

НАО «Медицинский университет Астана»

УДК: 616.441-008-055.2:616-073

МПК: А61В8/08, G01N33/573

**Есенгельдиева Айнур Есенгельдиевна**

**МЕТАБОЛИЧЕСКИЙ СИНДРОМ И ФУНКЦИОНАЛЬНОЕ  
СОСТОЯНИЕ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ У ЖЕНЩИН РАЗЛИЧНОГО  
ВОЗРАСТНОГО ПЕРИОДА**

**6М110100 - «Медицина»**

Диссертация на присуждение академической  
степени магистра медицинских наук

Научный руководитель: д.м.н., проф. Байдурын Серик Амангельдинович  
(Ф.И.О., подпись) \_\_\_\_\_

Научный консультант: к.м.н. Зеленская Варвара Николаевна  
(Ф.И.О., подпись) \_\_\_\_\_

Официальный оппонент: к.м.н. Таубалдиева Жаннат Сатыбаевна  
(Ф.И.О., подпись) \_\_\_\_\_

Нур-Султан 2019

## СОДЕРЖАНИЕ

НОРМАТИВНЫЕ ССЫЛКИ .....	3
ОПРЕДЕЛЕНИЯ .....	4
ОБОЗНАЧЕНИЯ И СОКРАЩЕНИЯ .....	5
СПИСОК ТАБЛИЦ И РИСУНКОВ .....	6
ВВЕДЕНИЕ .....	7
1. Современные представления о метаболическом синдроме и его влиянии на функциональное состояние щитовидной железы у женщин различного возрастного периода (обзор литературы).....	11
1.1 К вопросу о патогенезе и критериях диагностики метаболического синдрома.....	11
1.2 Состояние щитовидной железы при метаболическом синдроме у женщин различного возрастного периода .....	16
2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	21
2.1 Клинико-функциональная характеристика женщин различного возрастного периода с метаболическим синдромом и без него .....	21
2.2 Методы исследования .....	24
2.3 Методы статистической обработки .....	26
3. ОСНОВНАЯ ЧАСТЬ. Результаты исследования и обсуждения .....	27
3.1 Клинико-функциональное состояние щитовидной железы у женщин с метаболическим синдромом репродуктивного возрастного периода .....	27
3.2 Клинико-функциональное состояние щитовидной железы у женщин с метаболическим синдромом пери-и постменопаузального возрастного периода.....	29
ЗАКЛЮЧЕНИЕ .....	34
ВЫВОДЫ .....	38
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ .....	39
СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННЫХ ИСТОЧНИКОВ .....	40
ПРИЛОЖЕНИЯ	

## НОРМАТИВНЫЕ ССЫЛКИ

В настоящей диссертации использованы ссылки на следующие стандарты:

1. Указ Президента Республики Казахстан от 13 сентября 2004 года №1438 «Государственная программа реформирования и развития здравоохранения Республики Казахстан на 2005-2010 годы».
2. Указ Президента Республики Казахстан от 11 октября 2004 года №1459 «Государственная программа развития образования в Республике Казахстан на 2005-2010 годы».
3. Кодекс Республики Казахстан от 18 сентября 2009 года №193-4 о здоровье народа и системе здравоохранения (с изменениями на 19 января 2011 года).
4. Послание Президента Республики Казахстан Н.А Назарбаева народу Казахстана от 6 марта 2009 года «Через кризис к обновлению и развитию».
5. Постановление правительства Республики Казахстан от 29 января 2011 года №41 Об утверждении Плана мероприятий по реализации Государственной программы развития здравоохранения Республики Казахстан «Саламатты Казахстан».
6. Гражданский кодекс Республики Казахстан от 27 декабря 1994 года (с изменениями и дополнениями на 19 января 2011 года).
7. Закон Республики Казахстан от 4 июня 2003 года «О системе здравоохранения».
8. Клинический протокол № 26 диагностики и лечения «Гипотиреоза у взрослых» (одобрен Объединенной комиссией по качеству медицинских услуг Министерства здравоохранения Республики Казахстан от 18 августа 2017 года).

## ОПРЕДЕЛЕНИЯ

В настоящей диссертации применяют следующие термины с соответствующими определениями:

*Аутоиммунный тиреоидит* – *органно* – специфическое аутоиммунное заболевание, являющееся основной причиной первичного гипотиреоза.

*Метаболический синдром* – это симптомокомплекс, включающий инсулинорезистентность, гиперинсулинемию, нарушение толерантности к глюкозе, артериальную гипертензию, повышение холестерина, липопротеидов низкой плотности и липопротеидов высокой плотности.

*Гипотиреоз* — клинический синдром, обусловленный стойким дефицитом гормонов щитовидной железы или снижением их биологического эффекта на тканевом уровне.

*Репродуктивный период* – период в течении которого организм способен к осуществлению репродуктивной функции (рождению детей). В качестве популяционной характеристики используется средний возрастной интервал женщины, в течении которого она способна к успешному деторождению.

*Пременопаузальный период* — период жизни женщины характеризующимся естественным возрастным угасанием функции половой системы.

*Постменопаузальный период* – естественный биологический процесс, вызванный снижением, а затем и полным прекращением выработки яичниками половых гормонов.

## ОБОЗНАЧЕНИЯ И СОКРАЩЕНИЯ

АД – артериальное давление  
АИТ – аутоиммунный тиреоидит  
АлАТ – аланинаминотрансфераза  
АсАТ – аспартатаминотрансфераза  
ИМТ – индекс массы тела  
ИР – инсулинорезистентность  
ДАД – диастолическое артериальное давление  
НТГ – нарушение толерантности к глюкозе  
HbA1c – гликозилированный гемоглобин  
ЛПВП – липопротеиды высокой плотности  
ЛПНП – липопротеиды низкой плотности  
ЛГ – лютеинизирующий гормон  
МС – метаболический синдром  
ОАК – общий анализ крови  
ОАМ – общий анализ мочи  
ОБ – объем бедер  
ОТ – объем талии  
св. – свободный  
САД – систолическое артериальное давление  
ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания  
ССС – сердечно-сосудистая система  
СТГ – соматотропный гормон  
ТГ – триглицериды  
ТТГ – тиреотропный гормон  
Т<sub>3</sub> – трийодтиронин  
Т<sub>4</sub> – тироксин  
ТД – тиреоидная дисфункция  
ТРГ – тиреотропин-рилизинг-гормон  
УЗИ – ультразвуковое исследование  
ФСГ – фолликулостимулирующий гормон  
ЦНС – центральная нервная система  
ЩЖ – щитовидная железа  
ЩФ – щелочная фосфатаза  
ЭКГ – электрокардиограмма  
IDF- International Diabetes Federation

## СПИСОК ТАБЛИЦ И РИСУНКОВ

<b>Рисунок 1</b> Дизайн проведенного исследования .....	23
<b>Таблица 1</b> Критерии метаболического синдрома .....	15
<b>Таблица 2</b> Клинико-лабораторная характеристика женщин различного возрастного периода с МС (основная группа) и без МС (группа сравнения)....	24
<b>Таблица 3</b> Влияние ТТГ на массу тела и показатели липидного обмена у женщин репродуктивного возраста.....	27
<b>Таблица 4</b> Влияние ТТГ на показатели углеводного обмена у женщин репродуктивного возраста.....	27
<b>Таблица 5</b> Влияние ТТГ на уровень половых гормонов у женщин репродуктивного возраста.....	28
<b>Таблица 6</b> Структура морфологических изменений щитовидной железы у женщин репродуктивного возрастного периода с МС и без МС.....	28
<b>Таблица 7</b> Влияние ТТГ на массу тела и показатели липидного обмена у женщин пери-и постменопаузального возраста.....	30
<b>Таблица 8</b> Влияние ТТГ на показатели углеводного обмена у женщин пери-и постменопаузального возраста.....	30
<b>Таблица 9</b> Влияние ТТГ на уровень половых гормонов у женщин пери-и постменопаузального возраста.....	31
<b>Таблица 10</b> Структура морфологических изменений щитовидной железы у женщин пери-и постменопаузального возраста.....	32

## ВВЕДЕНИЕ

### **Актуальность исследования.**

Метаболический синдром (МС) – это симптомокомплекс, проявляющийся изменениями углеводного, липидного обменов и гормонального профиля, сопровождающийся клиническими проявлениями, в основе которого лежит инсулинорезистентность (ИР) и системная гиперинсулинемия. Интерес к вопросу о МС связан с его широкой распространенностью в общей популяции.

В последнее десятилетие распространенность МС приобретает эпидемические масштабы среди женщин различного возрастного периода и нередко достигает более 80%, а среди женщин перименопаузального и постменопаузального возрастов колеблется от 6% до 49%. При этом доля женщин в возрасте старше 60 лет составляет 15,0%. Известно, что в мире 90% женщин переступает рубеж менопаузы, а 55% достигают возраста 75 лет.

ВОЗ рассматривает ожирение как эпидемию, охватившую миллионы людей. Большинство (50–75 %) населения в возрасте 35–65 лет имеют избыточную массу тела, причем у женщин различного возрастного периода ожирение часто сочетается с гормональными и метаболическими нарушениями – метаболическим синдромом (МС) [14,15].

Благодаря открытиям, совершенным в последние годы области молекулярной биологии и генетики появилась возможность не только изучить отдельные звенья метаболических процессов, но и объяснить их взаимосвязь с состоянием субклеточных структур, клеток и тканей. Стали понятны пути взаимных превращений углеводов, белков и жиров, а также влияние на эти превращения гормонов внутренней секреции.

Обзор данных литературы, касающихся проблемы состояния эндокринных взаимоотношений при МС показывает, что в настоящее время достигнуты определенные успехи в понимании роли эндокринной системы в патогенезе МС.

Выяснены некоторые вопросы механизма действия гормонов на процессы липогенеза, установлена ведущая роль нейрогормональных сдвигов и изменений секреторной активности клеток гипоталамо-гипофизарной системы в патогенезе МС, но многие аспекты остаются предметом дискуссий.

Щитовидная железа – является самой важной и значимой железой в эндокринной системе. Тиреоидная дисфункция (ТД) может сопровождаться недостаточным или избыточным синтезом гормонов, что отрицательно влияет не только на состояние самой железы, но и приводит к различным отклонениям в работе других органов и систем [16-20].

Возросший интерес к проблеме МС у женщин обусловлен не только увеличением его распространенности, но и большим количеством фактических данных, свидетельствующих о существенном влиянии МС на развитие сердечно-сосудистых и других заболеваний внутренних органов.

Известно, что основным компонентом МС является абдоминальное ожирение (АО). По данным ВОЗ при МС именно АО приводит к ИР и компенсаторной гиперинсулинемии.

Взаимоотношения различных составляющих МС и функции щитовидной железы неоднозначны. С одной стороны, имеются многочисленные исследования, подтверждающие взаимосвязь гипотиреоза с АГ, ИБС и нарушениями липидного обмена, а с другой - нарушения углеводного обмена и гиперсимпатикотония тесно коррелируют с гипертиреозом. При этом инсулинорезистентность (ИР) встречается как при гипо-, так и при гипертиреозе[25-39]. Учитывая высокую распространенность МС среди женщин различного возрастного периода, особенно в период менопаузы и наличие нарушений функции щитовидной железы у данной категории женщин, изучение влияния тиреоидной дисфункции на компоненты метаболического синдрома у женщин с абдоминальным ожирением является актуальным.

**Цель исследования:** оценить взаимосвязь тиреоидной дисфункции на компоненты метаболического синдрома у женщин различного возрастного периода.

**Задачи исследования:**

1. Изучить показатели функционального состояния щитовидной железы у женщин различного возрастного периода с МС.
2. Изучить влияние показателей щитовидной железы на отдельные компоненты МС у женщин различного возрастного периода.
3. Изучить взаимосвязи показателей состояния щитовидной железы на компоненты МС у женщин различного возрастного периода.

**Материалы и методы исследования:**

Работа выполнена на базе кафедры внутренних болезней №1, отделения эндокринологии городской больницы №1 и ТОО «Салауатты Астана». Образцы крови для лабораторных исследований направлялись в клиничко-диагностические лаборатории «Олимп» и «INVITRO».

Общая количество обследованных пациенток в составило 120 человек. В исследование были включены женщины в возрасте от 18 до 65 лет.

Критериями включения было наличие признаков метаболического синдрома у женщин различного возрастного периода. Для выявления тиреоидной дисфункции у женщин с МС и без него в соответствии критериев Международной Федерации Диабета (2005) оценивались уровень ТТГ и свободного Т4, а также антител к ТПО и проводилось УЗИ щитовидной железы.

Критериями диагностики МС, рекомендованными рабочей группой ВОЗ в 2008 г.[40]. и используемыми в клинической практике, являются наличие инсулинорезистентности и двух из нижеперечисленных признаков:

1. артериальная гипертензия: систолическое АД выше 130 мм рт. ст. или диастолическое АД выше 85 мм рт. ст.; а также факт гипотензивной терапии;
2. дислипидемия: повышение уровня триглицеридов плазмы ( $>1,7$  ммоль/л) и/или низкий уровень холестерина липопротеидов высокой плотности (ХС ЛПВП)  $>1,0$  ммоль/л для мужчин, и  $>1,3$  ммоль/л у женщин;
3. ожирение: индекс массы тела (ИМТ) $>30$  кг/м<sup>2</sup> и/или отношение окружности талии к окружности бедер  $>0,94$  для мужчин,  $>0,80$  для женщин;
4. микроальбуминурия (скорость экскреции альбуминов с мочой (20 мкг/мин).
5. повышение глюкозы венозной крови  $>5,6$  ммоль/л натощак;

В исследование не включались женщины с известным диагнозом гипотиреоза или тиреотоксикоза; пациентки после операций на щитовидной железе или после радиойодтерапии.

**Научная новизна результатов исследования:** проведена комплексная оценка функционального состояния щитовидной железы у женщин с метаболическим синдромом различные возрастные периоды. Установлено влияние тиреоидной дисфункции на компоненты метаболического синдрома у женщин различного возрастного периода.

**Практическая значимость:** результатами проведенной работы обоснована целесообразность исследования функции щитовидной железы у женщин различного возрастного периода с симптомокомплексом метаболического синдрома.

#### **Положения, выносимые на защиту.**

Выявлены изменения функционального состояния щитовидной железы у женщин различного возрастного периода с симптомокомплексом МС.

Выявлено влияние тиреоидной дисфункции на компоненты МС у женщин репродуктивного, пери- и постменопаузального возрастов.

Субклинический гипотиреоз имеется у женщин с симптомокомплексом МС.

#### **Объем и структура диссертации.**

Диссертация изложена на 50 страницах компьютерного текста, состоит из введения, обзора литературы, результатов собственных исследований, заключения, выводов, практических рекомендации и списка использованных источников. Работа иллюстрирована 10 таблицами и одним рисунком. Библиографический указатель включает 95 источников.

#### **Апробация работы.**

Основные результаты диссертационной работы были представлены в виде доклада на научно-практической конференции студентов и молодых ученых с международным участием в НАО «Медицинском университете Караганды»(Караганда 2019 г.), на заседании кафедры внутренних болезней №1 (протокол №9 от 26 апреля 2019 года) и научно-клиническом семинаре НАО

«Медицинский университет Астана» по терапевтическим дисциплинам (27 мая 2019 года).

**Публикации.**

По материалам диссертации опубликована статья в журнале «Астана Медициналық Журналы» на тему: К вопросу о связи метаболического синдрома и состояния щитовидной железы у женщин постменопаузального периода. 1 тезис на тему: «Роль метаболического синдрома в развитии тиреоидной дисфункции у женщин различного возрастного периода» на научно-практической конференции студентов и молодых ученых с международным участием в НАО «Медицинском университете Караганды»(Караганда 2019 г.). Введены 3 акта внедрения на базе ТОО СВА «Салауатты Астана», ГКП на ПХВ «Городская больница №1» г. Нур-Султан (приложение А,В).

# **1. Современные представления о метаболическом синдроме и его влиянии на функциональное состояние щитовидной железы у женщин различного возрастного периода (обзор литературы)**

## **1.1 К вопросу о патогенезе и критериях диагностики метаболического синдрома**

Метаболический синдром (МС) – это симптомокомплекс, проявляющийся изменениями углеводного, липидного обменов и гормонального профиля, сопровождающийся клиническими проявлениями, в основе которого лежит инсулинорезистентность (ИР) и системная гиперинсулинемия (ГИ) [1-3, 4-13]. Научный интерес к вопросу о МС связан с его широкой распространенностью в общей популяции и колеблется от 25% до 35%, составляя в среднем среди женщин 23,4% [14,15]. Всего в мире насчитывается более 310 млн людей с МС. По оценкам Международной Федерации Диабета четверть взрослого населения мира страдает МС. Важно отметить, что МС является обратимым, т.е. при соответствующем лечении можно добиться исчезновения или уменьшения выраженности основных его проявлений[5,41].

Благодаря открытиям, совершенным в области молекулярной биологии и генетики появилась возможность не только описать отдельные звенья метаболических процессов, но и объяснить их взаимосвязь с состоянием субклеточных структур, клеток и тканей. Стали понятны пути взаимных превращений углеводов, белков и жиров, а также влияние на эти превращения гормонов.

В последнее десятилетие распространенность МС приобретает эпидемические масштабы среди женщин различного возрастного периода и нередко достигает более 80%, а среди женщин перименопаузального и постменопаузального возрастов колеблется от 6% до 49% [38,51-53]. Кардинальным признаком у данной категории женщин являются не только нарушения менструальной и генеративной функции на фоне ожирения, но и выявляются признаки ИР, дислипидемии и изменения профиля тиреоидных гормонов [54-68].

МС у женщин можно определить как нейро-обменно-эндокринный синдром, протекающий по типу лёгкой формы болезни Кушинга, гипоталамический или диэнцефальный синдром. При этом происходит первичное нарушение нейроэндокринной регуляции гипоталамуса, что проявляется множеством диэнцефальных симптомов (нарушения менструального цикла, избыточное оволосение, нарушение сна, аппетита, жажда, головокружение, головные боли, АГ и др.), указывающих на центральный (гипоталамический) генез данной патологии. В ответ на воздействие различных этиологических факторов, включая стресс в экстрагипоталамических структурах мозга происходит нарушение обмена нейромедиаторов, в частности, увеличение синтеза и выделения  $\beta$ -эндорфина и уменьшение продукции допамина.

Следует отметить, что за последние 30 лет доля женщин в возрасте старше 60 лет возросла с 11,6 до 15,0%. По данным ряда авторов, 90% женщин в мире переступают рубеж менопаузы, а 55% достигают возраста 75 лет [2,7,53,69,70,

71]. Так, по данным исследования NHANES III среди женщин постменопаузального периода МС варьирует от 35-49%. Возросший интерес к проблеме МС у женщин обусловлен не только увеличением его распространенности, но и большим количеством фактических данных, свидетельствующих о существенном влиянии МС на развитие сердечно-сосудистых и других заболеваний внутренних органов [1,16,23,31,32,72].

Известно, что абдоминальное ожирение (АО) является основным компонентом МС. По данным ВОЗ пусковым механизмом МС является именно АО, приводящее в дальнейшем к ИР и компенсаторной гиперинсулинемии [1,2,18,21,73,74].

Жировая ткань, представленная адипоцитами и другими ее компонентами достаточно быстро может реагировать на избыточное употребление пищи и проявляться гипертрофией и гиперплазией адипоцитов [23]. При АО кровоснабжение адипоцитов вследствие их гипертрофии уменьшается и влечет за собой гипоксию. Существует предположение о том, что гипоксия может являться пусковым фактором некроза и инфильтрации макрофагами жировой ткани. Это приводит к гиперпродукции биологически активных веществ: свободных жирных кислот (СЖК), фактора некроза опухоли- $\alpha$  (ФНО- $\alpha$ ) и интерлейкина-6 (ИЛ-6) [95].

Избыточный синтез этих медиаторов приводит к местному воспалительному процессу в жировой ткани с последующим системным воспалением, связанным с сопутствующей патологией при АО [24].

Всё это способствует участию множества процессов, включая чувствительность к инсулину, окислительный стресс, энергетический обмен, свертывание крови и воспалительные реакции [4,23,26,29,49].

Вследствие липолиза адипоциты синтезируют СЖК, а висцеральная жировая ткань одновременно вырабатывает СЖК, повышенный уровень которых вызывает не только острый ответ со стороны скелетной мускулатуры в виде резистентности к инсулину, но и приводит к ухудшению функций  $\beta$ -клеток поджелудочной железы. Кроме того, СЖК повышают синтез фибриногена и ингибитора активатора плазминогена -1( ИАП-1) [18,33].

ФНО- $\alpha$  является паракринным медиатором адипоцитов, действующим локально и уменьшающим их чувствительность к инсулину. Активируя гормон-чувствительную липазу в адипоцитах, ФНО- $\alpha$  усиливает процесс липолиза и, как следствие, повышает уровень СЖК, способствуя дислипидемии, триглицеридемии и имеет обратную связь с липопротеидами высокой плотности (ЛПВП) [21,24,28,31,49,56].

ИЛ-6 – это системный адипокин, который ухудшает чувствительность ткани к инсулину. Он положительно коррелирует с ИМТ, уровнем инсулина натощак и развитием СД 2 типа и негативно - с уровнем ЛПВП [9].

Адипонектин – коллагеноподобный белок, который способствует регуляции углеводного и липидного обмена. Он участвует в глюконеогенезе, увеличивая транспорт глюкозы в мышцах и повышая окисление СЖК. Адипонектин имеет обратную корреляционную связь с такими факторами риска ССЗ, как АД,

ЛПНП и ТГЛ, а также с ОТ, ИМТ, уровнем инсулина натощак, ИР, определяемой по индексу НОМА и положительную связь с уровнем ЛПВП [6,75].

В результате исследований, проведенных французскими учеными выявлено, что снижение адипонектина ассоциировано с ИР, гиперинсулинемией и возможностью развития СД 2 типа независимо от массы жировой ткани [50].

Лептин – белковый гормон, который секретируется преимущественно подкожными адипоцитами. У пациентов с АО наблюдается высокий уровень лептина, что обусловлено наличием лептинорезистентности, предположительно, вследствие нарушения механизма транспорта в цереброспинальную жидкость или повреждения передачи сигнала в чувствительных к лептину нейронах. Причины и механизмы развития лептинорезистентности при ожирении до конца не выяснены. Выявлено, что высокие уровни циркулирующего лептина ассоциированы с АГ у больных с АО [60,83].

ИР способствует развитию атерогенной дислипидемии (повышенные уровни ЛПНП, ТГЛ и сниженный уровень ЛПВП. Известно, что инсулин в норме подавляет липолиз в адипоцитах, поэтому в условиях ИР происходит активация данного процесса, что приводит к повышению уровня СЖК. Поступая в печень, СЖК служат субстратом для синтеза ТГЛ и активируют продукцию и секрецию в печени ЛПОНП. Благодаря ИР снижается активность липопротеинлипазы, что ведет к уменьшению клиренса ЛПОНП. Гипертриглицеридемия является результатом повышения синтеза ЛПОНП и снижения их распада. Характерная для ИР активация печеночной липазы приводит не только к уменьшению концентрации ЛПВП, но и к увеличению их клиренса.

Вследствие всех вышеперечисленных механизмов, считается, что дислипидемия, вызванная ИР, является прямым следствием повышенной продукции ЛПОНП в печени [7].

АГ ассоциирована с такими наиболее распространенными компонентами МС, как ожирение, дислипидемия и нарушение толерантности к глюкозе. Гипергликемия и гиперинсулинемия индуцируют активацию ренин-ангиотензиновой системы за счет увеличения экспрессии ангиотензиногена, рецепторов ангиотензин-1 и, в последствии, синтеза ангиотензина-II, приводящих к развитию АГ в условиях ИР. При АО на фоне ИР и ГИ активность периферической СНС резко возрастает в почках и снижается в сердце, что приводит к усилению реабсорбции натрия, увеличению сердечного выброса и вазоконстрикции артерий. В результате нарушается системная гемодинамика и функция миокарда [42,55].

Гиперхолестеринемия, гипергликемия, АГ и увеличение продукции свободных радикалов приводят к оксидативному стрессу способствующему МС. Кроме того, свободно радикальная модификация ЛПНП и эндотелиальных клеток оказывает выраженное проатерогенное воздействие и способствует прогрессированию атеросклероза [2].

Таким образом, метаболический синдром – это совокупность нарушений гормональной регуляции жирового, углеводного, белкового и других видов обмена под действием внешних и внутренних факторов с характерным развитием АО, СД 2 типа, АГ, и атеросклероза.

Изучение проблем МС началось еще в начале XX века. Так, Ланг Г.Ф (1922) обратил внимание на тесную связь АО с нарушением углеводного обмена и подагрой. Впервые МС был описан шведским врачом Е.Кулин (1923), когда он наблюдал пациента с высоким артериальным давлением, гипергликемией и гиперурикемией. Другие исследователи также отметили сочетание гиперхолестеринемии с ожирением. Наиболее обширные исследования начаты с 1960-х годов (Е.Камус и др.). М.Ненefeld, W.Leohardt ввели термин «метаболический синдром», а Reaven G.M. (1988 г.) описал симптомокомплекс, назвав его «X-синдромом», включающий в себя инсулинорезистентность (ИР) и компенсаторную гиперинсулинемию.

Далее Kaplan N. M. (1989), признавая абдоминальное ожирение как главное проявление, назвал синдром «смертельным квартетом».

В последующем ученые всего мира неоднократно обращали внимание на заболевания, связанные с эндокринно-метаболическими нарушениями в организме. В дальнейшем различные сочетания метаболических нарушений описывались как «метаболический трисиндром», «Полиметаболический синдром», «Синдром избытка». Рядом исследователей была показана связь ожирения с гипергликемией, артериальной гипертензией (АГ), сахарным диабетом (СД) и ишемической болезнью сердца (ИБС) [42-46]. Описаны два типа отложения жировой ткани: андроидный и гиноидный, причем отмечено, что андроидное ожирение чаще сочетается с сахарным диабетом и ИБС. Так, учитывая вышеуказанные описания, первое определение метаболического синдрома было дано в 1998 году представителями ВОЗ. Была подчеркнута роль инсулинорезистентности при постановке диагноза МС [40,47-50].

Название метаболического синдрома неоднократно подвергался пересмотру для более точной формулировки и классификации. В результате наиболее популярными стали два названия, одно из которых, определенное ВОЗ – метаболический синдром. Ниже приводятся критерии метаболического синдрома в соответствии с предложениями ВОЗ, Американской национальной образовательной программы по холестерину (АТРИ), Международной Диабетической Федерации.

## Критерии метаболического синдрома

<b>ВОЗ(1999)</b> Ведущими критериями выделяются толерантность к глюкозе и инсулинорезистентность	СД 2 тип, НТГ, НГН или ИР (НОМА $>2,77$ ) $\geq 2$ из следующего Отношение ОТ/ОБ $>0,90$ у мужчин, ОТ/ОБ $>0,85$ у женщин ТГ $\geq 1,7$ ммоль/л или ЛВП $<0,90$ ммоль/л у мужчин ЛВП $<1,0$ ммоль/л у женщин АД $\geq 140/90$ мм рт.ст. Микроальбуминурия СКФ $\geq 20$ мкг/мин Альбумин/креатинин $\geq 30$ мг/г
<b>НСЕР АТР III(2001)</b>	$\geq 3$ из следующих Гликемия на тощак $\geq 6,1$ ммоль/л Висцеральное ожирение: ОТ $>102$ см у мужчин ОТ $>88,0$ см у женщин ТГ $\geq 1,7$ ммоль/л ЛВП холестерин $<0,91$ ммоль/л у мужчин $<1,16$ ммоль/л у женщин АД $\geq 130/85$ мм рт.ст.
<b>АСЕ(2003)</b>	$\geq 1$ из следующих ИБС, АГ, СПЯ, неалкогольная жировая болезнь печени, акантокератодермия Семейный анамнез СД 2 типа, АГ, ИБС ГСД в анамнезе или НТГ Неевропейская раса Малоактивный образ жизни ИМТ $>25$ кг/м <sup>2</sup> или ОТ $>102$ см у мужчин ОТ $>87,5$ см у женщин Возраст $>40$ лет $\geq 2$ из следующих ТГ $\geq 1,7$ ммоль/л ЛВП холестерин $<1,0$ ммоль/л у мужчин $<1,2$ ммоль/л у женщин АД $\geq 130/85$ мм рт.ст. Гликемия натощак $\geq 6,1$ ммоль/л или п/пр $\geq 7,8-11,1$ ммоль/л, исключая СД
<b>IDF(2005)</b>	Висцеральное ожирение: окружность талии для европейцев ОТ $>94$ см у мужчин ОТ $>80$ см у женщин $+2$ из следующих ТГ $\geq 1,7$ ммоль/л или специфическое лечение ЛВП холестерин $<0,9$ ммоль/л у мужчин $<1,1$ ммоль/л у женщин или специфическое лечение АД $\geq 130/85$ мм рт.ст. Гликемия натощак $\geq 6$ ммоль/л (рекомендуется ГТТ) или диагностированный СД 2 тип, или специфическое лечение

В настоящее время общепринятыми критериями диагностики МС, рекомендованными рабочей группой ВОЗ (2008г.) и используемыми в клинической практике, являются наличие ИР и двух из нижеперечисленных признаков:

1. АГ: САД выше 130 мм.рт.ст. или ДАД выше 85 мм рт. ст.;

2. дислипидемия: повышение уровня триглицеридов плазмы ( $>1,7$  ммоль/л) и/или низкий уровень ХС ЛПВП  $<1,03$  ммоль/л для мужчин, и  $<1,29$  ммоль/л для женщин;
3. ожирение: ИМТ  $>30$  кг/м<sup>2</sup> и/или отношение ОТ к ОБ  $>0,94$  для мужчин,  $>0,80$  для женщин;
4. микроальбуминурия (скорость экскреции альбуминов с мочой (20 мкг/мин).
5. повышение глюкозы венозной крови  $>5,6$  ммоль/л натощак;

В 2009 году представители IDF и АНА/NHLBI пришли к выводу, что для постановки диагноза МС, ожирение не должно быть критерием, а являться как одним из пяти компонентов МС.

Приведенные данные из литературы хотя и свидетельствуют о наличии тесной взаимосвязи между наличием избыточной массы тела, ИР, ГИ и показателями углеводного и липидного обменов в патогенезе МС у женщин различного возраста, однако роль каждого из них неоднозначна. Так, в доступной литературе не достаточно сведений о влиянии щитовидной железы, и прежде всего ТТГ на отдельные компоненты МС.

## **1.2 Состояние щитовидной железы при метаболическом синдроме у женщин различного возрастного периода**

Несмотря на известный факт тесной зависимости метаболических процессов в организме человека от различных гормональных влияний, по-прежнему остается много неясного относительно состояния различных органов эндокринной системы и их сложных взаимодействий при патологии внутренних органов [1,4,7,9,15,17,18,19,21,23,26,50,90-93]. В литературе имеются неоднозначные сведения о дисфункции щитовидной железы у женщин различного возраста на фоне МС [4,5,11,15,18,50,51,83,91,93,94]. Так, в одномоментном исследовании, проведенном в Индии, среди 420 женщин постменопаузального периода с МС распространенность субклинического гипотиреоза было выше, чем у женщин без МС (22% против 6%). В другом исследовании, проведенном в Мексике у лиц без нарушения функции щитовидной железы и с субклиническим гипотиреозом распространенность МС оказалась одинаковой (31,6 и 32,06% соответственно) [5]. Установлена положительная корреляция уровня ТТГ с общим холестерином, триглицеридами и ОТ и св. Т<sub>4</sub> - с ЛПВП. Причем уровень свТ<sub>4</sub> отрицательно коррелировал с ОТ, уровнем инсулина и НОМА-IR. В одном из исследований среди женщин с субклиническим и явным гипотиреозом МС встречался чаще только у лиц с явным гипотиреозом, хотя число женщин с АО было больше, чем среди лиц с субклиническим гипотиреозом [1,22]. В то же время в исследовании, проведенном в Германии среди лиц без нарушения функции щитовидной железы риск МС был выше в 1,7 раза по сравнению с группой, где ТТГ был ближе к нижней границе нормы. В популяционном исследовании в Нидерландах у лиц без нарушения функции щитовидной железы уровень св. Т<sub>4</sub>

обратно пропорционально коррелировал с ТГ, холестерином, АД, АО и ИР. В ряде исследований отмечено, что с повышением уровня ТТГ увеличивается ИМТ и уровень АД [1,11,14,15,20-22,29,30,32,37,39,50,69,92]. По поводу дислипидемии показано, что у лиц без нарушения функции щитовидной железы, связь между ИР и высоким ТТГ определяла худший липидный профиль. Тем не менее, в одном из исследований также была выявлена корреляция между уровнем ТТГ и развитием дислипидемии, независимо от ИР [1,2,10,13,15,20,24,25,26,41,49,58,72,76,88]. Все эти данные могут свидетельствовать о возможной связи между функциональным состоянием щитовидной железы и наличием МС.

Следует отметить, что особенностью периода угасания репродуктивной системы женщины является изменение уровня продукции гонадотропинов гипофизом и, в частности, повышение уровня фолликулостимулирующего (ФСГ) и лютеинизирующего (ЛГ) гормонов, а также уровня ТТГ. В периоде климактерия происходит снижение андрогенной функции надпочечников, снижение или неизменность глюкокортикоидной функции надпочечников при возрастающей или стабильной адренокортикотропной функции гипофиза. Формируется так называемый «постменопаузальный» гипофиз [24]. Распространенность манифестного гипотиреоза в общей популяции составляет около 2% и он в 10 раз встречается чаще среди женщин постменопаузального периода [1,6,9,14,18,21,22,24,27,38,42,55]. Субклинический гипотиреоз (СГ) встречается чаще манифестного — его распространенность варьирует от 8 до 10% среди женщин различного возраста [1]. Интересно заметить, что среди женщин с менопаузой распространенность СГ увеличивается прямо пропорционально уровню холестерина (ХС) от 4% у женщин с низким уровнем ХС до 10% у женщин с максимально высоким уровнем ХС. Кроме того, было показано, что у женщин в постменопаузе повышение уровня ТТГ на 1 мЕд/л сопровождается повышением уровня ХС на 0,09 ммоль/л (3,5 мг/дл) [18,19,24,27,].

Дислипидемия, наблюдаемая при гипотиреозе характеризуется повышением в сыворотке крови уровня ЛПОНП и ЛПНП, что обусловлено дефицитом тиреоидных гормонов, который приводит к снижению содержания рецепторов ЛПНП в печени и, вследствие этого, к уменьшению печеночной экскреции холестерина и, далее, к повышению уровня ЛПНП и ЛПОНП, богатых апо-В-липопротеинами [5,12,38,56,59,76,87]. Экспрессия рецепторов ЛПНП негативно регулируется внутриклеточным содержанием холестерина опосредованно стерол-связывающим регуляторным белком-2 (ССРБ-2). При длительно существующем гипотиреозе происходит нарушение структуры ЛПВП и нарушение обратного транспорта ХС, который является основным антиатерогенным процессом в организме человека [9,21,43,59,60]. В исследованиях, оценивающих эффекты заместительной терапии препаратами тиреоидных гормонов на уровень липопротеинов у пациентов с удаленной щитовидной железой, не было обнаружено изменения соотношения аполипопротеин (апо-С3) (ЛПВП)/апо-С3 (ЛПНП), которое позволяет косвенно

оценить активность липопротеиновой липазы (ЛПЛ). Это свидетельствует, что при гипотиреозе активность ЛПЛ не нарушается.

Период менопаузы является сложным этапом в жизни женщины, так как отражает непосредственный переход к старению организма и сопровождается множественными метаболическими нарушениями. Дефицит эстрогенов также может играть важную роль в изменении обмена глюкозы и инсулина. В перименопаузальном периоде снижается продукция эстрогенов фолликулярным аппаратом яичников, но в строме продолжается секреция их андрогенных предшественников. Циркулирующие в периферическом кровотоке эстрогены у женщин перименопаузального периода имеют и яичниковое, и надпочечниковое происхождение. Образующийся в этих структурах андростендион подвергается превращениям в периферических тканях (преимущественно в жировой ткани) в эстрон и тестостерон [2,5,9,11,17,18,24,26,28,54]. Андростендион, тестостерон, дигидротестостерон имеют смешанное надпочечниково-яичниковое происхождение. В период постменопаузы яичники секретируют в периферический кровоток около 50% тестостерона и 30% андростендиона.

Обмен инсулина в постменопаузальном периоде способствует ИР на фоне андроидного ожирения. В постменопаузальном периоде ИР нередко может быть центром «запутанной паутины» факторов риска развития ССЗ [2,21,22,27]. Все эти изменения, происходящие в пери- и постменопаузальном периодах, оказывают влияние на метаболические процессы в организме женщины [1,6,9,14,18,21,22,24,27,38,42,55].

Течение метаболических нарушений при эстрогендефицитных состояниях имеет ряд особенностей, таких как: увеличение массы тела в перименопаузальный период, запускающее каскад патологических реакций, приводящих к формированию метаболических нарушений; усугубление и прогрессирование течения отдельных составляющих МС при их наличии до наступления менопаузы и вовлечение в патологический процесс новых органов, что способствует развитию осложнений МС; непосредственное влияние дефицита эстрогенов на процесс взаимного отягощения течения компонентов МС, что вносит вклад в формирование «порочных кругов».

В последние годы исследованы и получены немногочисленные доказательства ассоциации МС с тиреоидной дисфункцией [5,8,9,26-28,38,46,83,91,94]. Так, обсуждается роль претендента на компонент МС тиреотропного гормона (ТТГ), причем показано, что основные компоненты МС тесно связаны с функциональным состоянием щитовидной железы. Тиреотропные гормоны, кроме влияния на липидный и углеводный обмены, а также массу тела во многом определяют состояние эндотелия сосудов, коагуляцию крови и АГ.

По литературным данным, позволяющим предположить вклад тиреоидной дисфункции в развитии МС, в большей степени касается снижения функции щитовидной железы.

Ясно, что диагностика гипотиреоза весьма конкретна и доступна. Она подразумевает определение уровня ТТГ и свТ<sub>4</sub>, при этом обнаружение изолированного повышения ТТГ (4,0–10,0 мМЕД/л при норме 0,4–4,0 мМЕД/л) свидетельствует о субклиническом гипотиреозе (СГ), а одновременное повышение уровня ТТГ и снижение уровня свТ<sub>4</sub> — о явном или манифестном гипотиреозе.

Распространенность гипотиреоза по разным данным составляет от 0,1 до 10 % и характеризуется увеличением среди женщин перименопаузального периода. СГ встречается чаще, чем явный гипотиреоз. Так, гормональные нарушения у женщин могут играть важную роль в развитии ожирения, так как в организме нет такой системы, на которую бы не влияли тиреоидные гормоны. ТТГ может оказывать действие на жировую ткань, влияя как на её метаболизм, так и на распределение в организме. СГ выявляется у каждой 5-6-ой пациентки с ожирением. Повышение ТТГ ассоциировано с показателями ИР. Возможно некоторое снижение функции щитовидной железы способствует развитию патологических изменений, лежащих в основе МС. Поэтому некоторые авторы указывают на необходимость изучения функции щитовидной железы у лиц с ожирением [1,9,14,16-18,22,24,38,46,51,83,90].

Таким образом, данные из литературы свидетельствуют о том, что взаимоотношения различных составляющих МС и функцией щитовидной железы неоднозначны. С одной стороны, имеются многочисленные исследования, подтверждающие взаимосвязь гипотиреоза с АГ, ИБС и нарушениями липидного обмена, а с другой - нарушения углеводного обмена и гиперсимпатикотония тесно коррелируют с гипертиреозом. При этом ИР встречается как при гипо-, так и при гипертиреозе [5,9,11,18,22,24,38,46,50,83,91].

Значимость дисфункции щитовидной железы возросла в последние десятилетия в связи с ухудшением окружающей среды и недостаточностью йода. В организме человека йододефицит сопровождается не только гиперплазией щитовидной железы, но и предрасполагает к возникновению дисфункции внутренних органов и систем организма. Исследования, касающиеся взаимоотношений компонентов МС и показателей функции щитовидной железы представляют особый интерес, поскольку в последние годы появилось мнение о роли ТТГ как компонента в формировании МС [5,47,48].

Взаимосвязь тиреоидной дисфункции и МС – одна из самых больших загадок и спорных проблем современной медицины. До настоящего времени МС следует рассматривать не как простую комбинацию отдельных компонентов, а как целостный синдром. В патогенезе МС не определен центральный патогенетический механизм, хотя на данную роль претендуют ИР и ожирение.

Таким образом, учитывая высокую распространенность МС, изучение связи между компонентами метаболического синдрома и функциональным

состоянием щитовидной железы у женщин различного возраста является весьма актуальным, что требует дальнейшего исследования.

## 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

### 2.1 Клинико-функциональная характеристика женщин различного возрастного периода с метаболическим синдромом и без него

Нами было проведено поперечное одномоментное исследование на базе ТОО «Салауатты Астана», ГКП на ПХВ «Городская больница №1» отделения эндокринологии. Объектом исследования были 120 женщин в возрасте от 18 до 65 лет. Основную группу составили 60 женщин различного возрастного периода с наличием МС, группу сравнения – аналогичное количество женщин без МС.

*Критерии включения:*

Критерием включения в исследование было наличие признаков абдоминального ожирения согласно критериям ВОЗ (2008г).

Для диагностики МС, используемыми нами явились наличие инсулинорезистентности и двух из нижеперечисленных признаков:

1. артериальная гипертензия: систолическое АД выше 130 мм рт. ст. или диастолическое АД выше 85 мм рт. ст.;
2. дислипидемия: повышение уровня триглицеридов плазмы ( $> 1,7$  ммоль/л) и/или низкий уровень холестерина липопротеидов высокой плотности (ХС ЛПВП)  $< 1,03$  ммоль/л для мужчин, и  $< 1,29$  ммоль/л у женщин;
3. ожирение: индекс массы тела (ИМТ)  $> 30$  кг/м<sup>2</sup> и/или отношение окружности талии к окружности бедер  $> 0,94$  для мужчин,  $> 0,80$  для женщин;
4. микроальбуминурия (скорость экскреции альбуминов с мочой (20 мкг/мин).
5. повышение глюкозы венозной крови  $> 5,6$  ммоль/л натощак;

*Критерии исключения:*

В исследование не включались женщины с известным диагнозом гипотиреоза или тиреотоксикоза и, соответственно получающие заместительную терапию; пациенты после операций на щитовидной железе или после радиойодтерапии; пациенты, принимающие глюкокортикоиды, т.к. эти препараты могли влиять на показатели функциональной активности щитовидной железы; женщины, получающие терапию статинами, т.к. эти препараты оказывают влияние на липидный спектр. В исследование также не были включены женщины с тяжёлой соматической патологией - сахарным диабетом 1 типа, ХПН, дыхательной и сердечной недостаточностью и пациенты с указаниями в анамнезе на наличие психических нарушений, острой стадией воспалительных заболеваний.

Исследование не противоречило принципам Хельсинской декларации и было одобрено локальным биоэтическим комитетом НАО «Медицинского университета Астана».

*Характеристика исследованных групп:*

В соответствии с поставленной целью и задачами все женщины разделены на три возрастные группы: 1-я группа - репродуктивного возраста; 2-я группа – пременопаузального и 3-я группа – постменопаузального возраста. В каждой из групп находились по 40 человек (20 с МС и 20 без МС).

Среди обследуемых женщин всех возрастов с МС (основная группа) гиноидный тип ожирения наблюдался у 43 (71,6%) человек, андроидный – у 17 (28,4%) женщин.

При пальпаторном обследовании щитовидной железы у 38 (63,3%) женщин с МС независимо от возраста отмечалось увеличение щитовидной железы до 0-1 степени, а при УЗИ общий объем щитовидной железы варьировал от 5 до 15 см<sup>3</sup>. В клинической картине женщин с МС всех возрастных групп помимо наличия ожирения 1 степени (ИМТ- $31,8 \pm 1,02 \text{ кг/м}^2$ ) наблюдался астено-вегетативный синдром, характеризующийся общей слабостью (15-30%), утомляемостью (80-90%), головными болями (36-80%), бессонницей (24%), гипотиреоидным синдромом в виде сухостей кожных покровов (18-40%), выпадения волос (16-29%), отпечатков зубов по краю языка (12-20%) и синдромом артериальной гипертензии (43-55%).

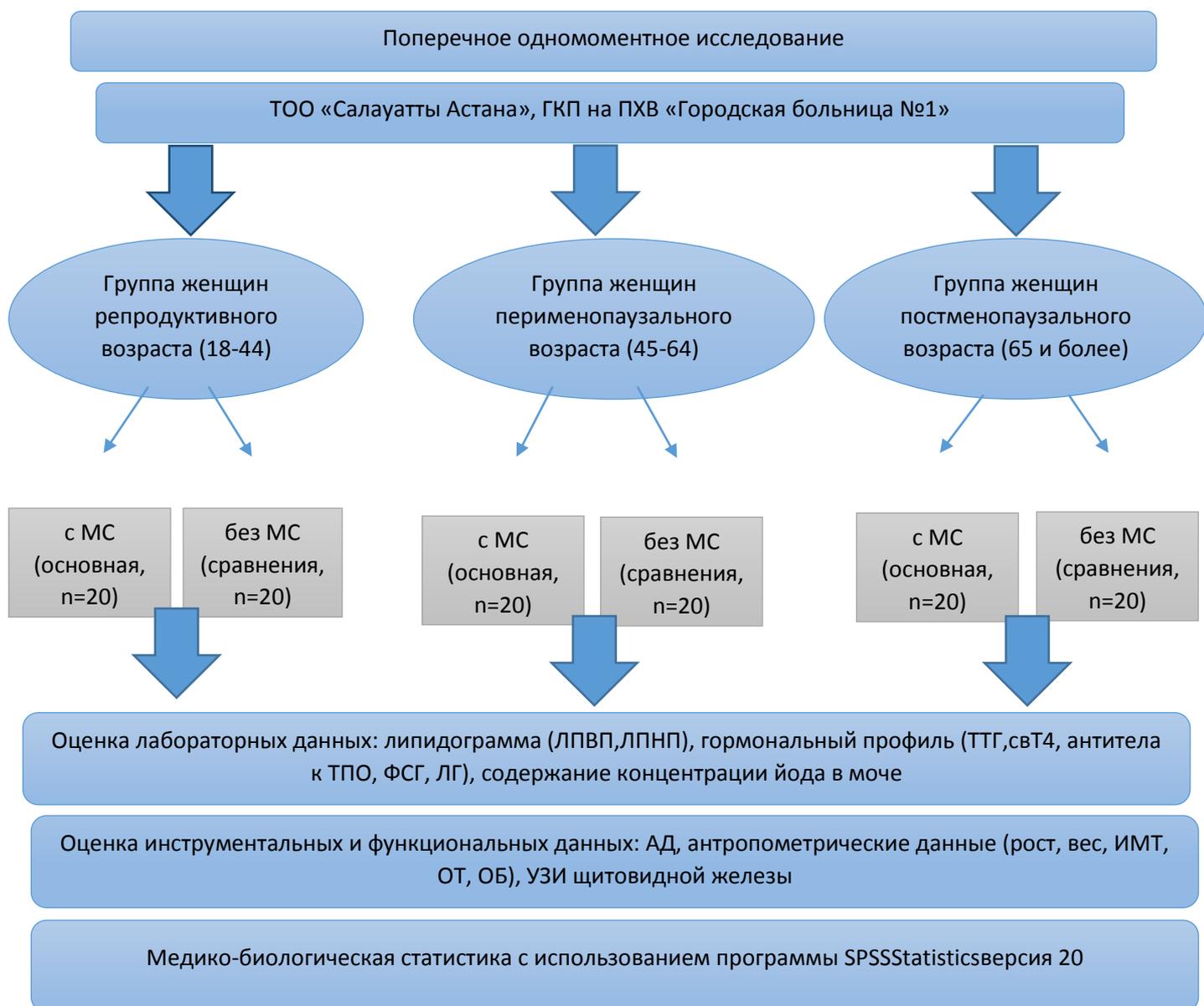


Рисунок 1- Дизайн проведенного исследования

С целью выявления тиреоидной дисфункции у обследованных женщин оценивали уровень ТТГ, свТ4 и антител к ТПО. В тех случаях, когда уровень ТТГ был выше 4,0 мМЕд/мл, а показатели свТ4 в норме, несмотря на отсутствие клинических проявлений поражения щитовидной железы устанавливался диагноз субклинического гипотиреоза.

**Таблица 2-Клинико-лабораторная характеристика женщин различного возрастного периода с МС (основная группа) и без МС (группа сравнения)**

Признаки	18-44		45-64		65 и более	
	Репродуктивный возраст		Пери- и постменопаузальный возраст			
	основная	сравнения	основная	сравнения	основная	сравнения
<b>ОТ</b>	98,3±3,6	72,6±3,0	100,8±2,31	72,4±2,20	105±1,85	74,8±0,83
<b>ОБ</b>	117,3±3,7	93,1±2,9	122,1±1,94	103,6±2,18	132,4±0,83	102,3±0,79
<b>ИМТ</b>	30,03±1,00	23,06±0,41	32,74±1,17	23,59±0,87	32,76±0,89	25,54±0,83
<b>индекс НОМА</b>	4,1± 0,44	1,9± 0,25	5,02±0,59	1,67±0,12	5,86±0,54	1,63±0,24
<b>ТТГ</b>	6,63±2,31	4,82 ±1,1	7,62± 1,77	5,44±2,18	9,11 ±1,04	3,18±1,24
<b>свТ4</b>	11,80 ±2,6	11,69 ± 2,13	8,22±3,25	11,31±3,14	7,96±2,38	10,35±3,51
<b>Анти к ТПО</b>	246,3±194,2	100,2±111,1	151,1±120,3	194,2±141,6	142,7±14,0	152,2±105,2

Как видно из таблицы 2, у женщин с МС (основная группа) различного возрастного периода по данным антропометрических измерений выявлено ожирение 1 степени. В группах женщин с МС пери-и постменопаузального возрастного периода имеется тенденция к возрастанию ИР по данным индекса НОМА, а также повышение уровня ТТГ и снижение уровня свТ4, что свидетельствует о признаках субклинического гипотиреоза.

## 2.2 Методы исследования

В ходе исследования были проведены, помимо сбора жалоб и анамнестических данных, объективного осмотра, с включением антропометрических измерений, лабораторные исследования биохимического и гормонального профилей, а также функциональные методы обследования.

### *Анамнестические данные*

При проведении сбора анамнеза у 120 женщин различного возраста выяснялись давность клинических проявлений МС, оценивались менструальный цикл и климактерический период(КП), наличие факторов риска (курение, употребление алкоголя, малоподвижный образ жизни, отягощенная наследственность, социальный статус, психосоциальные особенности).

От всех женщин было получено информированное согласие для проведения научного исследования.

### *Антропометрические измерения*

Для расчета массы тела в работе использовалась формула Кьютла или Индекс массы тела (BODYMASSINDEX).

ВМІ рассчитывается по формуле:  $ВМІ=m/h^2$

Где m-масса тела человека (в килограммах), h– рост человека (в метрах).

Оценка ИМТ составляет: 18,9-24,9 кг/м<sup>2</sup>- вес тела в норме, 25-29,9 кг/м<sup>2</sup>- избыточная масса тела, 30-34,9 кг/м<sup>2</sup>- ожирение 1 степени, 35-39,9 кг/м<sup>2</sup>- ожирение 2 степени, 40 кг/м<sup>2</sup> и выше- ожирение 3 степени.

#### *Измерение артериального давления*

Измерение АД проводилось в спокойной обстановке, после 5-минутного покоя и не ранее, чем через 2 часа после приема пищи. При этом пациентка удобно располагалась на стуле, с опущенными, но не скрещенными ногами. Рука ложилась на стол таким образом, чтобы плечо оказалось приблизительно на уровне сердца. Манжета тонометра не туго охватывала плечо, так чтобы была возможность прохождения пальца между кожей плеча и манжетой, нижний край которой располагался на 2,5-3,0 см выше локтевой впадины. Размер манжеты соответствовал размеру руки: резиновая раздуваемая часть манжеты охватывала не менее 80 % окружности плеча; для взрослых лиц применяется манжета шириной 12-13см. и длиной 30-35см.

#### *Забор крови*

Забор крови осуществлялся в условиях клиничко-диагностической лаборатории «ОЛИМП». Для проведения биохимического исследования у женщин была взята венозная кровь натощак, последний прием пищи должен быть примерно за 12 часов до забора крови (минимум 8, максимум 14). По возможности исключались факторы, влияющие на результат обследования: переутомление, психо-эмоциональные переживания, изнуряющие физические нагрузки, стресс. Забор крови с целью изучения тиреоидных гормонов у женщин репродуктивного возраста проводился утром натощак в любой день менструального цикла, а для исследования уровня половых гормонов – на 3-5-й день менструального цикла. Для женщин пре-и постменопаузального периода – в любой день.

#### *Определение концентрации йода в моче*

Исследование йода в моче проводился в лаборатории «INVITRO» церий-арсенитным методом, основанным на реакции Санделла-Кольтхоффа, на проточном спектрофотометре CecilCE 2041- 2000 Series (Англия). Моча собиралась утром, сразу после пробуждения в специальный контейнер в количестве 50-80мл. За сутки до обследования необходимо было отказаться от употребления соленой, жареной и острой пищи, а также алкоголя и некоторых овощей (морковь, свекла, тыква).

#### *Функциональные методы исследования*

Ультразвуковое исследование щитовидной железы проводилось у всех обследуемых женщин, при котором оценивались размеры, структура,

расположение долей органа, состояние кровотока и прилежащих лимфатических узлов.

### **2.3 Методы статистической обработки**

Статистическая обработка данных проводилась согласно общепринятым на основании статистического пакета IBMSPSSStatistics 20 версия.

В данной программе была создана база данных. Данные исследования включали в себя как количественные, так и качественные признаки. Нормальность распределения количественных признаков, таких как: возраст, ИМТ, количество глюкозы, ТТГ, свТ4, антител к ТПО, ФСГ, ЛГ определялись с помощью описательной статистики, путем сравнения значений средних арифметических с медианой, уровнем асимметрии и эксцесса, для расчета доверительного интервала использовался метод однофакторного дисперсионного анализа.

При описании качественных данных и для расчета доверительного интервала частот использовался метод однофакторного дисперсионного анализа. Сравнение долей и частот проводилось с использованием критерия Хи квадрат Пирсона, согласно четырехпольным таблицам, с расчетом отношения шансов.

Для оценки достоверности различий между возрастными группами женщин применялись критерий Стьюдента и метод по Манна-Уитни, рассчитывался коэффициент корреляции (r), За статистически значимое принималось значение  $p < 0.05$ .

Для изучения взаимосвязи и влияния компонентов МС на показатели тиреоидных и половых гормонов использовались параметрический метод корреляции Пирсона и непараметрический метод Спирмена. Сила корреляционной взаимосвязи оценивалась 0-0,3 как слабая, 0,3-0,5 как умеренная, 0,7-0,9 как сильная.

### 3. ОСНОВНАЯ ЧАСТЬ (результаты исследования и обсуждение)

#### 3.1 Клинико-функциональное состояние щитовидной железы у женщин с метаболическим синдромом репродуктивного возрастного периода

В соответствии с поставленной целью и задачами нами изучено влияние ТТГ на массу тела и показатели липидного обмена в основной группе и группе сравнения женщин репродуктивного возраста (таблица 3).

**Таблица 3-Влияние ТТГ на массу тела и показатели липидного обмена у женщин репродуктивного возраста**

Показатели	Группа женщин репродуктивного возраста (18-44 лет, N=40)			
	основная группа (n=20)	группа сравнения (n=20)	r	значение P
ТТГ, мМЕ/л	6,63±2,31	4,82 ±1,1	-	p=0,12
ОТ, см	98,3±3,6*	72,6±3,0	0,216	p=0,00
ОБ, см	117,3±3,7*	93,1±2,9	0,182	p=0,00
ИМТ, кг/м <sup>2</sup>	30,03±1,00*	23,06±0,41	0,198	p=0,0
ЛПНП,	5,9±0,48*	3,3± 0,42	0,682	p=0,00
ЛПВП	0,73± 0,08*	1,1± 0,24	0,066	p=0,00

Примечание: \* - p<0,05 по сравнению с группой сравнения

Как видно из таблицы, уровень ТТГ в основной группе достоверно влиял на показатели ОТ, ОБ и ИМТ. Кроме того, выявлена прямая зависимость уровня ТТГ с показателями липидного обмена. Так, в основной группе уровень ТТГ составил 6,63±2,31 и был выше, чем в группе сравнения, а уровень ЛПВП составил 0,73± 0,08 и был достоверно ниже, чем в группе сравнения. Проведенный корреляционный анализ взаимосвязи уровня ТТГ и ОТ, ОБ, ИМТ, ЛПНП, ЛПВП показал слабую положительную связь.

Кроме того, нами изучалось влияние уровня ТТГ на показатели углеводного обмена.

**Таблица 4-Влияние ТТГ на показатели углеводного обмена у женщин репродуктивного возраста**

Показатели	Группа женщин репродуктивного возраста (18-44 лет, N=40)			
	основная группа (n=20)	группа сравнения (n=20)	r	значение P
ТТГ	6,63±2,31	4,82 ±1,1	-	p=0,12
Глюкоза	6,1± 0,21*	4,3± 0,29	-0,129	p=0,0
Инсулин	15,2±1,44*	8,6±0,96	-0,393	p=0,00
Индекс НОМА	4,1± 0,44*	1,9± 0,25	-0,310	p=0,00

Примечание: \* - p<0,05 по сравнению с группой сравнения

Как видно из таблицы 4, уровень ТТГ периферической крови в основной группе женщин достоверно влияет на показатели углеводного обмена (глюкоза, инсулин, индекс НОМА) в отличие от группы сравнения, где вышеуказанные показатели значительно ниже. Корреляционный анализ взаимосвязи уровня ТТГ с показателями углеводного обмена показал слабую отрицательную связь.

**Таблица 5-Влияние ТТГ на уровень половых гормонов у женщин репродуктивного возраста**

Показатели	Группа женщин репродуктивного возраста (18-44 лет, N=40)			
	основная группа (n=20)	группа сравнения (n=20)	r	значение P
ТТГ	6,63±2,31*	4,82 ±1,1	-	p=0,12
свТ4	11,80 ±2,6	11,69 ± 2,13	-	p=0,93
Анти к ТПО	246,3±194,2*	100,2±111,1	-	p=0,17
Йод в моче	111,4± 9,4	115,4± 7,7	-	p=0,49
ФСГ	4,59±1,56*	7,35±3,51	-0,025	p=0,14
ЛГ	4,02±1,75*	5,01±2,39	0,077	p=0,48

Примечание: \* - p<0,05 по сравнению с группой сравнения

Анализируя данные таблицы 5, касающиеся влияния ТТГ на уровень половых гормонов следует отметить, что у женщин с МС (основная группа) уровень ТТГ достоверно влияет на показатели ФСГ и ЛГ. Так, имеется слабая корреляционная связь ТТГ с показателями половых гормонов. В группе женщин без МС (группа сравнения) такой зависимости не выявлено.

Далее, нам казалось интересным проанализировать данные УЗИ щитовидной железы у женщин репродуктивного возраста как в основной, так и в группе сравнения. Выявлено, что диффузные и узловые образования обнаружены в обеих группах у женщин репродуктивного возраста.

**Таблица 6-Структура морфологических изменений щитовидной железы у женщин репродуктивного возрастного периода с МС и без МС**

УЗИ-признаки	Основная группа, n=16	Группа сравнения, n=15
Диффузные изменения	70 % *	45%
Узловые образования	10%	40%
Без структурных изменений	20%	15%

Примечание: \* - p<0,05 по сравнению с группой сравнения

Как видно из таблицы 6, у женщин с МС чаще выявлены диффузные изменения (70%), а в группе без МС – диффузные (45%) и узловые образования(40%) соответственно.

Подытоживая полученные результаты исследования в группе женщин с МС можно отметить, что уровень ТТГ достоверно влияет на такие показатели углеводного обмена, как содержание глюкозы, инсулин и индекс НОМА у женщин основной группы, что свидетельствует о наличии гиперинсулинемии и инсулинорезистентности. Кроме того, выявлено также влияние уровня ТТГ периферической крови на показатели абдоминального ожирения (ОТ, ОБ, ИМТ) и липидного обмена (снижение концентрации ЛПВП). Однако высокий уровень ТТГ в основной группе женщин репродуктивного возраста не оказывал влияния на уровень половых гормонов (ФСГ, ЛГ).

Из литературы известно, что различные нарушения эндокринной системы у женщин репродуктивного возраста с ожирением начинаются уже с периода полового созревания и на протяжении всей жизни [11,38,50,95]. Имеется прямая зависимость между нарастанием массы тела и тяжестью нарушений овариальной функции, сопровождающихся ановуляцией, неполноценностью лютеиновой фазы и снижающимся числом беременностей. Гиперандрогения – одно из частых нарушений в жизни женщин репродуктивного возраста. ГИ стимулирует биосинтез андрогенов в текастромальных клетках яичника, нарушает нормальный рост и созревание фолликулов, приводящих к ановуляции [16,24,26,50].

В литературе также имеется большое количество сообщений о нарушениях репродуктивной функции, осложнениях течения беременности и родов. Определенные компоненты МС могут быть индикатором повреждающего действия на женский организм, плод и новорожденных, а также развития СПКЯ и бесплодия. Ожирение у женщин репродуктивного возраста можно рассматривать как экстремальный фактор, влияющий на их здоровье [17,24,33,95].

Полученные нами результаты и выявленные закономерности подтверждают данные литературы о нарушениях репродуктивной функции женщин с МС [5,16,20,24,26,50,88].

### **3.2 Клинико-функциональное состояние щитовидной железы у женщин с метаболическим синдромом пери-и постменопаузального возрастного периода**

Дальнейшим этапом нашего исследования явилось изучение влияния ТТГ на массу тела и показатели липидного обмена у женщин с МС пери-и постменопаузального возрастного периода.

**Таблица 7-Влияние ТТГ на массу тела и показатели липидного обмена у женщин пери-и постменопаузального возраста**

Показатели	Группа женщин перименопаузального возраста (45-64 лет, N=40)				Группа женщин постменопаузального возраста (65 и более, N=40)			
	основная группа (n=20)	группа сравнения (n=20)	r	значение P	основная группа (n=20)	r	группа сравнения (n=20)	значение P
ТТГ, мМЕ/л	7,62±1,77	5,44±2,18	-	p=0,39	9,11 ±1,04*	-	3,18±1,24	p=0,000
ОТ, см	100,8±2,31*	72,4±2,20	-0,092	p=0,00	105±1,85*	0,066	74,8±0,83	p=0,00
ОБ, см	122,1±1,94*	103,6±2,18	0,003	p=0,00	132,4±0,83*	0,032	102,3±0,79	p=0,00
ИМТ, кг/м <sup>2</sup>	32,74±1,17*	23,59±0,87	0,095	p=0,0	32,76±0,89*	0,220	25,54±0,83	p=0,0
ЛПНП,	5,67±0,07*	3,38±0,38	-0,166	p=0,00	5,72±0,13*	0,171	3,58±0,15	p=0,00
ЛПВП	0,67±0,03*	0,9±0,20	-0,051	p=0,00	0,63±0,05*	-0,121	0,8 ±0,17	p=0,00

Примечание: \* - p<0,05 по сравнению с группой сравнения

Как видно из таблицы 7, уровень ТТГ периферической крови у женщин с МС пери-и постменопаузального возрастного периода значительно выше, чем у женщин без МС (группа сравнения) и составляет 7,62 мМЕ/ли 9,11 м МЕ/л соответственно. При этом повышенный ТТГ положительно коррелирует с показателями ОТ, ОБ, ИМТ, а также с показателями липидного обмена. Так, в основной группе женщин пери- и постменопаузального периода концентрация ЛПНП выше, чем в группе сравнения, а ЛПВП имеет тенденцию к снижению. Корреляционный анализ в этой возрастной группе также показал слабую связь с показателями, определяющими массу тела (ОТ, ОБ, ИМТ) и липидного обмена (ЛПНП, ЛПВП).

Нами изучено также влияние уровня ТТГ на показатели углеводного обмена в этой возрастной группе (таблица 8).

**Таблица 8-Влияние ТТГ на показатели углеводного обмена у женщин пери-и постменопаузального возраста**

Показатели	Группа женщин перименопаузального возраста (45-64 лет, N=40)				Группа женщин постменопаузального возраста (65 и более, N=40)			
	основная группа (n=20)	группа сравнения (n=20)	r	значение P	основная группа (n=20)	группа сравнения (n=20)	r	значение P
ТТГ	7,62±1,77	5,44±2,18	-	p=0,39	9,11 ±1,04*	3,18±1,24	-	p=0,000
Глюкоза	6,3±0,25*	5,1±0,15	0,246	p=1,92	6,4 ±0,29*	4,7±0,38	0,069	p=6,18
Инсулин	17,9±1,61*	7,52±0,53	0,078	p=0,00	18,3±1,51*	7,7±0,59	0,100	p=0,00
Индекс НОМА	5,02±0,59*	1,67±0,12	0,143	p=0,00	5,86±0,54*	1,63±0,24	0,099	p=0,00

Примечание:\* - p<0,05 по сравнению с группой сравнения

Уровень ТТГ четко коррелирует с показателями углеводного обмена у женщин с МС основной группы: концентрация глюкозы и инсулина достоверно выше, а индекс НОМА значительно ниже, чем в группе сравнения. (см. табл.8).

Корреляционный анализ также выявил слабую связь уровня ТТГ с показателями углеводного обмена.

При изучении влияния уровня тиреоидных гормонов и содержание йода в моче на концентрацию половых гормонов у женщин с МС перименопаузального и постменопаузального возрастного периода следует отметить, что из тиреоидных гормонов лишь ТТГ коррелирует с концентрацией половых гормонов (см.табл. 9). Что касается содержания йода в моче следует отметить снижение его уровня как в основной, так и в группе сравнения, что свидетельствует об эндемичности йодурии в Северном регионе Казахстана. Проведение корреляционного анализа взаимосвязи йодурии и показателей компонентов МС не считался оправданным у обследуемых женщин.

**Таблица 9-Влияние ТТГ на уровень половых гормонов у женщин перименопаузального и постменопаузального возраста**

Показатели	Группа женщин перименопаузального возраста (45-64 лет, N=40)				Группа женщин постменопаузального возраста (65 и более, N=40)			
	основная группа (n=20)	группа сравнения (n=20)	r	значение P	основная группа (n=20)	группа сравнения (n=20)	r	значение P
ТТГ	7,62± 1,77	5,44±2,18	-	p=0,39	9,11 ±1,0*	3,18±1,24	-	p=0,000
свТ4	8,22±3,25*	11,31±3,14	-	p=0,13	7,96±2,38	10,35±3,51	-	p=0,80
Анти к ТПО	151,1±120,3	194,2 ±141,6	-	p=0,63	142,7±14,0	152,2±105,2	-	p=0,036
Йод в моче	120,3± 10,4	116,7±11,1	-	p=0,62	127,5±8,8	119,2±10,0	-	p=0,18
ФСГ	45,56±12,4*	52,58±15,0	0,126	p=0,74	66,59± 2,71*	64,82±1,84	0,154	p=2,75
ЛГ	34,9±5,87*	29,5±5,91	-0,039	p=0,18	44,25±3,58*	55,66±5,90	0,050	p=0,013

Примечание: \* - p<0,05 по сравнению с группой сравнения

Как видно из таблицы 9, в основной группе женщин перименопаузального и постменопаузального возрастного периода высокий уровень ТТГ коррелирует в обратной зависимости с концентрациями ФСГ и ЛГ по сравнению с группой сравнения. Анализ взаимосвязи ТТГ и уровнем половых гормонов показал слабую положительную связь с ФСГ и отрицательную – с ЛГ.

Структурно-морфологические данные, полученные при УЗИ щитовидной железы у женщин этой возрастной группы с МС и без него показаны в табл.10.

**Таблица 10****Структура морфологических изменений щитовидной железы у женщин пери-и постменопаузального возраста**

УЗИ-признаки	Группа женщин перименопаузального возраста (45-64 лет, N=40)		Группа женщин постменопаузального возраста (65 и более, N=40)	
	Основная группа, n=14	Группа сравнения, n=15	Основная группа, n=16	Группа сравнения, n=15
Диффузные изменения	35*	55	40*	50
Узловые образования	60*	40	60*	30
Без структурных изменений	5	5	-	20

Примечание: \* -  $p < 0,05$  по сравнению с группой сравнения

Как видно из таблицы, у женщин пери-и постменопаузального возрастного периода с МС и без МС обнаружены аналогичные как диффузные, так и узловые образования.

Таким образом, анализируя полученные результаты о влиянии уровня ТТГ периферической крови на показатели липидного и углеводного обменов, а именно: снижение концентрации антиатерогенного ХС-ЛПВП, повышение уровня глюкозы, концентрации инсулина и индекса НОМА у женщин с МС можно заключить о наличии хронической гиперинсулинемией и инсулинорезистентности. Выявленная закономерность между уровнем ТТГ периферической крови и показателями углеводного, липидного обменов в группе женщин пери-и постменопаузального периода с МС свидетельствует о взаимосвязи тиреоидной дисфункции с основными компонентами МС.

Из литературы известно, что в организме женщины после 45-50 лет наступает ряд изменений. В пери-и постменопаузальном возрасте доминируют инволютивные процессы в репродуктивной системе женщины. Начинают снижаться, а затем и вовсе прекращается гормональная функция яичников. Женские половые гормоны: эстрогены и прогестерон при климаксе синтезируются уже в меньших количествах и их прогрессирующий дефицит становится причиной так называемого «Менопаузального метаболического синдрома» (ММС) – комплекса метаболических изменений, возникающих в период менопаузы. ММС отличается большой вариабельностью как клинических проявлений, так и уровнями половых гормонов. При ММС на фоне дефицита половых гормонов снижается концентрация белка, связывающего половые стероиды, что приводит к росту содержания свободных андрогенов в крови, которые сами по себе снижают уровень ХС-ЛПВП и способствуют развитию к хронической гиперинсулинемии и инсулинорезистентности [9,14,18,27,42,55,78,88].

Таким образом, полученные нами результаты не противоречат сведениям из литературы, касающимся влияния дисфункции щитовидной железы на компоненты МС у женщин пери-и постменопаузального периода.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Метаболический синдром (МС) представляет собой совокупность факторов определяющих возникновения сердечно-сосудистых заболеваний и других соматических патологий внутренних органов. МС – это симптомокомплекс, проявляющийся изменениями углеводного, липидного обменов и гормонального профиля, сопровождающийся клиническими проявлениями, в основе которого лежит инсулинорезистентность (ИР) и системная гиперинсулинемия. Интерес к вопросу о МС связан с его широкой распространенностью в общей популяции.

В последнее десятилетие распространенность МС приобретает эпидемические масштабы среди женщин различного возрастного периода и нередко достигает более 80%, а среди женщин перименопаузального и постменопаузального возрастов колеблется от 6% до 49%.

Благодаря открытиям, совершенным в последние годы области молекулярной биологии и генетики появилась возможность не только изучить отдельные звенья метаболических процессов, но и объяснить их взаимосвязь с состоянием субклеточных структур, клеток и тканей. Стали понятны пути взаимных превращений углеводов, белков и жиров, а также влияние на эти превращения гормонов внутренней секреции.

Признаками МС у женщин различного возрастного периода помимо нарушений менструальной и генеративной функции на фоне ожирения являются ИР, дислипидемия и изменения профиля тиреоидных гормонов.

По данным литературы, МС у женщин можно определить как нейро-обменно-эндокринный синдром, протекающий по типу легкой формы болезни Кушинга, так называемый «гипоталамический или диэнцефальный синдром». При этом происходит первичное нарушение нейроэндокринной регуляции гипоталамуса, что проявляется множеством диэнцефальных симптомов, указывающих на центральный (гипоталамический) генез данной патологии.

Известно, что основным компонентом МС является абдоминальное ожирение (АО). По данным ВОЗ при МС именно АО приводит к хронической гиперинсулинемии и инсулинорезистентности.

Возросший интерес к проблеме МС и его связи с тиреоидной дисфункцией у женщин различного возрастного периода обусловлен тем, что при абдоминальном ожирении могут быть те или нарушения функции щитовидной железы.

Учитывая высокую распространенность МС, изучение связи между компонентами метаболического синдрома и функциональным состоянием щитовидной железы у женщин различного возраста является весьма актуальным.

В соответствии с поставленной целью и задачами нами обследованы 120 женщин, которые разделены на три возрастные группы: 1-я группа - репродуктивного возраста; 2-я группа – перименопаузального и 3-я группа –

постменопаузального возраста. В каждой из групп находились по 40 человек (20 с МС- основная группа и 20 без МС- группа сравнения).

В ходе исследования были проведены, помимо сбора жалоб и анамнестических данных, объективного осмотра с включением антропометрических измерений, лабораторные исследования биохимического и гормонального профилей, а также функциональные методы обследования.

С целью выявления тиреоидной дисфункции у обследуемых женщин оценивали уровень ТТГ, свТ4 и антител к ТПО.

Статистическая обработка данных проводилась согласно общепринятым на основании статистического пакета IBM SPSS Statistics 20 версия.

Среди обследуемых женщин всех возрастов с МС преимущественно гиноидный тип ожирения выявлен у 43 (71,6%) человек, андроидный – у 17 (28,4%) женщин.

При пальпаторном обследовании щитовидной железы у 38 (63,3%) женщин с МС независимо от возраста отмечалось увеличение щитовидной железы до 0-1 степени, а при УЗИ общий объем щитовидной железы варьировал от 5 до 15 см<sup>3</sup>. При клиническом обследовании женщин с МС всех возрастных групп помимо наличия ожирения 1 степени (ИМТ-31,8±1,02 кг/м<sup>2</sup>) наблюдался астено-вегетативный синдром, характеризующийся общей слабостью (15-30%), утомляемостью (80-90%), головными болями (36-80%), бессонницей (24%), гипотиреоидным синдромом в виде сухости кожных покровов (18-40%), выпадения волос (16-29%), наличия отпечатков зубов по краю языка (12-20%) и синдрома артериальной гипертензии (43-55%).

В результате проведенного комплексного исследования с целью изучения влияния тиреоидной дисфункции на компоненты МС у женщин репродуктивного, пери-и постменопаузального возрастного периода установлены следующие закономерности.

У женщин репродуктивного возраста (основная группа) в отличие от группы сравнения уровень ТТГ периферической крови достоверно влиял на такие показатели углеводного обмена, как содержание глюкозы, показатель инсулина и индекс НОМА, что свидетельствует о наличии ГИ и ИР.

Кроме того, выявлено влияние уровня ТТГ на показатели абдоминального ожирения (ОТ, ОБ, ИМТ) и липидного обмена (снижение концентрации ЛПВП). В тоже время высокий уровень ТТГ в основной репродуктивной группе не оказывал влияния на показатели половых гормонов (ФСГ, ЛГ).

В группе женщин пери- и постменопаузального периода с МС также выявлены аналогичные закономерности, т.е. уровень ТТГ коррелировал с показателями углеводного и липидного обменов, а именно: высокий уровень ТТГ периферической крови сопровождался снижением концентрации антиатерогенного ХС-ЛПВП, повышением уровня глюкозы и инсулина, а также индекса НОМА.

Выявленные ассоциации между уровнем ТТГ и показателями как углеводного, так и липидного обменов в группе женщин пери-и постменопаузального периода с МС также как и в репродуктивной группе женщин с МС

свидетельствуют о взаимосвязи тиреоидной дисфункции с основными компонентами МС, что подтверждается проведенным корреляционным анализом.

Известно, что различные нарушения эндокринной системы у женщин репродуктивного возраста с ожирением начинаются уже с периода полового созревания и на протяжении всей жизни. Имеется прямая зависимость между нарастанием массы тела и тяжестью нарушений овариальной функции сопровождающихся ановуляцией, неполноценностью лютеиновой фазы и снижающимся числом беременностей. ГИ стимулирует биосинтез андрогенов в текастромальных клетках яичника, нарушает нормальный рост и созревание фолликулов, приводящих к ановуляции.

В доступной литературе имеются сообщения о нарушениях репродуктивной функции, осложняющих течение беременности и родов у женщин репродуктивного возраста. Определенные компоненты МС могут быть индикатором повреждающего действия на плод и новорожденных, а также развития СПКЯ и даже бесплодия. Ожирение у женщин репродуктивного возраста можно рассматривать как экстремальный фактор, влияющий на их здоровье.

По мнению Karelis A.De.a. (2004) существует так называемое «метаболическое ожирение при нормальной массе тела» и «ожирение без метаболических нарушений», когда у женщин преимущественно молодого возраста с избыточной массой тела не выявляются метаболические нарушения. Эти состояния в репродуктивном возрастном периоде женщины могут быть связаны с тем, что ИР не успевает развиваться в связи с молодым возрастом или существуют, возможно генетические факторы, а также снижение секреции адипонектина или высокие уровни ФНО- $\alpha$ , которые препятствуют развитию у них МС.

В нашем исследовании, у женщин репродуктивного возраста с МС на фоне преимущественно гиноидного типа ожирения наблюдались вышеуказанные закономерности влияния ТТГ на компоненты МС.

Полученные нами результаты и выявленные закономерности подтверждают данные литературы о нарушениях репродуктивной функции женщин с МС.

В организме женщины пери-и постменопаузального возрастного периода, чаще после 45-50 лет наступает ряд инволютивных процессов в репродуктивной системе. Начинают снижаться, а затем и вовсе прекращается гормональная функция яичников. Женские половые гормоны: эстрогены и прогестерон при климаксе синтезируются уже в меньших количествах и их прогрессирующий дефицит становится причиной менопаузального метаболического синдрома (ММС) – комплекса метаболических изменений, возникающих в период менопаузы. ММС отличается большой вариабельностью как клинических проявлений, так и уровнями половых гормонов. При ММС на фоне дефицита половых гормонов снижается концентрация белка, связывающего половые стероиды, что приводит к росту

содержания свободных андрогенов в крови, которые сами по себе снижают уровень ХС-ЛПВП и способствуют развитию ИР.

Таким образом, полученные результаты не противоречат сведениям из литературы, касающихся влияния дисфункции щитовидной железы на отдельные компоненты МС у женщин репродуктивного, пери-и постменопаузального возрастного периода.

## ВЫВОДЫ

1. У женщин различного возрастного периода с МС по сравнению с группой женщин без МС повышение уровня ТТГ и снижение концентрации свТ<sub>4</sub> свидетельствует о наличии субклинического гипотиреоза.
2. У женщин с МС репродуктивного, пери- и постменопаузального возрастного периодов по сравнению с группой женщин без МС выявлено влияние уровня ТТГ периферической крови на показатели массы тела, углеводного и липидного обменов, а также половых гормонов, что подтверждается проведенным однофакторным дисперсионным анализом.
3. У женщин с МС репродуктивного, пери- и постменопаузального возрастного периодов выявлена достоверная связь между уровнем ТТГ периферической крови и показателями углеводного обмена (индекс НОМА:  $4,1 \pm 0,44^*$ ;  $5,02 \pm 0,59^*$ ;  $5,86 \pm 0,54^*$  соответственно), липидного обмена (ЛПВП:  $0,73 \pm 0,08^*$ ;  $0,67 \pm 0,03^*$ ;  $0,63 \pm 0,05^*$  соответственно), уровнем половых гормонов в группе женщин пери-и постменопаузального возрастного периода (ФСГ:  $45,56 \pm 12,4^*$ ;  $66,59 \pm 2,71^*$  соответственно; ЛГ:  $34,9 \pm 5,87^*$ ;  $44,25 \pm 3,58^*$  соответственно), что подтверждается проведенным корреляционным анализом.

## **ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ**

Для ранней диагностики субклинического гипотиреоза целесообразно врачам-эндокринологам исследовать уровень ТТГ периферической крови у женщин различного возрастного периода с признаками гиноидного типа абдоминального ожирения.

## СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННЫХ ИСТОЧНИКОВ

1. Беленков Ю.Н., Привалова Е.В., Каплунова В.Ю и др./ Метаболический синдром: история развития, основные критерии диагностики // ж. Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии.- 2018.-№14(5).-с.757-764.
2. Беляков Н.А., Сеидова Г.Б., Чубриева С.Ю. и др. /Метаболический синдром у женщин (патофизиология и клиника)// СПб.: Издательский дом СПбМАПО-2005.- с.440-442.
3. Балаболкин М.И., Клебанова Е.М., Креминская В.М / М.И Балаболкин «Фундаментальная и клиническая тиреодология», уч.пособие, // М.: ОАО Изд. «Медицина».-2007.-с.550-551.
4. Захарова С.М., Савельева Л.В., Фадеева М.И / Ожирение и гипотиреоз // ж. Ожирение и метаболизм.-2013.-№2.-с.54-58.
5. Лукина Е.В. /Особенности функционального состояния щитовидной железы у больных с метаболическим синдромом: автореф. дис.... д.м.н.Москва.2010.с.40.
6. Маньковский Б.Н / Метаболический синдром – самостоятельное заболевания или совокупность симптомов? // ж. Therapia.-2007.-№4.-с.29-31.
7. Мельниченко Г.А., Романцова Т.И. /Ожирение: эпидемиология, классификация, патогенез, клиническая симптоматика и диагностика. Ожирение. Руководство для врачей. Под редакцией Дедова И.И, Мельниченко Г.А., М.: Миа, 2006. С. 16–21.
8. Мустафина С.В. /Структурно-функциональные нарушения щитовидной железы и компоненты метаболического синдрома в Сибири: клинко-популяционное исследование: автореф. дис. ....канд. мед. наук / Новосибирск, 2009.-23с.
9. Сеидова Г.Б. /Метаболический синдром у женщин в различные возрастные периоды. В кн. Белякова Н.А. Метаболический синдром у женщин. / Беляков Н.А., Сеидова Г.Б., Чубриева С.Ю., Глухов Н.В. // СПб.: Издательский дом СПбМАПО. - 2005. - 439 с.
10. Чазова И.Е., Мычка В.Б. /Метаболический синдром. М.: Медиа Медика, 2008.- 319с.
11. Чубриева С.Ю /Метаболический синдром у женщин репродуктивного возраста // автореф.д.м.н. С/Петербург.-2009.-42с.
12. Vo S., Ciccone G., Pearce N. et al. /Prevalence of undiagnosed metabolic syndrome in a population of adult asymptomatic subjects // Diabetes Res. Clin. Pract. -2007. Vol. 75, № 3. - P. 362-365.
13. R. H. Eckel, S. M. Grundy, and P. Z. Zimmet. /The metabolic syndrome. //The Lancet- 2005(365).-№9468.-p.1415–1428.
14. Белоцерковцева Л.Д., Коваленко Л.В., Корнеева Е.В., Шишанок О.Ю. /Перименопауза и метаболический синдром // Вестник СурГУ. Медицина.- 2008. - №1.- с. 40-52.

15. Бобушева Г.С., Зиддинова Л.М. /Ожирение и дисфункция щитовидной железы (обзор литературы)// Вестник КРСУ.-2017.т.17.-№17.- с.110-113.
16. Беляков Н.А., Чубриева С.Ю., Глухов Н.В и соавт. /Метаболические нарушения при синдроме поликистозных яичников у женщин репродуктивного возраста // Медицинский академический журнал.-2005. - т.5.-№1.-с.74-87.
17. Вагипова Л.Ш., Константинова О.Д., Коц Я.И и соавторы /Тиреоидный статус и масса тела у девушек с нерегулярными менструациями, проживающих в йоддефицитном регионе// Клиническая и экспериментальная тиреодология. 2011.-т.7.- №3.- С.59-61.
18. Григорян О. Р., Андреева Е. Н., Дедов И. И. /Менопаузальный синдром у женщин с нарушениями углеводного обмена: научно-практическое руководство (второе издание, дополненное). //М.: - 2011.- 75 с.
19. Копина М.Н. /Характеристика распространенности основных составляющих метаболического синдрома в Северо-Западном регионе у женщин в перименопаузе // Вестн. Новгородского гос.унив.2010.-№59.- с.37-40.
20. Куршаков А.А., Сайфутдинов Р.Г., Анчикова и др. /Инсулинорезистентность и эндотелиальная дисфункция при метаболическом синдроме//Казанский мед.журнал.-2011.-№2.-с.173-176.
21. Лукина Е.В. /Метаболический синдром и тиреоидная дисфункция // Тем. выпуск «Профилактическая и клиническая медицина». 2010.- №3.-с.36-37
22. Беляева О. Д. /Метаболический синдром у больных абдоминальным ожирением: клинические и молекулярно-генетические аспекты// автореф. дис. ... д-ра мед. наук. СПб. -2011. -35 с.
23. Волкова А.Р., Дора С.В., Бадмаева М.И. и др./ Функциональное состояние щитовидной железы у больных ишемической болезнью сердца жителей Санкт Петербурга.//ж. Вестник С/Пб унив.- 2008.-вып.4. -с. 46–52.
24. Исаева Л.В., Урвачева Е.Е., Богатырева Л.Н., Минец Ю.В / Метаболические нарушения и репродуктивное здоровье женщин // Вестник ВолГМУ.-2007.-№4(24).-с.8-10.
25. Белоцерковцева Л. Д., Коваленко Л. В. и соавт. /Дисфункция эндотелия как предиктор развития метаболического синдрома у женщин в периоде перименопаузы // ж. Вестник новых медицинских технологий.- 2010.- т.17.- № 1.- с.91–93
26. Варварина Г.Н. /Роль дисфункции щитовидной железы в формировании метаболического синдрома у женщин после родов //Г.Н. Варварина, В.Майорова, О.В. Леденцова //Материалы 4 всероссийского тиреодологического конгресса – Москва, 2007.С.31.
27. Григорян О. Р., Андреева Е. Н. /Менопаузальный синдром у женщин с нарушениями углеводного обмена. Взгляд эндокринолога-гинеколога // Трудный пациент.-2007. № 9. -с. 29–34.
28. Гуменюк Р.Л., Карпович О.В., Ордянец И.М., Орлова С.В /Оценка состояния здоровья женщин с метаболическим синдромом в

- постменопаузальном периоде //ж. Вестник РУДН, сер. Мед. акушерство и гинекология.-2005.-№4 (32).-с.146-149.
- 29.Мадянов И.В., Кичигин В.А., Маркова Т.Н и др./Особенности функционального состояния коры надпочечников и щитовидной железы при метаболическом синдроме //ж. Ожирение и метаболизм.-2011.-№3.-с.46-50.
- 30.Сеидова Г.Б. /С-реактивный белок и его связь с метаболическим синдромом, ассоциированным с ишемической болезнью и метаболическим синдромом находящихся в пре- и постменопаузе. // Вестник Аритмологии.-2005.-№14.-с.47-50.
- 31.Скибицкий В. В., Медведева Ю. Н., Шадрухина Е. Л., Скибицкая С. В. /Факторы риска и структура кардиоваскулярной патологии у женщин в климаксе различного генеза // ж.Проблемы женского здоровья. -2007. т. 2.-№ 3.- с. 20–28.
- 32.Худякова Н. В., Шишкин А. Н., Смирнов В. В., Темная Н. В. /Артериальная гипертензия и ремоделирование миокарда при метаболическом синдроме у женщин // Тр. VII-й Всерос. науч.-практ. конф.- 2012. т. 7.- ч. I.-с. 474–475.
- 33.Чубриева С.Ю., Глухов Н.В. /Роль лептина в развитии метаболических нарушений при синдроме поликистозных яичников у женщин репродуктивного возраста // Мед. академ. журн. 2006.-т. 6, № 4. - с. 88-98.
- 34.Шишанок О. Ю. /Патофизиологические особенности углеводного, липидного обменов и функции эндотелия у женщин в перименопаузе: автореф. дис. ... к.м.н. М.: - 2011.- с.28.
- 35.Soto González, D. Bellido Guerrero, M. Buño Soto, et al. /Metabolic syndrome, insulin resistance and the inflammation markers C-reactive protein and ferritin. //Eur. J.of Clinical Nutrition.- 2006(60).-№6.p. 802–809.
- 36.G. Vogiatzi, D. Tousoulis, C. Stefanadis. /The role of oxidative stress in atherosclerosis. //Hellenic J Cardiol.- 2009 (50).-p.402-409.
- 37.M. B. Clearfield. /C-reactive protein: a new risk assessment tool for cardiovascular disease. //J. of the American Osteopathic Association.- 2005(105).-№9.-p. 409–416.
- 38.Rustembekova S.A., Zaichick V. Age- and sex-related differences in Al, Cd, Co, Cu, Fe, Mg, Mn, Mo, P, Pb, S and Zn levels in heard hair of health humans // —Mengen- und Superenelemente. First Volumel. – 22th Workshop. – Friedrich-SchillerUniversität, Vena. – 2004. – P.230–236.
- 39.Tune JD, Considine RV. /Effects of leptin on cardiovascular physiology. //Journal of the American Society of Hypertension JASH -2007(4).-p.231-241.
- 40.World Health Organization 2008-2013 Action plan for the global strategy for the prevention and control of noncommunicable diseases. – Geneva:WHO, 2008.
- 41.Лукина Е.В. /Влияние гормонов щитовидной железы на клинико-лабораторные показатели метаболического синдрома // Тем. выпуск «Профилактическая и клиническая медицина» - 2010. - №4.-с. 223-224.

42. Сметник В.П. /Менопаузальный метаболический синдром //ж. Лечащий Врач.- 2006.-№10.-с.25-28.
43. Alberti K. G. et al. /Harmonizing the metabolic syndrome // Circulation. -2009. vol.120.- N16.- p.1640–1645.
44. K. F. Petersen and G. I. Shulman. /Etiology of insulin resistance.// The Amer. J. of Medicine- 2006(119).-№5.-p.10–16.
45. M. Jacobs, M. M. J. Van Greevenbroek, C. J. H. Van Der Kallen et al. /Low-grade inflammation can partly explain the association between the metabolic syndrome and either coronary artery disease or severity of peripheral arterial disease: the CODAM study. //Eur. J. of Clinical Investigation.-2009(39).-№6.- p. 437–444.
46. Wolffenbuttel B.H.R., Wouters H.J.C.M., Slagter S.N. e.a. /Thyroid function and metabolic syndrome in the population-based LifeLines cohort study.// BMC Endocr. Disord.- 2017.- (1):65-69.
47. Демидова Т.Ю., Аметов А.С., Титова О.И. /Современные возможности коррекции инсулинорезистентности у пациентов с метаболическим синдромом. Терапевтический Архив. 2006;10:с.36-40.
48. Демидова Т.Ю. /Динамика гормональных нарушений функционального характера на фоне выраженной регрессии висцеральной жировой ткани при лечении пациентов с ожирением / Т.Ю. Демидова, Л.Е. Круглова // ж. РМЖ.- 2009.-№10.-с.39-43.
49. Красникова Н.В., Шеметова Г.Н. / Соматическая патология у женщин в различные декады климактерического периода //БМИК.2013.№3.с.537-539.
50. Купрашвили М.И / Нарушения эндокринной функции репродуктивной системы у женщин с ожирением и их негормональная коррекция //автореф. дис....к.м.н.М.: 2007.-24с.
51. Reinehr T. /Obesity and thyroid function. Mol Cell Endocrinol 2010; 316:165–171.
52. Sung K.C., Reaven G. /Fasting plasma triglyceride concentration: A possible approach to identify increased risk of statin-induced type 2 diabetes. //Diab Vasc Dis Res. 2015;12(5):373-6. doi:10.1177/1479164115584275.
53. Tabur S., Torun A. N. et al. /Non diabetic metabolic syndrome and obesity do not affect serum paraoxonase and arylesterase activities but do affect oxidative stress and inflammation // Eur. J. Endocrinol.- 2010. -Vol.16.-N3. - p. 535–541.
54. Подзолкова Н. М., Кузнецова И. В., Глазкова О. Л. /Ожирение и репродуктивная функция женщины: учеб. пособие. М., 2006. 28 с.
55. Раисова А. Т. /Метаболический синдром в постменопаузе // ж.Вестник КРСУ. -2012. т.12.-№ 2.- с.149–151.
56. Сергеев А.И., Голиков А.П., Пель В.И., Белянская Е.В. /Инсулинорезистентность и метаболический синдром. СПб.: ВМедА, 2005.-32 с.

57. Скудаева Е. С., Пашенцева А. В., Вербовой А. Ф. /Уровни резистина, адипонектина и инсулинрезистентности у пациентов с разной степенью нарушений углеводного обмена // ж. Ожирение и метаболизм.-2011. -№ 3. - с.57–60.
58. Сундукова Е. Л., Миняйлова Н. Н., Ровда Ю. И. /Влияние лептина на клиничко-метаболические процессы организма, развитие ожирения и синдрома инсулинорезистентности // ж. Мать и Дитя в Кузбассе.- 2008. - т. 32.- № 1. -с. 17–22.
59. Худякова Н. В., Шишкин А. Н., Смирнов В. В., Темная Н. В. /Дислипидемия и инсулинорезистентность при метаболических нарушениях у женщин в ранней постменопаузе // труды VII-й Всерос. науч.-практ. конф.-2012. т. 7.- ч. I.-с. 473–474.
60. Худякова Н. В., Шишкин А. Н., Смирнов В. В. /Инсулинорезистентность как компонент метаболического синдрома в перименопаузе // Мультидисциплинарный взгляд на метаболический синдром: сб. тезисов науч.-практ. конф. СПб.: ФГБУ «Президентская библиотека имени Б. Н. Ельцина».-2012. -с. 94–95.
61. Худякова Н. В., Шишкин А. Н., Смирнов В. В., Темная Н. В. /Дислипидемия при метаболическом синдроме в сочетании с нарушениями углеводного обмена у женщин в перименопаузе // Труды VII-й Всерос. науч.-практ. конф.-2012.-т. 7.- ч. I. с. 472–473.
62. Чубенко Е. А., Беляева О. Д., Баранова О. А., Беркович О. А. /Значение лептина в формировании метаболического синдрома (обзор) // Проблемы женского здоровья.- 2010.-т. 5, № 1. с. 45–60.
63. M. Briones, A. N. D. Cat, G. E. /Callera et al. Adipocytes produce aldosterone through calcineurin-dependent signaling pathways: implications in diabetes mellitus-associated obesity and vascular dysfunction. //Hypertension-2012 (59) №5.-p.1069–1078.
64. Bastemir M., Akin F., Alkis E. et al. /Obesity is associated with increased serum TSH level, independent of thyroid function Swiss. //Med. Wkly. 2007; v. 137. p. 29–30.
65. Crunkhorn S., Patti M.E./Links between thyroid hormone action, oxidative metabolism, and diabetes risk? //J. Thyroid.-2008.-18(2).-p.227-37.
66. D. C. W. Lau, B. Dhillon, H. Yan, P. E. Szmitko, and S. Verma /Adipokines: molecular links between obesity and atherosclerosis. //The Amer. J. of Physiology.- 2005(288).-№5.-p. 2031–2041.
67. Han S. H., Sakuma I., Shin E. K. et al. /Antiatherosclerotic and anti-insulin resistance effects of adiponectin: basic and clinical studies // Prog Cardiovasc Dis. 2009. vol. 52, №2. p. 126–140.
68. Lamers D., Famulla S. et al. /Dipeptidyl peptidase 4 is a novel adipokine potentially linking obesity to the metabolic syndrome // Diabetes.- 2011.- Vol. 60.- N7. p.1917–1925.

- 69.Сметник В.П., Ильина Л.М /Артериальная гипертензия в пери-и постменопаузе: половые особенности и роль дефицита эстрогенов (обзор литературы) //Consilium Medicum.-2008.-vol.9.-№.6.-p.85-93.
- 70.Фадеев В.В. / По материалам клинических рекомендаций Европейской тиреоидной ассоциации по использованию комбинированной терапии L-тироксина в лечении гипотиреоза. // Клиническая и экспериментальная тиреодология.- 2012.8(2).-с.14-17.
- 71.Boeving A, Paz-Filho G, Radominski RB, et al. /Low-normal or high-normal thyrotropin target levels during treatment of hypothyroidism: a prospective, comparative study. Thyroid 2011.- 21.-p.355–360.
- 72.De Pergola G, Ciampolillo A, Paolotti S, Trerotoli P, Giorgino R. /Free triiodothyronine and thyroid stimulating hormone are directly associated with waist circumference, independently of insulin resistance, metabolic parameters and blood pressure in overweight and obese women.// Clin Endocrinol (Oxf). - 2007.-67.-p.265–266.
- 73.Строев Ю. И., Цой М. В., Чурилов Л. П., Шишкин А. Н. /Классические и современные представления о метаболическом синдроме. Ч. 2: Патогенез // ж.Вестн. С.-Петербур. унив. сер.11.-2007. вып. 4. с. 3–14.
- 74.Kim M.K., Reaven G.M., Chen Y.I., et al. /Hyperinsulinemia in individuals with obesity: Role of insulin clearance. //Obesity (Silver Spring). 2015;23(12):2430-4. doi:10.1002/oby.21256.
- 75.Мищенко Т. В., Звенигородская Л. А., Варванина Г. Г. и соавт. /Роль гормонов и типов пищевого поведения в развитии метаболического синдрома // ж. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. - 2010.-№ 7.-с.12–19.
- 76.Ройтберг Г.Е., Кондратова Н.В., Ушакова Т.И /Сравнительный анализ диагностических критериев метаболического синдрома и отдельных его компонентов. // сб. Профилактика заболеваний и укрепление здоровья. – 2006.- №3.-с.43-48.
- 77.Юбицкая Н. С., Веремчук Л. В., Антонюк М. В. /К вопросу о роли фактора некроза опухоли в формировании метаболического синдрома // Материалы 10-го юбилейного научно-образовательного форума «Кардиология». 2008. с. 120–121
- 78.Iacobellis G, Ribaldo MC, Zappaterreno A, Iannucci CV, Leonetti F /Relationship of thyroid function with body mass index, leptin, insulin sensitivity and adiponectin in euthyroid obese women. //Clin Endocrinol (Oxf). 2005.- (62).-p.487–491.
- 79.Halberg, I. Wernstedt-Asterholm, and P. E. Scherer. /The adipocyte as an endocrine cell. //J. Endocrinology and Metabolism Clinics of North America- 2008.- (37).-№3.-p. 753–768.
- 80.H.-S. Lee, M. Lee, and H. Joung. /Adiponectin represents an independent risk factor for hypertension in middle aged Korean women. //Asia Pacific Journal of Clinical Nutrition.- 2007(16).-№1.-p.10–15.

- 81.R. Deepa, K. Velmurugan, K. Arvind et al. /Serum levels of interleukin 6, C-reactive protein, vascular cell adhesion molecule 1, and monocyte chemotactic protein 1 in relation to insulin resistance and glucose intolerance-the Chennai Urban Rural Epidemiology Study (CURES). *Metabolism*.- 2006(55).-№9.-p.1232–1238.
- 82.Yadav A., Kataria M.A., Saini V., Yadav A. / Role of leptin and adiponectin in insulin resistance. // *Clin Chim Acta*. 2013 Feb 18;417:80-4. doi:2010.1016/j.cca.2012.12.007. Epub 2012 Dec. 22.
- 83.Шишкин А.Н., Худякова Н.В., Смирнов В.В и др. /Метаболический синдром у женщин в перименопаузе /Вестник СПбГУ.Сер.11.2013.Вып.3. с.39-53.
- 84.Mahbuba S., Mohsin F., Rahat F., /Descriptive epidemiology of metabolic syndrome among obese adolescent population. // *Diabetes Metab Syndr*. 2018 May;12(3):369-374. doi:10.1016/j.dsx. 2017.12.026.
- 85.Domiano G., Adele L., Francesco F. e.a. /Seasonal Variations in TSH Serum Levels in Athyreotic Patients Under L-Thyroxine Replacement Monotherapy // *J.Clin.Endocrinol*.-2017.-87(2).-p.207-215.
- 86.Langlais P., Finlayson Z. Yi, J., et al. /Global IRS-1 phosphorylation analysis in insulin resistance. // *Diabetologia*.2011 Nov; 54(11): 2878-89. doi:10.1007/s00125-011-2271-9.
- 87.S. Tsimikas, J. Willeit, M. Knoflach et al. /Lipoprotein-associated phospholipase A2 activity, ferritin levels, metabolic syndrome, and 10-year cardiovascular and non-cardiovascular mortality: results from the Bruneck study.// *European Heart Journal*-2009(30).-№1.-p. 107–115.
- 88.L. Hutley and J. B. Prins. /Fat as an endocrine organ: relationship to the metabolic syndrome. // *The Amer. J. of the Medical Sciences*.- 2005(330).-№6.-p.280–289.
- 89.Котенко К.В., Сломинский Б.Ю. /Динамика липидного и метаболического дисбаланса на фоне комплексных программ реабилитации при метаболическом синдроме // Саратовский научно-медицинский журнал. 2013.-т.9.-№4.-с. 912-917.
- 90.Zosin I. /The importance of screening of thyroid dysfunctions // *Международний ендокринологічний журнал*.-2009.-№1 (19).-p.33-46.
- 91.Michalaki M.A.,Vagenakis A.G., Leonardou A.S. /Thyroid function in humans with morbid obesity // *Thyroid*.2006.-v.16.-№1.-p.73-78.
- 92.Biondi B., Cooper D.S. /The clinical significance of subclinical thyroid dysfunction. // *J.Endocrinol Rev*.-2008.-29(1).-p.76-131.
- 93.Garber J.R., Cobin R.H., Gharib H.,Hennessey J.V., Klein I., Mechanick J.I.,Pessah Pollack R., Singer P.A., Woeber K.A. /Clinical Practice Guidelines for Hypothyroidism in Adults//Cosponsored by the American Association of Clinical Endocrinologists and the American Thyroid Association *Endocr. Pract.* 2012; 11: 1–207.

94. Ross A, Bakker S.J, Links TP, et al. /Thyroid function is associated with components of the metabolic syndrome in euthyroid subjects.// J.Clin Endocrinol Metab. -2007 Feb; 92(2):p.491-496.
95. Чубриева С.Ю., Беяков Н.А., Глухов Н.В., Чубкин И.В. /Метаболический синдром у девушек-подростков // Журнал акушерства и женских болезней. — 2007. Т. LVI, Вып. 3. - с.3-13.