома у пациентов с заболеванием щитовидной железы нами не было выявлено.

**Полиморфный маркер *C825T (rs5443)* гена *GNB3*.** Ген *GNB3* кодирует гуанин нуклеотидсвязывающий белок бета-3, расположен на хромосоме 12p13.31. Полиморфизм *C825T (rs5443)* заключается в точечной замене основания цитозина (C) на тимин (T) в 10-м экзоне гена *GNB3*. В результате альтернативного сплайсинга аллеля T теряется 498-620 нуклеотидов в 9-м экзоне, и это приводит к синтезу укороченного белка.

Активность синтезируемого G-белка меняется, что может повлечь за собой нарушения в передаче внутриклеточных сигналов и привести к сужению сосудов, гипертонии, гипертрофии левого желудочка, клеточной пролиферации и другим патологиям. Маркер связан с изменением дифференцировки лимфобластов и фибробластов, пролиферативной активности, передачи сигналов внутрь клетки. Ассоциирован с генетической предрасположенностью к артериальной гипертензии, гипертрофии левого желудочка, ожирению, инсулинорезистентности, сахарному диабету и его осложнениям, увеличению массы тела после родов.

Основная группа, группа сравнения и контрольная были попарно сравнены друг с другом по частотам аллелей и генотипов полиморфного маркера *C825T (rs5443)* гена *GNB3* (Таблицы 40, 41, 42, Рисунки 25, 26).

Достоверных ( $p < 0,05$ ) различий в частотах аллелей и генотипов во всех трех сравниваемых парах выборок выявлено не было.

**Таблица 40** – Сравнительный анализ распределения частот аллелей и генотипов полиморфного маркера *C825T* (*rs5443*) гена *GNB3*, основная группа и группа сравнения

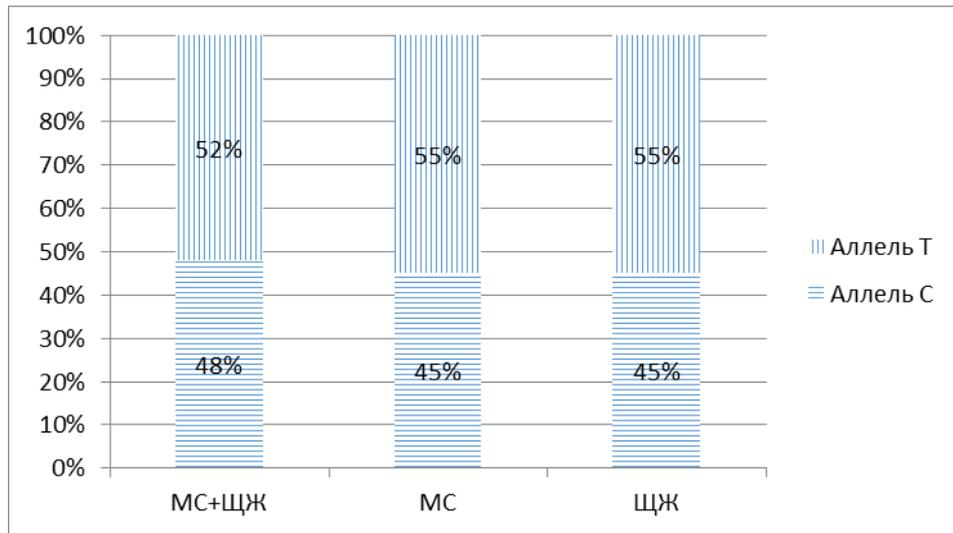
SNP 1 P PARG	Аллели и генотипы	Пациенты только с МС (n = 30)	Пациенты с коморбидным течением МС и патологии ЦЖ (n = 30)	$X^2$	<i>p</i>	OR	95%-й CI
	Аллель С	27 (45%)	29 (48%)	0,033	0,85	0,87	0,43–1,79
	Аллель Т	33 (55%)	31 (52%)			1,14	0,56–2,34
	СС	1 (3%)	0	3,096	0,2126	3,102	0,12–79,3
	СТ	25 (83%)	29 (97%)			0,17	0,019–1,58
	ТТ	4 (14%)	1 (3%)			0,224	0,024–2,137
	СС + СТ	26 (87%)	29 (97%)	0,87	0,3502	4,46	0,47–42,54

**Таблица 41** – Сравнительный анализ распределения частот аллелей и генотипов полиморфного маркера *C825T* (*rs5443*) гена *GNB3*, группа сравнения и контрольная группа

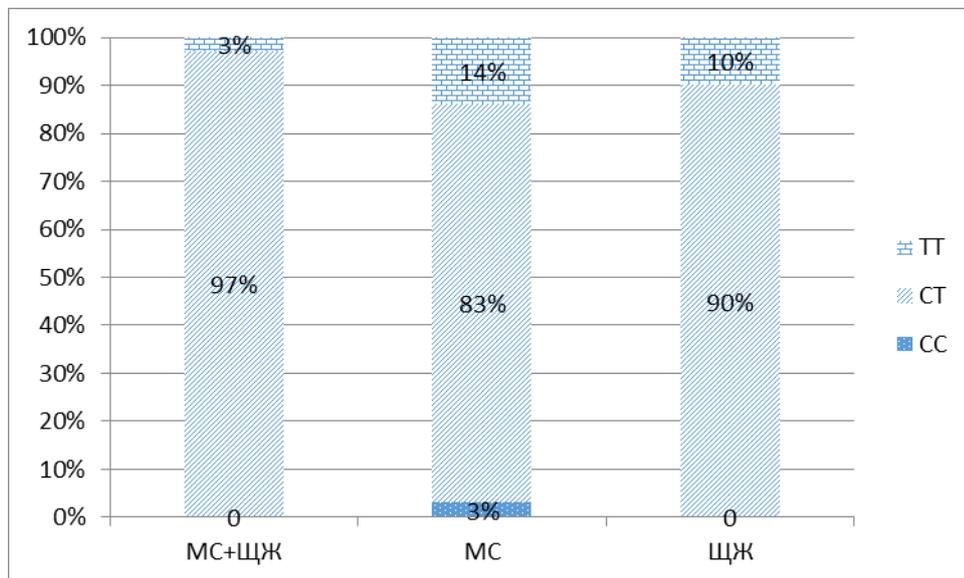
SNP 1 P PARG	Аллели и генотипы	Пациенты только с МС (n = 30)	Пациенты с коморбидным течением МС и патологии ЦЖ (n = 30)	$X^2$	<i>p</i>	OR	95%-й CI
	Аллель С	27 (45%)	27 (45%)	0,03	0,854	1,0	0,49–2,05
	Аллель Т	33 (55%)	33 (55%)			1,0	0,49–2,05
	СС	1 (4%)	0	1,22	0,54	3,102	0,12–79,3
	СТ	25 (83%)	27 (90%)			0,55	0,12–2,6
	ТТ	4 (13%)	3 (10%)			1,4	0,28–6,8
	СС + СТ	26 (87%)	27 (90%)	0,01	1,0	0,72	0,15–3,5

**Таблица 42** – Сравнительный анализ распределения частот аллелей и генотипов полиморфного маркера *C825T* (*rs5443*) гена *GNB3*, основная и контрольная группы

SNP 1 P PARG	Аллели и генотипы	Пациенты только с МС (n = 30)	Пациенты с коморбидным течением МС и патологии ЦЖ (n = 30)	$X^2$	<i>p</i>	OR	95%-й CI
	Аллель С	29 (48%)	27 (45%)	0,03	0,85	1,14	0,57–2,34
	Аллель G	31 (52%)	33 (55%)			0,87	0,43–1,79
	СС	0	0	1,07	0,30	–	–
	CG	29 (97%)	27 (90%)			3,22	0,315–32,91
	GG	1 (3,3%)	3 (10%)			0,31	0,030–3,17
	СС + CG	29 (97%)	27 (90%)	0,01	1,0	3,22	0,32–32,91



**Рисунок 25** – Распределение аллелей полиморфного маркера *C825T* (*rs5443*) гена *GNB3*



**Рисунок 26** – Распределение генотипов полиморфного маркера *C825T* (*rs5443*) гена *GNB3*

Величины показателя OR по группам сравнения также говорят об отсутствии статистической значимости связи между наличием полиморфного маркера и сочетанным течением метаболического синдрома и заболеваний щитовидной железы согласно оценке доверительного интервала (95% CI включает 1). Таким образом, нами не было выявлено ассоциации полиморфного маркера *C825T* (*rs5443*) гена *GNB3* с развитием метаболического синдрома у пациентов с заболеванием щитовидной железы.

Достоверных ( $p < 0,05$ ) различий в частотах аллелей и генотипов во всех трех сравниваемых парах выборок выявлено не было. Величины показателя OR по группам сравнения также говорят об отсутствии статистической значимости связи между наличием полиморфного маркера и сочетанным течением метаболического синдрома и заболеваний щитовидной железы согласно оценке доверительного интервала (95% CI включает 1).

#### **Глава 4. ЗАКЛЮЧЕНИЕ И ОБСУЖДЕНИЕ СОБСТВЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ**

Коморбидность в медицине представляет собой актуальную проблему, затрагивающую разные сферы медицины. Сочетанное течение заболеваний достаточно часто встречается среди больных многопрофильных стационаров, а также на этапе первичной медицинской помощи. Принимая, это во внимание, коморбидность приобрела самостоятельное научно-исследовательское направление в разных отраслях медицины (Белялов Ф. И., 2010). В результате проведенной нами научной работы среди пациентов с патологией щитовидной железы довольно часто встречался МС. Причем, преобладали пациенты с сочетанным течением МС и АЗЩЖ. В группе коморбидного течения МС и ЩЖ преобладали пациенты с АИТ (43,3%). Тогда, как в группе с изолированной патологией ЩЖ в большинстве своем, что типично для эндемичного региона, выявлялись пациенты с диффузным нетоксическим зобом и узловым коллоидным зобом (63,3%). В исследовании, проведенном одномоментно в Турции и Индии, также были получены данные о том, что у пациентов с МС чаще выявлялся субклинический гипотиреоз, генез которого, по большей части, ассоциирован с АИТ [81, 82].

Звенья патогенеза как МС, так и патологии ЩЖ имеют ряд общих факторов -генетические, нейрогуморальные, гемодинамические, гормональные и т.д.

В настоящее время, установлено, что триггерным механизмом развития МС является инсулинорезистентность (ИР) [47]. Если к ИР при гипотиреозе присоединяется артериальная гипертензия, то риск развития атеросклероза повышается, причем, часто такое сочетанное течение наблюдается у лиц пожилого возраста, что и было выявлено в проведенном исследовании. Так в группе с коморбидным течением МС и патологии ЩЖ преобладали пациенты более старшего возраста (55, 6 лет), тогда как у больных с изолированной патологией ЩЖ средний возраст составил 43,3. В свою очередь по данным многочисленных исследований, повышение ИМТ и дислипидемия – наиболее частые компоненты, сопровождающие нарушение функционального состояния ЩЖ, в частности гипотиреоз. Так, в исследовании, проведенном в Кировской государственной медицинской академии

было выявлено, что у пациентов с СД 2 типа и сопутствующим гипотиреозом чаще возникают макро- и микрососудистые осложнения со стороны сердечно-сосудистой системы и почек [10].

В проведенном нами исследовании анализ компонентов МС в группе монопатологии и группе с коморбидностью выявил равномерное распределение частоты встречаемости дислипидемии, артериальной гипертензии, нарушений углеводного обмена, ожирения. Однако, в группе пациентов с коморбидностью МС выявлен СД 2-го типа, тогда как в группе пациентов только с МС встречался только преддиабет (нарушение толерантности к углеводам, нарушение гликемии натощак).

Однако, при анализе литературных данных, не было научных работ, посвященных взаимосвязи коморбидного течения МС и патологии ЩЖ без дисфункции, в частности, по исследованию инсулинорезистентности, липидному обмену. В результате проведенного исследования, между группами с коморбидным течением МС и патологией ЩЖ, и только с МС статистически значимых различий по значениям ИМТ и липидного спектра выявлено не было. В связи с чем, был проведен внутригрупповой анализ в группе коморбидного течения МС и патологии ЩЖ. В результате оценки значений липидного спектра не наблюдаются статистически значимые различия между всеми подгруппами исследования, а именно – подгруппой с коморбидностью и субклиническим гипотиреозом, коморбидностью и компенсированным гипотиреозом, коморбидностью и без дисфункции ЩЖ ( $p > 0,05$ ). Хотя наиболее высокие цифры значений липидного спектра наблюдаются в группе с сочетанным течением МС и патологии ЩЖ.

Dimitriadis G с соавторами при оценке индекса НОМА выявили инсулинорезистентность при субклиническом гипотиреозе. Однако, это было доказано не во всех исследованиях [50], но авторы в них все же обнаруживали гиперинсулинемию (начало нарушения обмена глюкозы). Увеличение индекса НОМА, также, подтверждено в исследовании Maratou с соавторами, где выявлена ИР как натощак, так и после приема глюкозы. В нашей научной работе явления гиперинсулинемии и ИР нарастали в подгруппе с коморбидным течением МС и субклиническим гипотиреозом, чем в подгруппах с компенсированным гипотиреозом и без

дисфункции ЩЖ. Между подгруппами коморбидного течения МС и компенсированного гипотиреоза, и без дисфункции ЩЖ статистически значимых различий выявлено не было. Также, было установлено, что явления гиперинсулинемии выражены больше при коморбидном течении МС и субклинического гипотиреоза, чем в группе пациентов только с МС. Полученные результаты позволяют предположить, что компенсация функционального состояния ЩЖ снижает риск возникновения сердечно-сосудистых осложнений, ассоциированных с МС.

Для оценки иммунопатологических сдвигов сравнивались между собой не только пациенты трех групп исследований (коморбидное течение МС и патологии ЩЖ, только с МС, только с патологией ЩЖ), но и в подгруппах в зависимости от наличия или отсутствия АЗЩЖ.

По данным исследования Ивановой О.И. с соавторами при АЗЩЖ чаще встречается инфильтрация В-лимфоцитами, далее увеличивается секреция аАт, что приводит к нарушенной дифференцировке и пролиферации цитокинпродуцирующих Т-лимфоцитов, Т-киллеров и натуральных киллеров. В нашем исследовании, также, обнаруживалась активация В-клеточного звена иммунитета с одновременным нарушением в работе клеточного иммунитета (снижение Т-хелперов) в группе пациентов с коморбидностью ( $p < 0,05$ ). В исследовании Забелиной В.Д. с соавторами при МС обнаруживалось снижение количества Т-лимфоцитов и усиление функции гуморального иммунитета, которые сопровождались дисиммуноглобулинемией (повышение уровней IgA и IgG). Было выдвинуто предположение, что чрезмерная работа гуморального иммунитета является первым этапом нарушений иммунной системы у больных МС. Также было выявлено, что сочетанное течение МС с патологией ЩЖ вызывает иммунопатологические сдвиги в виде недостаточности по Т-хелперам, Т-супрессорам, NK-клеткам, повышение функции В-лимфоцитов, уровня IgG.

В нашем исследовании статистически значимых отклонений уровней NK-клеток, IgA между группами исследования выявлено не было. Однако, дисиммуноглобулинемия проявлялась в виде повышения уровня IgG, причем, в группе коморбидного течения МС и патологии ЩЖ наблюдалось наибольшее его значение.

Ig G является ключевым в формировании аутоиммунных реакций, которые при сочетании с повышенными провоспалительными биохимическими и иммунологическими маркерами приводят к специфическим воспалительным процессам, затрагивающим сосудистую стенку (Мещеряков Н.В., 2014). В нашей научной работе при оценке характера изменений провоспалительных маркеров (ФНО, СРБ), у больных с коморбидным течением МС и патологии ЩЖ он был статистически значимо выше, чем у пациентов других групп исследования ( $p < 0,05$ ). Данные показатели были достоверно увеличены вне зависимости от наличия или отсутствия АЗЩЖ, т.е. в группе пациентов с коморбидным течением МС и патологии ЩЖ с АЗЩЖ, так и без АЗЩЖ провоспалительный потенциал крови превышал нормативные значения.

Такие результаты позволяют предположить, что сам МС провоцирует иммунопатологические сдвиги, даже при отсутствии аутоиммунного компонента.

В проведенном исследовании оценивались такие генетические полиморфизмы как: *PPARG3*, *PPARGC1A*, *ADRB2*, *GNB3*. По данным Siffert W. С соавторами *PPARG3*, *PPARGC1A* ассоциированы с повышенным ИМТ и распределением жировой ткани в организме, что является факторами риска для развития атеросклероза. В результате не было получено статистически значимых различий между группами исследований.

Полиморфизм *GNB3*, также, выявляется при предрасположенности к ожирению, ИР и СД 2-го типа (Masud S., 2003), однако, в нашей научной работе достоверных различий между группами исследования не наблюдалось.

Статистически значимые различия наблюдаются только в гене *ADRB2*, в частности, в полиморфном маркере *rs 1042713* между группой с коморбидным течением МС и патологии ЩЖ и другими группами исследования, причем чаще выявлялся аллель А, генотипа АА полиморфизма *rs 1042713* гена *ADRB2*, кодирующего  $\beta$ -2 адренорецептор в азиатской популяции (у казахов) ( $p < 0,05$ ). Полиморфный маркер *Arg 16/Gly (rs 1042713)* гена *ADRB2* является маркером связанным с особенностями работы нейронных рецепторов и ассоциирован с предрасположенностью к метаболическому синдрому, ожирению, бронхиальной

астме, риску развития артериальной гипертензии у больных сахарным диабетом 2-го типа.

Таким образом, выявленные клинико-функциональные и иммуногенетические особенности коморбидного течения МС и патологии ЩЖ позволяют предположить, что компенсация гипотиреоза у пациентов с коморбидностью и субклиническим гипотиреозом оправдана и предпочтительна, исходя из результатов нашего исследования. Мультифакторная терапия больных как с коморбидностью, так и только с МС позволит эффективнее снижать риск развития осложнений со стороны сердечно-сосудистой системы, а также компенсировать нарушения со стороны углеводного и липидного обменов.

Выявлено, что коморбидное течение МС и патологии щитовидной железы широко распространено. Причем, у больных, имеющих МС преобладает аутоиммунная патология щитовидной железы.

У пациентов, имеющих только МС явления гиперинсулинемии, инсулинорезистентности, неблагоприятные сдвиги липидного профиля более выражены в сравнении с другими группами исследования, что можно объяснить дизайном исследования (сравнительное, поперечное), а также менее интенсивной фармакотерапией.

Однако, в группе с коморбидным течением МС и субклинического гипотиреоза статистически значимо преобладают явления инсулинорезистентности и гиперинсулинемии, а также наблюдаются неблагоприятные сдвиги липидного профиля и тенденция к росту ИМТ.

Был проанализирован иммунный статус больных с коморбидным течением патологии щитовидной железы и метаболического синдрома. В исследуемой группе с коморбидностью показатели клеточного и гуморального иммунитета отличаются стимуляцией В-клеточного иммунитета дисиммуноглобулинемией с относительной недостаточностью Т-клеточного звена иммунитета.

Можно предположить, что при метаболическом синдроме, особенно при сочетанном течении его с патологией щитовидной железы «возрастает цитотоксическое действие иммунных и метаболических факторов на клеточные мембраны,

способствующее образованию антител, реагирующих с фосфолипидами собственных мембран» (Танченко О. А. и др., 2014) . Это усугубляет течение и прогрессирование МС при патологии щитовидной железы, не только аутоиммунной природы.

«При метаболическом синдроме наблюдается угнетение Т-клеточного звена иммунной системы (CD3+, CD4+, CD 8+) в сочетании с признаками активации гуморального звена иммунитета (Ig G), что косвенно свидетельствует о наличие аутоиммунного синдрома и требует учета при лечении больных данной группы» (Танченко О. А. и др., 2014).

«Больным, имеющим компоненты метаболического синдрома, независимо от возраста свойственна повышенная концентрация СРБ, фактора некроза опухолей, а это говорит о высоком сердечно-сосудистом риске даже у молодых. Также наблюдаются более выраженные нарушения углеводного и липидного обмена у лиц с коморбидным течением метаболического синдрома и патологии щитовидной железы, в сравнении с группой с изолированным поражением щитовидной железы.

Согласно, полученным результатам необходимо учитывать наличие метаболического синдрома при патологии щитовидной железы и начинать его своевременное лечение. Так как, провоспалительный потенциал крови у больных с сочетанным течением метаболического синдрома выше, чем у пациентов с метаболическим синдромом без диагностированных у них заболеваний щитовидной железы выше, что свидетельствует о более высоком риске развития сердечно-сосудистых осложнений» (Аканов Ж. А., 2015).

«При анализе результатов генетических исследований установлено, что у пациентов с сочетанным течением МС и патологии щитовидной железы в большинстве случаев преобладает гетерозиготные и мутантные полиморфизмы, что возможно ассоциировано с предрасположенностью к коморбидному возникновению этих заболеваний» (Аканов Ж. А., 2015).. Статистически значимые показатели обнаружены в гене *ADRB2*. Этот маркер связан с особенностями работы нейронных рецепторов, ассоциирован с предрасположенностью к метаболическо-

му синдрому, ожирению, бронхиальной астме, риску развития артериальной гипертензии у больных сахарным диабетом 2-го типа. Анализ данных показал достоверные различия в частоте аллелей и генотипов между основной группой и группой сравнения ( $p < 0,05$ ). Аллель А (OR = 0,36; 95% CI = 0,16–0,74) и генотип АА (OR = 0,03; 95% CI = 0,004–0,25) достоверно чаще встречались в группе с коморбидным течением МС и патологией ЩЖ, чем в группе, имеющей только МС, что говорит об ассоциации полиморфного маркера с сочетанным течением у пациентов заболевания щитовидной железы с метаболическим синдромом.

«Но, чтобы достоверно доказать этот факт требуются дальнейшие исследования на большей популяции. Это позволит на раннем этапе диагностики переходить на персонализированную терапию с точки зрения генетических детерминант» (Аканов Ж.А., 2015).

## ВЫВОДЫ

1. Установлено, что в группе коморбидного течения метаболического синдрома и патологии щитовидной железы преобладали пациенты с аутоиммунными заболеваниями щитовидной железы (43,3%), тогда как в группе с изолированным течением тиреоидной патологии в большинстве случаев выявлялись 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  $\beta - 2$  адренорецептор, статистически значимо чаще встречается у пациентов с коморбидным течением метаболического синдрома и патологии щитовидной железы в азиатской популяции (у казахов).

## **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 СОКРАЩЕНИЙ**

- аАГ – аутоантигены
- АГ – артериальная гипертония
- АЗКОЦ – антитело-зависимая клеточно-опосредованная цитотоксичность
- АЗЩЗ – аутоиммунные заболевания щитовидной железы
- АИТ – аутоиммунный тиреоидит
- АлАТ – аланинаминотрансфераза
- АО – абдоминальное ожирение
- АсАТ – аспаргатаминотрансфераза
- ВОЗ – Всемирная организация здравоохранения
- ДТЗ – диффузный токсический зоб
- ИАП-1 – ингибитор активатора плазминогена-1
- ИБС – ишемическая болезнь сердца
- ИЛ – интерлейкин
- ИНФ – интерферон
- ИР – инсулинорезистентность
- ЛПВП – липопротеины высокой плотности
- ЛПНП – липопротеины низкой плотности
- МС – метаболический синдром
- ОНП – одно нуклеотидные полиморфизмы
- ОПСС – общее периферическое сопротивление сосудов
- ПЦР – полимеразноцепная реакция
- СГ – субклинический гипотиреоз
- СД – сахарный диабет
- СЖК – свободные жирные кислоты

- СРБ – С-реактивный белок
- ССС – сердечно-сосудистая система
- ТГ – тиреоглобулин
- ТПО – тиреоидная пероксидаза
- ТТГ – тиреотропный гормон
- ФНО – фактор некроза опухолей
- ХАИТ – хронический аутоиммунный тиреодит
- ОХ – общий холестерин
- ЩЖ – щитовидная железа
- IDF – International Diabetes Federation

**СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ**

1. Айтбаев К.А., Муркамилов И.Т.. Ожирение и метаболический синдром: патофизиологическая роль кишечной микробиоты и потенциальные возможности альтернативной терапии. // Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний. – №3 (6). – 2017. – С. 120–130.
2. Балуква Е.В. Коррекция основных проявлений метаболического синдрома. // Медицинский совет. – № 13. – 2015. – С. 64–69.
3. Бородкина Д.А., соавторы. Можно ли назвать висцеральное ожирение ключевым фактором парадокса ожирения? // Проблемы эндокринологии. – № 6 (62).–2016.– С.33–39.
4. Громнацкий Н.И., Вишневский В.И. Тромбоцитарный гемостаз у больных артериальной гипертензией и метаболическим синдромом на фоне лечения ловастатином. // Вестник Сургутского государственного педагогического университета. – № 1 (34). – 2015. – С. 251–257.
5. Гусев Е.Ю., Черешнев В.А. Системное воспаление: теоретические и методологические подходы к описанию модели общепатологического процесса. Часть. 4. Динамика процесса // Патологическая физиология и экспериментальная терапия. – 2014. – Т. 58, № 4. – С. 4–16.
6. Гусев Е.Ю. С-реактивный белок: патогенетическое и диагностическое значение // Уральский медицинский журнал. – 2014. – № 1 (115). – С. 113–121.
7. Гусев Е.Ю., Зотова Н.В., Лазарева М.А. Цитокиновый ответ и другие отличительные особенности критических фаз системного воспаления при сепсисе // Медицинская иммунология. – 2014. – Т. 16, №2. – С. 173–182.
8. Денека И.Э., Родионов А.В.. Ожирение и резистентная артериальная гипертензия. //Атеросклероз и дислипидемии. – № 2 (27) – 2017 . – С. 16–24.
9. Евдочкова Т.И., Савастеева И.Г., соавторы. Метаболический синдром: роль абдоминального ожирения в патогенезе инсулинорезистентности. // Проблемы здоровья и экологии. № 4 (46). – 2015. – С. 55–59.
10. Елсукова О.С., Никитина Е.А., Журавлева О.Л. Изучение коморбидной патологии у пациентов с сахарным диабетом 2 типа // Современная медицина: ак-

туальные вопросы: сб. ст. по матер. XXXI междунар. науч.-практ. конф. № 5(31). – Новосибирск: СибАК, 2014.

11. Забелина В.Д. Особенности состояния иммунной системы у больных с метаболическим синдромом / В.Д. Забелина, В.М. Земсков, А.М. Мкартумян // Тер. Архив. 2004. – № 5. – С. 66–72.

12. Здор В.В., Тихонов Я.Н.. Иммуные и гистологические изменения в железах внутренней секреции при экспериментальном тиреотоксикозе и гипотиреозе. // Клиническая и экспериментальная тиреоидология. – 2014. – № 1 (10). – С. 55–60.

13. Зуева О.М., Малахова Ю.И. К патогенезу иммунной недостаточности при дисфункции щитовидной железы. // Омский научный вестник. №. 2 (124). – 2013.–С–8–12.;

14. Иевская Е.В., Соколова Л.А. Оценка влияния инсулинорезистентности на течение артериальной гипертензии у больных гипертонической болезнью с нормальной массой тела. // Материалы Российского национального Конгресса кардиологов «Кардиология 2013: от науки к практике» 23–27.09.2013 г. — С. 479–480.

15. Иноземцева А.А., Барбараш О.Л. Возможности применения генетических полиморфизмов липидных нарушений для оценки тяжести ишемической болезни сердца. // Медицина в Кузбассе. – 2015. – № 2. – С. 17–23.;

16. Каримов Т.К., Бермаганбетова С.К.. Факторы вызывающие ожирение и их алиментарная коррекция// Медицинский журнал Западного Казахстана. – 2013. – № 1-2 (38). – С. 47–51.;

17. Канавец Н.С., Василенко В.С., Воронков П.Б., Рыбка Т.Г. Состояние сердечно-сосудистой системы у женщин с метаболическим синдромом, ассоциированный с аутоиммунным тиреоидитом // Современные проблемы науки и образования. – 2015. – № 5.

18. Карпов Ю.А.. Что нужно знать практическому врачу при назначении статинов? // Атмосфера. Новости кардиологии. – 2018. – № 3. – С. 14–23.

19. Клиническая иммунология: учебник / Земсков А.М., Земсков В.М., Караулов А.В.; Под ред. А.М. Земскова. – М. : ГЭОТАР-Медиа, 2008.

20. Ковалева Ю.В. Гормоны жировой ткани и их роль в формировании гормонального статуса и патогенезе метаболических нарушений у женщин. // Артериальная гипертензия. – №4 (21). – 2015. – С. 356–370.;

21. Косыбаева А.Е., Чоудхари С..., Погуляева И.В., Кожамбердиева Д.А., Батирова С.Ф. Современные представления о метаболическом синдроме (обзор литературы) // Международный студенческий научный вестник. – 2018. – № 1.

22. Кузьминок О.И. и др. Нарушения Т-клеточного звена иммунитета у больных аутоиммунными заболеваниями щитовидной железы / Иммунология. 2002. – № 2 – С. 44–14.

23. Лубяко Е.А.. Метаболический синдром: современный взгляд// Вестник угроветедения. – 2014. – № 1 (16). – С. 154–158.

24. Минушкина Л., Горшкова Е., соавторы. Генетические аспекты индивидуальной чувствительности к бетаксололу у больных гипертонической болезнью и мерцательной аритмией // Кремлевская медицина. – 2014. – № 2. – С. 20–25.

25. Недогада С.В., Вёрткин А.Л., соавторы. Ожирение и коморбидная патология в практике поликлинического врача. // Амбулаторный прием. – 2016– Т. 2, № 1 (4) — № 3 (6).

26. Никитин, А.Г., Горашко, Н.М., Минушкина, Л.О., Кудряшова, О.Ю., Зайцевичков, Д.А., Сидоренко, Б.А., Носиков, В.В. Изучение ассоциации полиморфного маркера G7831A гена ACE с ишемической болезнью сердца в московской популяции // Молекулярная биология. – 2003. – № 37 (1). – С. 54–56.

27. Панченкова Л.А., Андреева Л.А., соавторы. Артериальная гипертензия, ассоциированная с метаболическим синдромом: фокус на суточные профили центрального аортального давления и сосудистой жесткости // Евразийский кардиологический журнал. – №3. – 2016. – С. 6–12.

28. Патюков А.Г. Взаимосвязь иммунной реактивности организма и липидтранспортной системы при впервые выявленном гипотиреозе / Патюков А.Г., Малахова Ю.И., Долгих В.Т. // Современные проблемы науки и образования. – 2012. – № 2.

29. Пашенцева А.В., Вербовой А.Ф., Шаронова Л.Ю. Инсулинорезистентность в терапевтической клинике. // Ожирение и метаболизм. – №2 (14). – 2017. – С. 9–17.

30. Пинхасов Б.Б., Селятицкая В. Г., соавторы. Сочетание артериальной гипертензии и сахарного диабета 2-го типа с ожирением. // Клиническая медицина. – Т. 92. – № 9. – 2014. – С. 65–69.23.

31. Подзолков А. В., Фадеев В. В. Гипотиреоз, субклинический гипотиреоз, высоконормальный уровень ТТГ // КЭТ. 2009. №2. С.4–16.

32. Польская И.И., Марусенко И.М., Кулагина Т.И., соавторы. Встречаемость метаболического синдрома и его влияние на сердечно-сосудистый риск у пациентов с подагрой. // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. №4 (13). – 2017. – С. 476–481.

33. Понасенко А.В., Синицкий М.Ю., Хуторная М.В., Барбараш О.Л. Генетические маркеры системной воспалительной реакции в кардиохирургии (обзор). //Общая реаниматология. – №13 (6). – 2017. – С. 48–59.

34. Потемкин В.В., Троицкая С.Ю., Максина А.Г. Метаболические показатели и структура мембран эритроцитов при ожирении и метаболическом синдроме у женщин // Рос. мед. журн. – 2006. – №1. – С. 35–38.

35. Сафонова С.М. Клиническая эффективность статинов в лечении больных остеоартрозом с метаболическим синдромом. // Вестник Тамбовского университета. Серия: Естественные и технические науки. – №6 (21). – 2016. – С. 2244–2248.

36. Сеидова Г.Б. С-реактивный белок и его связь с метаболическим синдромом, ассоциированным с ишемической болезнью сердца у женщин в пре- и постменопаузе // Вестн. аритмологии. – 2009. – №41. – С. 47–50.

37. Соколова Л. А., Иевская Е. В. Инсулинорезистентность как фактор риска сердечно-сосудистых заболеваний. // Трансляционная медицина. – 2015. – №2 (6). – С. 32–38.;

38. Соколова Л.К., Пушкарев В.М., соавторы. Сахарный диабет и атеросклероз. Роль процессов воспаления в патогенезе (обзор литературы). // Международный эндокринологический журнал. – №7 (13). – 2017. – С. 486–498.;

39. Танащян М.М., Лагода О.В., соавторы. Основные патогенетические механизмы развития сосудистой патологии мозга при атеросклерозе и метаболическом синдроме: поиск путей коррекции. // Анналы клинической и экспериментальной неврологии. – №2(10). – 2016. – С. 5–10.

40. Турсунов М. М., Джумабаева С. Э., Сайфутдинова Р. Ш., Ниезова Я. М., Ганиева И. У. Коморбидность сахарного диабета 2-го типа и ее виды // Молодой ученый. – 2016. – №10. – С. 540–542.

41. Фролова Е.В.. Артериальная гипертензия. // Российский семейный врач. – Т. 20. – № 2. – 2016. – С. 1–18.

42. Фролова А.В., Родионова Т.И. Роль цитокинов в развитии поражения сердечно-сосудистой системы при диффузном токсическом зобе // Фундаментальные исследования. – 2014. – № 7–2. – С. 412–418.

43. Ходырев Д.С., Никитин А.Г., соавторы. Анализ ассоциации полиморфных маркеров генов ADIPOQ, AdipoR1 и AdipoR2 с сахарным диабетом 2 типа. // Сахарный диабет. – №2 (18). – 2015. – С. 5–11.

44. Хохлов А.Л., Поздняков Н.О., соавторы. Ассоциация полиморфизмов генов eNOS и AGTR2 с дебютом ИБС: стабильной и нестабильной стенокардии, инфарктом миокарда. // Фармакогенетика и фармакогеномика. – 2015. – № 2: С. 14–18.;

45. Чацкая А.В., Корепина О.С., Гнездицкий В.В., Танащян М.М.. Вегетативная дисфункция у больных с цереброваскулярными заболеваниями на фоне метаболического синдрома. // Анналы клинической и экспериментальной неврологии. – Т. 9. – №. 1. – 2015. – С. 12–19.;

46. Чеснокова Л.В., Петров И.М., Трошина И.А., Медведева И.В.. Инсулинорезистентность, атерогенные нарушения и фиброз печени у больных с метаболическим синдромом. // Ожирение и метаболизм. – №. 2. – 2014. – С. 17–23.

47. Шарманов Т.Ш., Ш.А. Балгимбеков Ш.А., соавторы. Ожирение – глобальная проблема общественного здравоохранения. // Вестник Казахского Национального медицинского университета. – № 1. – 2014. – С. 440–442.

48. Aksoy, Neval et al. “Association between thyroid hormone levels and insulin resistance and body mass index. Pakistan journal of medical sciences. 2015; 31,6: 1417–20.

49. Alicia A. Thorp and Markus P. Schlaich. Relevance of Sympathetic Nervous System Activation in Obesity and Metabolic Syndrome. Journal of Diabetes Research. 2015; 2015: 341–352.;

50. Bilgir, Oktay et al. Comparison of pre- and post-levothyroxine high-sensitivity c-reactive protein and fetuin-a levels in subclinical hypothyroidism. Clinics (Sao Paulo, Brazil). 2015; 70,2: 97–101.

51. Biondi, Bernadette et al. The 2015 European Thyroid Association Guidelines on Diagnosis and Treatment of Endogenous Subclinical Hyperthyroidism. European thyroid journal. 2015; 4,3: 149–63.

52. Boden G., Shulman Gl. Free fatty acids in obesity and type 2 diabetes: defining their role in the development of insulin resistance and beta-cell dysfunction. Eur. J Clin. Invest 2002; 32(3):14–23.

53. Camps J, Joven J. Chemokine ligand 2 and paraoxonase-1 in non-alcoholic fatty liver disease: The search for alternative causative factors. World J Gastroenterol. 2015 Mar 14; 21(10):2875–82.

54. Cardoso, Claudia R L et al. Prognostic Importance of C-Reactive Protein in High Cardiovascular Risk Patients With Type 2 Diabetes Mellitus: The Rio de Janeiro Type 2 Diabetes Cohort Study. Journal of the American Heart Association. 2016; 5 (11): 45 – 54. 2

55. Celia Bañuls, Susana Rovira-Llopis et al. Metabolic syndrome enhances endoplasmic reticulum, oxidative stress and leukocyte–endothelium interactions in PCOS. Metabolism. 2017; 71: 153–162.;

56. Chaker L, Ligthart S, Korevaar TIM, et al. Thyroid function and risk of type 2 diabetes: a population-based prospective cohort study. BMC Medicine. 2016; 14: 150.

57. Chen, Li et al. Mechanisms Linking Inflammation to Insulin Resistance. *International journal of endocrinology*. 2015; 2015: 50 – 84.;
58. Deng, F.E., Shivappa, N., Tang, Y., Mann, J.R. & Hebert, J.R. Association between diet-related inflammation, all-cause, all-cancer, and cardiovascular disease mortality, with special focus on prediabetics: findings from NHANES III. *Eur J Nutr* (2016).
59. DiNicolantonio JJ, McCarty MF Is interleukin-6 the link between low LDL cholesterol and increased non-cardiovascular mortality in the elderly? *Open Heart*. 2018; 5: 789.
60. DiNicolantonio JJ, O'Keefe JH. Added sugars drive coronary heart disease via insulin resistance and hyperinsulinaemia: a new paradigm. *Open Heart*. 2017;4: e000729.
61. Ellulu, Mohammed S et al. Obesity and inflammation: the linking mechanism and the complications. *Archives of medical science*.2016; 13,4 : 851–863.
62. Fava, Cristiano, and Martina Montagnana. Atherosclerosis Is an Inflammatory Disease which Lacks a Common Anti-inflammatory Therapy: How Human Genetics Can Help to This Issue. A Narrative Review. *Frontiers in pharmacology*. 2018; 9: 55.
63. Fioranelli, Massimo et al. Stress and Inflammation in Coronary Artery Disease: A Review Psychoneuroendocrineimmunology-Based. *Frontiers in immunology*. 2018; 9: 20–31.
64. Francesco Versaci, Bernhard Reimers et al. Prediction of Cardiovascular Events by Inflammatory Markers in Patients Undergoing Carotid Stenting. 2013; 87 (1): 50–58.
65. H.E. Hohmeier, V.V. Tran, G. Chen et al. Inflammatory mechanisms in diabetes: lessons from the p-cell. *Int. J. Obesity*. 2003; 27: 12–16.
66. Hall JE, do Carmo JM, da Silva AA, et al. Obesity-induced hypertension: interaction of neurohumoral and renal mechanisms. *Circ Res*. 2015; 116:991.
67. Hinnen, Debbie A. Therapeutic Options for the Management of Postprandial Glucose in Patients With Type 2 Diabetes on Basal Insulin. *Clinical diabetes : a publication of the American Diabetes Association*. 2015; 33,4 : 175–80.

68. Hi P, Liu Y, Zhang Y, Long M, Guo Y, Wang Z, Li X, Zhang C, Li X, He J, Liu G. Effect of Non-Esterified Fatty Acids on Fatty Acid Metabolism-Related Genes in Calf Hepatocytes Cultured in Vitro. *Cell Physiol Biochem* 2013;32:1509–1516.
69. J. Salazar, M.S. Martinez, M. Mervinhavez, A. Toledo, R. Anez, Y. Yaquelín Torres, et al. C-reactive protein: clinical and epidemiological perspectives // *Cardiol Res. Pract.* 2014 ;2014: 605–810.
70. Jiang SZ, Lu W, Zong XF, Ruan HY, Liu Y. Obesity and hypertension. *Exp Ther Med.* 2016;12(4):2395–2399.
71. Kamath, Deepak Y et al. High sensitivity C-reactive protein (hsCRP) & cardiovascular disease: An Indian perspective. *Indian journal of medical research.* 2015; 142,3 : 261–8.
72. Kiefer, David and Traci Pantuso. Omega-3 fatty acids: An update emphasizing clinical use. *Agro food industry hi-tech.* 2012; 23,4: 10–13.
73. Lambadiari V, Triantafyllou K, Dimitriadis GD. Insulin action in muscle and adipose tissue in type 2 diabetes: The significance of blood flow. *World J Diabetes.* 2015; 6(4): 626–633.
74. Leon, Benjamin M and Thomas M Maddox. Diabetes and cardiovascular disease: Epidemiology, biological mechanisms, treatment recommendations and future research. *World journal of diabetes.* 2015; 6,13: 1246–58.
75. Leyhe T, Müssig K. Brain. Cognitive and affective dysfunctions in autoimmune thyroiditis. *Behav Immun.* 2014;11:261–6.
76. McAninch, Elizabeth A, and Antonio C Bianco. The History and Future of Treatment of Hypothyroidism. *Annals of internal medicine.* 2016; 164,1: 50–6.
77. Meng, Zhaowei et al. Differentiation between Graves' disease and painless thyroiditis by diffusion-weighted imaging, thyroid iodine uptake, thyroid scintigraphy and serum parameters. *Experimental and therapeutic medicine.* 2015; 9,6 : 2165–2172.
78. Michelle Dalgas Schmiegelow , Charlotte Andersson et al. Associations Between Body Mass Index and Development of Metabolic Disorders in Fertile Women—A Nationwide Cohort Study. *Journal of the American Heart Association.* 2014; 3.

79. Mullur, Rashmi et al. Thyroid hormone regulation of metabolism. *Physiological reviews*. 2014; 94,2: 355–82.

80. N. Maeda, M. Takanashi, T. Funahashi et al. PPAR- $\gamma$  ligands increase expression and plasma concentration of adiponectin, an adipose-derived protein. *Diabetes*. 2001; 50: 2094–2099.

81. Ning Y, Cheng YJ et al. What is the association of hypothyroidism with risks of cardiovascular events and mortality? A meta-analysis of 55 cohort studies involving 1,898,314 participants. *BMC Med*. 2017; 15(1):21.

82. Peixoto de Miranda É .J., Bittencourt M.S., et al. Thyroid Function and High-Sensitivity C-Reactive Protein in Cross-Sectional Results from the Brazilian Longitudinal Study of Adult Health (ELSA-Brasil): Effect of Adiposity and Insulin Resistance. *Eur Thyroid J*. 2016; 5:240–246.

83. Puhkala J, Raitanen J, Kolu P, Tuominen P, Husu P, Luoto R. Metabolic syndrome in Finnish women 7 years after a gestational diabetes prevention trial. *BMJ Open*. 2017;7(3):e014565.

84. Qi Guo, Xiaoni Lu, Ya Gao, Jingjing Zhang, Bin Yan, Dan Su, Anqi Song, Xi Zhao & Gang Wang. Cluster analysis: a new approach for identification of underlying risk factors for coronary artery disease in essential hypertensive patients. *Scientific Reports*. 2017; 7: 43965.

85. Rafieian-Kopaei M, Setorki M, Douidi M, Baradaran A, Nasri H. Atherosclerosis: process, indicators, risk factors and new hopes. *Int J Prev Med*. 2014;5(8):927–46.

86. Ren, Qian et al. Change in Body Mass Index and Its Impact on Incidence of Hypertension in 18-65-Year-Old Chinese Adults. *International journal of environmental research and public health* .2016; 13,3: 257.

87. Ribas V, García-Ruiz C, Fernández-Checa JC. Mitochondria, cholesterol and cancer cell metabolism. *Clin Transl Med*. 2016;5(1):22.

88. Saklayen, Mohammad G. The Global Epidemic of the Metabolic Syndrome. *Current hypertension reports* 2018; 20 (2): 12.

89. Shah, Priyank et al. Rapid Progression of Coronary Atherosclerosis: A Review. *Thrombosis*. 2015; 2015: 634 –983.

90. Simonds, Stephanie E et al. Leptin mediates the increase in blood pressure associated with obesity. *Cell*. 2014; 159,6: 1404–16.
91. Singh-Manoux, Archana et al. “Association between inflammatory biomarkers and all-cause, cardiovascular and cancer-related mortality” *CMAJ: Canadian Medical Association journal = journal de l'Association medicale canadienne*. 2017; 189 (10): E384–E390.
92. Sirigiri S, Vaikkakara S, Sachan A et al. Correction of Hypothyroidism Leads to Change in Lean Body Mass without Altering Insulin Resistance. *Eur Thyroid J*. 2016;5:247–252.
93. Soleimani, Manoocher. Insulin resistance and hypertension: new insights // *Kidney International*. 2015; 87 , 3: 497 – 499.
94. Sun Z., Andersson R. NF- $\kappa$ B activation and inhibition: a review. *Shock*. 2002; 18(2): 99–106.
95. T. Nanba, M. Watanabe, N. Inoue, Y. Iwatani. Increases of the Th1/Th2 cell ratio in severe Hashimoto's disease and in the proportion of Th17 cells in intractable Graves' disease. *Thyroid*. 2009; 19(5): 495–501.
96. Thorp, Alicia A and Markus P Schlaich. Relevance of Sympathetic Nervous System Activation in Obesity and Metabolic Syndrome. *Journal of diabetes research*. 2015;2015: 341–583.
97. Valeska Ormazabal, Soumyalekshmi Nair, Omar Elfeky. Association between insulin resistance and the development of cardiovascular disease. *Cardiovascular Diabetology*. 2018; 17: 1 – 10.
98. Vyakaranam, Sapna et al. Study of Insulin Resistance in Subclinical Hypothyroidism. *International journal of health sciences and research*. 2014; 4,9: 147–153.
99. Xinyan Bi, Yi Ting Loo, Shalini Ponnalagu & Christiani Jeyakumar Henry. Obesity is an independent determinant of elevated C-reactive protein in healthy women but not men. *Biomarkers*. 2018.
100. Whelton PK, Carey RM, Aronow WS, et al. 2017 ACC/AHA/AAPA/ABC/ACPM/AGS/APhA/ASH/ASPC/NMA/PCNA Guideline for the Prevention, Detection, Evaluation, and Management of High Blood Pressure in

Adults: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *Hypertension*. 2018; 71:e13.

101. Ye, Chengyin et al. Prediction of Incident Hypertension Within the Next Year: Prospective Study Using Statewide Electronic Health Records and Machine Learning. *Journal of medical Internet research*. 2018; 20,1: e22.

102. Zhao Y, Zhang M, Luo X, et al. Association of 6-year waist circumference gain and incident hypertension. *Heart*. 2017; 103:1347.;

103. Zhou MS, Wang A, Yu H. Link between insulin resistance and hypertension: What is the evidence from evolutionary biology? *Diabetol Metab Syndr*. 2014;6(1):12.