

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение  
высшего образования  
«Санкт-Петербургский государственный университет»  
Направление медицина  
Кафедра патологии

Допускается к защите:  
заведующий кафедрой  
к.м.н., доцент Чурилов Л.П.

« 25 » \_\_мая\_\_ 2020 г.

ВЫПУСКНАЯ КВАЛИФИКАЦИОННАЯ РАБОТА  
на тему:  
**ПАЛЬМАРНЫЙ СКЛЕРОЗ КАК МАРКЕР  
САХАРНОГО ДИАБЕТА 2-ГО ТИПА  
ПРИ ТИРОИДИТЕ ХАСИМОТО**

Выполнила студентка 605 группы  
Стецюк Ольга Владимировна

Научный руководитель:  
профессор кафедры патологии, к.м.н., доцент  
Строев Юрий Иванович

Санкт - Петербург  
2020

## ОГЛАВЛЕНИЕ

Список сокращений и условных обозначений.....	3
ВВЕДЕНИЕ.....	5
ГЛАВА I. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ.....	9
1.1. Хронический аутоиммунный тиреоидит Хасимото.....	9
1.2. Атерогенная дислипидемия как эквивалент эндокринопатии.....	13
1.3. Роль генетической предрасположенности в патогенезе сахарного диабета 2-го типа.....	17
1.4. Контрактура Дюпюитрена.....	22
ГЛАВА II. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ .....	29
2.1. Общая характеристика обследованных пациентов.....	29
2.2. Методы исследования.....	31
2.3. Методы статистической обработки результатов.....	32
ГЛАВА III. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ.....	33
3.1. Диагностические критерии аутоиммунного тиреоидита с исходом в гипотиреоз.....	33
3.2. Клинические показатели метаболического синдрома .....	36
3.3. Значимость контрактуры Дюпюитрена в ранней диагностике сахарного диабета 2-го типа.....	38
ЗАКЛЮЧЕНИЕ.....	41
ВЫВОДЫ.....	43
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	43
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	44
ПРИЛОЖЕНИЯ.....	55

## СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

Кириллические

АИТ – аутоиммунный тиреоидит

АПК – антигенпрезентирующие клетки

АГ – антигены

АТ – антитела

ГИ – гиперинсулинемия

ГЧЛ – гормончувствительная липаза

ИЛ – интерлейкин

ИМТ – индекс массы тела

ИНСД – инсулиннезависимый сахарный диабет

ИР – инсулинорезистентность

ИТАП – ингибитор тканевого активатора плазминогена

ЛПВП – липопротеины высокой плотности

ЛПЛ – липопротеиновая липаза

ЛПНП – липопротеины низкой плотности

ЛПОНП – липопротеины очень низкой плотности

КД – контрактура Дюпюитрена

МС – метаболический синдром

МТ – масса тела

ОТ – окружность талии

ОХ – общий холестерин

СД – сахарный диабет

Св.Т3 – свободный трийодтиронин

Св.Т4 – свободный тироксин

СЖК – свободные жирные кислоты

Т<sub>3</sub> – тироксин

Т<sub>4</sub> – трийодтиронин

ТГ – триглицериды

ТПО – тиропероксидаза

ТТГ – тиротропный гормон

ТФР- $\beta$  – трансформирующий фактор роста- $\beta$

ФНО- $\alpha$  – фактор некроза опухолей- $\alpha$

*Латинические*

HLA – главный комплекс гистосовместимости

НОМА-IR – индекс инсулинорезистентности

TGF – transforming growth factor (трансформирующий фактор роста)

Th1– Т-хелперы 1 типа

Th2 – Т-хелперы 2 типа

## УВЕДОМЛЕНИЕ

Работа поддержана грантом Правительства РФ (договор N 14.W03.31.0009 от 13.02. 2017 г. о выделении гранта для государственной поддержки научных исследований, проводимых под руководством ведущих ученых).

## ВВЕДЕНИЕ

### **Актуальность исследования**

Несмотря на значительные успехи, достигнутые за последние 20 лет в клинической и экспериментальной диабетологии, распространенность сахарного диабета (СД) во всем мире продолжает увеличиваться. По данным экспертов ВОЗ, к 2010 году в мире насчитывалось более 230 млн, а к 2025 году ожидается 300 млн больных СД, из которых около 90 % составят пациенты, страдающие СД 2-типа [1].

Неясность отдельных аспектов патогенеза СД в целом и механизмов развития его осложнений требуют постоянного внимания к данной проблеме. В последние годы активно при СД 2-го типа изучаются изменения в иммунной системе [2].

Известно, что СД 2-го типа, в отличие от СД 1-го типа, не считается чисто аутоиммунным заболеванием, вместе с тем выявляющиеся метаболические и иммунные нарушения при нем способствуют развитию и прогрессированию сопутствующей аутоиммунной патологии.

Первое место по частоте среди сопутствующих СД эндокринных заболеваний занимает патология щитовидной железы (ЩЖ), в частности, аутоиммунный тиреоидит (АИТ) Хасимото[3,4].

Одними из факторов, повышающих у пациентов с СД 2-го типа риск развития и прогрессирования сопутствующей аутоиммунной патологии, в том числе и АИТ, являются ожирение и соответствующие метаболические расстройства.

Жировая ткань является эндокринным регулятором, который синтезирует сигнальные протеины паракринного и дистантного действия, получившие общее название – «адипоцитокينات». Адипоцитокинам принадлежит центральная роль в ауторегуляции иммунного ответа и его интеграции с функциями всех систем организма (нервной, эндокринной, сердечно-сосудистой и др.) [4, 5].

Ожирение, которое часто встречается при СД 2-го типа, сопровождается гиперлептинемией, являющейся следствием резистентности к действию лептина. Установлено, что лептин нарушает баланс между Th1- и Th2-клетками, способствуя тем самым развитию аутоиммунных процессов [6]. Также необходимо отметить, что при условии длительной глюкозо- и липотоксичности возникает метаболическая иммуносупрессия, которая определяется изменениями в Т-клеточном звене иммунитета, что также способствует возникновению аутоиммунной агрессии [1].

Снижение активности Т-клеточного звена иммунной системы, наблюдаемое на фоне гиперлипидемии, и возможность восстановления иммунных сдвигов при нормализации липидного обмена позволили сформулировать понятие – «метаболическая иммуносупрессия».

Следует подчеркнуть, что и ожирение, и метаболические изменения при СД 2-го типа сопровождаются в жировой ткани повышением продукции активных кислородсодержащих радикалов и снижением активности ферментов антиоксидантной защиты, что также влияет на иммунные реакции.

Одним из значимых в определении риска развития аутоиммунной патологии, особенно при СД 2-го типа, служит возрастной фактор [7, 8]. Возрастные изменения гормональной регуляции и иммунного статуса, дисбаланс цитокинов, в результате которых развиваются расстройства в иммунной системе, а также метаболические изменения способствуют развитию иммуносупрессии у больных СД 2-го типа, обуславливающей у них развитие аутоиммунной патологии [8].

АИТ с исходом в гипотироз может более, чем в половине случаев (50,5%) сочетаться с МС и, соответственно, с СД 2-го типа (инсулиннезависимым СД – ИНСД), и инсулинорезистентностью. В патогенезе как АИТ, так и МС вовлекается соединительная ткань, что может проявляться в виде пальмарного склероза – контрактуры Дюпюитрена (КД),

которая, по-видимому, способна служить маркером МС и СД 2-го типа ИНСД и при другой патологии, в частности, при АИТ[2].

Предрасположенность больных СД 2-го типа к КД отметили еще в 1990 году К.Ж. Welsh и J.D. Spencer [9].

### **Цель исследования**

Изучить у пациентов с АИТ частоту и значимость КД в выявлении СД 2-го типа и МС на ранней их стадии.

### **Задачи исследования**

1. Изучить функцию щитовидной железы у пациентов с ожирением и МС.
2. У пациентов с АИТ провести гликемический скрининг.
3. Проанализировать клинико-лабораторные параметры пациентов с АИТ и с отягощенным семейным анамнезом по СД 2-го типа и провести у них корреляционный анализ с наличием КД.

### **Научная новизна**

Впервые проведено обширное когортное катамнестическое исследование (741 пациент), позволившее проанализировать клинико-генетические особенности лиц с АИТ и КД.

Продемонстрировано, что у пациентов с АИТ и КД уровень гликемии и гликированного гемоглобина (HbA1c) выше, чем у лиц с АИТ, но без КД.

Полученные результаты показали, что КД у лиц с АИТ и отягощенным семейным анамнезом по СД 2-го типа может служить одним из ранних его маркеров.

### **Практическая значимость**

У больных с АИТ обнаружена высокая частота коморбидности с ожирением и МС.

У подавляющего большинства пациентов с АИТ и отягощенным

семейным анамнезом по СД 2-го типа обнаруживается наличие разных стадий КД.

Продемонстрировано, что у пациентов с АИТ и КД уровень гликемии и HbA1c выше, чем у пациентов без КД, что подтверждает предположение о диагностической значимости КД у них как маркера СД 2-го типа.

Полученные данные имеют прикладное значение для ранней диагностики и прогноза развития этих заболеваний.

### **Объем и структура работы.**

Работа изложена на 66 страницах машинописного текста, состоит из введения, обзора литературы, описания материала и методов исследования, результатов собственных исследований, заключения, выводов, практических рекомендаций и приложений.

Работа содержит 3 таблицы и 19 рисунков.

Библиографический указатель включает 98 источников (31 – на русском и 67 – на иностранных языках ).



## ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

### 1.1. Аутоиммунный тиреоидит Хасимото

Аутоиммунный тиреоидит (АИТ) Хасимото – хроническое заболевание щитовидной железы (ЩЖ), обусловленное нарушением аутоиммунитета и сопровождаемое специфическими изменениями ее патоморфологии в виде диффузной лимфоплазмоцитарной инфильтрации [10]. Заболевание развивается на фоне генетически детерминированного дефекта иммунного ответа, приводящего к Т-лимфоцитарной агрессии против собственных тироцитов с последующей их гибелью. Патогистологически в ЩЖ определяются лимфоцитарная и плазмоцитарная инфильтрация, онкоцитарная трансформация тироцитов (образование клеток Гюртле-Ашкенази), а также разрушение её фолликулов [2].

Считается, что почти на 80% предрасположенность к развитию АИТ определяется связаны с генетическими факторами [2].

Заболевание в 5–15 раз чаще встречается среди женщин, чем среди мужчин (что типично для многих аутоиммунопатий и известно как «правило Нормана Талала»). Это можно объяснить генетическими факторами (аномалиями X-хромосомы) и противоположными влияниями эстрогенов и андрогенов на процессы иммуносупрессии [11]. Нельзя сбрасывать со счетов и такие особенности женского организма, как периодические гиперпролактинемические состояния, связанные с беременностью и грудным кормлением, ввиду стимулирующего действия пролактина на аутоиммунитет, а также микрохимеризм, свойственный рожавшим женщинам. У пациентов с повышенной частотой АИТ обнаруживаются гаплотипы HLA-DR3, HLA-DR5, HLA-B8. В 50% случаев у клинически здоровых родственников пациентов с АИТ обнаруживаются циркулирующие аутоантитела к тканям ЩЖ [12].

Развитие патологического аутоиммунитета против клеток ЩЖ – процесс многоступенчатый, для которого, помимо генетической предрасположенности, необходимо аддитивное, пороговое воздействие

мозаики факторов внешней среды на индивидуальные особенности иммуногенетически предрасположенного организма [13].

Это могут быть любые деструктивные внешние воздействия, приводящие к нарушению целостности ЩЖ и к проникновению тироидных антигенов в кровотоки (различные инфекционные заболевания, воспалительные процессы, реже – травма ЩЖ или оперативное на ней вмешательство). Провоцирующим событием у предрасположенных индивидов также может быть вирусная, микоплазменная, хламидийная инфекция, токсоплазмоз, иерсиниоз или применение с лечебной целью веществ адьювантного действия, в частности - различных интерферонов (особенно альфа- и гамма) и интерлейкина-2 (ИЛ-2), которые способствуют повышению экспрессии антигенов HLA I класса и аномальной экспрессии антигенов HLA II класса на клетках ЩЖ – тироцитах. Патогенность этих цитокинов была доказана при изучении развития АИТ в анамнезе больных вирусным гепатитом С, получавших курсы интерферонотерапии [14]. В последнее время показана провоцирующая роль терапии ингибиторами контрольных точек Т-лимфоцитов в онкологии – на развитие АИТ и других аутоиммунных эндокринопатий. Растущее значение как провокаторы АИТ имеют и другие адьювантные воздействия, связанные с применением силиконовых изделий, вакцинацией, использованием имеющих адьювантные свойства косметических средств [15].

Значительную роль в развитии аутоиммунных нарушений играет дефицит витамина D и его дериватов—кальцитриола и кальцидиола. Витамин D и кальцитриол участвуют в регуляции иммунной системы, контролируя баланс Т-лимфоцитов, выработку провоспалительных цитокинов и свободных радикалов кислорода, усиливают противоинфекционный иммунитет, препятствуя внутриклеточному персистированию возбудителей, и сдерживают аутоиммунные реакции, при этом уровень их снижения связан с тяжестью как депрессии, так и аутоиммунных заболеваний [16].

Имеются данные о том, что микроэлементы с адъювантными и гаптенowymi свойствами – такие, как ртуть и йод – при избытке в организме способствуют увеличению частоты аутоиммунного заболевания ЩЖ. Известно, что в онтогенезе формирование микроэлементного статуса организма сопряжено с динамически изменяющейся потребностью в незаменимых микроэлементах, на которую влияют сезонные и местные природно-климатические факторы при взаимно перmissивных взаимодействиях различных микроэлементов, в том числе токсичных [17, 18, 19].

Также фактором риска АИТ у предрасположенных лиц ( по причинам, упоминавшимся выше) может быть беременность. По статистическим данным США, у 8–10% женщин обнаруживают АИТ уже в первый год после родов [20].

В начале заболевания несущие молекулы главного комплекса гистосовместимости (МНС) II – положительные профессиональные антигенпрезентирующие клетки (АПК), в частности, дендритные клетки и различные субклассы макрофагов под воздействием экзогенных триггеров инфильтрируют ЩЖ, вызывая гибель тироцитов и высвобождение тироидспецифичных протеинов. Последние после процессинга в АПК презентуются наивным Т-клеткам на их поверхности как тироидспецифичные антигены (АГ), приводя в дальнейшем к их пролиферации и экспансии [20]. Затем АПК мигрируют по эфферентным лимфатическим протокам в региональные лимфатические узлы, где происходит их взаимодействие с аутореактивными Т- и В-лимфоцитами, приводящее к синтезу антитироидных аутоантител. Далее продуцирующие АТ В-лимфоциты, цитотоксичные Т-лимфоциты, а также макрофаги начинают аккумулироваться в ЩЖ, приводя к ее мощной лимфоплазмочитарной инфильтрации. Этот процесс опосредован преимущественно действием Т-хелперов 1 типа, секретирующих такие цитокины, как ИЛ-12, ИФ- $\gamma$  и ФНО- $\alpha$ . Под их воздействием тироциты могут

претерпевать индуцированный апоптоз. Компенсаторные пролиферативные процессы, поддерживаемые гиперпродукцией ТТГ, препятствуют этому. Но, на финальной стадии процесса происходит значительное истощение клеточного запаса ЩЖ, обусловленное гибелью тироцитов вследствие антигензависимого, цитокин-опосредованного механизма и воздействий цитотоксических Т-клеток [14,21].

Клинические проявления АИТ многообразны: от бессимптомных форм до явных признаков – в зависимости от функционального состояния ЩЖ. Жалобы на дискомфорт, ощущение «давления» в области передней поверхности шеи, «чувство ярма» – достаточно распространены. Однако между тяжестью заболевания, размерами ЩЖ и выраженностью указанных ощущений чёткого параллелизма не существует [22].

Хронический АИТ является причиной примерно 70–80% всех случаев первичного гипотироза, распространенность которого в общей популяции составляет около 2% и достигает 10–12% среди женщин пожилого возраста [23]. Это основная причина гипотироза вне йододефицитных районов, а таких территорий на планете большинство.

Прогрессирование АИТ от эутиреоидной его фазы к недостаточной функции ЩЖ – гипотирозу – представлено на рисунке 1.

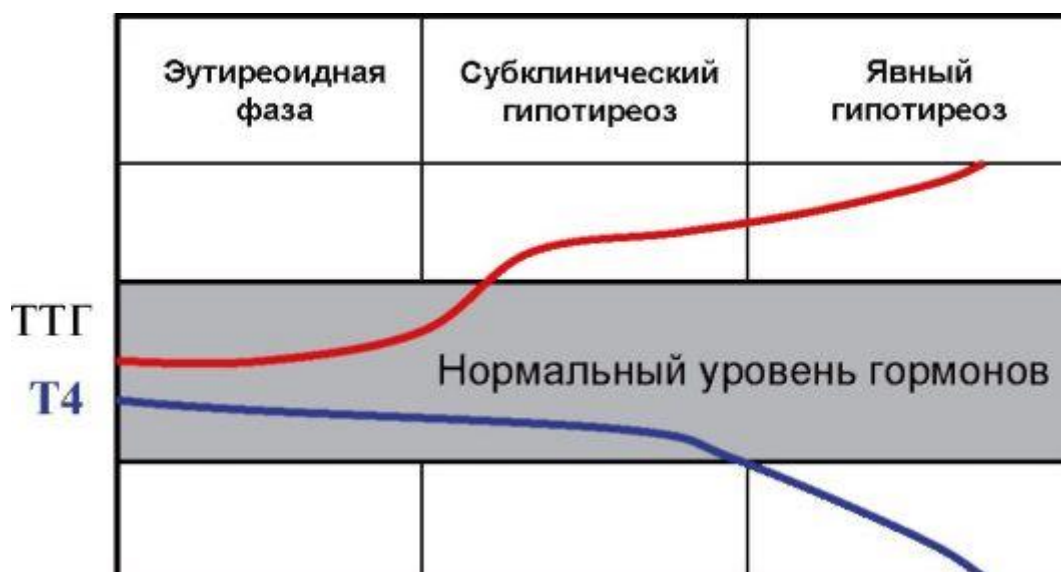


Рис. 1. Динамика функции ЩЖ при хроническом АИТ [23].

Эутиреоидная фаза может продолжаться многие годы и десятилетия или даже всю жизнь. В случае прогрессирования процесса и усиления лимфоцитарной инфильтрации ЩЖ и деструкции ее фолликулярного эпителия число клеток, продуцирующих тироидные гормоны, уменьшается. В этих условиях для обеспечения организма достаточным количеством тироидных гормонов нарастает продукция ТТГ, который избыточно стимулирует ЩЖ. За счет такой гиперстимуляции на протяжении неопределенного времени (иногда десятки лет) ЩЖ все-таки удается сохранять продукцию ее гормонов (Т3 и Т4) на достаточном уровне.

Это – фаза субклинического гипотироза. При дальнейшем разрушении ЩЖ число функционирующих тироцитов падает ниже критического уровня, и концентрация Т4 в крови снижается (фаза явного лабораторного гипотироза) [23].

Вообще распространенность собственно АИТ оценить трудно, поскольку в эутиреоидной фазе он не имеет общепризнанных диагностических критериев. Однако нередко отмечаются пики подъема заболеваемости в пубертатном периоде, после беременностей, родов, аборт, в возрасте старше 35 лет, в перименопаузе и постменопаузе. Распространенность заболевания у детей составляет 0,1–1,2% [24].

## **1.2. Атерогенная дислипидемия как эквивалент эндокринопатии**

В РФ 30% населения имеют избыточную массу тела, а 25% – ожирение. У 95% пациентов с висцеральным ожирением есть дополнительные факторы риска развития сердечно-сосудистых осложнений – это нарушения, входящие в структуру МС.

Ожирение, СД 2-го типа и МС характеризуются развивающимся в жировой ткани своеобразным квазивоспалительным процессом, избыточным хроническим системным освобождением провоспалительных цитокинов,

многие из которых снижают эффективность инсулиновой регуляции и формированием инсулинорезистентности (ИР).

Сегодня ожирение специалисты понимают как гетерогенную форму патологии, при которой избыточное отложение жира в организме может быть либо самостоятельным полиэтиологическим заболеванием, либо вторичным по отношению к различным другим, преимущественно – нейроэндокринным расстройствам синдромом [25].

Среди факторов, способствующих возникновению ожирения, особая роль отводится наследственной предрасположенности.

В патогенезе ожирения центральную роль играет сама жировая ткань, которая не только выполняет роль энергетического резерва, но и обладает эндо-, ауто- и паракринной функциями. Вырабатывая биологически активные вещества сигнального действия, жировая ткань оказывает разнообразные воздействия на активность метаболических процессов в других тканях и различных системах либо непосредственно, либо опосредованно – через нейроэндокринную систему, взаимодействуя с гормонами гипофиза, надпочечников, поджелудочной железы. К таким активным биорегуляторам, продуцируемым жировой тканью относятся: лептин, интерлейкины-1 и -6 (ИЛ-1, ИЛ-6), фактор некроза опухоли- $\alpha$  (ФНО), ингибитор тканевого активатора плазминогена-1 (ИТАП-1), ангиотензиноген, стимулирующий ацетилирование протеин, регуляторы липопротеинового метаболизма – липопротеиновая липаза (ЛПЛ), гормоночувствительная липаза (ГЧЛ), протеин, переносящий эфиры холестерина. В свою очередь на функцию жировой ткани влияют катехоламины, кортикостероиды и инсулин. Жировая ткань имеет прямое отношение к регуляции системного действия медиаторов воспаления путем выделения противовоспалительных цитокинов (ИЛ-1, ИЛ-6) [ 26, 27].

В регуляции энергетического обмена большое значение имеет система «ЦНС-гипоталамус-жировая ткань». Сигналом обратной связи для этой системы является лептин. Предполагается, что регуляция активности лептина

обеспечивает сохранение запасов энергии, а в условиях длительного избыточного поступления в организм пищи способствует увеличению массы жировой ткани. Ожирение обычно характеризуется именно повышенным образованием лептина [10, 28, 26].

Многие исследователи считают, что абдоминальное ожирение является первым проявлением МС и связанных с ним метаболических нарушений. Выделяемые абдоминальной жировой тканью в большом количестве биологически активные вещества (лептин, ФНО, ИЛ-1, ИЛ-6) способствуют развитию ИР. Гормональная дисфункция, сопутствующая абдоминальному ожирению (АО) и проявляющаяся увеличением секреции кортизола, половых стероидов или дефицитом эстрогенов в менопаузе, усугубляет ИР [10, 28, 29, 30, 31, 32].

ИР в сложном комплексе метаболических нарушений при МС, вероятно, стоит отнести к наиболее существенным признакам нарушения углеводного обмена. Снижение чувствительности тканевых рецепторов к инсулину и пострецепторные нарушения передачи сигнала сопровождаются снижением потребления глюкозы прежде всего в скелетных мышцах, в печени и особенно в жировой ткани, что проявляется снижением толерантности к глюкозе. Первичным звеном в развитии ИР служат структурно-функциональные изменения клеточных мембран. В абдоминальной жировой ткани вследствие недостаточности инсулинового эффекта усиливается липолиз. Этот процесс сопровождается поступлением в портальный кровоток большого количества свободных жирных кислот (СЖК), которые в печени препятствуют связыванию инсулина гепатоцитами, и уже на уровне печени ускоряют развитие ИР. При этом снижается печеночный эндоцитоз молекул инсулина. Это способствует развитию системной гиперинсулинемии (ГИ), которая в свою очередь затрагивает регуляторную функцию инсулиновых рецепторов и усиливает периферическую ИР. СЖК в печени подавляют ингибирующее действие инсулина на глюконеогенез, препятствуют утилизации глюкозы, что также

способствует развитию гипергликемии и компенсаторной ГИ [10,33,34,35,36].

Повышенное содержание инсулина в крови стимулирует синтез печенью липопротеидов очень низкой плотности (ЛОНП) и триглицеридов (ТГ). Кроме того, при ИР снижается активность липопротеинлипазы, что сопровождается замедлением элиминации ЛОНП и усилением катаболизма липопротеидов высокой плотности (ЛВП). Поэтому ИР и ГИ всегда сопровождаются развитием атерогенной дислипидемии. Высокое содержание в крови ЛОНП стимулирует клетки печени к их поглощению. При выраженных гиперлипипропротеинемиях частицы атерогенных липопротеидов поглощаются макрофагами, что ведет к ксантоматозу. При макрофагальной реакции липопротеиды могут модифицироваться, в частности – окисляться, а при тенденции к гипергликемии – гликироваться, что способно превращать их в неоантигены. В ксантомах и атеромах возможна аутопрезентация таких антигенов. Развитию аутоиммунных реакций в настоящее время придается особое значение в патогенезе атеросклероза. Удаление избытка ЛНП из кровотока может осуществляться их отложением в стенках сосудов. Возникновению таких отложений способствует образование липоперекисей, а сама ГИ увеличивает проницаемость эндотелия для липопротеидов и способствует пролиферативно-синтетическому ответу клеток сосудистой стенки на избыток патологически измененных липопротеидов, что формирует атерому.

ГИ способствует развитию нарушений и в системе свертывания крови. За счет повышенного содержания фибриногена, фактора Виллебранда, VII фактора свертывания крови и повышения активности ингибитора тканевого активатора плазминогена-1, снижения активности фибринолиза, а также повышения агрегационной и адгезивной способности тромбоцитов создаётся генерализованная гиперкоагуляция. Она нарастает по мере развития ИР до тех пор, пока  $\beta$ -клетки поджелудочной железы сохраняют способность увеличивать секрецию инсулина для поддержания чувствительности тканей к



глюкозе. Когда компенсаторные возможности поджелудочной железы истощаются, развивается СД 2-го типа. [37, 38, 33].

### **1.3. Роль генетической предрасположенности в патогенезе СД 2-го типа**

В наши дни сахарный диабет (СД) среди непосредственных причин смертности человечества занимает третье место после сердечно-сосудистых и онкологических болезней. Однако если учесть, что у значительной части больных с сердечно-сосудистой патологией (атеросклероз, артериальная гипертензия) имеется сопутствующий (часто латентный и потому не распознаваемый при жизни) СД 2-го типа, его роль как важной причины смертности населения в мире вообще трудно переоценить.

В 2007 году количество больных СД на планете возросло до 246 миллионов человек, что составляет 6% населения в возрасте от 20 до 79 лет. К 2025 году ожидается, что количество заболевших диабетом достигнет 380 миллионов, что превышает население такой страны как США. Это является результатом полигенной генетической детерминированности СД и всё возрастающего суммарного влияния надпороговых факторов внешней среды на его аддитивно-полигенное наследование [40].

Определение генетической предрасположенности к СД 2-го типа является чрезвычайно трудной задачей, так как существует множество генов, которые потенциально могут быть ответственными за его развитие. Также пребывание в тех или иных условиях окружающей среды может способствовать становлению СД 2-го типа или предотвращать его.

Проведение программы Genomewide association studies (GWAS) позволило выделить более 38 полиморфных локусов [39], которые ассоциированы с развитием СД 2-го типа. [40]. Следует подчеркнуть, что для большинства этих генов показана прежде всего связь с развитием ожирения, которое, в свою очередь, также способствует развитию СД [40].

В целом гены, ассоциированные с СД 2-го типа, могут быть разделены на несколько групп: гены, связанные с дисфункцией бета-клеток, с ИР и гены, у которых выявлена ассоциация с СД 2-го типа, но точные молекулярные механизмы взаимодействий этого ещё не установлены. Данная классификация является условной. Следует помнить, что у одного и того же пациента могут быть изменения в разных группах генов.

Установлена связь между полиморфными локусами генов, кодирующих синтез белков KCNJ11 и KCNQ1. Оба протеина участвуют в формировании АТФ-зависимых калиевых каналов. Ген KCNJ11 кодирует белок Kir 6.2, одну из двух субъединиц АТФ-зависимого калиевого канала [41, 42]. Белок Kir 6.2 вместе с рецептором к сульфонилмочевине формируют АТФ-зависимый калиевый канал [43]. Повышение уровня глюкозы в крови приводит к повышению уровня АТФ и к уменьшению проницаемости этого канала: мембранный потенциал снижается, а поступление ионов Ca<sup>2+</sup> в клетку увеличивается, что, в свою очередь, приводит к увеличению секреции гранул с инсулином [44]. Мутация в гене KCNJ11, которая заключается в замене в 23-м кодоне глутамата на лизин (Gly23Lys), приводит к изменениям в структуре белка Kir 6.2 и нарушениям функционирования этого канала — он в присутствии АТФ и глюкозы не закрывается, а мембрана остаётся поляризованной, и секреции инсулина не происходит. Исследования показали, что полиморфный маркер rs5219 (Gly23Lys) этого гена ассоциирован с СД 2-го типа. Ген KCNQ1 кодирует  $\alpha$ -субъединицу калиевого канала. Возможный механизм действия связан с нарушением деполяризации клеточной мембраны и с уменьшением секреции инсулина, однако точный молекулярный механизм этого еще недостаточно изучен [45, 46].

У больных СД 2-го типа обнаружена ассоциация мутации в этом гене с частотой развития гипертонической болезни [22]. У больных СД 2-го типа также установлена связь между полиморфизмом в локусе rs2237892, гена, кодирующего KCNQ1, и частотой микроваскулярных осложнений [47].

Ген *ABCC8* кодирует рецептор к сульфонилмочевине, который представляет из себя белок, относящийся к семейству АТФ-связывающих кассетных транспортёров, который также может быть ответственен за развитие СД 2-го типа. Установлено более 10 мутаций этого гена, которые могут быть связаны с гиперинсулинемией [48]. Доказана связь между риском развития СД 2-го типа и носительством полиморфного локуса S1369A гена *ABCC8* [49]. В то же время ряд авторов продемонстрировал сцепленность наследования полиморфных вариантов *KCNJ11* и *ABCC8*, ответственных за наследование СД 2-го типа [50].

Активация гена *PPARG2* приводит к дифференцировке адипоцитов, способствуя ускорению процессов адипогенеза, участвует в регуляции обмена жирных кислот [51]. Аллель *pro12Ala* является генетическим маркером, для которого связь с риском развития ИР и СД 2-го типа наиболее убедительно доказана для различных популяций [52]. Показана связь между полиморфизмом гена *PPARG2* и резистентностью к терапии СД 2-го типа [53]. Также с риском развития СД 2-го типа связывают *HHEX* ген [54].

Ген *HHEX* (*hematopoietically expressed homeobox*) кодирует фактор транскрипции, отвечая за дифференцировку ряда органов: структур мозга, печени, поджелудочной железы, щитовидной железы и др. [55, 56].

Сниженный уровень соматостатина поджелудочной железы может вызвать нарушения функционирования паракринной гетероклеточной системы островков Лангерганса и, как следствие, нарушение регуляции выброса инсулина бета-клетками поджелудочной железы [57]. A. Jonsson et al. [58] показали, что носители определенных полиморфных вариантов гена *HHEX* имеют более высокие уровни глюкагона и глюкозы. В то же время A.S. Dimas et al. [59] связывают данный фактор с риском развития СД 2-го типа и полагают, что наличие определённых полиморфизмов нарушает как чувствительность к инсулину, так и его секрецию вне зависимости от уровня глюкозы.

CAPN10 рассматривают как один из генов-кандидатов, ответственных за риск развития СД, в том числе гестационного [60]. Он кодирует синтез кальцийзависимых цистеиновых протеаз, которые принимают участие в реализации апоптоза и могут способствовать развитию СД как 1-го, так и 2-го типов [61].

TCF7L2 также является геном-кандидатом, связанным с развитием СД 2-го типа [62]. Данный ген кодирует синтез ядерного рецептора  $\beta$ -катенина. Этот белок является активатором Wnt-сигнального пути. Белки Wnt-сигнального пути играют центральную роль в нормальном эмбриогенезе, делении и дифференцировке клеток. Было показано, что взаимодействие TCF7L2 ядерного рецептора с белками Wnt-сигнального пути регулирует секрецию проглюкагона, что, в свою очередь, определяет глюкозоиндуцированную секрецию инсулина и регулирует созревание бета-клеток поджелудочной железы из полипотентных стволовых клеток [63].

Ген WFS1 — ген вольфрамина — кодирует трансмембранный белок мембран эндоплазматического ретикулума. Он участвует в регуляции гомеостаза ионов кальция. Нарушения в структуре белка могут приводить к нарушению кальциевого гомеостаза, что, в свою очередь, нарушает секрецию инсулина бета-клетками [46]. Полиморфный маркер rs1801214 гена WFS1 ассоциирован с развитием СД 2-го типа.

Ген ADIPOQ, кодирующий синтез адипонектина, который регулирует чувствительность тканей к инсулину, и его также связывают с риском развития СД 2-го типа [64–66]. При обследовании шведской популяции выявлена связь между наличием СД и полиморфными локусами гена — 11426(A/G) и 11377(G/C) [67]. Наличие полиморфизма или мутаций в гене, кодирующем синтез рецепторов к мелатонину, связывают также с риском развития СД 2-го типа [68].

В различных органах, в том числе и в островках поджелудочной железы обнаружены рецепторы к мелатонину, гормону эпифиза и дисперсной нейроэндокринной системы [69]. Его низкий уровень также

может способствовать развитию СД 2-го типа. В основе этой патогенетической связи лежит циркадный характер секреции инсулина [70]. V. Lyssenko et al. показали, что однонуклеотидный полиморфизм rs10830963 гена MTNR1B достоверно связан с повышением уровня глюкозы натощак и снижением секреции инсулина [71]. Прием пищи ночью, когда уровень мелатонина достаточно высокий, а инсулина — низкий, может быть более опасен для носителей полиморфизма в локусе rs10830963 MTNR1B [72]. Известно, что экспрессия того или иного гена не полностью коррелирует с уровнем кодируемого им белка [73]. При этом следует помнить, что если набор генов у человека постоянный, то набор вариантов белков постоянно изменяется и, в свою очередь, значительно зависит от влияния окружающей среды и от альтернативного процессинга тех белков, которые подвержены сильным адаптивным изменениям. Например, S. Lee et al. продемонстрировали изменение определенных mRNK под влиянием регулярных физических тренировок [74]. В экспериментальной работе Y. Y. Ren et al. показано изменение уровней транскрипции под влиянием физических нагрузок [75]. Yang X.F. (2006) показал, что уровень обеспеченности йодом меняет альтернативный сплайсинг тироглобулина и тиропероксидазы, что может приводить к появлению их вариантов, к которым не толеризованы лимфоциты и участвует в патогенезе АИТ [76]. Ряд факторов окружающей среды и особенности поведения, питания и привычек индивидов могут приводить к усилению или подавлению синтеза тех или иных белков. Кроме того, при оценке «энергетического гомеостаза» (важной составляющей которого является метаболизм глюкозы) следует учитывать не только генетические варианты и белки, но также и более простые метаболиты — одиночные аминокислоты, нуклеотиды, сахара и липиды. Совокупность всех низкомолекулярных метаболитов с массой менее 1500 Da называют метаболомом. Это динамический «ландшафт», и его характеристика является «быстрым снимком» происходящих в организме метаболических процессов [71]. На рисунке 2 представлено соотношение

между генетической информацией, протеинами и их превращением, метаболитами, фенотипом и окружающей средой. Поэтому полагаться исключительно на данные генетических исследований при изучении этиологии и патогенеза, а следовательно, также лечения и профилактики СД является несостоятельным подходом.

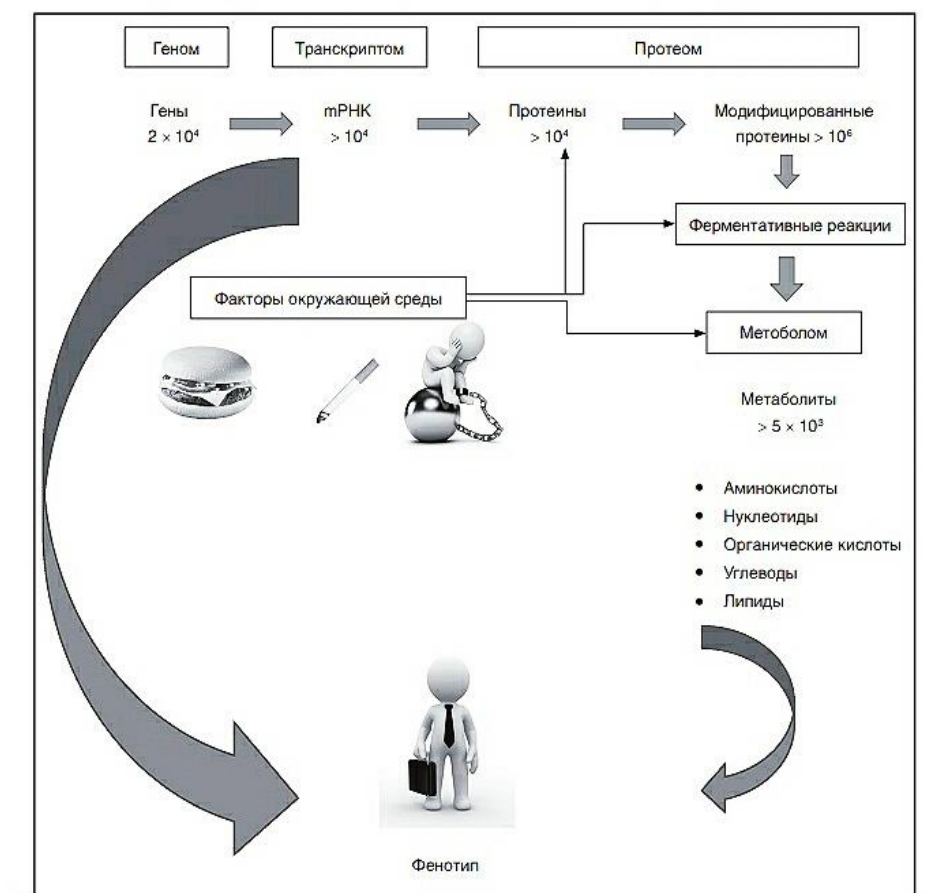


Рис. 2. Соотношение между генетической информацией, протеинами, метаболитами, фенотипом и окружающей средой [71].

#### 1.4. Контрактура Дюпюитрена (пальмарный склероз)

КД – прогрессивно развивающаяся контрактура пальцев кисти вследствие фиброза апоневроза ладоней[75]. К.J.Welsh и J.D.Spencer в 1990 г. отметили предрасположенность больных СД 2-го типа к КД [23]. При этом у пациентов наблюдалась высокая частота КД (40,2%), обнаруживаемая не только при АИТ с сопутствующим МС, но и у тех лиц с АИТ, которые указывают в

анамнезе на родственников с СД 2-го типа, особенно на родственников 1-ой степени родства (отец, мать, братья и сестры) [75].

Впервые в 1614 г. научное описание КД дал F.Plater. Сооре в 1822 г. предсказал, а Гийом Дюпюитрен (G. Dupuytren) в 1832 г. на основании анатомического исследования установил, что в основе болезни лежит поражение ладонного апоневроза [77].

Знаменитый французский хирург, барон Г. Дюпюитрен (Рис.3 ), кстати, учитель одного из основоположников тиройдологии – Карла Адольфа фон Базедова (1799–1854), оставил большой след в мировой хирургии и большое количество эпонимов (слов, произошедших от личного имени человека, который что-либо открыл или изобрёл), увековечавших его имя. Это уже само по себе свидетельствует о его весомости в истории медицины. Такие эпонимы, как абсцесс Дюпюитрена, флегмона Дюпюитрена, перелом Дюпюитрена, перевязка Дюпюитрена, переломовывих Дюпюитрена, метод кольпопоза Дюпюитрена, зажим Дюпюитрена, энтеротриб Дюпюитрена и др. известны каждому хирургу [78]. Впрочем, в эпоху борьбы за унификацию медицинской терминологии в литературе, особенно — англо-американской, появилась тенденция отказываться от эпонимических названий (особенно — неанглийских по происхождению) и данную форму патологии стали именовать: «пальмарный склероз».



Рис. 3. Гийом Дюпюитрен (1777–1835)

Диагностика КД не затруднительна. Она распознается при осмотре или пальпаторно как уплотнение или узелок (бугорок) в области сгибателя IV

пястно-фалангового сустава (Рис. 4), что обычно расцениваются самими пациентами как «омозолелость» кожи от физической работы [78].

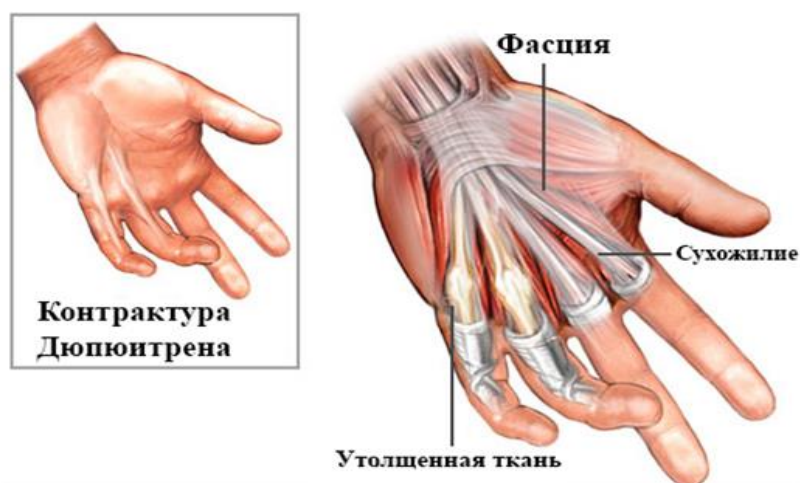


Рис. 4. Схема пальмарного склероза [76].

По клинической картине выделяют три стадии КД .

Для первой стадии характерны изолированные, не спаянные с кожей уплотнения в виде узлов или тяжей. Кожа над ними подвижна, функция кисти не нарушена. При второй стадии наблюдаются увеличенные в размерах и соединенные между собой тяжи и узлы. Рубцово измененные участки апоневроза спаяны с малоподвижной кожей. Сгибательная контрактура в пястно-фаланговом суставе достигает 150 градусов. Функция кисти нарушена умеренно. Для третьей стадии характерны плотные рубцовые конгломераты, распространяющиеся на пальцы и спаянные с кожей на всем протяжении. Кожа глубоко втянута. Сгибательная контрактура в пястно-фаланговых суставах достигает 120, а в первых межфаланговых суставах – 150 градусов [77]. Функция кисти значительно нарушена (Рис. 5, 6).

Этиология и патогенез КД до конца не изучены, остаются дискуссионными, но в большинстве современных публикаций признана многофакторность развития данного заболевания [79,80].





Рис. 5. Контрактура Дюпюитрена (наблюдение Ю.И. Строева).



Рис. 6. Контрактура Дюпюитрена (наблюдение Ю.И. Строева).

По данным литературы, разнообразие теорий развития КД условно можно разделить на две основные категории – травматические и атравматические. Первая из этих категорий представлялась достаточно очевидной и, согласно ей, КД может быть обусловлена микротравматизацией кисти в связи с профессиональной деятельностью [81].

В моменты легких и даже незначительных травм (ушиб, сдавление) кисти в межклеточные пространства тканей ладонной поверхности пальцев выходят и накапливаются факторы роста нервов. Местные проявления факторов роста нервов могут активировать подобные фибробластам (фибробластоподобные) клетки, находящиеся около внешней капсулы телец Пачини. Тельца Пачини, исходящие от чувствительных нервов кожи пальцев, представляют собой их невральные органеллы, которые действуют как рецепторы прикосновения и вибрации. Локальное появление фактора роста

нервов может вызвать миграцию и пролиферацию этих подобных фибробласту клеток от внешней капсулы телец Пачини. Периодически повторяющиеся даже незначительные (микро-) травмы кисти приводят к процессу хронического воспаления, вовлекающего волокнистые фиброзные структуры, окружающие сухожилия (стенки влагалища сухожилий) на ладонной стороне пальцев и кисти [81].

По поводу атравматических причин возникновения КД существует масса теорий: неврогенная, связанная с остеохондрозом шейного отдела позвоночника, синдромом «замороженного плеча», карпальным туннельным синдромом; эндокринная, прослеживающая связь с СД и повышенной чувствительностью адренореактивных структур; дистрофическая, объединяющая различные виды нарушения обмена соединительной ткани; интоксикационная, связанная, например, с курением и алкоголизмом [81, 82].

Многими авторами считается, что КД наследуется по аутосомно-доминантному типу и протекает наиболее тяжело при имеющем место отягощённом наследственном анамнезе [80, 83]. Её чаще имеют лица североевропейского происхождения. Существуют исследования о том, что связанные с КД гены имеют ареал, совпадающий с расселением викингов, причём роль генетической предрасположенности при этом заболевании уже твёрдо доказана [84].

Известно, что в патогенезе КД важное участие принимают различные ростовые факторы, в том числе ТФР- $\beta$  [85]. Этот цитокин продуцируется в Т-лимфоцитах и Т-хелперах 1-го типа под воздействием лептина, а значит повышение его уровня может быть одним из проявлений МС [84]. Кроме того, есть сведения о синергизме ТФР- $\beta$  и ангиотензинаII, который также участвует в патогенезе МС и в усилении пролиферации фибробластов кожи [85]. Многими авторами подчёркивается значимость наличия у индивида КД как одного из ранних признаков СД, особенно СД 2-го типа [88,89].

Ross (1999) указывал, что длительно протекающий СД увеличивает риск развития КД до 67% [36,90].

Известно, что АИТ, как и МС, сопровождается усиленным синтезом ТФР- $\beta$ . При АИТ Хасимото в крови определяется повышенное содержание Т-хелперов, экспрессирующих этот цитокин [91]. Под влиянием ТФР- $\beta$ , синтезируемого макрофагами и лимфоцитами, происходит пролиферация фибробластов ладонной фасции и их трансформация в миофибробласты. Этот процесс сопровождается усиленным разрастанием коллагена и эластина в связи с ингибирующим действием данного цитокина на коллагеназы и эластазы и нарушением деградации соединительнотканых волокон [84, 87].

Тяжи соединительной ткани формируют узелки на ладонной поверхности кисти и при прогрессировании склероза приводят к сгибательной контрактуре пальцев [84]. Кроме того, при МС причиной усиленной пролиферации фибробластов и развития фиброза является локальной ишемия, спровоцированная диабетической микроангиопатией [84].

Было отмечено, что КД значительно чаще встречается у мужчин, чем у женщин [83]. Это может быть связано со стимуляцией синтеза белков межклеточного матрикса фибробластами под воздействием андрогенов. Выявлено, что при КД клетки соединительной ткани ладонной фасции содержат большое количество рецепторов к андрогенам, чем в норме [87]. Однако, по другим авторам, у диабетических пациентов встречаемость патологии ладонного апоневроза одинакова как у мужчин, так и у женщин и не зависит от других факторов, таких как пол пациента и его возраст [92]. Наиболее обобщенная (отчасти гипотетическая) схема патогенеза КД представлена в работе Н. Notbohm, S. Mosler, M. Bodoetal [93] (рис. 7).

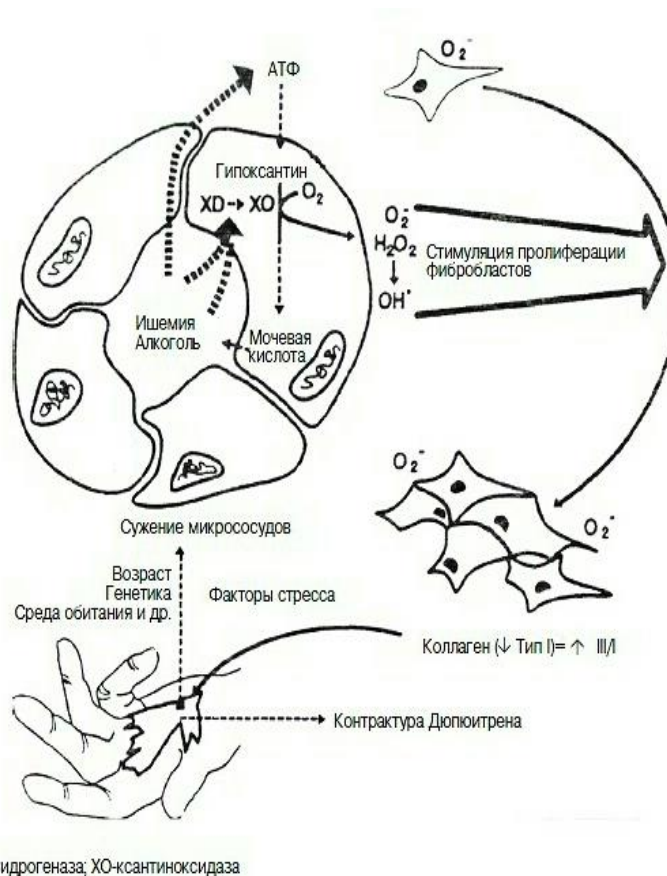


Рис. 7. Схема патогенеза контрактуры Дюпюитрена [93].

Главное биохимическое отклонение при КД — это увеличение соотношения коллагена тип III/тип I [94], при этом в коллагене I типа вместо аминокислоты пролина гидроксигированию подвергается аминокислота лизин [95]. При КД гистологическое исследование показывает рост числа фибробластов, превалирование коллагена III типа над коллагеном I типа. Усилена экспрессия трансформирующего фактора роста TGF- $\beta$ , и нарушен синтез АТФ в фибробластах. Электронная микроскопия выявляет при КД активный и не упорядоченный синтез коллагена [97].

На сегодняшний день, одним из основных методов оперативного лечения КД является селективная фасциэктомия. На рисунке 8 представлен вид КД после оперативного вмешательства.



Рис. 8. Контрактура Дюпюитрена после фасциэктомии  
(Наблюдение Ю.И. Строева).

## Глава II. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

### 2.1. Общая характеристика обследованных пациентов

Обследованы 741 пациент от 20 до 67 лет, обратившиеся за эндокринологической амбулаторной помощью в Санкт-Петербургский Центр семейной медицины «БалтМед Гавань» с 2014 по 2019 год. Женщин было 567, мужчин – 174. Доля женщин составила 76,5%, мужчин – 23,5%. (Рис. 9.)



Рис. 9. Распределение первично обратившихся пациентов с АИТХ по полу.

У всех пациентов был диагностирован, согласно критериям Японской тироидологической ассоциации [12], АИТ Хасимото с исходом в гипотироз различной степени тяжести. Практически все обследуемые предъявляли жалобы на быструю утомляемость, сонливость, снижение памяти, зябкость, выраженную сухость кожных покровов, отёчность лица, выпадение волос, запоры, депрессию, снижение либидо и часто – на избыточную масса тела.

У каждого пациента собирались анамнестические сведения о наличии у их родственников СД 2-го типа. У 585 обследованных (78,9%) при обычной пальпации ладонной поверхности кистей была выявлена КД от начальных признаков до типичной для КД деформации ладони (Рис. 10.) .

Группу контроля составили 156 больных АИТ, но без признаков КД.



Рис. 10. Контрактура Дюпюитрена различной степени тяжести.  
Наблюдения Ю.И. Строева.

У подавляющего большинства пациентов с КД отмечался набор симптомов МС: центральное, абдоминальное («яблочное») ожирение (окружность талии  $\geq 94$  см для мужчин, и  $\geq 80$  см – для женщин), инсулинорезистентность, гиперинсулинемия, атерогенная дислипидемия, у женщин – нередко артериальная гипертензия и гиперандрогения. 585 пациентов с КД, согласно анамнестическим данным, были разделены на три группы. Первую группу (113 человек), составили лица, имевшие родственников 1-ой степени родства, страдавших СД 2-го типа (мать, отец,

сестра, брат). Во вторую группу вошли 123 человека, у которых СД 2-го типа страдали родственники 2-ой степени родства (дедушки, бабушки, дяди, тети, кузины и кузены). Третья группа пациентов (349 человек) не имела сведений о наличии у их родственников СД 2-го типа. Дизайн исследования представлен на рисунке 11.



Рис. 11. Дизайн исследования пациентов с АИТ и отягощенным семейным анамнезом по СД 2-го типа.

## 2.2. Методы исследования

Анализировался катамнез пациентов на основании амбулаторных историй болезни, где были указаны все необходимые для работы сведения.

Проводился общий осмотр пациентов, пальпация щитовидной железы и отмечалась наличие или отсутствие КД.

Проводились обязательные антропометрические исследования: рост, масса тела, рост в положении сидя, окружность талии, рассчитывался индекс массы тела (ИМТ) Кетле.

Оценивались частота пульса, измерялось систолическое и диастолическое артериальное давление по Короткову.

При сборе анамнеза обращалось внимание на возраст, наличие у

пациента или членов его семьи СД 2-го типа, других заболеваний и КД.

У всех пациентов в динамике лечения были исследованы уровни гормонов: ТТГ, св.Т3, св. Т4, антитироидных аутоантител – антител к тиропероксидазе (АТ к ТПО) и антител к тироглобулину (АТ к ТГ). Всем пациентам проводилось ультразвукографическое исследование щитовидной железы (УЗИ).

Использовались данные лабораторно-инструментальных исследований: клинический и биохимический анализы крови (уровень глюкозы натощак, HbA1c, С-пептид, инсулин). По данным препрандиальных уровней инсулина и глюкозы определяли индекс инсулинорезистентности – НОМА-IR. Индекс НОМА-IR (HomeostasisModelAssessmentofInsulinResistance) используется в настоящее время в качестве раннего дополнительного диагностического теста становления и существования МС. Его рост отмечается при повышении уровней глюкозы или инсулина натощак. Это соответствует повышению резистентности клеток и тканей к инсулину и повышенному риску развития сахарного диабета 2-го типа и сердечно-сосудистых заболеваний [66]. В норме он не должен превышать 2,7 и рассчитывается по эмпирической формуле:

$$\frac{\text{уровень глюкозы (в ммоль/л)} \times \text{уровень инсулина (в мкЕ/мл)}}{22,5}$$

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

Все необходимые для исследования показатели были введены в программу MicrosoftExcel 2010, в которой осуществлялось хранение, редактирование, предварительный статистический анализ данных и подготовка их к проведению анализа. Работа производилась с использованием персонального компьютера.



Статистическая обработка данных, полученных во время исследования, производилась с помощью программы Statistics.

Для статистической обработки данных использовали стандартные методы вариационной статистики: вычисление средних и стандартных ошибок. Достоверность различий оценивали для независимых групп с помощью параметрического t- критерия Стьюдента. Достоверность различий для зависимых групп определяли с помощью параметрического парного критерия Стьюдента. Статистически значимым считали различия при  $p \leq 0,05$ .

Корреляционный анализ применялся для выявления количественной и качественной взаимосвязи между переменными. Оценивались взаимосвязи при коэффициенте корреляции  $r < 0,3$  как слабые,  $0,3 < r < 0,7$  как средние и  $r > 0,7$  как сильные. При этом достоверность связи принималась как значимая при t- критерии  $\alpha > 0,95$  и  $p < 0,05$  [34]. Предварительно все распределения количественных данных выборки были проверены на нормальность с помощью теста Колмогорова-Смирнова.

## ГЛАВА III. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

### 3.1. Диагностические критерии АИТ с исходом в гипотиреоз

У всех обследованных (741 человек) с АИТ были обнаружены в различных диапазонах антитироидные аутоантитела – АТ к ТПО и АТ к ТГ. Представлялось интересным сравнить пациентов с АИТ контрольной группы без КД и пациентов с АИТс наличием КД по нижеперечисленным показателям в таблице 2 и провести корреляционный анализ по уровню КД в каждой группе. Результаты такого анализа представлены в таблице 1

Самый высокий показатель АТ к ТПО был отмечен у лиц, имевших родственников I степени родства, страдающих СД 2-го типа ( $118 \pm 3,27$  Ед/мл), в контрольной группе их уровень составил  $33,6 \pm 22,8$  Ед/мл, ( $p < 0,05$ ,  $r < 0,7$ ). АТ к ТГ у пациентов с отягощенным семейным анамнезом составил  $88,9 \pm 3,4$  Ед/мл, в контрольной группе –  $22,4 \pm 1,04$  Ед/мл ( $p > 0,1$ ).

Уровень тиротропина (ТТГ) у пациентов с КД, имевших родственников I степени родства с СД 2-го типа составил  $1,99 \pm 0,17$  мкМЕ/мл; среднее значение свободного тироксина (св. Т4) равнялось  $15,55 \pm 2,07$  пМ/л, а свободного трийодтиронина (св. Т3) –  $4,41 \pm 0,33$  пМ/л. В контрольной группе уровень тиротропина (ТТГ) составил был ниже и составил  $1,46 \pm 0,15$  мкМЕ/мл, среднее значение свободного тироксина (св. Т4) равнялось  $18,44 \pm 3,31$  пМ/л, а свободного трийодтиронина (св. Т3) –  $4,10 \pm 0,26$  пМ/л, ( $p > 0,05$ ,  $r < 0,3$ ). У лиц с наличием КД и отягощенным семейным анамнезом по СД 2-го типа количество АТ к ТПО и АТ к ТГ оказалось в 4 раза выше, по сравнению с лицами без КД.

Приведенная корреляция вполне укладывается в современную концепцию иммунных нарушений при гипотиреозе в исходе АИТ.

Таблица 1.

**Лабораторные показатели функции щитовидной железы у пациентов с аутоиммунным тиронидитом и гипотирозом**

<i>Показатель</i>	<i>Пациенты с наличием КД (n=585)</i>			<i>Пациенты без наличия КД (n= 156 )</i>
	<i>I степень родства по СД 2-го типа ( n = 113)</i>	<i>II степень родства по СД 2-го типа ( n = 123)</i>	<i>Без сведений о семейном анамнезе (n = 349)</i>	
ТТГ, мкМЕ/мл	$1,99 \pm 0,17$	$2,52 \pm 0,68$	$3,54 \pm 3,06$	$1,46 \pm 0,15$
Св. Т3, пмоль/л	$4,41 \pm 0,33$	$4,37 \pm 0,55$	$5,77 \pm 2,40$	$4,10 \pm 0,26$
Св. Т4, пмоль/л	$15,55 \pm 2,07$	$12,57 \pm 0,40$	$16,67 \pm 3,01$	$18,44 \pm 3,31$
АТ к ТПО, Ед/мл	$118 \pm 3,27$	$114,2 \pm 2,8$	$57 \pm 3,42$	$33,6 \pm 22,8$
АТ к ТГ, Ед/мл	$85,7 \pm 4,7$	$88,9 \pm 3,4$	$62,3 \pm 2,17$	$22,4 \pm 1,04$

Уровень ТТГ у лиц с наличием КД и без неё представлен на рисунке 12, по уровню св. Т3 – на рисунке 13, а по уровню св. Т4 – на рисунке 14.

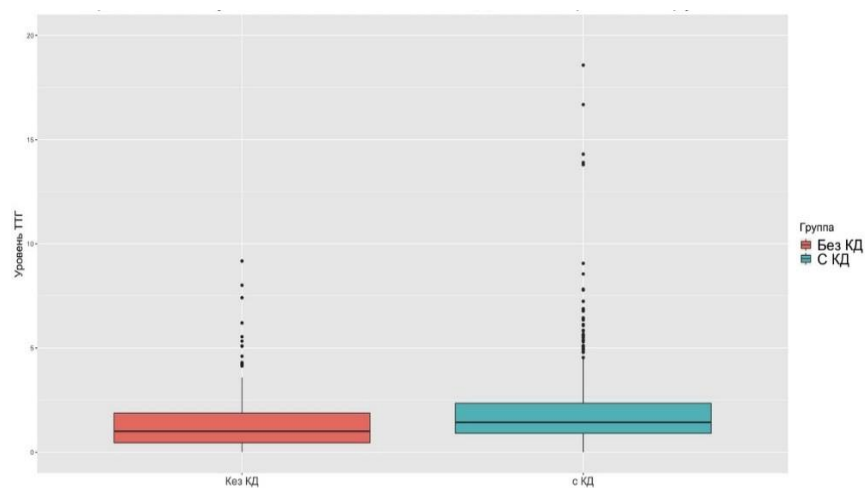


Рис. 12. Уровень ТТГ у пациентов с АИТ и с наличием КД и в контрольной группе без КД.

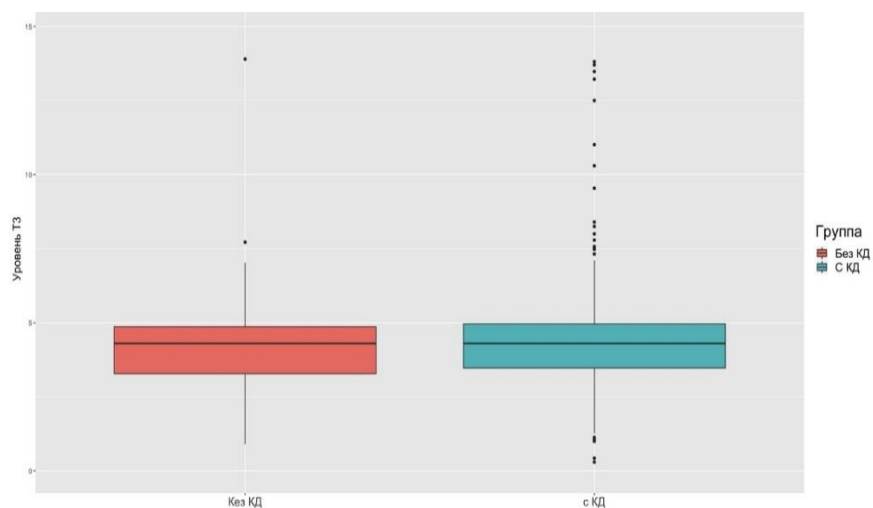


Рис. 13. Уровень св. Т3 у пациентов с АИТ и с наличием КД и в контрольной группе без КД.

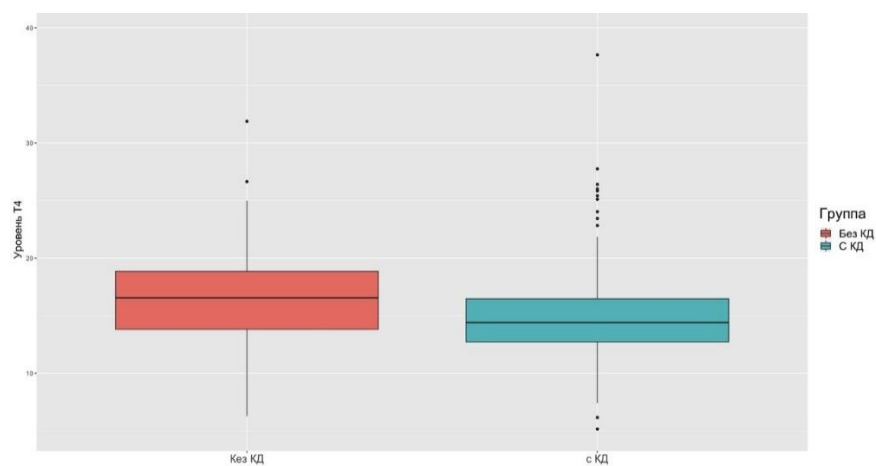


Рис. 14. Уровень тетраидотиронина у пациентов с наличием КД и в контрольной группе.

Полученные лабораторные данные, наряду с типичной клиникой (сонливость днем и плохой сон ночью, зябкость, сухость кожи и ее гиперкератоз в области локтей, коленей и стоп – натоптыши, различной степени выраженности генерализованная отечность, нарастание веса, характерная пастозность лица – «вид не выспавшегося человека», прикусы отечных щек и языка, быстрая утомляемость, запоры, выпадение волос, снижение памяти, лень, депрессия, разнообразные интеллектуально-мнестические расстройства вплоть до фобий и даже слабоумия), давали достаточно оснований для диагностики у них гипотироза в исходе АИТ Хасимото.

### **3.2. Клинические показатели МС**

Как уже упоминалось выше, в РФ 30% населения имеют избыточную массу тела, а 25 % – явное ожирение. Тридцатилетний риск формирования избыточного веса составляет 91% для мужчин и 73% для женщин, а ожирения – соответственно 47 и 38% [22].

Как известно, генетическая предрасположенность наследуется сразу к нескольким компонентам МС и СД 2-го типа, но значимость КД в ранней диагностике до сих изучена недостаточно.

Нашей целью стало проанализировать встречаемость КД у пациентов с АИТ, имевших избыточную массу тела.

Мы получили следующие результаты: отмечено увеличение массы тела у пациентов с наличием КД и отягощенным семейным анамнезом по СД 2-го типа ( 71,7 % ожирения различной степени тяжести против контрольной группы – 49,4 %). У 26 пациентов с КД было выявлено так называемое «морбидное ожирение» ( $ИМТ \geq 40,0!$ ), в контрольной группе пациентов с  $ИМТ \geq 40,0$  не обнаружено ни разу. Результаты этого анализа представлены в таблице 2.

Объём талии пациентов с АИТ , с КД и отягощенным семейным

анемнезом по СД 2-го типа родственников I степени родства имел тенденцию к увеличению, в сравнении с контрольной группой:  $92,75 \pm 1,54$  см против контрольной группы –  $85,61 \pm 0,97$  см, ( $p < 0,05$ ,  $r > 0,7$ ).

Таблица 2.

**Показатели ИМТ и объема талии у пациентов с АИТ**

<b>Показатель</b>	<b>Пациенты с наличием КД (n=585 )</b>			<b>Пациенты без наличия КД (n= 156 )</b>
	<b>I степень родства по СД 2-го типа ( n = 113)</b>	<b>II степень родства по СД 2-го типа ( n = 123)</b>	<b>Без сведений о семейном анамнезе (n = 349)</b>	
<b>ИМТ 18,5 – 24,9</b>	<b>32</b>	<b>49</b>	<b>108</b>	<b>79</b>
<b>ИМТ 25,0 – 29,9</b>	<b>32</b>	<b>37</b>	<b>105</b>	<b>51</b>
<b>ИМТ 30,0 – 34,9</b>	<b>23</b>	<b>24</b>	<b>77</b>	<b>18</b>
<b>ИМТ 35,0 – 39,9</b>	<b>19</b>	<b>11</b>	<b>42</b>	<b>8</b>
<b>ИМТ <math>\geq 40,0</math></b>	<b>7</b>	<b>2</b>	<b>17</b>	<b>0</b>
<b>% соотношения Мп / М↑ тела</b>	<b>28,3 / 71,7</b>	<b>39,8 / 60,2</b>	<b>30,9 / 69,1</b>	<b>50,6 / 49,4</b>
<b>Объем талии, см</b>	<b><math>92,75 \pm 1,54</math></b>	<b><math>88,57 \pm 1,58</math></b>	<b><math>89,49 \pm 1,05</math></b>	<b><math>85,61 \pm 0,97</math></b>
<b>Возраст, лет</b>	<b><math>45,11 \pm 1,29</math></b>	<b><math>38,68 \pm 1,34</math></b>	<b><math>46,90 \pm 2,83</math></b>	<b><math>44,98 \pm 0,97</math></b>

Оказалось, что при увеличении МТ у пациентов с АИТ, имеющих родственников I степени родства с СД 2-го типа, чаще регистрировалось наличие КД (Рис. 15).

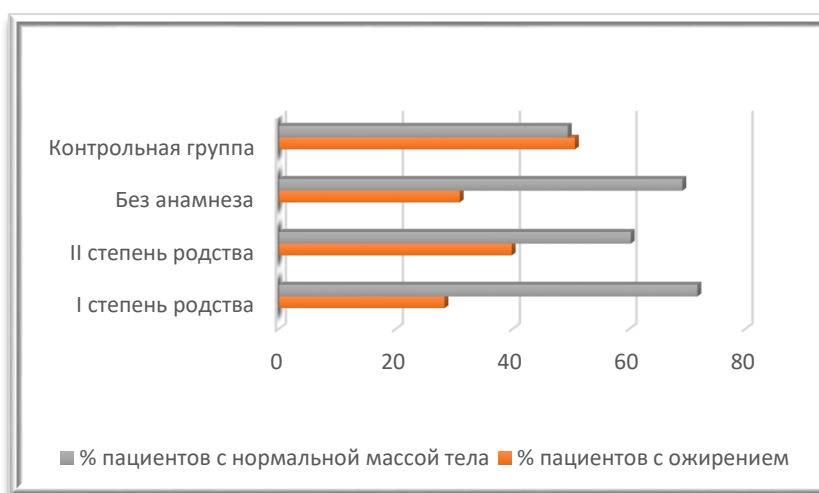


Рис. 15. Взаимосвязь КД в выявление МС у пациентов с АИТХ.

### 3.3. Значимость наличия КД в ранней диагностике СД 2-го типа

Для выявления взаимосвязи КД у пациентов с АИТХ и отягощенным семейным анамнезом по СД 2-го типа использовались следующие лабораторные показатели: уровни глюкозы натощак, гликированного гемоглобина (HbA1c), инсулина, С-пептида. Вычислялся индекс НОМА-IR. Результаты исследования представлены в таблице 3.

Таблица 3.

#### Взаимосвязь КД и гликемических показателей у пациентов с АИТ и отягощенным семейным анамнезом по СД 2-го типа

Показатель	Пациенты с наличием КД ( n=585 )			Пациенты без КД ( n= 156 )
	I степень родства по СД 2-го типа ( n = 113 )	II степень родства по СД 2-го типа ( n = 123 )	Без сведений о семейном анамнезе ( n = 349 )	
Гликемия натощак, ммоль/л	5,6±0,16	5,23±0,08	6,62±2,39	4,98± 0,05
HbA1c, %	5,51 ± 0,22	5,38 ± 0,14	6,52 ± 2,14	5,3 ± 0,14
Инсулин, мкЕд/мл	13,15 ± 2,28	13,85 ± 4,41	12,55 ± 1,63	12,76 ± 2,52
С-пептид, нг/мл	3,03 ± 0,48	3,23 ± 0,45	3,74 ± 1,55	3,34 ± 0,56
НОМА-IR	3,27± 1,22	3,21 ± 2,24	3,69 ± 2,01	1,42 ± 1,28

Анализ результатов исследования показал, что в контрольной группе уровень гликемии натощак составил  $4,98 \pm 0,05$  ммоль/л, а у лиц с наличием КД, но без сведений о семейном анамнезе, уровень гликемии был достоверно выше и составил  $6,62 \pm 2,39$  ( $p \leq 0,05$ ,  $r > 0,7$ ) (Рис. 16.).

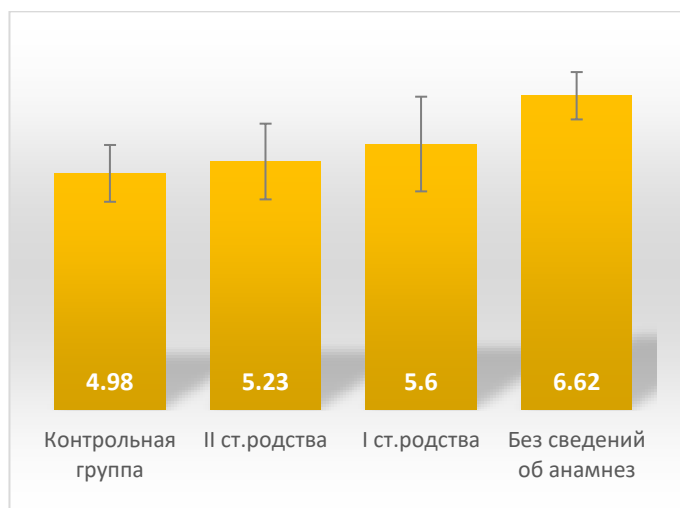


Рис. 16. Уровень гликемии у лиц с АИТ и КД и в контрольной группе.

Что касается HbA1c, то, в соответствии с показателями уровня гликемии, самым низким он оказался в контрольной группе ( $5,3 \pm 0,14$  ммоль,л). У пациентов с наличием КД и без сведений о семейном анамнезе уровень гликированного гемоглобина статистически значим был выше составил  $6,52 \pm 2,14\%$  (в сравнении с контрольной группой –  $p \leq 0,05$ ,  $r > 0,7$ ), (Рис. 18).

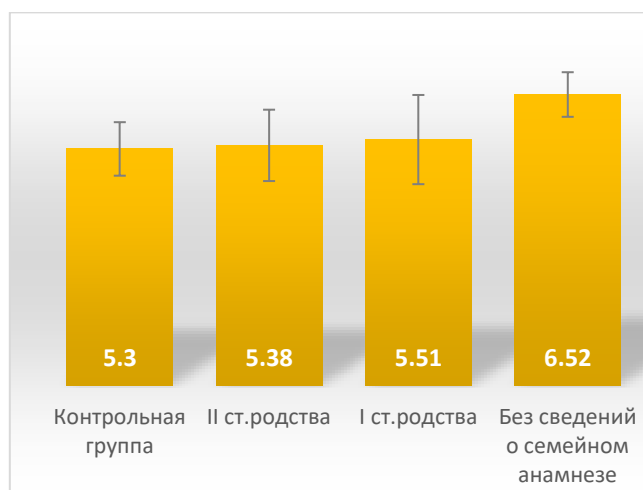


Рис. 17. Уровень HbA1c у лиц с АИТ и КД и в контрольной группе.

В контрольной группе уровень инсулина ( $12,76 \pm 2,52$  мкЕд/мл) и С-пептида ( $3,34 \pm 0,56$  нг/мл), по сравнению с пациентами с АИТ и КД и с I степенью родства по СД 2-го типа с уровнем инсулина ( $13,15 \pm 2,28$  мкЕд/мл) и С-пептида ( $3,03 \pm 0,48$  нг/мл), имел лишь тенденцию к снижению и статистически значим не отличался ( $p > 0,1$ ,  $r < 0,3$ ), ( Рис. 19.).

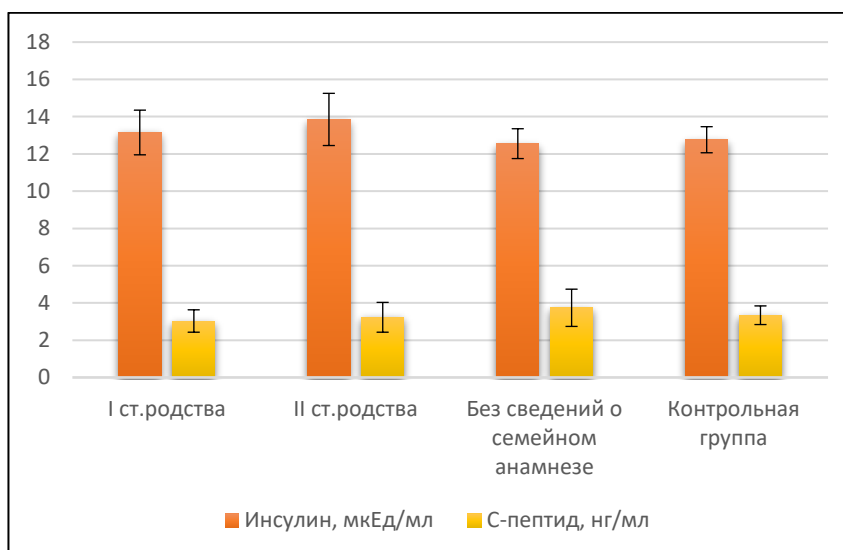


Рис. 18. Уровень инсулина и С-пептида у пациентов с АИТ и КД и в контрольной группе.

В соответствии с нормой НОМА-IR (0–2,7) выявлено повышение данного показателя у всех лиц с АИТ и с КД, которых был отягощенный семейным анамнез по СД 2-го типа, в то время как в с контрольной группе НОМА-IR оказался нормальным ( рис. 20).



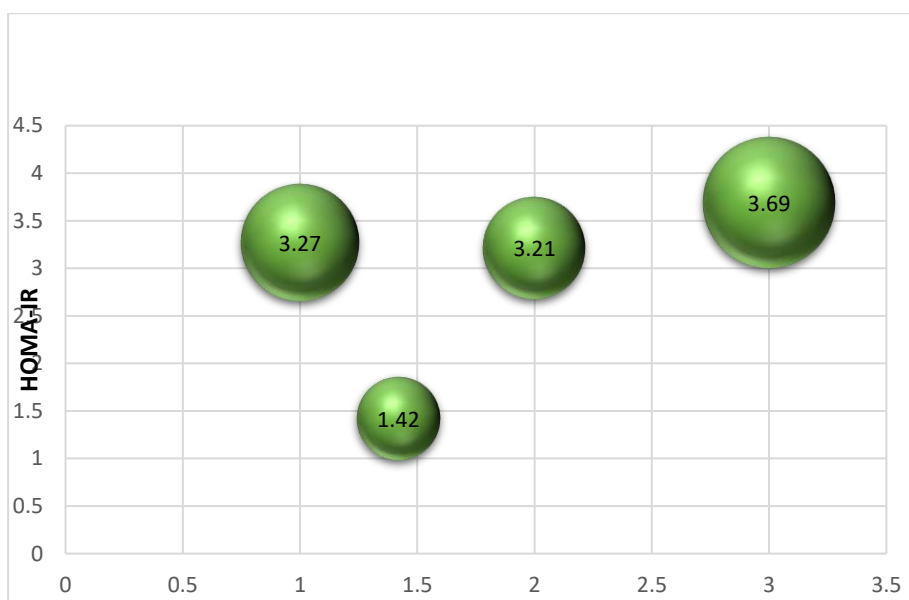


Рис. 19. Взаимосвязь КД и инсулинорезистентности у лиц с отягощённым анамнезом по СД 2-го типа и в контрольной группе (по результатам определения индекса HOMA-IR).

Наши наблюдения отразили статистически значимую положительную сильную корреляционную связь наличия КД у лиц с отягощенным с семейным анамнезом родственников, страдавших ИНСД.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Изучение патогенетических механизмов развития АИТ и других дисфункций ЩЖ у пациентов с СД 2-го типа, а также поиск эффективных путей для лечения ЩЖ при СД 2-го типа являются одним из актуальных проблем современной эндокринологии. Инсулинорезистентности отводится центральное место в развитии метаболических нарушений, связанных с ожирением и СД 2-го типа. Все эти патологические процессы и заболевания являются преимущественно генетически детерминированными.

В нашем проведенном проспективном исследовании, в котором принял участие 741 пациент с АИТ было показано, что базальная гипергликемия

является инициирующей и занимает серьезное участие в прогрессировании ИР.

Каждому пациенту с симптомами, входящими в структуры МС, необходимо проводить исследование ЩЖ уже на ранней его стадии и относить её пониженную функцию – гипотироз – к одним из основных признаков МС. Имеет смысл включения показателей пониженной функции ЩЖ в диагностические критерии МС. В случаях выявления гипотироза его заместительная гормональная терапия будет служить одним из методов патогенетического лечения также и для МС.

Своевременная диагностика и лечение заболеваний ЩЖ у пациентов с СД 2-го типа улучшает у них гликемический профиль и контроль, нормализует микроциркуляцию, снижает риск развития сердечно-сосудистых заболеваний и других осложнений СД.

В проведенных исследованиях было доказано, что КД служит важным и, главное, ранним маркером СД 2-го типа у лиц с АИТХ и отягощенным семейным анамнезом по СД 2-го типа. Будучи в группе риска по СД 2-го типа, все они нуждаются в исследовании уровня гликемии и инсулина натощак с определением индекса НОМА-IR, в периодических исследованиях HbA1c и, разумеется, в строгом соблюдении соответствующих диагнозу СД диетических рекомендаций.

Пальмарный склероз или КД – весьма простой объективный и доступный врачам любой специальности маркер раннего выявления генетической склонности пациентов к СД 2-го типа.

Учитывая, что диагностика КД совершенно не обременительна для пациента и врача, неинвазивна и незатруднительна, каждому эндокринологу необходимо учитывать наличие пальмарного склероза для назначения таким пациентам практических рекомендаций по модификации образа жизни, с помощью организации рационального питания и увеличения лечебных физических нагрузок в целях борьбы с избыточной массой тела.

## **ВЫВОДЫ**

1. Подавляющее большинство лиц с аутоиммунным тиреоидитом Хасимото находятся в группе риска по СД- 2 типа, особенно лица, имеющие родственников 1-ой степени родства, страдающих СД 2-го типа.
2. Высокая частота КД при АИТ и её сочетание с отягощенным семейным анамнезом по СД 2-го типа позволяет считать её весьма важным и ранним маркером СД 2-го типа.

## **ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ**

1. Заместительная терапия гипотиреоза тиреоидными гормонами (левотироксином) является одним из методов патогенетического лечения МС с признаками пониженной функции щитовидной железы в целях замедления его прогрессирования, поэтому своевременное лечение гипотиреоза служит обязательным пунктом для предупреждения развития инсулинорезистентности.
2. Пациентам с АИТ и с наличием КД необходимы соответствующие диетические рекомендации по оптимизации массы тела ( её снижения) и предотвращения постпрандиальной гипергликемии.
3. Физическая активность улучшает чувствительность к инсулину, поэтому пациентам с АИТ и наличием КД, особенно имеющих родственников, страдающих СД 2-го типа, необходимо расширение физической активности, особенно аэробные нагрузки ( ходьба, терренкур, плавание).
4. Данная группа пациентов нуждается в постоянном мониторинге по контролю уровня гликемии и гликированного гемоглобина.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Donath M.Y., Ehses J.A., Maedler K. et al. Mechanism of  $\beta$ -cell death in type 2 diabetes. *Diabetes* 2005;54 Suppl 2:S108–13.
2. Kohn L.D., Wallace B., Schwartz F., McCall K. Is type 2 diabetes an auto-immune-inflammatory disorder of the innate immune system? *Endocrinology* 2005;146(10):4189–91.
3. Gambelunghe G., Forini F., Laureti S. et al. Increased risk for endocrine autoimmunity in type 2 diabetic patients with GAD65 autoantibodies. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2000;52(5):565–73.
4. Rayman M.P. Multiplentritritional factors and thyroid disease, with particular reference to autoimmune thyroid disease// *Proceedings of the Nutrition Society*. – 2018. – С.-11.
5. Coppack S.W. Pro-inflammatory cytokines and adipose tissue. *Proc Nutr Soc* 2001;60(3): 349–56.
6. Welsh KJ, Spencer JD. Immunology and genetics. In McFarlane RM, McGrouther DA, Flint MH, eds. *Dupuytren's Disease: Biology and Treatment*. New York: Churchill Livingstone, 1990:100.
7. Ляшенко А.А. Цитокины и молекулярные основы заболеваний старческого возраста. *Клиническая геронтология* 2003;9(3):45–54.
8. Терешина Е.В. Возрастная дисфункция жировой ткани. *Геронтология и гериатрия* 2005;(5):98–101.
9. Александров О.В., Алехина Р.М., Григорьев С.П., Ежова И.С., Золкина И.В. Метаболический синдром// *Росс. мед. журнал*, 2006, № 6, с.50-55.
10. Строев Ю.И., Чурилов Л.П. *Эндокринология подростков*. - СПб.: ЭЛБИ-СПб., 2004. - С. 119 - 207.
11. Lincoln S.R., Ke R.W., Kutteh W.H. Screening for hypothyroidism in infertile women // *J. of Reprod. Med.* - 1999. - №44. - P. 455-457.

12. Строев Ю.И., Чурилов Л.П. Аутоиммунный тиреоидит Хасимото, его последствия и коморбидность / Руководство по аутоиммунным заболеваниям для врачей общей практики. Под ред. Шенфельда, П. Л. Мерони, Л. П. Чурилова. Пер. с англ, Л.П. Чурилова. – СПб.: Медкнига «ЭЛБИ», 2017. – С. 298–325.
13. Hueston W.J. Treatment of hypothyroidism // Am Fam Physician. - 2001. - V.64. -P.1717-1724.
14. Зайчик А. Ш., Чурилов Л. П. Патохимия (эндокринно-метаболические нарушения). Учебник для студентов медицинских вузов. 3-е изд., дополненное и исправленное. — СПб. : ЭЛБИ-СПб, 2007. -768 с.
15. Nicola Luigi Bragazzi , Ashraf Hejly , Abdulla Watad , Mohammed Adawi , Howard Amital , Yehuda Shoefeld. ASIA Syndrome and Endocrine Autoimmune Disorders// The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism. – 2006. - Vol. 91. – P. 3639-3646.
16. Майорова М.А. , Петрова Н.Н. , Строев Ю.И. , Чурилов Л.П. , Шенфельд И. Взаимосвязь аутоиммунных процессов, эндокринных нарушений и депрессии. ОБОЗРЕНИЕ ПСИХИАТРИИ И МЕДИЦИНСКОЙ ПСИХОЛОГИИ № 1, 2020. 19 стр.
17. Бонитенко ЕЮ. Элементный статус населения России. Часть 1. Общие вопросы и современные методические подходы к оценке элементного статуса индивидуума и популяции. СПб.: ЭЛБИ-СПб; 2010.
18. Вернадский ВИ. Биосфера. М.: Издательский дом Ноосфера; 2001.
19. Скальный АВ. Референтные значения концентрации химических элементов в волосах, полученные методом ИСП-АЭС (АНО «Центр биотической медицины»). Микроэлементы в медицине. 2003;1(4):55-6.
20. Richard P. Donahue, Trevor J., Orchard A. Hyperinsulinemia and resistance: Associations with Cardiovasculars and disease cardiovasc risk factors. JAMA, 1993, 1, 12-18.

21. Chistiakov D.A. Immunogenetics of Hashimoto's thyroiditis // J Autoimmune Dis. - 2005. - №2. - P.3-6.
22. Москвичева Т.И. Аутоиммунный тиреоидит: диагностика, тактика ведения: практическое пособие для врачей / Т.И.Москвичева, Т.И.Евдочкова, О.М.Камыш, В.Д.Селькина. – Гомель: ГУ «РНПЦ РМиЭЧ», 2018. – 26 с.
23. Дедов И.И. , Г.А. Мельниченко Г.А., В.В. Фадеев В.В. Эндокринология: учебник. – 3-е изд., перераб. и доп./ – М.: Литтерра, 2015.- 416 с.
24. Аметов А.С. Сахарный диабет 2 типа. Проблемы и решения. – М.: ГЭОТАР-Медиа,2012.- 704 с.
25. Потемкин В.В., Троицкая С.Ю., Федотова Е.А. Роль наследственных факторов в развитии ожирения у женщин// Росс. мед. журнал, 2004, № 4, с.8.
26. Бутрова С.А. Ожирение. Современная тактика ведения больных// Леч. врач, 2000, № 5-6, с.30-33. 9. Вейн А.М., Вознесенская Т.Г. Ожирение// Междунар. мед. журнал, 2000, № 1, с.90-93
27. Лишневецкая В.Ю. Метаболический синдром в клинике врача общей практики// Кровообіг та гемостаз, 2005, № 2, с.18-28.
28. Бубнова М. Ожирение в практике врача// Врач, 2005, № 3, с.39-43
29. Гинсбург М.М., Козупица Г.С. Ожирение. Дисбаланс энергии или нутриентов// Проблемы эндокринологии, 1997, т.43, № 5, с.47-50.
30. Дороднева Е.Ф., Пугачева Т.А., Медведева И.В. Метаболический синдром// Тер. арх., 2002, № 10, с.7-12.
31. Калиниченко С. Роль андрогенов в лечении ожирения и метаболического синдрома у мужчин// Врач, 2006, № 11, с.15-18.
32. Эриванцева Т.Н., Олимпиева С.П., Чазова И.Е., Мычка В.Б., Киликковский В.В. Метод установления наличия метаболического синдрома у пациентов с артериальной гипертонией и ожирением// Тер.арх., 2006, № 4, с.9-15.

33. Потемкин В.В., Троицкая С.Ю., Томилова Е.Н., Микаелян Н.П. Патологические механизмы инсулинорезистентности при ожирении// Росс. мед. журнал, 2006, № 2, с.20-23.
34. Bamarl R.J., Faria D.J., Menges J.E., Martin D.A. Effects of high-fat, sucrose diet on serum Insulin and related atherosclerosis risk factors in rats. *Atherosclerosis*, 1993, V.100, № 2, 229-236.
35. Grundy S.M., Brewer H.B., Cleeman J.I. et al. Definition of metabolic syndrome: report of the National Heart, Lung and Blood Institute /American Heart Association conference on scientific issues related to definition. *Circulation*, 2004, 109, 433-438.
36. Ross D. C. Epidemiology of Dupuytren's disease // *Hand. clin.* – 1999. Feb. – № 15 (1). – P. 53–62.
37. Маколкин В.И., Подзолков В.И., Напалков Д.А. Метаболический синдром с точки зрения кардиолога: диагностика, немедикаментозные и медикаментозные методы лечения// *Кардиология*, 2002, № 12, с.97.
38. Мельниченко Г.А., Пышкина Е.А. Ожирение и инсулинорезистентность – факторы риска и составная часть метаболического синдрома// *Тер. арх.* 2001, № 12, с.5-8. 28.
39. Rohayem J., Ehlers C., Wiedemann B., Jose C. et al. Wolfram Syndrome Diabetes Writing Group. Diabetes and neurodegeneration in Wolfram syndrome: a multicenter study of phenotype and genotype. *Diabetes Care*. 2011; 34(7):1503-10. doi: 10.2337/ dc10-1937. Epub 2011 May 20.
40. Ambati S., Yu P., McKinney E.C., Kandasamy M.K., Hartzell D., Baile C.A., Meagher R.B. Adipocyte nuclei captured from VAT and SAT. *BMC Obes*. 2016; 3:35. doi: 10.1186/s40608-016- 0112-6. eCollection 2016.
41. Gloyn A.L., Weedon M.N., Owen K.R. et al. Large-scale association studies of variants in genes encoding the pancreatic beta-cell KATP channel subunits Kir6.2 (KCNJ11) and SUR1 (ABCC8) confirm that the KCNJ11 E23K variant is associated with type 2 diabetes. *Diabetes*. 2003; 52(2):568-572. doi: 10.2337/ diabetes.52.2.568.

42. Scott L.J., Mohlke K.L., Bonnycastle L.L. et al. A genomewide association study of type 2 diabetes in Finns detects multiple susceptibility variants. *Science*. 2007; 316(5829):1341-1345.
43. McTaggart J.S., Clark R.H., Ashcroft F.M. The role of the KATP channel in glucose homeostasis in health and disease: more than meets the islet. *J Physiol*. 2010; 588(Pt 17):3201-9. doi: 10.1113/jphysiol.2010.191767.
44. Riedel M.J., Boora P., Steckley D., de Vries G., Light P.E. Kir6.2 polymorphisms sensitize beta-cell ATP-sensitive potassium channels to activation by acyl CoAs: a possible cellular mechanism for increased susceptibility to type 2 diabetes? *Diabetes*. 2003; 52(10):2630-5.
45. Voight B.F., Scott L.J., Steinthorsdottir V. et al. Twelve type 2 diabetes susceptibility loci identified through large-scale association analysis. *Nat Genet*. 2010;42(7):579-589. doi: 10.1038/ng.609.
46. Vionnet N., Hani E.H., Dupont S. et al. Genomewide search for type 2 diabetes-susceptibility genes in French whites: evidence for a novel susceptibility locus for early-onset diabetes on chromosome 3q27-qter and independent replication of a type 2-diabetes locus on chromosome 1q21-q24. *Am J Hum Genet*. 2000;67(6):1470-1480. doi: 10.1086/316887
47. Zhang W., Wang H., Guan X., Niu Q., Li W. Variant rs2237892 of KCNQ1 Is Potentially Associated with Hypertension and Macrovascular Complications in Type 2 Diabetes Mellitus in A Chinese Han Population. *Genomics Proteomics Bioinformatics*. 2015; 13(6):364-70. doi: 10.1016/j.gpb.2015.05.004. Epub 2015 Dec 8.
48. Martinez Barbera J..P, Clements M., Thomas P., Rodriguez T., Meloy D., Kioussis D., Beddington R.S. The homeobox gene Hex is required in definitive endodermal tissues for normal forebrain, liver and thyroid formation. *Development*. 2000; 127(11): 2433-45. PMID: 10804184.
49. Haghvirdizadeh P., Mohamed Z., Abdullah N.A., Haghvirdizadeh P., Haerian M.S., Haerian B.S. : Genetic Polymorphisms and Risk of Diabetes



Mellitus. *J Diabetes Res.* 2015; 2015: 908152. doi: 10.1155/2015/908152. Epub 2015 Sep 13

50. Florez J.C., Hirschhorn J., Altshuler D. The inherited basis of diabetes mellitus: implications for the genetic analysis of complex traits. *Annu Rev Genomics Hum Genet.* 2003; 4: 257-91.

51. Yates T., Davies M.J., Henson J. et al. Effect of the PPARG2 Pro12Ala Polymorphism on Associations of Physical Activity and Sedentary Time with Markers of Insulin Sensitivity in Those with an Elevated Risk of Type 2 Diabetes. *PLoS One.* 2015;10(5):e0124062. doi: 10.1371/journal.pone.0124062. eCollection 2015.

52. Stumvoll M., Häring H. The peroxisome proliferator-activated receptor-gamma2 Pro12Ala polymorphism. *Diabetes.* 2002;51(8):2341-7

53. Cui J., Xu X., Yin S., Chen F., Li P., Song C. Meta-analysis of the association between four CAPN10 gene variants and gestational diabetes mellitus. *Arch Gynecol Obstet.* 2016; 294(3): 447-53. doi: 10.1007/s00404-016-4140-8. Epub 2016 Jun 21.

54. Hindy G., Mollet I.G., Rukh G., Ericson U., Orho-Melander M. Several type 2 diabetes-associated variants in genes annotated to WNT signaling interact with dietary fiber in relation to incidence of type 2 diabetes. *Genes Nutr.* 2016; 11:6. doi: 10.1186/s12263-016-05. eCollection 2016.

55. Maggie M.H., Piriya Y., Kwan Y.C., Subashini K., James D.J., Clee S.M. Diabetes genes identified by genome-wide association studies are regulated in mice by nutritional factors in metabolically relevant tissues and by glucose concentrations in islets. *BMC Genet.* 2013; 14:10. doi: 10.1186/1471-2156-14-10.

56. Rothová M., Hölzenspies J.J., Livigni A., Villegas S.N., Brickman J.M. Differentiation of Mouse Embryonic Stem Cells into Ventral Foregut Precursors. *Curr Protoc Stem Cell Biol.* 2016;36:1G.3.1-12. doi: 10.1002/9780470151808.sc01g03s36.

57. Dimas A.S., Lagou V., Barker A. et al. MAGIC Investigators. Impact of type 2 diabetes susceptibility variants on quantitative glycemic traits reveals

mechanistic heterogeneity. *Diabetes*. 2014; 63(6):2158-71. doi: 10.2337/db13-0949. Epub 2013 Dec 2.

58. Ali S., Nafis S., Kalaiarasan P., Rai E., Sharma S., Bamezai R.N. Understanding Genetic Heterogeneity in Type 2 Diabetes by Delineating Physiological Phenotypes: SIRT1 and its Gene Network in Impaired Insulin Secretion. *Rev Diabet Stud*. 2016; 13(1):17-34. doi: 10.1900/RDS.2016.13.17. Epub 2016 May 10.

59. Jonsson A., Ladenvall C., Ahluwalia T.S. et al. Effects of common genetic variants associated with type 2 diabetes and glycemic traits on  $\alpha$ - and  $\beta$ -cell function and insulin action in humans. *Diabetes*. 2013; 62(8):2978-83. doi: 10.2337/db12-1627. Epub 2013 Apr 4.

60. Li Y.Y. The KCNJ11 E23K gene polymorphism and type 2 diabetes mellitus in the Chinese Han population: a meta-analysis of 6,109 subjects. *Mol Biol Rep*. 2013; 40(1):141-6. doi: 10.1007/s11033-012-2042-9. Epub 2012 Oct 11.

61. Loya Méndez Y., Reyes Leal G., Sánchez González A., Portillo Reyes V., Reyes Ruvalcaba D., Bojórquez Rangel G. SNP-19 genotypic variants of CAPN10 gene and its relation to diabetes mellitus type 2 in a population of Ciudad Juarez, Mexico. *Nutr Hosp*. 2014; 31(2):744-50. doi: 10.3305/nh.2015.31.2.7729.

62. Tong Y., Lin Y., Zhang Y., Yang J., Zhang Y., Liu H., Zhang B. Association between TCF7L2 gene polymorphisms and susceptibility to type 2 diabetes mellitus: a large Human Genome Epidemiology (HuGE) review and meta-analysis. *BMC Med Genet*. 2009; 10:15. doi: 10.1186/1471-2350-10-15.

63. Ali O. Genetics of type 2 diabetes. *World J Diabetes*. 2013;4(4):114.

64. Humphreys K., Wahlestedt C., Brookes A.J., Efendic S. Single nucleotide polymorphisms in the proximal promoter region of the adiponectin (APM1) gene are associated with type 2 diabetes in Swedish Caucasians. *Diabetes*. 2004; 53(1):31-35.

65. Hara K., Boutin P., Mori Y., Tobe K., Dina C., Yasuda K. et al. Genetic variation in the gene encoding adiponectin is associated with an increased

risk of type 2 diabetes in the Japanese population. *Diabetes*. 2002; 51(2):536-540. PMID: 11812766.

66. Zak K.P., Popova V.V. The prediction of type 1 diabetes development and diagnosis of its asymptomatic phase using autoantibodies to Langerhans islet long before the onset of the disease. *International Journal of Endocrinology*. 2016; 7(79):11-21. DOI: 10.22141/2224-0721.7.79.2016.86414.

67. Vasseur F., Helbecque N., Dina C. et al. Single-nucleotide polymorphism haplotypes in the both proximal promoter and exon 3 of the APM1 gene modulate adipocyte-secreted adiponectin hormone levels and contribute to the genetic risk for type 2 diabetes in French Caucasians. *Hum Mol Genet*. 2002; 11(21):2607-14.

68. Peschke E., Bähr I., Mühlbauer E. Experimental and clinical aspects of melatonin and clock genes in diabetes. *J Pineal Res*. 2015; 59(1):1-23. doi: 10.1111/jpi.12240. Epub 2015 Jun 6.

69. Hardeland R. Melatonin and the pathologies of weakened or dysregulated circadian oscillators. *J Pineal Res*. 2017; 62(1). doi: 10.1111/jpi.12377. Epub 2016 Nov 24.

70. Peschke E., Bähr I., Mühlbauer E. Melatonin and pancreatic islets: interrelationships between melatonin, insulin and glucagon. *Int J Mol Sci*. 2013; 14(4):6981-7015. doi: 10.3390/ijms14046981.

71. Velho G., Froguel P. Missense mutations in the pancreatic islet beta cell inwardly rectifying K<sup>+</sup> channel gene (KIR6.2/BIR): a meta-analysis suggests a role in the polygenic basis of Type II diabetes mellitus in Caucasians. *Diabetologia*. 1998; 41(12):1511- 1515. doi: 10.1007/s001250051098.

72. Wang T., Liu H., Wang L. et al. Zinc-Associated Variant in SLC30A8 Gene Interacts With Gestational Weight Gain on Postpartum Glycemic Changes: A Longitudinal Study in Women With Prior Gestational Diabetes Mellitus. *Diabetes*. 2016; 65(12):3786- 3793. Epub 2016 Sep 6.

73. Lee S., Norheim F., Langleite T.M. et al. Effect of energy restriction and physical exercise intervention on phenotypic flexibility as examined by

transcriptomics analyses of mRNA from adipose tissue and whole body magnetic resonance imaging. *Physiol Rep.* 2016 Nov;4(21): e13019.

74. Ren Y.Y., Koch L.G., Britton S.L., Qi N.R., Treutelaar M.K., Burant C.F., Li J.Z. Selection-, age-, and exercise-dependence of skeletal muscle gene expression patterns in a rat model of metabolic fitness. *Physiol Genomics.* 2016; 48(11):816-825. doi: 10.1152/physiolgenomics.00118.2015. Epub 2016 Sep 16.

75. Senatorova A.S., Karachentsev Yu.I., Kravchun N.A., Kazakov A.V., Riga E.A., Makeeva N.I, Chaychenko T.V. Saharnyy diabet ot rebenka do vzroslogo [Diabetes from infants through adults]. Kharkov: HNМУ; 2009. 260 p. (in Russian).

76. Xiao Feng Yang. Alternative splicing, autoimmunity and inflammation // *Chinese J. Pathophysiol.* – 2006. – Vol. 22. – N 13. – P. 95]

77. Стецюк О. В. Клинико-генетический анализ лиц с аутоиммунным тиреоидитом / XX Международная медико-биологическая конференция молодых исследователей «Фундаментальная наука и клиническая медицина — человек и его здоровье», 22 апреля 2017 года. – СПб.: СПбГУ, 2017. – С. 536–537.

78. Усик С.Ф., Братийчук А.Н., Иванов С.А., Романов В.Е., Миняйлов Н.А. Хирургические заболевания конечностей в работе войскового врача. Учебное пособие для врачей-интернов, клинических ординаторов, аспирантов по специальности «общая врачебная практика», Самара, 2006. – 79 стр.

79. Строев Ю.И., Чурилов Л.П., Утехин В.И., Садов С.А., Стецюк О.В. Контрактура Дюпюитрена как ранний признак коморбидного сахарного диабета 2-го типа у лиц с аутоиммунным тиреоидитом Хасимото (К 240-летию со дня рождения Гийома Дюпюитрена) / Труды XII Всеросс. научн.-практ. конф. С междунар. участием «Здоровье – основа человеческого потенциала: проблемы и пути их решения», Санкт-Петербург, 23-24 ноября 2017. Т.12, часть 2. - СПб, 2017. - С. 662-668.

80. Губочкин Н.Г., Шаповалов В.М., Жигало А.В. Основы микрососудистой техники и реконструктивности восстановительной хирургии. СПб.: СпецЛит, 2009. 119 с.
81. Lucas G., Briche A., Roquelaure Y., Leclerc A., Descatha A. Dupuytren's disease: personal factors and occupational exposure: *Am. J. Ind. Med.* 2008; 51(1): 9-15.
82. Губочкин Н.Г., Шаповалов В.М. Избранные вопросы хирургии кисти. М.: НПО Професионал, 2008. 288 с.
83. Сиваконь С.В., Абалмасов К.Г., Кислов А.И. Хирургическое лечение контрактуры Дюпюитрена. Пенза: Изд-во Пензенского университета, 2005. 40 с.
84. Radaideh A.R., Nusier M.K., Amari F.L. et al. Thyroid dysfunction in patients with type 2 diabetes mellitus in Jordan. *Saudi Med J* 2004;25(8):1046–50.
85. Kloen P., Jennings C. L., Gebhardt M. C., Springfield D. S. et al. Transforming growth factor-beta: possible roles in Dupuytren's contracture. *J. Hand Surg. (Amer.)* 1995; 1: 101–108.
86. Flatt A.E. The Vikings and Baron Dupuytren's Disease. *BUMC Proc.* 2001; 14:378–384.
87. Строев Ю. И. Классические и современные представления и метаболическом синдроме. Часть 2. Патогенез / Ю. И. Строев, М. В. Цой, Л. П. Чурилов, А. Н. Шишкин // Вестник Санкт-Петербургского государственного университета – 2007. - сер. 11. - вып. 4. - С. 3-13.
88. Liu H. Effect of angiotensin II on transforming growth factor beta-induced fibroblast proliferation in human skin / H. Liu , B. Cheng , X. Fu // *Chinese Journal Of Reparable and Reconstructive Surgery.* – 2006. - Vol. 20. - № 9. – P. 869-872.
89. Forsman M. Dupuytren's contracture; increased cellularity – proliferation, is there equality? / M. Forsman<sup>1</sup>, L. Kallioinen, M. Kallioinen, J. Ryhänen // *Scandinavian Journal of Surgery.* – 2005. - № 94. – P. 71–75.

90. Puepet F., Uloko A., Yiltok S., Mijinyawa B. Dupuytren's contracture in a patient with type 2 diabetes mellitus a case report: Niger. J. Med. 2007; 16(4): 384-386
91. Wang Z.W., Pan W.T., Lee Y. et al. The role of leptin resistance in the lipid abnormalities of ageing. FASEB J 2001;15(1):108–14.
92. Smith L.L. Musculoskeletal manifestations of diabetes mellitus / L. L. Smith , S. P. Burnet, J. D. McNeil // Br. J. Sports Med. - 2003. – Vol. 37. - № 1. - P. 30.
93. Marazuela M. Regulatory T-Cells in Human Autoimmune Thyroid Disease / M. Marazuela, A. García-López, N. Figueroa-Vega, H. de la Fuente, B. Alvarado-Sánchez, A. Monsiváis-Urenda, F. Sánchez-Madrid, R. González-Amaro // The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism. – 2006. - Vol. 91. -№ 9. – P. 3639-3646.
94. Arkkila P. E., Kantola I. M., Viikari J. S., et al. Dupuytren's disease in type 1 diabetic patients: a five-year prospective study // Clin. exp. rheumatol. – 1996. – № 14. – P. 59–65.
95. O’Gorman D., Howard J.C., Varallo V.M. et al. Identification of protein biomarkers in Dupuytren`s contracture using surface enhanced laser desorption ionization time-of-flight mass spectrometry (SELDI-TO-MS) //Clin. Invest. Med. — 2006. — Vol. 29 (3). — P. 136 — 140.
96. Bazin S., Le lous M., Duance V.C. et al. Biochemistry and histology of the connective tissue of Dupuytren`s disease lesions //Eur. J. Clin. Invest. — 1980. — N. 10. — P. 9 — 16.
97. Papanas N. The diabetic hand: a forgotten complication / N. Papanas , E. Maltezos // Journal of Diabetes and its Complications. – 2010. – Vol.24. - № 3. - P. 154-162.
98. Hu F.Z., Nystrom A, Ahmed A. et al. Mapping of an autosomal dominant gene for Dupuytren`s contracture to chromosome 16q in a Swedish family //Clinical Genetics. — 2005. — Vol. 68 (5). — P. 424 — 429.

## ПРИЛОЖЕНИЯ

### Приложение 1.

#### Список опубликованных печатных работ

1. Стецюк О. В. Клинико-генетический анализ лиц с аутоиммунным тиреоидитом / XX Международная медико-биологическая конференция молодых исследователей «Фундаментальная наука и клиническая медицина — человек и его здоровье», 22 апреля 2017 года. – СПб.: СПбГУ, 2017. – С. 536–537.

2. Ю.И. Строев, Л.П. Чурилов, В.И. Утехин, С.А. Садов, О.В. Стецюк. //Сборник тезисов XIII Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Здоровье – основа человеческого потенциала: проблемы и пути их решения», 2018, Т. 5, ч.4, с. – 661.

3. Стецюк О.В. Аутоиммунный тиреоидит, инсулинонезависимый сахарный диабет и контрактура Дюпюитрена //Сборник тезисов XXII Международной медико-биологической конференции «Фундаментальная наука и клиническая медицина — Человек и его здоровье». - СПб.: Изд-во СПбГУ, 2019. Т.22

4. Стецюк О.В. Контрактура Дюпюитрена как маркер сахарного диабета 2-го типа у лиц с аутоиммунным тиреоидитом //Сборник тезисов XXVI Всероссийской конференции молодых ученых "Актуальные проблемы биомедицины - 2020". - СПб.: Изд-во ПСПбГМУ, 2020. – С.174-175.

## КЛИНИКО-ГЕНЕТИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ ЛИЦ С АУТОИММУННЫМ ТИРОИДИТОМ ХАСИМОТО И КОНТРАКТУРОЙ ДЮПЮИТРЕНА

*О.В. Стецюк, студ.*

*Санкт-Петербургский государственный университет,  
медицинский факультет, кафедра патологии. Санкт-Петербург. Россия*

Контрактура Дюпюитрена (КД) – разновидность ладонного (пальмарного) фиброматоза. Диагностика КД не трудная. Ранний ее признак – наличие нетравматического узловатого уплотнения на уровне дистальной ладонной складки в области 4-5 пястных костей (чаще на правой ладони). В более поздних стадиях формируется типичная, патогномоничная деформация ладоней. Аутоиммунный тиреоидит Хасимото (АИТХ), сахарный диабет 2-го типа (СД) и КД являются ныне всемирной проблемой. Высокая их частота – одна из причин их нередкой коморбидности. В последнее время в развитии АИТХ и КД отводят важную роль наследственной соединительно-тканной дисплазии.

Нами изучена и сопоставлена частота КД у больных АИТ с сопутствующим СД 2-го типа и с отягощенным по нему анамнезом. Обследовано 243 пациента (мужчин – 42, женщин – 201) с впервые выявленным АИТХ и не получавших терапию левотиroxином. Средний их возраст –  $39,7 \pm 0,8$  года. ИМТ составил у них в среднем  $28,5 \pm 0,4$ . 7(2,9%) лиц (мужчин – 3, женщин – 4) страдали явным СД 2-го типа. 125 (51,4%) лиц (42,9% мужчин и 53,9% женщин) с избыточной массой тела (окружность талии у мужчин > 94 см, а у женщин > 80 см) составили группу риска по метаболическому синдрому.

КД не определялась лишь у 37 лиц (15,2%). У подавляющего большинства обследованных (206 чел. – 84,8%) при осмотре и пальпации апоневроза правой ладони выявлялись объективные признаки КД (от начальных проявлений до выраженной типичной деформации ладоней). Все 7 лиц с АИТХ и явным СД 2го типа имели выраженную КД. У 46 лиц (18,9%) с АИТХ и КД родственники 1-ой степени родства (мать/отец) страдали СД 2-го типа. У 43 лиц (17,7%) с АИТХ и КД также были указания на СД 2го типа у родственников 2-й степени родства (бабушки/дедушки, дяди/тети). 107 человек (44%) не имели сведений о наличии у своих родственников СД 2-го типа. Только у трех лиц с отягощенным семейным анамнезом по СД 2-го типа КД отсутствовала.

Таким образом, высокая частота КД у больных АИТХ и ее сочетание с явным СД 2-го типа и с отягощенным по СД 2-го типа семейным анамнезом позволяет считать КД предвестником формирования у них с возрастом СД 2-го типа (в рамках метаболического синдрома). Это требует ранних диетических рекомендаций по профилактике СД 2-го типа у всех больных с АИТХ, имеющих даже начальные признаки КД.



## КОНТРАКТУРА ДЮПОИТРЕНА КАК ПРЕДВЕСТНИК САХАРНОГО ДИАБЕТА 2-ГО ТИПА У ЛИЦ С АУТОИММУННЫМ ТИРОИДИТОМ

*Стецюк Ольга Владимировна, студентка*

*Санкт-Петербургский государственный университет,  
медицинский факультет, кафедра патологии. Санкт-Петербург. Россия*

Контрактура Дюпоитрена (КД) – прогрессивно развивающаяся контрактура пальцев кисти вследствие фиброза апоневроза ладоней, КД считают одной из стигм СД 2-го типа. Yu.I. Stroeв et al. (2010) показали, что среди лиц с аутоиммунным тиреоидитом (АИТ) в 50,8% случаев выявляются метаболический синдром (МС), а также высокая частота КД (40,2%), причем не только при сопутствующем МС, но и у тех, кто имеет родственников с СД 2-го типа, (Стецюк О.В., 2017; Строев Ю.И. с соавт., 2018).

Изучены препрандиальные гликемия и (HbA1c) у 800 пациентов с АИТ в возрасте от 20 до 87 лет (мужчин – 147, женщин – 653). 447 пациентов (55,88 %) имели сопутствующий метаболический синдром (МС). У каждого пациента собирались сведения о наличии у их ближайших родственников с СД 2-го типа. Из 800 у 617 (77,2%) обследованных пациентов с АИТ был обнаружен пальмарный фиброз по типу КД (от начальных проявлений до выраженной типичной деформации ладони). 183 пациента с АИТ без КД составили группу контроля. 617 пациентов с КД, согласно анамнестическим данным, были разделены на три группы. Первую группу (121 чел.) составили лица, имевшие родственников 1-ой ст. родства с СД 2-го типа. Во вторую группу вошли также 121 чел., у которых страдали СД 2-го типа родственники 2-ой ст. родства. Третья группа состояла из 183 пациентов, не имевших точных сведений о наличии СД 2-го типа у родственников.

В контроле уровень гликемии натощак составил  $4,99 \pm 0,16$  ммМ/л, а у лиц, имевших родственников 1-ой ст. родства, страдавших СД 2-го типа, уровень гликемии был достоверно выше и составил  $7,2 \pm 0,04$  ммМ/л ( $p < 0,001$ ). Во второй группе пациентов с родственниками 2-ой ст. родства с СД 2-го типа уровень гликемии был явно ниже и составил  $5,02 \pm 0,37$  ммМ/л (разница с контролем не достоверна;  $p > 0,1$ ). У лиц с неизвестным семейным анамнезом по СД 2-го типа уровень гликемии составил  $5,65 \pm 0,2$  ммМ/л, что также не отличалось от показателей контрольной группы.

Что касается HbA1c, то, в соответствии с показателями уровня гликемии, самым низким он оказался в контрольной группе ( $5,08 \pm 0,2\%$ ), в первой группе он был самым высоким и составил  $7,41 \pm 0,39\%$ , во второй группе он составил в среднем  $6,7 \pm 0,13\%$  (в сравнении с контрольной группой –  $p < 0,01$ ).

Таким образом, лица с АИТ находятся в группе риска по СД 2-го типа, в частности, те, кто имеет родственников, страдающих СД 2-го типа (особенно родственников 1-ой степени родства). При этом наличие у таких пациентов КД можно считать ранним предвестником развития СД 2-го типа и давать им соответствующие рекомендации в целях профилактики СД.

*Работа поддержана грантом Правительства РФ (договор № 14.W03.31.0009 от 13.02. 2017 г.) о выделении гранта для государственной поддержки научных исследований, проводимых под руководством ведущих ученых.*

**Стецюк О.В.**

**ПАЛЬМАРНЫЙ СКЛЕРОЗ КАК МАРКЕР САХАРНОГО ДИАБЕТА 2-ГО ТИПА  
У ЛИЦ С АУТОИММУННЫМ ТИРОИДИТОМ**

*(Научный руководитель – профессор кафедры патологии, к.м.н., доцент Строев Ю.И.)*

Санкт-Петербургский государственный университет

Санкт-Петербург, Российская Федерация

**E-mail:** stetsyuko@list.ru

Поддержано грантом Правительства РФ (договор № 14.W03.31.0009 от 13.02. 2017 г.) о выделении гранта для государственной поддержки научных исследований, проводимых под руководством ведущих ученых.

**Введение.** Опубликованные в 1912 г. работы Х. Хасимото (Япония) и Н.Н. Аничкова с С.С. Халатовым (Россия) вошли в золотой фонд великих открытий XX века. В силу высокой распространенности и общности ряда симптомов аутоиммунный тиреоидит (АИТ) Хасимото и атеросклероз в XXI в. встретились в патогенезе метаболического синдрома (МС). АИТ с исходом в гипотироз может в половине случаев (50,5%) сочетаться с МС и, соответственно, с СД 2-го типа (ИНСД) и инсулинорезистентностью (Чурилов Л.П., Строев Ю.И., 2012). Вклад АИТ в развитие МС ещё окончательно не оценен. В патогенезе как АИТ, так и МС участвует соединительная ткань, что может проявляться в виде пальмарного склероза – контрактуры Дюпюитрена (КД), которая, по-видимому, может служить маркером МС и ИНСД и у лиц с АИТ. КД распознается пальпаторно как уплотнение или узелок (бугорок) в области сгибателя IV пястно-фалангового сустава, что обычно расцениваются самими пациентами как «омозолелость» кожи от физической работы. Ранний визуальный признак КД – о сморщивание кожи ладони над мышцами-сгибателями. Далее следует деформация апоневроза ладони и пальцев кисти по типу «куриной лапки».

**Цель.** Изучить у пациентов с АИТ частоту и значимость КД в выявлении ИНСД и МС на ранней стадии.

**Материал и методы.** У 567 женщин и 174 мужчин в возрасте от 20 до 67 лет с АИТ и гипотирозом различной тяжести проанализированы внешние объективные признаки (ИМТ, объем талии, состояние пальмарного апоневроза) и результаты лабораторных исследований (уровни ТТГ, св. Т3, св. Т4, АТ к ТПО, ПТ к ТГ, гликемии, инсулина, С-пептида и гликированного гемоглобина – HbA1c). Эти данные сопоставлялись с анамнестическими сведениями пациентов их по семейной отягощённости ИНСД.

**Результаты.** Обследованы 741 пациент с АИТ с гипотирозом. 268 (36,2%) пациентов имели нормальный ИМТ (до 24,9), у 447 (60,3%) было ожирение различной степени тяжести, а 26 (3,5%) пациентов имели сочетание АИТ с клинически выраженным МС. У 585 обследованных (78,9%) при обычной пальпации ладонной поверхности кистей был выявлена КД (от начальных признаков до типичной деформации ладони), у 156 (21,1%) КД не было. 585 пациентов с КД были разделены на две группы: I группа – с отягощённым семейным анамнезом, II – без отягощенного семейного по ИНСД. У лиц I группы гликемия составила  $6,62 \pm 0,07$  ммМ/л, HbA1c –  $6,52 \pm 0,14$  %, С-пептид  $3,23 \pm 0,45$  нг/мл, инсулин –  $13,85 \pm 4,41$  мкМЕ/мл. У лиц II группы цифры гликемии оказались ниже и составили  $5,03 \pm 0,06$  ммМ/л ( $p < 0,001$ ), уровень HbA1c тоже был ниже –  $5,40 \pm 0,18$  % ( $p < 0,001$ ), С-пептида –  $3,34 \pm 0,56$  нг/мл ( $p > 0,1$ ), уровень инсулина ( $12,76 \pm 2,52$  мкМЕ/мл) имел лишь тенденцию к снижению. У 156 лиц с АИТ без КД гликемия была самой низкой ( $4,99 \pm 0,16$  ммМ/л). У лиц с АИТ, имевших родственников 1-ой ст. родства с ИНСД, гликемия была более высокой –  $7,2 \pm 0,04$  ммМ/л ( $p < 0,001$ ), а у лиц с родственниками 2-ой ст. родства, была низкой ( $5,02 \pm 0,37$  ммМ/л,  $p < 0,001$ ).

**Выводы.** Высокая частота КД при АИТ и её сочетание с ИНСД и с отягощённым по ИНСД семейным анамнезом позволяет считать КД предвестником МС, что требует ранних рекомендаций по профилактике ИНСД у лиц с АИТ и гипотирозом.

## АУТОИММУННЫЙ ТИРОИДИТ, ИНСУЛИНЕЗАВИСИМЫЙ САХАРНЫЙ ДИАБЕТ И КОНТРАКТУРА ДЮПЮИТРЕНА

*О. В. Стецюк, студ.*

*Санкт-Петербургский государственный университет,  
медицинский факультет, кафедра патологии. Санкт-Петербург, Россия*

Предрасположенность больных СД 2-го типа к контрактуре Дюпюитрена (КД) отметили в 1990 г. К.Ж. Welsh и J.D. Spencer. КД нередко встречается и у больных аутоиммунным тиреоидитом (АИТ). Так, среди 800 лиц с АИТ в возрасте от до 79 лет коморбидный СД 2-го типа в рамках метаболического синдрома (МС) был выявлен у 51,5% лиц, при этом КД выявлялась в 40,2% случаев (Строев Ю.И., Чурилов Л.П., Кононова Ю.А., Садов С.А., 2012).

В прежней нашей работе (Стецюк О.В., 2017) среди 243 лиц (ср. возраст –  $39,7 \pm 0,8$  г.) с АИТ 84,8% случаев имели признаки КД (от начальных до выраженной типичной деформации ладоней). Высокая частота КД при АИТ и ее частое сочетание с СД 2-го типа и с отягощенным по СД 2-го типа семейным анамнезом позволила нам предположить, что КД при АИТ – предвестник развития МС.

Для подтверждения этой гипотезы у 800 лиц с АИТ в возрасте от 20 до 87 лет (женщин – 653, мужчин – 147) были исследованы препрандиальные уровни глюкозы и гликированного гемоглобина (HbA1c). Изучались данные анамнеза о наличии у родственников обследованных СД 2-го типа. 183 пациента с АИТ без КД составили группу контроля.

В контроле уровень гликемии составил  $4,99 \pm 0,16$  ммМ/л, а у лиц, имевших родственников 1-ой степени родства с СД 2-го типа, её уровень составил  $7,2 \pm 0,04$  ммМ/л ( $p < 0,001$ ). В группе пациентов уровень гликемии был ниже и составил всего  $5,02 \pm 0,37$  ммМ/л (разница с контролем не достоверна;  $p > 0,1$ ). В соответствии с показателями уровня гликемии HbA1c самым низким оказался в контрольной группе ( $5,08 \pm 0,2\%$ ), у лиц, имевших родственников 1-ой степени родства с СД 2-го типа, он был самым высоким и составил  $7,41 \pm 0,39\%$ , а у лиц, имевших родственников 2-ой степени родства с СД 2-го типа, HbA1c составил  $6,7 \pm 0,13\%$  (в сравнении с контролем –  $p < 0,01$ ).

Таким образом, по нашим данным, большинство лиц с АИТ находятся в группе риска по коморбидному СД 2-го типа, особенно те, кто имеет родственников 1-ой степени родства, страдающих СД 2-го типа. КД при АИТ можно считать ранним предвестником СД 2-го типа (МС).

## Приложение 2.



Санкт-Петербургский государственный университет  
Медицинский факультет, кафедра патологии

### КЛИНИКО-ГЕНЕТИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ ЛИЦ С АУТОИММУННЫМ ТИРОИДИТОМ ХАСИМОТО И КОНТРАКТУРОЙ ДЮПЮИТРЕНА



Гийом Дюпюитрен  
(1777-1835)

**Стецюк О. В., студ.**

Руководитель - проф. Ю.И.Строев

Контрактура Дюпюитрена (КД) – разновидность ладонного (пальмарного) фиброматоза. Диагностика КД не трудная.

Ранний ее признак – наличие нетравматического узловатого уплотнения на уровне дистальной ладонной складки в области 4-5 пястных костей (чаще на правой ладони). В более поздних стадиях формируется типичная, патогномоничная деформация ладоней.

Аутоиммунный тиреоидит Хасимото (АИТХ), сахарный диабет 2-го типа (СД) и КД являются ныне важной проблемой. Высокая их частота – одна из причин их нередкой коморбидности. В последнее время в развитии АИТХ и КД отводят важную роль наследственной соединительно-тканной дисплазии.

Нами изучена и сопоставлена частота КД у больных АИТ с сопутствующим СД 2-го типа и с отягощенным по нему анамнезом. Обследовано 243 пациента (мужчин – 42, женщин 201) с впервые выявленным АИТХ и не получавших терапию левотироксином.

Средний их возраст – 39,7±0,8 года. ИМТ составил у них в среднем 28,5±0,4. 7(2,9%) лиц (мужчин – 3, женщин – 4) страдали явным СД 2-го типа.

125 (51,4%) лиц (42,9% мужчин и 53,9% женщин) с избыточной массой тела (окружность талии у мужчин > 94 см, а у женщин > 80 см) составили группу риска по метаболическому синдрому.



Контрактура Дюпюитрена



У подавляющего большинства обследованных (206 чел. – 84,8%) при осмотре и пальпации апоневроза правой ладони выявлялись объективные признаки КД (от начальных проявлений до выраженной типичной деформации ладони).

КД не определялась лишь у 37 лиц (15,2%). Все 7 лиц с АИТХ и явным СД 2-го типа имели выраженную КД.

У 46 лиц (18,9%) с АИТХ и КД родственники 1-ой степени родства (мать/отец) страдали СД 2-го типа. У 43 лиц (17,7%) с АИТХ и КД также были указания на СД 2-го типа у родственников 2-й степени родства (бабушки/дедушки, дяди/тети).

107 человек (44%) не имели сведений о наличии у своих родственников СД 2-го типа. Только у трех лиц с отягощенным семейным анамнезом по СД 2-го типа КД отсутствовала.



Таким образом, высокая частота контрактуры Дюпюитрена у больных АИТХ и её сочетание с явным СД 2-го типа и с отягощенным по СД 2-го типа семейным анамнезом позволяет считать контрактуру Дюпюитрена предвестником формирования у больных АИТХ СД 2-го типа (в рамках метаболического синдрома) с возрастом.

Это требует ранних диетических рекомендаций по профилактике СД 2-го типа для всех больных с...



## КЛИНИКО-ГЕНЕТИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ ЛИЦ С АУТОИММУННЫМ ТИРОИДИТОМ ХАСИМОТО И КОНТРАКТУРОЙ ДЮПЮИТРЕНА

Стецюк О. Санкт-Петербургский Государственный университет, кафедра патфизиологии  
Руководитель профессор Строев Ю.И.



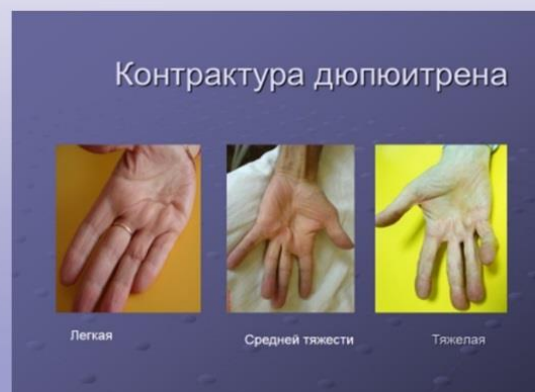
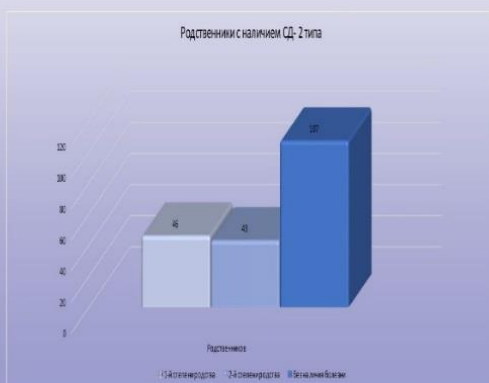
Контрактура Дюпюитрена (КД) – разновидность ладонного (пальмарного) фиброматоза. Диагностика КД не трудная. Ранний ее признак – наличие нетравматического узлового уплотнения на уровне дистальной ладонной складки в области 4-5 пястных костей (чаще на правой ладони). В более поздних стадиях формируется типичная, патогномоничная деформация ладоней. Аутоиммунный тиреоидит Хасимото (АИТХ), сахарный диабет 2-го типа (СД) и КД являются ныне всемирной проблемой. Высокая их частота – одна из причин их нередкой коморбидности. В последнее время в развитии АИТХ и КД отводят важную роль наследственной соединительнотканной дисплазии.

Нами изучена и сопоставлена частота КД у больных АИТ с сопутствующим СД 2-го типа и с отягощенным по нему анамнезом. Обследовано 243 пациента (мужчин – 42, женщин 201) с впервые выявленным АИТХ и не получавших терапию левотироксином. Средний их возраст – 39,7±0,8 года. ИМТ составил у них в среднем 28,5±0,4. 7(2,9%) лиц (мужчин – 3, женщин – 4) страдали явным СД 2-го типа. 125 (51,4%) лиц (42,9% мужчин и 53,9% женщин) с избыточной массой тела



КД не определялась лишь у 37 лиц (15,2%). У подавляющего большинства обследованных (206 чел. – 84,8%) при осмотре и пальпации апоневроза правой ладони выявлялись объективные признаки КД (от начальных проявлений до выраженной типичной деформации ладоней). Все 7 лиц с АИТХ и явным СД 2го типа имели выраженную КД. У 46 лиц (18,9%) с АИТХ и КД родственники 1-ой степени родства (мать/отец) страдали СД 2-го типа. У 43 лиц (17,7%) с АИТХ и КД также были указания на СД 2го типа у родственников 2-й степени родства (бабушки/дедушки, дяди/тети). 107 человек (44%) не имели сведений о наличии у своих родственников СД 2-го типа. Только у трех лиц с отягощенным семейным анамнезом по СД 2-го типа КД отсутствовала.

Таким образом, высокая частота КД у больных АИТХ и ее сочетание с явным СД 2-го типа и с отягощенным по СД 2-го типа семейным анамнезом позволяет считать КД предвестником формирования у них с возрастом СД 2-го типа (в рамках метаболического синдрома). Это требует ранних диетических рекомендаций по профилак-



### Приложение 3.

Министерство здравоохранения Российской Федерации  
федеральное государственное бюджетное образовательное  
учреждение высшего образования  
"Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И.Мечникова"  
Министерства здравоохранения Российской Федерации  
{ФГБОУ ВО СЗГМУ им. И.И.Мечникова Минздрава России}



**СЕРТИФИКАТ**  
УЧАСТНИКА КОНФЕРЕНЦИИ  
«МЕЧНИКОВСКИЕ ЧТЕНИЯ - 2016»

*Стецюк О.В. 2 курс, 204 гр.*  
*СЗГМУ*

принял(а) участие в работе конференции  
28 апреля 2016 года

Проректор по науке  
и инновационной деятельности

Руководитель СНО



А.В. Силин  
С.В. Костюкевич

Санкт-Петербург  
2016

Московский государственный университет  
имени М.В.Ломоносова



# СЕРТИФИКАТ

НАСТОЯЩИМ ПОДТВЕРЖДАЕТСЯ, ЧТО

*Стецюк*

*Ольга Владимировна*

принял(а) участие  
в XXIII Международной научной конференции  
студентов, аспирантов и молодых ученых  
«Ломоносов»

Ответственный секретарь  
Международной научной  
конференции «Ломоносов»,  
кандидат экономических наук

И.А.Алешковский



МИНИСТЕРСТВО  
ОБРАЗОВАНИЯ И  
НАУКИ РФ



МОСКОВСКИЙ  
ГОСУДАРСТВЕННЫЙ УНИВЕРСИТЕТ  
ИМЕНИ М.В.ЛОМОНОСОВА



МОСКОВСКОЕ РАЙОННОЕ ОТДЕЛЕНИЕ  
ПЕДАГОГИЧЕСКОГО УНИВЕРСИТЕТА  
ИМЕНИ М.В.ЛОМОНОСОВА  
ПЕДАГОГИЧЕСКОГО УНИВЕРСИТЕТА  
ИМЕНИ М.В.ЛОМОНОСОВА

11–15 апреля 2016



VII INTERNATIONAL SCIENTIFIC CONFERENCE  
**SCIENCE4HEALTH 2016**  
12<sup>TH</sup> APRIL 2016 – 15<sup>TH</sup> APRIL 2016, MOSCOW, RUSSIA

# DIPLOMA

This diploma is to certify that

**OLGA STETSYUK**

has attended the VII INTERNATIONAL SCIENTIFIC  
CONFERENCE **SCIENCE4HEALTH 2016**  
and has presented a lecture.

15<sup>TH</sup> APRIL 2016

**ALEXEI YU. ABRAMOV**  
THE CHAIRMAN OF THE ORGANIZING COMMITTEE  
DEAN OF THE FACULTY OF MEDICINE OF PFUR



The Faculty of Medicine  
**Peoples' Friendship  
University of Russia,**  
Moscow, Russia



**Semmelweis  
University,**  
Budapest, Hungary

**ORGANIZING COMMITTEE of  
SCIENCE4HEALTH 2016:**

**The Scientific Society of Medical Students,**  
The Faculty of Medicine,  
Peoples' Friendship University of Russia,

[www.science4health.org](http://www.science4health.org)  
[info@science4health.org](mailto:info@science4health.org)



# ISP ДИПЛОМ



International Society for Pathophysiology

Санкт-Петербургское отделение  
Международного общества патофизиологов  
ПРИСУЖДАЕТ

*Стецук О.В.*

за лучшую работу клиничко-патофизиологического направления,  
представленную 20.04.2019 на его 511-м заседании:

ДИПЛОМ ПЕРВОЙ СТЕПЕНИ

XXII-й Международной медико-биологической конференции  
молодых исследователей «Фундаментальная наука и  
клиническая медицина – Человек и его здоровье»

Председатель Санкт-Петербургского  
общества патофизиологов:

Профессор Т.Д. Власов

Секретарь Санкт-Петербургского  
общества патофизиологов:

Профессор В.Ф. Митрейкин



St. Petersburg  
University  
www.spbu.ru



Московский государственный университет  
имени М.В.Ломоносова



**ЛОМОНОСОВ**  
МЕЖДУНАРОДНЫЙ МОЛОДЕЖНЫЙ НАУЧНЫЙ ФОРУМ

# СЕРТИФИКАТ

НАСТОЯЩИМ ПОДТВЕРЖДАЕТСЯ, ЧТО

**Стецюк  
Ольга Владимировна**

принял(а) участие  
в XXVI Международной научной  
конференции студентов, аспирантов  
и молодых ученых «Ломоносов»

**И.А. Алешковский**

Отдел главного секретаря, Международной  
научной конференции «Ломоносов»,  
кандидат экономических наук



8-12 апреля 2019 года