

Ломонова Татьяна Владимировна

**РОЛЬ АДИПОКИНОВ В РАЗВИТИИ
ГОРМОНАЛЬНО-МЕТАБОЛИЧЕСКИХ НАРУШЕНИЙ
У БОЛЬНЫХ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2 ТИПА
И ГИПОТИРЕОЗОМ**

14.01.02 – Эндокринология

АВТОРЕФЕРАТ

**диссертации на соискание учёной степени
кандидата медицинских наук**

Самара 2021

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

Научный руководитель:

доктор медицинских наук, профессор

Вербовой Андрей Феликсович

Официальные оппоненты:

Петунина Нина Александровна, доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент РАН, федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра эндокринологии, заведующая кафедрой.

Мадянов Игорь Вячеславович, доктор медицинских наук, профессор, государственное автономное учреждение Чувашской Республики дополнительного профессионального образования «Институт усовершенствования врачей» Министерства здравоохранения Чувашской Республики, кафедра терапии и семейной медицины, профессор кафедры.

Ведущая организация: федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Москва.

Защита диссертации состоится «19» мая 2021 г. в 1_00 часов на заседании диссертационного совета Д 208.085.05 при федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Самарский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (443079, г. Самара, пр. К. Маркса, 165 Б).

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке (443001, г. Самара, ул. Арцыбушевская, 171) и на сайте (<http://www.samsmu.ru/science/referats>) федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Самарский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Автореферат разослан «__» _____ 202_ г.

Ученый секретарь диссертационного совета,

доктор медицинских наук, доцент

Губарева Ирина Валерьевна

Общая характеристика работы.

Актуальность исследования.

В современной клинической практике врачи все чаще встречаются с больными, имеющими сразу несколько заболеваний, что вносит определенные сложности в процесс диагностики и лечения. Типичным примером коморбидности является метаболический синдром. Основной его компонент – это ожирение, на фоне которого возникают метаболические нарушения, приводящие к развитию таких заболеваний как сахарный диабет (СД) 2 типа, подагра, сердечно-сосудистая патология. Число лиц с СД 2 типа и сердечно-сосудистой патологией неуклонно увеличивается, приводя к ранней инвалидизации, снижению качества и продолжительности жизни данных пациентов.

Гипотиреоз является достаточно распространенной эндокринной патологией, занимая второе место после СД. Гипофункция щитовидной железы также сопровождается нарушениями со стороны сердечно-сосудистой системы и липидного обмена. Распространенность гипотиреоза в популяции составляет 0,2–3% и достигает 12-20% среди женщин старшей возрастной группы [Аметов А.С., 2016].

В настоящее время отмечается рост числа больных с сочетанием СД 2 типа и гипотиреоза [Ashrafuzzaman S.M., Taib A.N., Rahman R. et al., 2012]. Тиреоидная недостаточность у пациентов с СД 2 типа встречается чаще, чем в популяции и может даже увеличивать риск развития СД [Xu C., Zhou L., Wu K., et al., 2019]. Сочетание гипотиреоза и СД характеризуется более частым развитием осложнений диабета [Brenta G., Caballero A.S., Nunes M.T., 2019], ухудшением контроля гликемии [Cho J.H., Kim H.J., Lee J.H. et al., 2016], более выраженными нарушениями липидного обмена [Юзвенко Т.Ю., 2015] и дополнительным отрицательным влиянием на сердечно-сосудистую систему [Крутиков Е. С., Цветков В. А. и соавт., 2017].

Важную роль в развитии метаболических нарушений играет непосредственно сама жировая ткань. Она является источником целого ряда биологически активных веществ – адипоцитокинов. Показано, что ряд адипокинов участвует в развитии метаболических нарушений при сахарном диабете 2 типа, при гипотиреозе и ряде других заболеваний. Так, уровень лептина резко увеличивается при ожирении и СД 2 типа [Долгих Ю.А. Вербовой А.Ф., Митрошина Е.В., 2013; Liu W., Zhou X., Li Y. et al., 2020]. Адипонектин, напротив, оказывает положительное воздействие на углеводный и жировой обмен. Гипоадипонектинемия способствует развитию СД и увеличивает риск развития атеросклероза и сердечно-сосудистой патологии [Farooq R., Amin S., Hayat Bhat M., et al., 2017; Fisman E.Z., Tenenbaum A., 2014]. Повышение уровня резистина также рассматривается как предиктор сердечно-сосудистых заболеваний [Menzaghi C., Vacci S., Salvemini L., et al., 2014; Авсарагова А.З., Астахова З.Т., Ремизов О.В., 2019].

В связи с этим интерес представляет изучение содержания адипокинов у пациентов с СД 2 типа и гипотиреозом и их роли в развитии метаболических нарушений по сравнению с пациентами, имеющими только СД либо только гипотиреоз.

Цель исследования:

определить особенности сочетанного течения СД 2 типа и гипотиреоза путем оценки взаимосвязи адипокинов и гормонально-метаболических показателей.

Задачи исследования:

1. Изучить особенности клинических проявлений у больных с сочетанием СД 2 типа и гипотиреоза.

2. Дать характеристику углеводного обмена обследованных лиц путем определения глюкозы плазмы натощак, базального уровня инсулина и расчета индекса инсулинорезистентности НОМА-IR.

3. Изучить особенности липидного обмена обследованных лиц путем определения общего холестерина, триглицеридов, холестерина липопротеидов высокой плотности, холестерина липопротеидов низкой плотности, а также расчета индекса атерогенности.

4. Проанализировать взаимосвязи между адипонектином, лептином и резистином и показателями углеводного и жирового обменов у больных СД 2 типа, гипотиреозом и их сочетанием.

5. Оценить взаимосвязь эхокардиографических параметров с адипокинами и индексом инсулинорезистентности НОМА-IR у больных СД 2 типа, гипотиреозом и их сочетанием.

Научная новизна работы.

В диссертации изучена роль адипокинов в развитии гормональных, метаболических и эхокардиографических нарушений при гипотиреозе, СД 2 типа и их сочетании.

Показано, что инсулинорезистентность и компенсаторная гиперинсулинемия наиболее выражены при сочетании гипотиреоза и СД 2 типа. Резистин принимает участие в развитии инсулинорезистентности у пациенток с сочетанием СД 2 типа и гипотиреоза.

Установлено, что сочетание сахарного диабета 2 типа и гипотиреоза характеризуется максимальным уровнем лептина и минимальным – адипонектина.

Определено, что на развитие атерогенных нарушений при гипотиреозе, оказывают влияние гиперлептинемия и гипoadипонектинемия.

Показано, что на процесс ремоделирования миокарда при гипотиреозе оказывает влияние избыточная масса тела. Гипoadипонектинемия и гиперрезистинемия оказывают влияние на ремоделирование миокарда при СД 2 типа.

Теоретическая и практическая значимость.

Результаты диссертационной работы используются в учебном процессе, а также в работе врачей общей практики, терапевтов, эндокринологов.

Методология и методы исследования.

Методология диссертационного исследования основана на изучении и обобщении данных литературы о взаимосвязи адипокинов и гормонально-метаболических показателей у больных СД 2 типа и гипотиреозом. Для достижения цели и выполнения поставленных задач был составлен план всех этапов работы, выбраны объекты исследования, подобран комплекс современных методов исследования.

Объектами исследования стали женщины с сахарным диабетом 2 типа, гипотиреозом и их сочетанием. Были использованы следующие методы исследования: лабораторный (биохимический анализ крови), инструментальный (эхокардиография), клинико-статистический.

Математическую обработку полученных данных проводили, используя современные компьютерные программы. Результаты исследований систематизированы и статистически обработаны.

Положения, выносимые на защиту.

1. Максимально выраженная инсулинорезистентность и гиперинсулинемия при сочетании сахарного диабета 2 типа и гипотиреоза обуславливает более тяжелое совместное течение этих заболеваний. В развитии инсулинорезистентности у данной категории больных определенную роль играет резистин.

2. Сочетание СД 2 типа и гипотиреоза характеризуется более частым развитием диабетической полинейропатии, диабетической ретинопатии, ИБС и АГ, относительно пациенток с изолированными заболеваниями.

3. Гиперлептинемия и гипoadипонектинемия участвуют в развитии атерогенной дислипидемии при гипотиреозе.

4. Гипертрофия миокарда левого желудочка и его диастолическая дисфункция выявлена у пациенток всех трех групп. При гипотиреозе на процесс ремоделирования миокарда оказывает влияние избыточная масса тела, а при СД 2 типа – гипoadипонектинемия и гиперрезистинемия.

Внедрение результатов исследования.

Результаты диссертация внедрены в работу отделений эндокринологии №1 и №2 Государственного бюджетного учреждения здравоохранения Самарской области «Самарская городская больница №6». Также результаты диссертационной работы используются на различных этапах до- и последиplomного образования: в курсе лекций и практических занятий по эндокринологии для студентов, клинических ординаторов, слушателей института профессионального образования ФГБОУ ВО СамГМУ Минздрава России.

Степень достоверности.

Использование достаточного объема выборки и современных методов исследования определяет достоверность полученных результатов. Комиссия по проверке первичной документации под председательством д.м.н., профессора Шпигеля А.С., в составе членов комиссии: д.м.н., профессора Трухановой И.Г.; д.м.н., доцента Золотовской И.А.; к.м.н, доцента Дьячкова В.А. пришла к заключению, что материалы работы достоверны. Доля участия автора в накоплении информации более 80%, а в обобщении и анализе материала – до 100%.

Для обработки полученных данных использованы методы описательной статистики, корреляционного и регрессионного анализов.

Апробация работы.

Диссертационное исследование одобрено локальным этическим комитетом 12.09.2018 (протокол № 194).

Основные положения диссертации докладывались и обсуждались на XIII Национальном конгрессе терапевтов (Москва, 2018), VI Съезде терапевтов Южного федерального округа (Ростов-на-Дону, 2019), На XIV Национальном конгрессе терапевтов с международным участием (Москва, 2019).

Диссертационная работа была заслушана и обсуждена на совместном заседании кафедр эндокринологии, терапии ИПО и хирургических болезней №1 ФГБОУ ВО СамГМУ Минздрава России 30.11.20 г. (протокол №5).

Личный вклад автора.

Автором разработан план диссертационного исследования, обследованы пациенты с СД 2 типа, первичным гипотиреозом и их сочетанием, а также лица, вошедшие в контрольные группы. Диссертант принимал участие в клиническом, лабораторном и инструментальном обследовании пациентов, составлял таблицы в программе Microsoft Office Excel для статистической обработки полученного материала.

Объем и структура диссертации

Текст диссертации изложен на 103 страницах машинописного текста, включает 7 таблиц и 7 рисунков. Работа написана в классическом стиле и содержит следующие разделы: оглавление, введение, обзор литературы, материалы и методы исследования, результаты

собственных исследований, обсуждение результатов, выводы, практические рекомендации, список литературы. Список литературы включает 202 источника, из них – 110 отечественных и 92 зарубежных.

Соответствие заявленной специальности и связь темы диссертации с планом основных научно-исследовательских работ университета.

Диссертационное исследование соответствует паспорту научной специальности 14.01.02 – Эндокринология.

Диссертационная работа выполнена в соответствии с планом научно-исследовательской работы федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Самарский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации. Работа является частью комплексной темы «Комплексный подход к изучению гормональных и метаболических параметров при эндокринных заболеваниях» с номером государственной регистрации № АААА-А18-118112690087-6.

Содержание работы.

Материалы и методы исследования.

Для решения поставленных задач было обследовано 119 женщин. Все они были разделены на три группы. В 1-ю группу были включены 42 женщины с первичным манифестным гипотиреозом, медиана возраста которых составила 58,00 [52,00;62,25] лет. Во 2-ю группу вошли 38 женщин с сахарным диабетом 2 типа, медиана возраста которых была 60,00 [55,00;64,00] лет. 3-ю группу составили 39 женщин с сочетанием СД 2 типа и первичного гипотиреоза и медианой возраста 64,00 [60,25;68,00] года. Контролем служили данные, полученные при обследовании практически здоровых женщин, составивших контрольные группы молодого и старшего возраста. В контрольную группу лиц 21-40 лет вошли 22 женщины с медианой возраста 21,00 [20,00;22,00] год. Контрольную группу от 41 до 60 лет составили 15 женщин в возрасте 51,00 [47,00;57,00] год. Группа контроля молодого возраста была набрана для исключения атеросклероза.

Диагноз «СД 2 типа» пациенткам был поставлен на основании критериев ВОЗ (2013) [Дедов И.И., Шестакова М.В., Майоров А.Ю., 2017]. Диагноз первичного гипотиреоза устанавливался в соответствии с классификацией гипотиреоза на основании данных клинико-лабораторного обследования [Петунина Н.А., Трухина Л.В., 2011]. Диагноз ИБС, стенокардии напряжения ставился кардиологом согласно рекомендациям Европейского общества кардиологов (2013). Диагностика артериальной гипертензии базировалась на рекомендациях ВНОК по диагностике и лечению артериальной гипертензии (2016).

В исследование не включались пациенты с СД 1 типа, печеночной и почечной недостаточностью, тяжелыми хроническими заболеваниями легких, пороками сердца, сердечной недостаточностью IIБ и III стадии, 3 и 4 функционального класса по NYHA.

В группе женщин с первичным гипотиреозом все обследованные получали лечение препаратами левотироксина. Медиана дозы левотироксина составила 62,5 [31,25;93,75] мкг, уровня тиреотропного гормона (ТТГ) - 1,73 [0,81;3,89] мМЕ/л, Т4св. - 12,97 [10,83;15,28] пмоль/л. ХАИТ послужил причиной тиреоидной недостаточности у 32 (76,2%) женщин в данной группе, а у 10 (23,8%) женщин гипотиреоз был обусловлен тотальной (субтотальной) резекцией щитовидной железы. Среди сопутствующих заболеваний у пациенток в этой группе были установлены: гипопаратиреоз - у 6 (14,3%), ИБС, стенокардия напряжения I и II функционального класса - у 10 (23,8%), АГ I и II стадии - у 16 (38,1%) обследованных.

Группу пациенток с СД 2 типа составили 38 женщин, которые в качестве сахароснижающей терапии принимали препараты групп бигуанидов, производных сульфонилмочевины, ингибиторов дипептидилпептидазы-4. Диабетическая ретинопатия в данной группе была диагностирована у 6 больных (15,8%), диабетическая полинейропатия – у 20 больных (52,6%). У 26 (68,4%) пациенток с СД 2 типа наблюдалась АГ I и II стадии. ИБС, стенокардия напряжения I и II функционального класса была выявлена у 15 женщин (39,5%). ОНМК в анамнезе имела 1 больная (2,6%), перенесенный инфаркт миокарда – 2 больных (5,3%).

В группе женщин с сочетанием СД 2 типа и первичного гипотиреоза диабетическая ретинопатия была диагностирована у 17 (43,6%) больных, диабетическая полинейропатия – у 32 больных (82,05%). У 28 (71,8%) пациенток гипотиреоз и сахарный диабет сочетались с артериальной гипертензией, а у 25 женщин (64,1%) - с ИБС, стенокардией напряжения I и II функционального класса. Перенесенный инфаркт миокарда был в анамнезе у 5 женщин (12,8%), ОНМК – у 3 (7,7%). У 26 женщин (66,7%) в этой группе к снижению функции щитовидной железы привел хронический аутоиммунный тиреоидит, а у 13 женщин (33,3%) тиреоидная недостаточность развилась вследствие тотальной либо субтотальной резекции щитовидной железы. У 2 пациенток (5,1%) был диагностирован послеоперационный гипопаратиреоз.

Все обследованные с сочетанием гипотиреоза и СД 2 типа получали терапию препаратами левотироксина. Медиана дозы левотироксина у женщин в данной группе составила 100,0 [50,0;106,25] мкг, уровня ТТГ - 2,06 [0,78;3,68] мМЕ/л, Т4св. - 12,75 [11,29;14,98] пмоль/л. В качестве сахароснижающей терапии 20 пациенток этой группы (51,3%) получали таблетированные препараты (бигуаниды, производные сульфонилмочевины, ингибиторы дипептидилпептидазы-4). 10 (25,6%) пациенток находились на инсулинотерапии, а 9 (23,1%) женщин получали пероральные сахароснижающие препараты в комбинации с инсулином.

Было установлено, что в группе женщин с сочетанием гипотиреоза и СД 2 типа достоверно чаще встречались диабетическая ретинопатия ($\chi^2 = 7,101$; $p = 0,008$), диабетическая полинейропатия ($\chi^2 = 7,598$; $p = 0,006$) и ИБС ($\chi^2 = 4,677$; $p = 0,031$) по сравнению с группой пациенток с СД 2 типа. Сравнение частоты осложнений также выявило большую частоту ИБС ($\chi^2 = 11,084$; $p = 0,000$) и артериальной гипертензии ($\chi^2 = 6,928$; $p = 0,009$) у женщин с сочетанием заболеваний относительно женщин с гипотиреозом.

Всем пациенткам было проведено антропометрическое обследование – измерены рост, вес, окружность талии (ОТ), окружность бедер (ОБ), с последующим расчетом соотношения ОТ/ОБ и индекса массы тела (ИМТ) по формуле [ВОЗ, 1997]: ИМТ = масса тела (кг)/рост (m^2). Степень ожирения оценивалась по классификации ВОЗ (1997): при значении ИМТ 25-29,9 kg/m^2 диагностировали избыточную массу тела, 30-34,9 kg/m^2 – I степень ожирения, 35-39,9 kg/m^2 – II степень ожирения, 40 kg/m^2 и более – III степень ожирения. Величина соотношения ОТ/ОБ более 0,85 позволила диагностировать висцеральный (абдоминальный) тип ожирения у обследованных женщин.

Уровень гликемии у обследованных был определен глюкозооксидазным методом на биохимическом анализаторе «Erba XL-200» (Erba Lachema, Чехия). Содержание иммунореактивного инсулина (ИРИ) определялось методом иммуноферментного анализа на аппарате «Architect i1000SR» (Abbot, Германия). Всем пациенткам с целью оценки инсулинорезистентности проводился расчет индекса HOMA-IR (Homeostasis model assessment – малая модель оценки гомеостаза для инсулинорезистентности) по формуле:

Значение индекса НОМА-IR более 2,77 свидетельствовало о наличии резистентности к инсулину. Содержание триглицеридов, общего холестерина, холестерина липопротеидов низкой плотности (ЛПНП) и холестерина липопротеидов высокой плотности (ЛПВП) определялись спектрофотометрическим методом на биохимическом анализаторе «Screen Master Plus» (Hospitex diagnostic, Швейцария). Коэффициент атерогенности (КА) рассчитывали по формуле: $КА = (ОХ - ЛПВП) / ЛПВП$.

Уровни адипонектина, лептина и резистина в сыворотке крови также определяли методом иммуноферментного анализа на аппарате «Expert Plus» (Asys, Австрия).

ЭХО-КГ исследование было выполнено 25 женщинам с гипотиреозом, 20 женщинам с СД 2 типа и 34 женщинам с сочетанием СД 2 типа и гипотиреоза. Контролем служили результаты обследования двух контрольных групп – 21-40 лет (10 женщин с медианой возраста 21,00 [20,00;22,00] год) и 41-60 лет (10 женщин, медиана возраста которых составила 51,00 [47,00;57,00] год).

Для количественной оценки показателей ЭХО-КГ использовали рекомендации Европейской эхокардиографической ассоциации и Американского эхокардиографического общества [R. M. Lang, M. Bierig, R. B. Devereux et al., 2012]. Морфометрические показатели ЛЖ оценивались по толщине межжелудочковой перегородки в диастолу и систолу (МЖПд, МЖПс), толщине задней стенки левого желудочка в диастолу и систолу (ЗСЛЖд и ЗСЛЖс), конечному диастолическому и конечному систолическому размерам ЛЖ (КДР и КСР), предсердно-желудочковому соотношению (ЛП/КДР). Объемно-функциональные показатели ЛЖ оценивались по массе миокарда левого желудочка (ММЛЖ), индексу ММЛЖ (ИММЛЖ), конечному диастолическому и систолическому объемам (КДО, КСО), отношению КДО/ММЛЖ. Индекс относительной толщины стенок ЛЖ (ИОТС) определяли по формуле: $\frac{2 \times ЗСЛЖдд}{КДР}$

В качестве критериев гипертрофии миокарда ЛЖ использовали наличие 2 из 3 показателей: гипертрофия стенок ЛЖ (МЖПд и/или ЗСЛЖд), увеличение ММЛЖ и ИММЛЖ более 95 г/м^2 для женщин. Геометрическая модель ремоделирования ЛЖ определялась на основании величин ИММЛЖ и ИОТС. О наличии концентрической гипертрофии ЛЖ у женщин судили при ИММЛЖ $>95 \text{ г/м}^2$ и ОТС $> 0,42$, об эксцентрической гипертрофии левого желудочка — при ИММЛЖ $> 95 \text{ г/м}^2$ и ОТС $\leq 0,42$, о концентрическом ремоделировании — при ОТС $> 0,42$ и ИММЛЖ $\leq 95 \text{ г/м}^2$.

Сократительную способность миокарда левого желудочка оценивали по фракции выброса (ФВ), нормальное значение ФВ которой составляет более 55%. Анализ величин скоростей раннего (Е) и позднего (А) наполнения позволял установить диастолическую функцию ЛЖ. Признаком диастолической дисфункции ЛЖ считали отношение скоростей Е/А менее 1,0.

Статистическую обработку полученных данных выполняли на компьютере с помощью Microsoft Excel 2007 и пакета программ SPSS 11.5 (SPSSInc., США). При описании полученных результатов использовали медиану, 25-й и 75-й процентиля (Ме [25;75]). При описании полученных результатов использовали медиану, 25-й и 75-й процентиля (Ме [25;75]). Нормальность распределения оценивали с использованием критерия Шапиро-Уилка. Статистическую обработку осуществляли непараметрическими методами, т.к. полученные количественные признаки имели распределение, отличное от нормального.

Критерий Манна-Уитни использовался для оценки значимости различий между группами. Корреляционный анализ проводился с использованием критерия Спирмена. Анализ качественных признаков проводился путем построения таблиц сопряженности с расчетом критерия χ^2 . При проверке всех гипотез использовался уровень значимости $p < 0,05$.

Результаты исследования и их обсуждение.

Согласно результатам антропометрического обследования у женщин с СД 2 типа и с его сочетанием с гипотиреозом ИМТ достоверно превышал контрольные значения ($p < 0,05$) и соответствовал I степени ожирения. В группе пациенток с гипотиреозом ИМТ достоверно превышал значения только контрольной группы молодого возраста и соответствовал избыточной массе тела ($p < 0,001$). У женщин всех трех групп значение отношения ОТ/ОБ превысило 0,85, что соответствовало висцеральному типу распределения жировой ткани. Полученные данные согласуются с данными других авторов. Показано, что у подавляющего большинства пациентов с СД 2 типа имеется ожирение различной степени выраженности [Пашенцева А.В., 2012; Аметов А.С., Прудникова М.А., 2016]. Связь ожирения и избыточной массы тела с дефицитом тиреоидных гормонов также продемонстрирована в различных работах. Ряд авторов указывает на наличие ожирения у пациентов с гипотиреозом [Некрасова Т.А., 2014; Roos A., Bakker S.J., Links T.P. et al., 2007]. В то же время В.В. Фадеев [2005] отмечает уменьшение массы тела у пациенток с гипотиреозом на фоне терапии препаратами левотироксина.

Максимальные значения гликемии натощак были в группе пациенток с сочетанием гипотиреоза и СД 2 типа. В группе пациенток с гипотиреозом уровень глюкозы плазмы натощак достоверно превышал аналогичный показатель только контрольной группы 21-40 лет (5,48 [4,82;6,03] моль/л, $p < 0,001$) и при этом не выходил за границы нормального диапазона.

У всех обследованных женщин с СД 2 типа и его сочетанием с гипотиреозом установлена инсулинорезистентность (НОМА-IR 5,15 [3,50;7,87] и 7,00 [3,45;14,04] соответственно), которая сопровождалась компенсаторной гиперинсулинемией (уровень ИРИ 14,00 [10,15;21,95] мкЕД/л и 17,20 [10,48;31,85] мкЕД/л соответственно). У больных гипотиреозом было установлено увеличение значения индекса НОМА-IR относительно контрольной группы молодого возраста (2,25 [1,56;3,38], $p < 0,05$), однако оно не достигало значений инсулинорезистентности (более 2,77). Снижение чувствительности к инсулину у женщин с тиреоидной недостаточностью также сопровождалось компенсаторным повышением уровня инсулина (9,40 [7,05;13,80] мкЕД/л). Родионова Т.И., Самитин В.В. [2007], Капралова И.Ю. [2017] в своих работах также установили увеличение инсулинорезистентности у пациентов с гипотиреозом.

Наиболее выраженные гиперинсулинемия и инсулинорезистентность отмечены у больных с сочетанием СД 2 типа и гипотиреоза. Они были статистически достоверно выше, чем у пациентов с СД 2 типа ($p < 0,05$).

В группах женщин с СД 2 типа и его сочетанием с гипотиреозом установлены положительные взаимосвязи индекса НОМА-IR с индексом массы тела ($r = 0,38$; $p < 0,001$ и $r = 0,294$, $p = 0,025$ соответственно), отношением ОТ/ОБ ($r = 0,167$; $p = 0,049$ и $r = 0,34$, $p = 0,010$ соответственно), уровнем глюкозы ($r = 0,393$; $p = 0,001$ и $r = 0,701$, $p < 0,001$ соответственно). В группе пациенток с гипотиреозом также выявлены положительные корреляции НОМА-IR с индексом массы тела ($r = 0,493$; $p < 0,001$), отношением ОТ/ОБ ($r = 0,218$; $p = 0,038$) и уровнем глюкозы ($r = 0,28$; $p = 0,006$). В развитии инсулинорезистентности у пациенток с сахарным диабетом 2 типа и гипотиреозом

определенную роль играет висцеральное ожирение, что подтверждают приведенные корреляции.

У женщин с гипотиреозом, СД 2 типа и их сочетанием была выявлена атерогенная дислипидемия (таблица.1). Во всех группах достоверно повышено содержание общего холестерина, триглицеридов и значение коэффициента атерогенности относительно контрольной группы молодого возраста. В сравнении с показателями контрольной группы 41-60 лет достоверное повышение общего холестерина, холестерина ЛПНП и снижение холестерина ЛПВП установлено в группе пациенток с СД 2 типа.

Таблица 1.

Показатели липидного обмена у обследованных женщин.

Группы	Группа контроля 21-40 лет	Группа контроля 41-60 лет	Обследованные 1 группы	Обследованные 2 группы	Обследованные 3 группы
Показатели	0	1	2	3	4
Триглицериды, ммоль/л	1,19 [1,10;1,32]	1,93 [1,81;2,73]	1,64 [1,36;2,01] $p_{0-2}<0,001$ $p_{1-2}=0,008$	2,25 [1,64;3,15] $p_{0-3}<0,001$ $p_{1-3}=0,632$ $p_{2-3}<0,001$	1,76 [1,37;2,44] $p_{0-4}<0,001$ $p_{1-4}=0,120$ $p_{2-4}=0,256$ $p_{3-4}=0,001$
Общий холестерин, ммоль/л	4,84 [4,64;5,24]	5,65 [4,90;6,13]	5,77 [5,00;6,62] $p_{0-2}<0,001$ $p_{1-2}=0,403$	6,26 [5,18;7,11] $p_{0-3}<0,001$ $p_{1-3}=0,026$ $p_{2-3}=0,004$	5,71 [4,92;6,57] $p_{0-4}<0,001$ $p_{1-4}=0,644$ $p_{2-4}=0,610$ $p_{3-4}=0,004$
Холестерин липопротеидов высокой плотности, ммоль/л	1,11 [1,09;1,19]	1,14 [1,11;1,19]	1,06 [0,96;1,11] $p_{0-2}<0,001$ $p_{1-2}<0,001$	1,01 [0,85;1,06] $p_{0-3}<0,001$ $p_{1-3}<0,001$ $p_{2-3}<0,001$	1,14 [1,03;1,24] $p_{0-4}=0,472$ $p_{1-4}=0,596$ $p_{2-4}<0,001$ $p_{3-4}<0,001$
Холестерин липопротеидов низкой плотности, ммоль/л	3,19 [2,96;3,50]	3,69 [3,29;4,34]	3,89 [3,31;4,63] $p_{0-2}<0,001$ $p_{1-2}=0,409$	4,34 [3,42;5,05] $p_{0-3}<0,001$ $p_{1-3}=0,045$ $p_{2-3}=0,015$	3,40 [2,75;3,88] $p_{0-4}=0,239$ $p_{1-4}=0,081$ $p_{2-4}<0,001$ $p_{3-4}<0,001$
Коэффициент атерогенности	3,38 [3,02;3,82]	4,00 [3,19;4,46]	4,34 [3,57;5,85] $p_{0-2}<0,001$ $p_{1-2}=0,603$	5,46 [4,01;7,06] $p_{0-3}<0,001$ $p_{1-3}<0,001$ $p_{2-3}<0,001$	4,00 [3,01;5,23] $p_{0-4}=0,004$ $p_{1-4}=0,613$ $p_{2-4}=0,064$ $p_{3-4}<0,001$

Примечание: p_{0-2} – достоверность различий между показателями контрольной группы 21-40 лет и 1 группы обследованных; p_{0-3} – достоверность различий между показателями обследованных 2 группы и контроля 21-40 лет; p_{0-4} – достоверность различий между показателями обследованных 3 группы и контрольной группы возраста 21-40 лет; p_{1-2} – достоверность различий между показателями пациенток 1 группы и контрольной группой 41-60 лет; p_{1-3} – достоверность различий между показателями пациенток 2 группы и контрольной группы 41-60 лет; p_{1-4} – достоверность различий между показателями обследованных 3 группы и контрольной группой 41-60 лет; p_{2-3} – достоверность различий между показателями обследованных 1 группы и обследованных 2 группы; p_{2-4} – достоверность различий между показателями обследованных 1 группы и 3 группы; p_{3-4} – достоверность различий между показателями обследованных 2 группы и обследованных 3 группы.

В литературе представлены сведения о дополнительном неблагоприятном влиянии сопутствующего гипотиреоза на липидный обмен у больных СД 2 типа. Так, по данным

Глушко А.С [2018] у больных СД 2 типа, сочетающимся как с манифестным, так и субклиническим гипотиреозом, уровни общего холестерина и ЛПНП были в 1,3 раза, а триглицеридов в 2,2 раза выше показателей больных СД 2 типа, имеющих эутиреоз. В работе И.В. Терещенко, Я.А. Каменских и соавт. [2015] также было установлено, что дислипидемия у больных СД 2 типа в сочетании с гипотиреозом является более выраженной, чем при изолированном СД 2 типа.

По нашим данным максимальные изменения показателей липидного обмена выявлены у женщин с СД 2 типа, тогда как при сочетании СД 2 типа и гипотиреоза эти показатели были статистически ниже, чем у больных СД 2 типа и сопоставимы с таковыми у пациенток с гипотиреозом. Уровень холестерина ЛПВП в группе пациенток с сочетанием заболеваний был достоверно выше, а холестерина ЛПНП - достоверно ниже, чем у больных гипотиреозом. По-видимому, лечение левотироксином приводит к улучшению жирового обмена.

Уровень триглицеридов у женщин с гипотиреозом положительно коррелировал с ОТ ($r = 0,223$; $p = 0,032$) и с ОБ ($r = 0,247$; $p = 0,018$). У пациенток с СД 2 типа отношение ОТ/ОБ положительно коррелировало с общим холестерином ($r = 0,181$; $p = 0,028$), триглицеридами ($r = 0,198$; $p = 0,016$) и отрицательно - с холестерином ЛПВП ($r = -0,255$; $p = 0,002$).

Анализ уровня адипокинов у обследованных женщин показал, что содержание лептина во всех трех группах было достоверно выше, чем в обеих контрольных группах (таблица 2). В то же время снижение адипонектина достигало статистической значимости относительно групп контроля и молодого, и старшего возраста только у женщин с гипотиреозом и его сочетанием с СД 2 типа. При этом при сочетании заболеваний снижение адипонектина было максимальным. Необходимо также отметить, что у пациенток с сочетанием заболеваний содержание лептина было достоверно выше ($p < 0,05$), чем у женщин с изолированной патологией.

Повышение уровня резистина по сравнению со старшей и младшей контрольными группами установлено в группе пациенток с гипотиреозом и группе пациенток с СД 2 типа.

А.В. Пашенцева [2012] так же сообщает о гиперрезистинемии у пациентов с СД 2 типа. В других работах показано, что уровень резистина при СД 2 типа значимо не отличается от контрольных значений [Цанова И.А., 2018] и даже снижается [Урбанова К.А., Майоров А.Ю., Галстян Г.Р. и соавт., 2010].

Полученные данные о наличии у женщин с гипотиреозом, СД 2 типа и их сочетанием на фоне избыточной массы тела и висцерального ожирения гиперлептинемии и гипoadипонектинемии согласуются с опубликованными ранее [Капралова И.Ю., 2017; Савельева С.А., Крячкова А.А., Курумова К.О. и соавт., 2010]. О снижении концентрации адипонектина у пациентов с СД 2 типа сообщают Harke S.M. et al., [2016], Осина А.С. [2010], Вавилова Т.П., Плетень А.П., Михеев Р.К. [2016]. В то же время, в работе А.А. Суслиной [2016] было показано, что при сочетании СД 2 типа, ожирения и гипотиреоза уровень адипонектина повышается относительно его содержания у пациентов без снижения функции щитовидной железы. Повышение уровня лептина как при СД 2 типа, так и при гипотиреозе также было подтверждено в ряде исследований [Пашенцева А.В., 2012; Yadav A., Kataria M.A., Saini V. et al., 2013; Барабанова Н.А., 2015; Kaushik Kar, Satwika Sinha, 2017]. В работе Капраловой И.Ю. [2017] показано значимое увеличение концентрации лептина и резистина и снижение уровня адипонектина у женщин с гипотиреозом.

Таблица 2.

Содержание адипокинов у обследованных женщин.

Группы	Группа контроля 21-40 лет	Группа контроля 41-60 лет	Обследованные 1 группы	Обследованные 2 группы	Обследованные 3 группы
Показатели	0	1	2	3	4
Адипонектин, мкг/мл	15,42 [11,30;19,80]	12,38 [11,44;13,00]	10,18 [8,00;11,57] $p_{0-2}<0,001$ $p_{1-2}=0,012$	9,00 [5,70;12,70] $p_{0-3}<0,001$ $p_{1-3}=0,109$ $p_{2-3}=0,303$	6,00 [5,00;8,65] $p_{0-4}<0,001$ $p_{1-4}<0,001$ $p_{2-4}<0,001$ $p_{3-4}=0,005$
Резистин, нг/мл	7,90 [5,65;8,90]	5,67 [4,35;6,30]	9,45 [7,66;11,72] $p_{0-2}<0,001$ $p_{1-2}<0,001$	10,40 [6,95;14,20] $p_{0-3}=0,004$ $p_{1-3}<0,001$ $p_{2-3}=0,244$	7,67 [5,90;11,80] $p_{0-4}=0,259$ $p_{1-4}<0,05$ $p_{2-4}=0,064$ $p_{3-4}=0,015$
Лептин, нг/мл	9,92 [7,46;10,55]	8,37 [6,75;10,90]	28,20 [20,95;37,28] $p_{0-2}<0,001$ $p_{1-2}<0,001$	31,50 [20,90;46,95] $p_{0-3}<0,001$ $p_{1-3}<0,001$ $p_{2-3}=0,294$	39,50 [30,80;53,15] $p_{0-4}<0,001$ $p_{1-4}<0,001$ $p_{2-4}<0,001$ $p_{3-4}=0,006$

Примечание: см. примечание к таблице 1.

При проведении корреляционного анализа Спирмена в группах пациенток с СД 2 типа и его сочетанием с гипотиреозом обнаружена прямая связь концентрации лептина с ИМТ ($r = 0,484$; $p < 0,001$ и $r = 0,500$; $p < 0,001$ соответственно) и ОТ ($r = 0,386$; $p < 0,001$ и $r = 0,526$; $p < 0,001$ соответственно). Это свидетельствует о роли висцерального ожирения в повышении уровня лептина у женщин с СД 2 типа и его сочетанием с гипотиреозом. Кроме того, у пациенток с сочетанием заболеваний уровень адипонектина обратно коррелировал с ИМТ ($r = -0,374$; $p = 0,002$) и ОТ ($r = -0,404$; $p = 0,001$), что может свидетельствовать о том, что гипoadипонектиемия в данной группе обследованных может быть также связана с наличием у них висцерального ожирения.

По данным О.Д. Беляевой, Е.А. Баженовой и соавт. [2009] у пациентов с ожирением отмечается снижение концентрации адипонектина в крови, а также достоверная отрицательная связь между уровнем адипонектина, ОТ и ИМТ. Кроме того авторами было установлено, что гипoadипонектиемия прогрессировала по мере увеличения степени ожирения.

У пациенток с гипотиреозом установлены положительные корреляции адипонектина с холестерином ЛПВП ($r = 0,319$; $p = 0,006$) и отрицательные – с общим холестерином ($r = -0,504$, $p < 0,001$), триглицеридами ($r = -0,271$, $p = 0,024$), холестерином ЛПНП ($r = -0,523$, $p < 0,001$) и коэффициентом атерогенности ($r = -0,448$, $p < 0,001$). Уровень лептина в этой группе напротив положительно коррелировал с общим холестерином ($r = 0,239$; $p = 0,018$), холестерином ЛПНП ($r = 0,229$; $p = 0,023$), коэффициентом атерогенности ($r = 0,276$; $p = 0,006$) и отрицательно – с холестерином ЛПВП ($r = -0,290$; $p = 0,004$). Можно предположить, что у данных больных снижение адипонектина и повышение лептина влияют на развитие атерогенной дислипидемии.

В группе пациенток с сочетанием СД 2 типа и гипотиреоза уровень резистина прямо коррелировал с НОМА-IR ($r = 0,388$; $p = 0,003$) и инсулином ($r = 0,466$; $p = 0,001$). В исследовании Hivert M.F. и соавт. [2008] было выявлено, что уровень резистина сыворотки крови выше у лиц с нарушенной толерантностью к глюкозе, а также, что он положительно коррелирует с показателями инсулинорезистентности. О.О. Кириллова и соавт. [2014] установили прямую корреляцию между содержанием глюкозы и резистина ($r=0,18$; $p<0,05$) у пациентов с ожирением. Смирнова Е. Н., Шулькина С. Г. [2016] также обнаружили связь резистина с показателями резистентности к инсулину.

Как уже было отмечено, женщины в группе с сочетанием гипотиреоза и СД 2 типа получали различную сахароснижающую терапию. Нами была изучена концентрация адипокинов у пациенток данной группы в зависимости от наличия инсулинотерапии в лечении СД 2 типа. Одну группу составили женщины, получавшие таблетированные сахароснижающие препараты, другую – получавшие только инсулин или его комбинацию с таблетированными препаратами. ИМТ у обследованных обеих групп соответствовал I степени ожирения, но у женщин на инсулинотерапии этот параметр ($34,00 [30,84;37,00]$ кг/м²) был значимо выше ($p<0,05$), чем у женщин на таблетированной сахароснижающей терапии ($31,20 [27,56;35,25]$ кг/м²). Более высокий индекс массы тела у пациенток на инсулинотерапии сопровождался значимо более выраженной ($p<0,001$) инсулинорезистентностью (НОМА-IR = $13,38 [10,14;21,12]$), в сравнении с женщинами, получающими только таблетированные препараты (НОМА-IR = $4,47 [2,97;7,78]$). Это объясняет и более высокий уровень гликемии ($11,13 [9,30;13,85]$) и гликированного гемоглобина ($9,95 [7,90;10,98]$) у лиц на инсулинотерапии, в сравнении с больными, находящимися на пероральной сахароснижающей терапии ($6,74 [5,78;10,05]$ и $6,40 [5,83;7,98]$ соответственно).

Можно предположить, что больший вес и более выраженная инсулинорезистентность у женщин, которым был назначен инсулин в какой-то степени обусловлены худшей компенсацией гипотиреоза. Уровень ТТГ у них составил $2,19 [0,97;3,61]$ мМЕ/л, Т4св. – $12,70 [11,82;14,76]$ пмоль/л, а у обследованных, получающих только таблетированные препараты уровень ТТГ был $1,63 [0,69;3,69]$ мМЕ/л, а Т4св. – $13,22 [10,59;15,38]$ пмоль/л. Так, это предположение подтверждается и данными Vyakaranam S., Vanaparthu S., Nori S. [2014], которые в своей работе установили достоверное повышение инсулина и индекса НОМА-IR у пациентов с субклиническим гипотиреозом по сравнению с лицами с нормальной функцией щитовидной железы. Также авторами была показана положительная взаимосвязь уровня ТТГ, концентрации инсулина и НОМА-IR. Анализ показателей жирового обмена у больных, получающих инсулин, и получающих только таблетированные гипогликемические препараты не выявил значимых различий между этими группами.

Если у женщин с СД 2 типа в сочетании с гипотиреозом, в лечении которых использовался инсулин, уровень лептина был недостоверно выше ($p > 0,05$), чем у находящихся на пероральной сахароснижающей терапии ($41,40 [34,43;55,25]$ и $35,30 [26,05;49,68]$ нг/мл соответственно), то повышение резистина у них достигло статистически значимого отличия от его уровня у лиц, не получавших инсулин ($9,09 [6,78;14,18]$ и $6,81 [5,68;10,05]$ нг/мл соответственно, $p = 0,024$). Максимальное снижение адипонектина ($5,60 [4,35;7,30]$ мкг/мл) было выявлено у пациенток, которым был назначен инсулин, вероятно, это объясняется более высоким ИМТ. У женщин, находящихся на таблетированной терапии СД 2 типа его уровень составил $6,20 [5,75;9,55]$ мкг/мл.

Таким образом, у обследованных женщин с СД 2 типа и его сочетанием с гипотиреозом обнаружены метаболические изменения: гиперинсулинемия, инсулинорезистентность, которые были максимально выражены при сочетанной патологии, а также атерогенная дислипидемия. У женщин с гипотиреозом также установлены снижение чувствительности к инсулину и атерогенные изменения показателей липидного обмена. Также во всех трех группах выявлены гиперлептинемия и гипoadипонектинемия. Увеличение концентрации резистина установлено в группах пациенток с изолированными гипотиреозом и СД 2 типа.

Как было отмечено выше, ЭХО-КГ исследование было выполнено 25 женщинам с гипотиреозом, 20 женщинам с СД 2 типа и 34 женщинам с сочетанием СД 2 типа и гипотиреоза. В таблице 3 представлены полученные морфометрические показатели левого желудочка у женщин с гипотиреозом, СД 2 типа и их сочетанием.

У женщин с СД 2 типа значения МЖПд, МЖПс, ЗСЛЖд, ЗСЛЖс и КСР достоверно превышали значения и контрольных групп, и группы обследованных с гипотиреозом. В группе пациенток с сочетанием гипотиреоза и СД 2 типа отмечено увеличение таких показателей толщины миокарда ЛЖ как МЖПд и МЖПс относительно обеих групп контроля, а также – толщины ЗСЛЖд относительно контрольной группы 21-40 лет. Толщина МЖПд, МЖПс у женщин с гипотиреозом была достоверно больше, чем в контрольной группе молодого возраста ($p < 0,05$). Значения КСР и ЗСЛЖд у пациенток с гипотиреозом были больше в сравнении с обеими группами контроля. Достоверных отличий величины КДР у пациенток с гипотиреозом, СД 2 типа и их сочетанием и группами контроля установлено не было.

У пациенток с СД 2 типа установлены отрицательные корреляции адипонектина с МЖПд ($r = -0,754$; $p = 0,019$) и с ЗСЛЖд ($r = -0,685$; $p = 0,042$). Также в этой группе уровень резистина положительно коррелировал с ИММЛЖ, КДР и КСР ($r = 0,339$; $p = 0,040$; $r = 0,366$; $p = 0,013$ и $r = 0,411$; $p = 0,005$ соответственно). У женщин с гипотиреозом выявлены прямые корреляция ИМТ с размерами ЛП ($r = 0,541$; $p = 0,005$), ПЖ ($r = 0,454$; $p = 0,023$), МЖПд ($r = 0,504$; $p = 0,010$) и МЖПс ($r = 0,546$; $p = 0,005$). Можно предположить, что снижения уровня адипонектина и повышение уровня резистина влияют на процессы ремоделирования миокарда при СД 2 типа. Эти данные совпадают с результатами Сагировой Р.И. [2017], в работе которой также было показано, что гипoadипонектинемия играет определенную роль в развитии структурных изменений миокарда у женщин с СД 2 типа.

Таблица 3.

Морфометрические показатели левого желудочка у обследованных женщин.

Группы Показатели	Группа контроля 21-40 лет 0	Группа контроля 41-60 лет 1	Обследованные 1 группы 2	Обследованные 2 группы 3	Обследованные 3 группы 4
Межжелудочковая перегородка в диастолу, мм	9,00 [8,00;10,00]	10,00 [9,00;11,00]	11,00 [8,50;12,00] $p_{0-2}=0,007$ $p_{1-2}=0,473$	11,00 [10,08;13,00] $p_{0-3}<0,001$ $p_{1-3}=0,016$ $p_{2-3}=0,014$	11,00 [10,00;12,00] $p_{0-4}<0,001$ $p_{1-4}=0,035$ $p_{2-4}=0,095$ $p_{3-4}=0,408$
Межжелудочковая перегородка в систолю, мм	13,00 [12,00;14,00]	14,00 [13,00;15,00]	15,00 [13,00;16,00] $p_{0-2}=0,012$ $p_{1-2}=0,365$	17,00 [15,00;19,00] $p_{0-3}<0,001$ $p_{1-3}=0,001$ $p_{2-3}<0,001$	16,00 [15,00;17,00] $p_{0-4}<0,001$ $p_{1-4}=0,003$ $p_{2-4}=0,005$ $p_{3-4}=0,119$
Задняя стенка левого желудочка в диастолу, мм	8,00 [7,00;9,00]	8,00 [7,00;9,00]	11,00 [8,00;12,00] $p_{0-2}=0,006$ $p_{1-2}=0,044$	11,50 [10,00;12,00] $p_{0-3}<0,001$ $p_{1-3}<0,001$ $p_{2-3}=0,017$	9,50 [8,00;11,00] $p_{0-4}=0,006$ $p_{1-4}=0,051$ $p_{2-4}=0,415$ $p_{3-4}<0,001$
Задняя стенка левого желудочка в систолю, мм	14,00 [13,00;16,00]	14,00 [14,00;14,00]	16,00 [13,00;17,50] $p_{0-2}=0,091$ $p_{1-2}=0,220$	16,00 [15,00;19,00] $p_{0-3}<0,001$ $p_{1-3}=0,001$ $p_{2-3}=0,036$	14,00 [13,00;16,00] $p_{0-4}=0,360$ $p_{1-4}=0,420$ $p_{2-4}=0,291$ $p_{3-4}=0,001$
Конечный систолический размер, мм	26,00 [26,00;27,00]	27,00 [25,00;27,00]	29,00 [28,00;31,50] $p_{0-2}<0,001$ $p_{1-2}=0,008$	33,50 [30,00;36,30] $p_{0-3}<0,001$ $p_{1-3}=0,002$ $p_{2-3}=0,017$	28,50 [25,80;34,00] $p_{0-4}=0,036$ $p_{1-4}=0,170$ $p_{2-4}=0,352$ $p_{3-4}=0,004$
Конечный диастолический размер, мм	48,00 [43,00;49,00]	45,00 [44,00;47,00]	46,00 [45,00;48,00] $p_{0-2}=0,830$ $p_{1-2}=0,240$	48,00 [45,50;52,00] $p_{0-3}=0,056$ $p_{1-3}=0,054$ $p_{2-3}=0,036$	46,00 [43,00;50,00] $p_{0-4}=0,731$ $p_{1-4}=0,715$ $p_{2-4}=0,498$ $p_{3-4}=0,044$

Примечание: см. примечание к таблице 1.

У пациенток с гипотиреозом установлено увеличение ММЛЖ и ИММЛЖ в сравнении только с контрольной группой молодого возраста (таблица 4). У женщин с СД 2 типа и его сочетанием с гипотиреозом ММЛЖ была значимо больше относительно обеих групп контроля. Максимальная величина ММЛЖ отмечена в группе женщин с СД 2 типа.

Величина КСО у пациенток всех трех групп достоверно превышала значения обеих контрольных групп. КДО был достоверно выше контрольных значений только в группе женщин с СД 2 типа, что, по-видимому, можно объяснить значительным разбросом данных в других группах обследованных.

Таблица 4.

**Объемно-функциональные показатели левого желудочка
у обследованных женщин.**

Группы	Группа контроля 21-40 лет	Группа контроля 41-60 лет	Обследованные 1 группы	Обследованные 2 группы	Обследованные 3 группы
Показатели	0	1	2	3	4
Масса миокарда левого желудочка, г	118,20 [103,10-141,90]	128,00 [123,10-148,10]	171,70 [127,35-205,00] $p_{0-2}=0,001$ $p_{1-2}=0,110$	208,75 [182,48-231,30] $p_{0-3}<0,001$ $p_{1-3}<0,001$ $p_{2-3}=0,002$	183,20 [137,78-205,13] $p_{0-4}<0,001$ $p_{1-4}=0,038$ $p_{2-4}=0,586$ $p_{3-4}=0,002$
Индекс массы миокарда левого желудочка	68,00 [61,13-80,28]	77,00 [73,70;82,00]	93,90 [71,35-111,05] $p_{0-2}=0,009$ $p_{1-2}=0,227$	109,65 [92,35-115,90] $p_{0-3}<0,001$ $p_{1-3}=0,001$ $p_{2-3}=0,021$	91,15 [76,45-106,98] $p_{0-4}=0,002$ $p_{1-4}=0,052$ $p_{2-4}=0,812$ $p_{3-4}=0,011$
Конечный систолический объем, мл	25,00 [23,00;27,00]	23,32 [22,00;29,00]	33,00 [30,00;39,50] $p_{0-2}<0,001$ $p_{1-2}=0,009$	39,00 [34,00;50,00] $p_{0-3}<0,001$ $p_{1-3}=0,003$ $p_{2-3}=0,109$	35,50 [25,00;48,50] $p_{0-4}=0,001$ $p_{1-4}=0,024$ $p_{2-4}=0,859$ $p_{3-4}=0,269$
Конечный диастолический объем, мл	102,00 [87,00;109,00]	99,00 [94,00;118,00]	101,50 [92,00;111,00] $p_{0-2}=0,796$ $p_{1-2}=0,970$	119,00 [105,50;131,50] $p_{0-3}<0,001$ $p_{1-3}=0,033$ $p_{2-3}=0,009$	98,00 [78,75;116,00] $p_{0-4}=0,933$ $p_{1-4}=0,677$ $p_{2-4}=0,475$ $p_{3-4}=0,001$
Соотношение конечного диастолического объема к массе миокарда ЛЖ, мл/г	0,73 [0,69-0,90]	0,70 [0,67-0,90]	0,65 [0,48-0,88] $p_{0-2}=0,086$ $p_{1-2}=0,232$	0,55 [0,49-0,65] $p_{0-3}<0,001$ $p_{1-3}=0,005$ $p_{2-3}=0,154$	0,56 [0,47-0,67] $p_{0-4}<0,001$ $p_{1-4}=0,003$ $p_{2-4}=0,146$ $p_{3-4}=0,881$
Фракция выброса, %	74,00 [69,00;78,00]	78,00 [69,00;81,00]	65,50 [60,25;67,00] $p_{0-2}<0,001$ $p_{1-2}=0,003$	67,00 [60,00;73,25] $p_{0-3}=0,004$ $p_{1-3}=0,024$ $p_{2-3}=0,212$	64,00 [56,00;66,00] $p_{0-4}<0,001$ $p_{1-4}=0,001$ $p_{2-4}=0,173$ $p_{3-4}=0,017$

Примечание: см. примечание к таблице 1.

У всех обследованных женщин выявлено достоверное увеличение размеров ЛП и повышение соотношения ЛП/КДР (таблица 5), что может быть следствием изменений объемно-функциональных показателей желудочков сердца. Так, у женщин с гипотиреозом, СД 2 типа и его сочетанием с гипотиреозом выявлено достоверное ($p<0,001$) увеличение размеров левого предсердия и повышение отношения ЛП/КДР относительно контрольной группы молодого возраста, что может быть следствием изменений объемно-функциональных показателей желудочков сердца.

**Объемно-функциональные показатели левого предсердия
у обследованных женщин.**

Группы	Группа контроля 21-40 лет	Группа контроля 41-60 лет	Обследованные 1 группы	Обследованные 2 группы	Обследованные 3 группы
Показатели	0	1	2	3	4
Левое предсердие (ЛП), мм	27,00 [25,00;30,00]	37,00 [32,00;38,00]	36,00 [32,50;38,50] p0-2=0,036 p1-2=0,855	35,50 [34,00;40,00] p0-3<0,001 p1-3=0,664 p2-3=0,583	38,00 [35,00;43,00] p0-4<0,001 p1-4=0,243 p2-4=0,047 p3-4=0,133
Отношение ЛП/КДР	0,60 [0,58;0,61]	0,74 [0,71;0,90]	0,78 [0,69;0,83] p0-2<0,001 p1-2=0,636	0,74 [0,67;0,82] p0-3<0,001 p1-3=0,437 p2-3=0,050	0,81 [0,74;0,95] p0-4<0,001 p1-4=0,435 p2-4=0,527 p3-4=0,013

Примечание: см. примечание к таблице 1.

Анализ индивидуальных данных о величинах ОТС и ИММЛЖ позволил определить различные варианты структурно-геометрического ремоделирования ЛЖ у обследованных женщин (рисунок 1). В группе женщин с гипотиреозом нормальная геометрия отмечена у 10 (40%), концентрическое ремоделирование — у 3 (12%), концентрическая гипертрофия — у 10 (40%), эксцентрическая гипертрофия — у 2 (8%) обследованных. У женщин с СД 2 типа преобладала концентрическая гипертрофия миокарда ЛЖ — у 14 (70%) пациенток. Концентрическое ремоделирование ЛЖ выявлено у 2 (10%), эксцентрическая гипертрофия — у 1 (5%) и нормальная геометрия ЛЖ — у 3 (15%) пациенток в этой группе. В группе обследованных с сочетанием гипотиреоза и СД 2 типа нормальная геометрия ЛЖ установлена у 8 (23,5%) женщин, концентрическая гипертрофия — у 11 (32,35%), эксцентрическая гипертрофия — у 4 (11,8%), концентрическое ремоделирование — у 11 (32,35%) женщин.

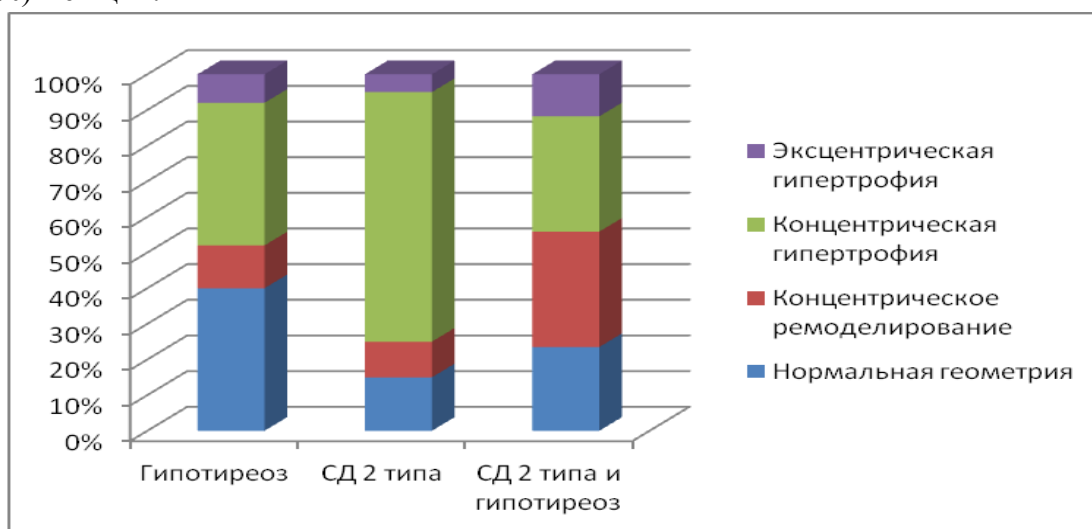


Рисунок 1. Варианты ремоделирования миокарда ЛЖ у обследованных женщин с гипотиреозом, СД 2 типа и их сочетанием.

Наиболее прогностически неблагоприятный вариант ремоделирования миокарда ЛЖ – концентрическая гипертрофия – достоверно чаще встречался у женщин с СД 2 типа ($\chi^2 = 5,744$; $p = 0,017$) относительно группы пациентов с сочетанием заболеваний. Также в этой группе обследованных отмечалась тенденция к увеличению частоты концентрической гипертрофии относительно группы женщин с гипотиреозом ($\chi^2 = 2,903$; $p = 0,066$). Сравнение частоты встречаемости эксцентрической гипертрофии и концентрического ремоделирования между обследованными группами достоверных различий не выявило.

Полученные данные о наличии структурных изменений миокарда у пациентов с гипофункцией щитовидной железы и СД 2 типа, совпадают с данными других авторов. Так в работе Просяник В.И., Серебряковой О.В. [2014] сообщается об увеличении размеров левого предсердия, значительном утолщении стенок ЛЖ и нарастании массы миокарда при гипотиреозе. Скаржинская Н.С. и соавт. [2011] выявили большие значения толщины задней стенки ЛЖ и ИММЛЖ у женщин с АГ и пониженной функцией щитовидной железы в сравнении с женщинами с АГ и эутиреозом. В исследовании Н.А. Барабановой [2015] было отмечено, что у большинства пациентов с СД 2 типа имелась гипертрофия ЛЖ, причем эксцентрическая и концентрическая гипертрофия ЛЖ наблюдались с одинаковой частотой. И.В.Чернявская [2015] показала, что у больных СД 2 типа в сочетании с сердечно-сосудистой патологией наблюдаются более выраженная, чем у пациентов без диабета, гипертрофия миокарда левого желудочка [Чернявская И.В., 2015].

С процессом ремоделирования миокарда связаны и его функциональные изменения. Величина ФВ у всех обследованных женщин была достоверно ниже, чем в группах контроля, но при этом соответствовала диапазону нормальных значений (таблица 4).

В рекомендациях Всероссийского научного общества кардиологов [2012] одним из диагностических критериев нарушения диастолической функции ЛЖ указывается соотношение скоростей раннего (Е) и позднего (А) диастолического наполнения. Во всех трех группах обследованных нами пациенток соотношение Е/А было меньше 1. Так, у женщин с гипотиреозом оно составило 0,77 [0,62;1,25] и было достоверно ниже, чем в контрольной группе 21-40 лет. У женщин с СД 2 типа и его сочетанием с гипотиреозом значение Е/А составило 0,69 [0,60;0,93] и 0,73 [0,70;0,90] соответственно, что было достоверно ниже относительно обеих групп контроля (рисунок 2).

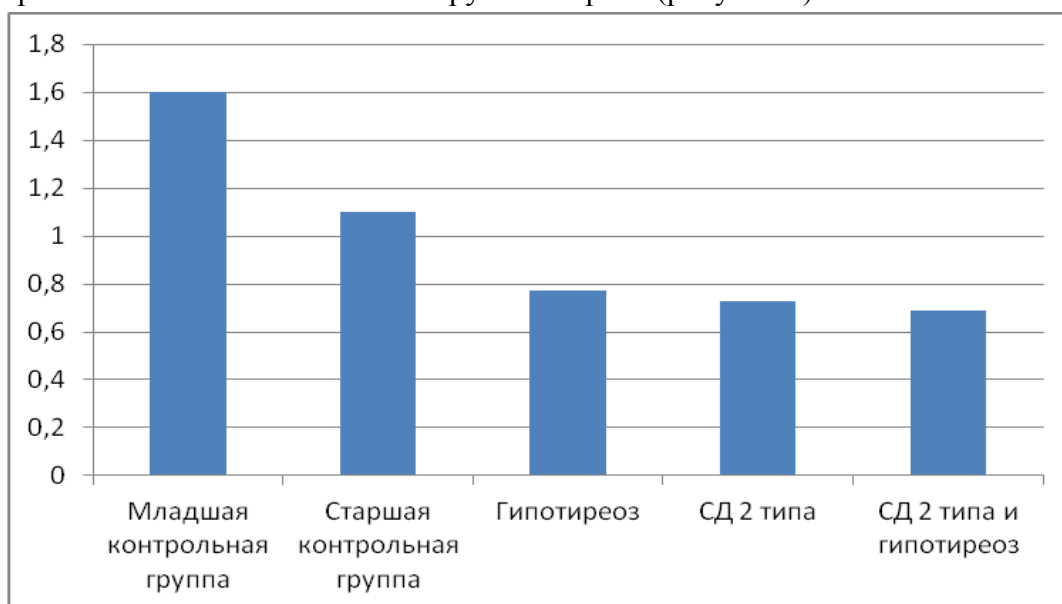


Рисунок 2. Значение соотношения Е/А у обследованных женщин

Данные изменения свидетельствуют о формировании у пациентов с СД 2 типа, гипотиреозом и их сочетанием диастолической дисфункции миокарда ЛЖ. Полученные результаты согласуются с данными А.В. Пашенцевой [2012], И.А. Цанова [2018], которые в своих работах также продемонстрировали наличие диастолической дисфункции ЛЖ у пациентов с СД 2 типа.

Таким образом, нами установлено, что сочетание СД 2 типа и гипотиреоза характеризуется более тяжелым течением. Это выражается более высокой частотой диабетической ретинопатии, диабетической полинейропатии, ИБС и артериальной гипертензии у пациентов с сочетанием гипотиреоза и СД 2 типа по сравнению с пациентами с изолированными заболеваниями. Также при сочетании данных заболеваний установлены более выраженные нарушения углеводного и адипокинового обменов.

Выводы.

1. Сочетание СД 2 типа и гипотиреоза сопровождается более частым развитием диабетической ретинопатии (43,6%), диабетической полинейропатии (82,05%), ИБС (64,1%) и АГ (71,8%) в сравнении с группами с изолированными заболеваниями.

2. У женщин с гипотиреозом, СД 2 типа и их сочетанием выявлены гиперинсулинемия и увеличение индекса инсулинорезистентности НОМА-IR. Наиболее выраженная инсулинорезистентность отмечена в группе женщин с сочетанием гипотиреоза и СД 2 типа. Висцеральное ожирение оказывает влияние на формирование инсулинорезистентности у женщин с СД 2 типа и с гипотиреозом.

3. У обследованных женщин с гипотиреозом, СД 2 типа и их сочетанием выявлены атерогенные изменения в виде повышения уровня общего холестерина, триглицеридов, ХС ЛПНП, КА и снижения уровня ХС ЛПВП. Наиболее выраженные атерогенные нарушения выявлены у пациентов с СД 2 типа.

4. У женщин с СД 2 типа, гипотиреозом и их сочетанием выявлены снижение адипонектина и повышение лептина. Максимальный уровень лептина и минимальный – адипонектина установлены в группе обследованных с сочетанием СД 2 типа и гипотиреоза. Корреляции средней силы показателей липидного профиля с содержанием адипонектина и лептина могут свидетельствовать о роли этих адипокинов в развитии атерогенной дислипидемии при этих заболеваниях. У обследованных и с гипотиреозом, и с СД 2 типа повышен уровень резистина. При сочетании этих заболеваний резистин играет определенную роль в развитии инсулинорезистентности.

5. У обследованных женщин с гипотиреозом, СД 2 типа и их сочетанием выявлена гипертрофия ЛЖ без дилатации его полости, а также диастолическая дисфункция левого желудочка. На процессы ремоделирования миокарда при гипотиреозе оказывает влияние избыточная масса тела. Гипоадипонектинемия и гиперрезистинемия влияют на процессы ремоделирования миокарда у пациенток с СД 2 типа.

Практические рекомендации.

1. С целью снижения инсулинорезистентности и предотвращения формирования гипертрофии и диастолической дисфункции ЛЖ пациентам с гипотиреозом, СД 2 типа и их сочетанием следует рекомендовать коррекцию образа жизни, способствующую снижению массы тела.

2. Пациентам с гипотиреозом, СД 2 типа и их сочетанием необходимо проведение эхокардиографического исследования с целью как можно более раннего обнаружения структурных и функциональных нарушений.

Перспективы дальнейшей разработки темы.

Изучение тяжести течения гипотиреоза в сочетании с СД 2 типа, изучение влияния компенсации гипотиреоза на состояние углеводного и липидного обменов у пациентов с сочетанием этих заболеваний позволит углубить и расширить представления врачей о клинических особенностях данной сочетанной патологии.

Список работ, опубликованных по теме диссертации:

1. Ломонова Т.В. Адипонектин и метаболические показатели у больных сахарным диабетом 2 типа и гипотиреозом / Вербовой А.Ф., Ломонова Т.В., Шаронова Л.А. // Фарматека. – 2018. – Т.364.- №11.- С.66-72.

2. Ломонова Т.В. Уровень резистина и метаболические показатели больных сахарным диабетом 2 типа в сочетании с гипотиреозом / А.Ф. Вербовой, Т.В. Ломонова // Фарматека. 2020. -Т.27.-№12.- С.52-57.

3. Ломонова Т.В. Содержание адипокинов у женщин с гипотиреозом и сахарным диабетом 2-го типа / А.Ф. Вербовой, Т.В. Ломонова // Медицинский совет. 2020. – №.21.- С. 170–177.

4. Ломонова Т.В. Адипокины и гормонально-метаболические показатели у женщин с гипотиреозом и сахарным диабетом 2 типа / Вербовой А.Ф., Ломонова Т.В., Вербовая Н.И. // на XIII Национальном конгрессе терапевтов. – Москва. - 2018. – С.27.

5. Ломонова Т.В. Содержание адипокинов и эхокардиографические показатели у больных сахарным диабетом 2 типа и гипотиреозом / Вербовой А.Ф., Ломонова Т.В., Шаронова Л.А. // на XIII Национальном конгрессе терапевтов.– Москва. - 2018. – С.28.

6. Ломонова Т.В. Уровень адипонектина и метаболические показатели у женщин с сахарным диабетом 2 типа и гипотиреозом / Вербовой А.Ф., Ломонова Т.В. // На VI Съезде терапевтов Южного федерального округа. - Ростов-на-Дону.- 2019. С.87.

7. Ломонова Т.В. Адипокины и эхокардиографические показатели у женщин с сахарным диабетом 2 типа и гипотиреозом / Ломонова Т.В. // На VI Съезде терапевтов Южного федерального округа. - Ростов-на-Дону.- 2019. С.120.

8. Ломонова Т.В. Содержание резистина и гормонально-метаболические показатели у больных сахарным диабетом 2 типа в сочетании с гипотиреозом / Вербовой А.Ф., Ломонова Т.В. // На XIV Национальном конгрессе терапевтов (с международным участием). – М.- 2019. - С. 15.

9. Ломонова Т.В. Адипокины и метаболические показатели у больных гипотиреозом и сахарным диабетом 2 типа / Ломонова Т.В., Вербовой А.Ф. // На XIV Национальном конгрессе терапевтов (с международным участием). – М.- 2019.- С.47-48.

Список сокращений и условных обозначений.

АГ – артериальная гипертензия

АД – артериальное давление

ВНОК – Всероссийское научное общество кардиологов

ВОЗ – Всемирная организация здравоохранения

ЗСЛЖд - толщина задней стенки левого желудочка в диастолу

ЗСЛЖс - толщина задней стенки левого желудочка в систолу

ИБС – ишемическая болезнь сердца

ИММЛЖ – индекс массы миокарда левого желудочка

ИМТ – индекс массы тела

ИОТС – индекс относительной толщины стенок

ИРИ - иммунореактивный инсулин
КА – коэффициент атерогенности
КДО - конечный диастолический объем левого желудочка
КДР - конечный диастолический размер левого желудочка
КСО - конечный систолический объем левого желудочка
КСР - конечный систолический размер левого желудочка
ЛЖ – левый желудочек
ЛПВП - липопротеиды высокой плотности
ЛПНП - липопротеиды низкой плотности
ЛПОНП - липопротеиды очень низкой плотности
МЖП_д - толщина межжелудочковой перегородки сердца в диастолу
МЖП_с - толщина межжелудочковой перегородки сердца в систолу
ММЛЖ – масса миокарда левого желудочка
ОБ - окружность бедер
ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения
ОТ - окружность талии
ОТ/ОБ – отношение окружности талии к окружности бедер
ПЖ – правый желудочек
СД – сахарный диабет
ТГ – триглицериды
ТТГ – тиреотропный гормон
Т4 св. – тироксин свободный
ФВ – фракция выброса
ХС – холестерин
ХСН – хроническая сердечная недостаточность
ЭхоКГ - эхокардиография
НОМА-IR - Homeostasis model assessment - малая модель оценки гомеостаза для инсулинорезистентности
IDF – The International Diabetes Federation