

**ГБОУ ВПО «Рязанский Государственный медицинский университет
имени академика И.П. Павлова»**

Министерства здравоохранения Российской Федерации
(Ректор – доктор медицинских наук, профессор Калинин Р.Е.)

Научная платформа – ЭНДОКРИНОЛОГИЯ

Название проекта: «КЛИНИКО-МЕТАБОЛИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ, ДИСФУНКЦИЯ ЭНДОТЕЛИЯ, ПОЛИМОРФИЗМ ГЕНОВ ПРИ ПОЛИЭНДОКРИНОПАТИИ: САХАРНЫЙ ДИАБЕТ И ЗАБОЛЕВАНИЯ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ. ОПТИМИЗАЦИЯ ЛЕЧЕНИЯ И ПРОФИЛАКТИКИ»

Соответствие тематики Проекта научной платформе: основное направление – влияние молекулярно-генетических факторов на риск развития и прогноз диабетической нефропатии и сердечно-сосудистой патологии у больных сахарным диабетом в сочетании с синдромом тиреотоксикоза и гипотиреоза.

к.м.н. Берстнева С.В. – руководитель проекта (число публикаций 82)

к.м.н., доцент Твердова Л.В. (число публикаций 67)

к.м.н., доцент Никифоров А.А. – зав. ЦНИЛ РязГМУ (число публикаций 144)

заочный аспирант Баранов В.В. (число публикаций 2)

очный аспирант Маркова А.С. (число публикаций 1)

Актуальность исследования:

Сахарный диабет (СД) – одна из важных проблем современности в связи с высокой распространенностью, неуклонным ростом заболеваемости и частоты микро- и макрососудистых осложнений. Согласно данным международной диабетической ассоциации (International Diabetes Federation) в мире зарегистрировано 371 млн больных СД, а к 2025г. их количество может увеличиться до 552 млн. По данным Государственного регистра ФГБУ ЭНЦ СД в Российской Федерации отмечен более чем у 3,7 млн человек.

Распространенность заболеваний щитовидной железы также имеет выраженную тенденцию к росту. Этому способствует влияние неблагоприятных факторов окружающей среды, рост аутоиммунных заболеваний, йододефицит. В связи с этим возрастает актуальность изучения сочетанной патологии – сахарный диабет и заболевания щитовидной железы.

Частота тиреоидной дисфункции у больных СД составляет по данным разных авторов от 5,0% до 31,4%. При болезни Грейвса и других формах тиреотоксикоза развивается тиреотоксическое сердце, систолическая артериальная гипертензия, что особенно опасно для больных СД в пожилом возрасте с ИБС. В настоящее время показано, что тиреотоксикоз сопровождается

усиленной деградацией инсулина, повышением ТЗ-индуцированного апоптоза β -клеток, увеличением базальной продукции глюкозы печенью и снижением чувствительности к инсулину.

Частота гипотиреоза у больных СД 1 типа согласно литературным данным - до 31,4%, это может быть обусловлено наличием аутоиммунного полигландулярного синдрома 2 типа. Сочетание СД 2 типа и первичного гипотиреоза составляет от 5,0 до 6,9%. Гипофункция щитовидной железы при наличии СД усугубляет нарушения углеводного обмена. При гипотиреозе замедляется всасывание углеводов в кишечнике, подавляется глюконеогенез в печени, снижается продукция глюкозы печенью, а также имеет место снижение утилизации глюкозы в мышечной и жировой ткани, обусловленное инсулинорезистентностью. Сочетанное течение СД 2 типа и первичного гипотиреоза существенно нарушает липидный обмена, усугубляет атерогенную дислипидемию.

У пациентов с СД 2 типа и гипотиреозом повышен риск развития как микрососудистых осложнений (диабетическая нефропатия), так и макроангиопатий – ИБС, артериальная гипертензия.

Артериальная гипертензия (АГ) является одним из самых значимых факторов риска развития и прогрессирования диабетических микро- и макроангиопатий. У больных СД частота АГ в 2 раза превышает общепопуляционные значения, составляя 10-30% у больных СД 1 типа и 60-80% при СД 2 типа. В настоящее время установлено, что частота встречаемости АГ у больных первичным гипотиреозом составляет от 23 до 67%. Развитию АГ при гипотиреозе способствует задержка натрия и воды вследствие избытка гликозаминогликанов и вазопрессина в тканях, увеличение периферического сопротивления сосудов, дислипидемия.

АГ является многофакторным, полигенным заболеванием. Количественный вклад генетических факторов в развитие АГ составляет до 50%, поэтому в современных условиях возрастает необходимость изучения ассоциации полиморфных маркеров различных генов-кандидатов с развитием и течением АГ.

В последние годы в развитии патологии сердечно-сосудистой системы, артериальной гипертензии, диабетических микро- и макроангиопатий важное место отводится дисфункции эндотелия (ДЭ). В настоящее время получены данные о наличии эндотелиальной дисфункции и при гипотиреозе: отмечено снижение эндотелий-зависимой вазодилатации (ЭЗВД) плечевой артерии, выявлены статистически значимо более высокие концентрации уровня эндотелина-1, PAI-1 и других биохимических маркеров ДЭ у пациентов с манифестным и субклиническим гипотиреозом.

СД 2 типа развивается у лиц с абдоминальным ожирением, что способствует развитию дислипидемии, инсулинорезистентности, артериальной гипертензии, в связи с чем возрастает информативность методов визуализации висцеральной жировой ткани (ВЖТ).

В настоящее время одним из широко используемых гиполипидемических препаратов является микронизированный фенофибрат. Показана способность фенофибрата снижать уровень триглицеридов (ТГ) на 56%, общего холестерина (ОХС) – на 25%, ХС ЛПНП – на 32% при повышении уровня ХС ЛПВП на 34%. В настоящее время наибольший интерес вызывают плеiotропные эффекты фибратов - противовоспалительный, антипролиферативный и другие, обусловленные активацией ядерных рецепторов PPAR- α (рецепторы, активируемые пролифератором пероксисом- α). Исследования FIELD, ACCORD, ACCORD-EYE продемонстрировали высокую эффективность фенофибрата в отношении предотвращения и снижения числа микро- и макрососудистых осложнений СД. Представляет интерес изучение использования микронизированного фенофибрата в комплексной терапии полиэндокринной патологии.

Таким образом, сочетание СД с заболеваниями щитовидной железы оказывает дополнительное влияние на углеводный, липидный обмен, инсулинорезистентность, активность про- и антиоксидантных систем, эндотелиальную дисфункцию, формирование микро- и макрососудистых осложнений, ухудшает качество жизни больных СД, что требует дальнейшего изучения.

Задачи исследования:

- Исследовать параметры углеводного обмена, вариабельность гликемии, липидный спектр, инсулинорезистентность, определить значимость различного влияния гормонального тиреоидного статуса (тиреотоксикоз и гипотиреоз) на метаболические нарушения у больных сахарным диабетом с патологией щитовидной железы.
- Провести оценку эндотелиальной дисфункции: биохимических маркеров - эндотелина-1 (Э-1) и ингибитора тканевого активатора плазминогена-1 (РАI-1) и функциональных маркеров повреждения эндотелия – эндотелий-зависимой вазодилатации плечевой артерии (ЭЗВД) - проба с реактивной гиперемией;
- Изучить особенности артериальной гипертензии у пациентов с сахарным диабетом и дисфункцией щитовидной железы (гипотиреоз и тиреотоксикоз)
- Определить ассоциацию полиморфных маркеров генов эндотелина-1 (*EDN1*), ангиотензин-превращающего фермента (*ACE*) и ангиотензиногена (*AGT*) с развитием и течением артериальной гипертензии и диабетической нефропатии.
- Изучить эффективность и безопасность различного вида сахароснижающей терапии при полиэндокринопатии – СД и заболевания щитовидной железы в соответствии с консенсусом РАЭ.
- Оценить эффективность использования микронизированного фенофибрата в комплексной терапии пациентов с СД 2 типа и гипотиреозом.
- Оценить эффективность L-тироксина, не содержащего лактозу, в комплексной терапии сочетанной патологии – сахарный диабет и гипотиреоз.

Методы исследования:

- исследование углеводного обмена – (HbA1c, глюкоза крови натощак, постпрандиальная гликемия); вариабельность гликемии – 8-точечный контроль с использованием программно-аппаратного комплекса «Глюкопринт»;
- исследование липидного обмена (ОХС, ХС ЛПНП, ХС ЛПВП, ТГ, с вычислением индекса атерогенности);
- микроальбуминурия (МАУ);
- определение уровня инсулина (ИРИ) с расчетом индекса НОМА-IR; С-пептида;
- исследование гормонального спектра: ТТГ, св. Т4, св. Т3; АТ-ТПО; АТ-рТТГ;
- определение эндотелина-1 и РАІ-1;
- определение ЭЗВД (проба с реактивной гиперемией);
- исследование полиморфизма генов эндотелина-1 (*EDN1*), ангиотензин-превращающего фермента (*ACE*) и ангиотензиногена (*AGT*);
- суточное мониторирование артериального давления (СМАД);
- оценка подкожно-жировой ткани (ПЖТ) и висцеральной жировой ткани (ВЖТ) с помощью УЗИ.

Конкурентные преимущества Проекта:

- Комплексное изучение влияния тиреоидной дисфункции (гипер- и гипотиреоза) при сочетании с сахарным диабетом 1 и 2 типа на клинико-метаболические показатели (углеводный, липидный обмен), развитие микро- и макрососудистых осложнений, полиморфизм генов: *Lys198Asn* гена *EDN1*, *I/D* гена *ACE*, *M235T* гена *AGT*, ассоциированных с диабетической нефропатией и АГ.

Инновационность:

- Оценка критериев эффективности и безопасности комплексной терапии, целевого гликемического контроля при полиэндокринопатии: СД, синдром тиреотоксикоза, синдром гипотиреоза и оптимизация лечения.

Финансовая модель:

Генетические исследования – 20 000 руб.

С-пептид, ИРИ – 18 000 руб.

Тиреоидный гормональный спектр – 23 800 руб.

Параметры ДЭ (Э-1, РАІ-1) – 54 500 руб.

МАУ – 8 700 руб.

Итого-125 000 руб.

Повторное исследование через 3 мес. Итого – 250 000 руб.

Публикации по теме Проекта:

1. Дубинина И.И., Берстнева С.В., Твердова Л.В., Кузин М.Н., Горбунова Т.О. «Клинико-метаболические особенности сахарного диабета 2 типа в сочетании с гипотиреозом». Матер. VI Всеросс. диабетологического конгресса. Москва, 2013 - с. 87.

2. Берстнева С.В., Дубинина И.И., Урясьев О.М., Никифоров А.А., Горелова О.Д., Черноусова Л.Н. «Влияние микронизированного фенофибрата на динамику параметров липидного спектра и эндотелина-1 у больных сахарным диабетом в сочетании с гипотиреозом». Сб. тезисов Всеросс. научной конференции, посвященной 90-летию со дня рождения проф. А.А. Никулина «Экспериментальная и клиническая фармакология: научные чтения». Рязань, 2013. – С.164-167.
3. Дубинина И.И., Берстнева С.В., Твердова Л.В., Кузин М.Н., Баранов В.В. «Опыт применения программно-аппаратного комплекса «Глюкопринт» у больных сахарным диабетом 2 типа». Сб. тезисов Всеросс. научной конференции, посвященной 90-летию со дня рождения профессора А.А. Никулина «Экспериментальная и клиническая фармакология: научные чтения». Рязань, 2013. – С.174-177.
4. Берстнева С.В., Никифорова Л.В., Кузин М.Н., Дубинина И.И. «Особенности артериальной гипертензии, эндотелин-1 и полиморфизм *Lys198Asn* гена *EDN1* у больных сахарным диабетом в сочетании с гипотиреозом». Матер. II Всеросс. Конгресса «Инновационные технологии в эндокринологии» с участием стран СНГ. Москва, 2014 – С.420.
5. Дубинина И.И., Берстнева С.В., Баранов В.В., Полянская И.С. «Особенности артериальной гипертензии у больных сахарным диабетом в сочетании с гипотиреозом». Матер. ежегодной научной конференции, посвященной 70-летию основания Рязанского государственного медицинского университета им. акад. И.П. Павлова – Рязань, 2013. – С.15-17.