

На правах рукописи

ПЕЙКРИШВИЛИ

Наталия Эдуардовна

**ПОЛИМОРФНЫЕ ВАРИАНТЫ ГЕНОВ ИНТЕРЛЕЙКИНА-6,
ИНТЕРЛЕЙКИНА-13 и микроРНК-125А
У БОЛЬНЫХ ДИФфуЗНЫМ ТОКСИЧЕСКИМ ЗОБОМ**

3.1.19 – Эндокринология

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Санкт-Петербург – 2022

Работа выполнена в федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Научный руководитель:

Шляхто Евгений Владимирович – доктор медицинских наук, профессор, академик РАН

Официальные оппоненты:

Петунина Нина Александровна – доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент РАН, Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации, Институт клинической медицины имени Н.В. Склифосовского, кафедра эндокринологии, заведующая;

Стронгин Леонид Григорьевич – доктор медицинских наук, профессор, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Приволжский исследовательский медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра эндокринологии и внутренних болезней, профессор.

Ведущая организация:

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Защита состоится «27» апреля 2022 года в 14.00 часов на заседании диссертационного совета 21.1.028.01 (Д 208.054.03) на базе федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (197341, г. Санкт-Петербург, ул. Аккуратова, д.2).

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке и на официальном сайте федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (197341, г. Санкт-Петербург, ул. Аккуратова, д. 2, www.almazovcentre.ru).

Автореферат разослан «___» _____ 2022 г.

Ученый секретарь
диссертационного совета 21.1.028.01 (Д 208.054.03),
кандидат медицинских наук, доцент



Леонова Ирина Александровна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования

Диффузный токсический зоб (ДТЗ) – аутоиммунное заболевание, возникающее вследствие врожденного дефекта в иммунной системе, в результате чего происходит образование антител к рецепторам тиреотропного гормона (АТ-рТТГ), что стимулирует продукцию гормонов щитовидной железы (ЩЖ). ДТЗ является основной причиной синдрома тиреотоксикоза (ТТ) в мире. Распространенность ДТЗ по данным эпидемиологических исследований составляет 2-4% среди населения, и заболеваемость ДТЗ среди женщин значимо выше (De Leo S., Lee S.Y., Braverman L.E., 2016; Taylor P.N., 2018).

В настоящее время выбор оптимального метода лечения ДТЗ остается нерешенной проблемой. В России и во многих странах Европы в качестве первой линии терапии отдают предпочтение медикаментозному лечению, которое заключается в назначении на длительный срок антитиреоидных препаратов. Основным недостатком данного метода лечения является высокий процент рецидива ТТ в первый год после прекращения лечения – до 50-70% случаев по данным разных авторов (Burch H.B., Cooper D.S., 2018; Thewjitcharoen Y., Karndumri K., 2021). Наиболее важной проблемой лечения ДТЗ является отсутствие достоверных критериев прогноза эффективности консервативной терапии. Значимость таких факторов, как молодой возраст пациента, мужской пол, большой объем ЩЖ, уровень АТ-рТТГ, степень тяжести ТТ невелика (Tun N.N. et al., 2016). В случае неэффективности консервативной терапии, обсуждается вопрос о хирургическом методе лечения. Объем оперативного вмешательства при ДТЗ также остается предметом дискуссии. Согласно клиническим рекомендациям по диагностике и лечению синдрома тиреотоксикоза с диффузным зобом от 2021 года необходимо выполнять экстирпацию ЩЖ (Трошина Е.А., Свириденко Н.Ю. и др., 2021). Столь радикальный метод вмешательства сопряжен с необходимостью назначения пожизненной заместительной гормональной терапии. Существует другой подход в выборе объема операции – выполнение субтотальной резекции ЩЖ. Однако основным недостатком данного метода является высокий риск рецидива ТТ в отдаленные сроки (до 30% случаев) (Feroci F. et al., 2014). Общеизвестно, что в основе патогенеза ДТЗ лежат аутоиммунные изменения в сочетании с генетической предрасположенностью и влиянием факторов внешней среды (Lee H.J., Li C.W., 2015; Shukla S.K. et al., 2018). Провоспалительные цитокины играют ключевую роль в индукции аутоиммунного процесса в ЩЖ. Полиморфизм генов различных интерлейкинов (ИЛ) и изменение цитокинового профиля влияют не только на предрасположенность к ДТЗ, но и на особенности его клинического течения, в связи с чем является актуальным изучение роли

этих факторов в прогнозе консервативного и хирургического методов лечения ДТЗ (Lv L.F. et al., 2017; Antonelli A. et al., 2020).

Интерлейкин-6 (ИЛ-6) является провоспалительным цитокином, продуцируемым Т-хелперами 2 типа и многими другими типами клеток, и обладает плеiotропным механизмом действия. Основным биологический эффект ИЛ-6 заключается в воздействии на все субпопуляции Т-клеток, представляя собой важный фактор регуляции роста и дифференцировки Т- и В-лимфоцитов. ИЛ-6 стимулирует синтез АТ-рТТГ, которые являются ключевым звеном патогенеза ДТЗ (Murakami M., Kamimura D., 2019). Результаты исследований, посвященных изучению роли однонуклеотидного полиморфизма (ОНП) в промоторной области гена ИЛ-6 (*IL6*) в патогенезе ДТЗ, носят противоречивый характер. Установлено, что среди японской популяции больных ОНП С-572G (rs1800796) гена *IL6* связан с риском развития ДТЗ и влияет на характер течения заболевания (Inoue N. et al., 2011). Подобные результаты были получены и в тунисской популяции больных ДТЗ (Mestiri S. et al., 2020). Однако среди европейской и китайской популяции данной взаимосвязи выявлено не было (Dugaes C et al., 2014; Chen R.H. et al., 2005). Среди российской популяции больных ДТЗ подобные исследования не проводились.

Не менее важным фактором в патогенезе ДТЗ является интерлейкин-13 (ИЛ-13). Как известно, данный цитокин продуцируется CD4⁺ Т-клетками и регулирует функцию макрофагов, моноцитов и В-лимфоцитов, способствуя «переключению» последних на синтез иммуноглобулина Е (IgE) (Junttila I.S., 2018). К настоящему моменту имеющиеся данные о роли ИЛ-13 при ДТЗ носят спорный характер. В нескольких работах было установлено, что у пациентов с инфильтративной офтальмопатией (ИО) уровни IgE повышены, в связи с чем обсуждается роль ИЛ-13 в развитии ИО и степени ее активности (Chen M.-L. et al., 2014; Maurer M. et al., 2018). Помимо этого, полагают, что ОНП гена ИЛ-13 (*IL13*) (в частности, полиморфизм rs1800925) также ассоциирован с предрасположенностью к ДТЗ в азиатской (Hiromatsu Y. et al., 2005; Inoue N. et al., 2011) и тунисской (Mestiri S. et al., 2020), но не в европейской популяции больных ДТЗ (Bednarczuk T. et al., 2003).

В современной литературе обсуждается роль микроРНК в развитии и течении ДТЗ. Как известно, микроРНК (MIRNA, miR) – это малые некодирующие молекулы длиной 18-25 нуклеотидов. МикроРНК контролируют экспрессию гена путем связывания с комплементарными последовательностями 3'-нетранслируемой области таргетной матричной РНК (мРНК) и являются негативными регуляторами активности гена на посттранскрипционном уровне либо путем подавления трансляции, либо за счет деградации таргетной мРНК (Martínez-Hernández R. et al., 2018). Одной из изучаемых микроРНК, связанной с развитием и прогнозом ДТЗ, является MIRNA-125A (Otsu H., 2017).

В нескольких работах был проведен анализ не только изменения экспрессии данной микроРНК у пациентов с ДТЗ, но и оценка взаимосвязи аллельных вариантов гена микроРНК-125А (*MIR125A*) с особенностями клинического течения заболевания. Отмечено, что микроРНК-125А регулирует синтез и секрецию ИЛ-6, RANTES, TGF- β и, таким образом, опосредованно влияет на дифференцировку Т-хелперов 17 типа (Li H., Ding G., 2016; Chen D. et al., 2019). Роль ОНП rs12976445 гена *MIR125A* в клиническом течении заболевания была проанализирована только среди китайской и японской популяции пациентов с ДТЗ (Inoue Y. et al., 2014; Cai T. et al., 2017). В настоящее время вклад полиморфных вариантов различных микроРНК среди российской популяции больных ДТЗ не изучен.

В связи с вышеизложенным не вызывает сомнения необходимость дальнейшего поиска прогностических маркеров неблагоприятного течения заболевания с целью расширения представления о патогенезе заболевания и создания персонализированного подхода в лечении каждого пациента с ДТЗ.

Степень разработанности темы исследования

В литературе имеются данные о различной роли полиморфных вариантов генов интерлейкина-6, интерлейкина-13 и микроРНК-125А у больных диффузным токсическим зобом. В ряде исследований было показано, что клиническое течение диффузного токсического зоба различается у носителей определенных генотипов гена интерлейкина-6 (полиморфизм С-572G, rs1800796), гена интерлейкина-13 (полиморфизм С-1112Т, rs1800925) и гена микроРНК-125А (полиморфизм С/Т, rs12976445) среди европейской и азиатской популяции больных (Inoue N. et al., 2011, Inoue Y., 2014; Cai T. et al., 2017; Mestiri S. et al., 2020). До настоящего времени не установлена роль полиморфных вариантов генов интерлейкина-6, интерлейкина-13 и микроРНК-125А у российской популяции больных диффузным токсическим зобом. Таким образом, представляется актуальным дальнейшее изучение вклада генетических и эпигенетических факторов в особенности клинического течения диффузного токсического зоба.

Цель исследования

Определить особенности клинического течения диффузного токсического зоба у больных с различными генотипами однонуклеотидных полиморфизмов rs1800796 гена интерлейкина-6, rs1800925 гена интерлейкина-13 и rs12976445 гена микроРНК-125А и выявить предикторы неблагоприятного течения заболевания.

Задачи исследования

1. Изучить особенности клинического течения диффузного токсического зоба у жителей Санкт-Петербурга.

2. Оценить уровни интерлейкина-6 и интерлейкина-13 у больных диффузным токсическим зобом, имеющих различные полиморфные варианты генов интерлейкина-6 (rs1800796), интерлейкина-13 (rs1800925), микроРНК-125А (rs12976445).

3. Оценить распределение генотипов и встречаемость аллелей однонуклеотидного полиморфизма rs1800796 гена интерлейкина-6, rs1800925 гена интерлейкина-13 и rs12976445 гена микроРНК-125А у больных диффузным токсическим зобом и у лиц без диффузного токсического зоба.

4. Изучить и сопоставить особенности клинического течения диффузного токсического зоба у больных с различными генотипами однонуклеотидного полиморфизма rs1800796 гена интерлейкина-6, rs1800925 гена интерлейкина-13 и rs12976445 гена микроРНК-125А.

5. Сравнить функциональное состояние и морфометрические показатели щитовидной железы у больных диффузным токсическим зобом, имеющих различные полиморфные варианты генов интерлейкина-6 (rs1800796), интерлейкина-13 (rs1800925), микроРНК-125А (rs12976445).

6. На основании результатов клинических, лабораторных и молекулярно-генетических исследований выявить маркеры неблагоприятного течения диффузного токсического зоба.

Научная новизна исследования

В результате проведенного исследования впервые определены распределение генотипов и встречаемость аллелей генов интерлейкина-6 (полиморфизм rs1800796), интерлейкина-13 (полиморфизм rs1800925) и микроРНК-125А (полиморфизм rs12976445) у больных диффузным токсическим зобом и среди лиц без диффузного токсического зоба, жителей Санкт-Петербурга.

Впервые установлено, что у больных диффузным токсическим зобом – носителей аллеля -572G (rs1800796 полиморфизм) гена интерлейкина-6 уровни свободных Т₄ и Т₃, интерлейкина-6 на момент выявления заболевания и исходный объем щитовидной железы больше, чем у больных диффузным токсическим зобом с генотипом С-572С данного гена. Показано, что риск рецидива тиреотоксикоза и отсутствия ремиссии заболевания на фоне консервативной терапии у носителей аллеля -572G (rs1800796 полиморфизм) гена интерлейкина-6 в 3,6 раз выше, чем у гомозиготных носителей аллеля -572С данного гена.

Установлено, что у гомозиготных носителей генотипа С-1112С (rs1800925 полиморфизм) гена интерлейкина-13 начало заболевания происходит в более молодом возрасте, ниже уровень интерлейкина-13 на момент выявления заболевания, выше исходные уровни свободных Т₄ и Т₃, риск рецидива тиреотоксикоза и отсутствия ремиссии в 2,3 раза выше, чем у носителей генотипов -1112Т аллеля данного гена. Выявлено, что носительство

генотипа ТТ (rs12976445 полиморфизм) гена микроРНК-125А ассоциируется с более высоким риском рецидива тиреотоксикоза и с отсутствием ремиссии диффузного токсического зоба.

Теоретическая и практическая значимость исследования

Проведенное исследование показало, что у больных диффузным токсическим зобом распределение генотипов и частот аллелей однонуклеотидного полиморфизма rs1800796 гена интерлейкина-6, rs1800925 гена интерлейкина-13, rs12976445 гена микроРНК-125А не отличаются от распределения исследуемых аллелей и генотипов в группе людей без диффузного токсического зоба. На основании результатов исследования впервые установлена ассоциация полиморфных вариантов генов интерлейкина-6, интерлейкина-13 и микроРНК-125А с особенностями клинического течения диффузного токсического зоба у жителей Санкт-Петербурга.

В результате проведенного исследования уточнены пороговые значения ('cut-off value') факторов-предикторов рецидива заболевания: уровень свободного Т₃ на момент выявления заболевания выше 10,5 пмоль/л и более 4,5 пмоль/л через 12-18 месяцев лечения, уровень антител к рецептору тиреотропного гормона на момент начала заболевания более 6,5 МЕ/л и выше 0,6 МЕ/л через 12-18 месяцев консервативной терапии, объем щитовидной железы у женщин – более 24,1 см³, у мужчин – более 30,1 см³. Установлено, что носительство аллеля -572G (rs1800796 полиморфизм) гена интерлейкина-6 и генотипа С-1112С (rs12976445 полиморфизм) гена интерлейкина-13 ассоциируется с повышением риска рецидива ТТ и отсутствием ремиссии заболевания на фоне консервативной терапии в 3,6 и 2,3 раза, соответственно. Выявлено, что у носителей генотипа ТТ (rs12976445 полиморфизм) гена микроРНК-125А риск неблагоприятного течения заболевания выше в 2,6 раз, чем у носителей генотипов СС и СТ гена микроРНК-125А. Полученные данные могут применяться в практической деятельности для выявления лиц с высоким риском рецидива тиреотоксикоза на фоне консервативной терапии.

Методология и методы исследования

Диссертационная работа проведена в дизайне ретроспективного и проспективного исследований. Теоретической основой работы послужил проведенный анализ современных исследований отечественных и зарубежных авторов, работы которых были посвящены изучению роли полиморфных вариантов гена интерлейкина-6, интерлейкина-13 и микроРНК-125А в патогенезе и клиническом течении ДТЗ. Изучаемым объектом в исследовании были больные ДТЗ. С целью получения необходимой научной информации

были применены следующие методы: клинический, лабораторный, молекулярно-генетический, инструментальный. При проведении исследования были использованы современные методы статистической обработки информации.

Основные положения, выносимые на защиту

1. У больных диффузным токсическим зобом – жителей Санкт-Петербурга отмечается низкая эффективность консервативной терапии: ремиссия заболевания наблюдается в 44,5% случаев, стойкая ремиссия заболевания достигается лишь в 13% случаев.

2. Факторами неблагоприятного течения диффузного токсического зоба у жителей Санкт-Петербурга являются: уровень антител к рецепторам тиреотропного гормона более 6,5 МЕ/л на момент начала заболевания и более 0,6 МЕ/л через 12-18 месяцев консервативной терапии, уровень свободного Т₃ на момент выявления заболевания выше 10,5 пмоль/л и более 4,5 пмоль/л через 12-18 месяцев лечения, объем щитовидной железы у женщин более 24,1 см³, у мужчин – более 30,1 см³, наличие инфильтративной офтальмопатии и носительство генотипов G-572G, G-572C (rs1800796) гена интерлейкина-6, генотипа C-1112C (rs1800925) гена интерлейкина-13 и генотипа TT (rs12976445) гена микроРНК-125А.

Степень достоверности и апробация результатов исследования

Степень достоверности исследования обеспечивается объемом фактического материала, использованием современных методов исследования и статистической обработки данных. Опубликовано 6 печатных работ в журналах из перечня рецензируемых научных журналов, рекомендованных ВАК. Результаты исследования доложены и обсуждены на совместном заседании проблемной комиссии «Ангиология и кардиология» и кафедры терапии факультетской с курсом эндокринологии, кардиологии и функциональной диагностики с клиникой; в финале конкурса «Молодые, дерзкие, перспективные» (г. Санкт-Петербург, 2016 г.); на 40-м Конгрессе Европейской Тиреоидной Ассоциации (г. Белград, Сербия, 2017 г.).

Личный вклад автора в проведенное исследование

Автором лично были выполнены все основные этапы данной работы. Самостоятельно проведен анализ зарубежной и отечественной литературы, проведено обследование пациентов. Все этапы молекулярно-генетического исследования выполнены лично автором. Автор принимал участие в формировании базы данных на основании полученных результатов. Статистическая обработка, анализ и обобщение результатов исследования выполнены самостоятельно.

Объем и структура диссертации

Диссертация изложена на 142 страницах машинописного текста, состоит из следующих глав: введения, обзора литературы, описания материалов и методов исследования, двух глав результатов собственного исследования, главы обсуждения, заключения, выводов, практических рекомендаций. Диссертация иллюстрирована 33 таблицами и 14 рисунками. Список литературы включает в себя 205 источников из них 16 отечественных и 189 зарубежных.

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материалы и методы исследования

Исследование выполнено на базе ПСПбГМУ им. И.П. Павлова. В исследование было включено 470 человек – 366 женщин (78%) и 104 мужчины (22%). Среди участников исследования 270 человек – это пациенты с диффузным токсическим зобом (ДТЗ), средний возраст которых составил $57,6 \pm 3,5$ лет. Среди пациентов с ДТЗ было 210 женщин (77,8%) и 60 мужчин (22,2%).

Критериями включения в исследование были: наличие ДТЗ, который был подтвержден наличием манифестного синдрома ТТ, повышенным уровнем АТ-рТТГ, диффузным зобом по данным УЗИ ЩЖ; возраст старше 18 лет, проживание на территории города Санкт-Петербурга не менее 3 лет и наличие подписанного информированного согласия на участие в исследовании. В исследование не включались пациенты с другими причинами синдрома ТТ (многоузловой токсический зоб, токсическая аденома, йод-индуцированный ТТ, медикаментозный ТТ); с острыми воспалительными заболеваниями; при отказе больного от участия в исследовании.

200 человек (155 женщин и 45 мужчин) составили группу сравнения – это лица без отягощенной наследственности по заболеваниям ЩЖ, без структурных изменений ЩЖ, с отсутствием клинических проявлений синдрома ТТ на момент обследования, с нормальным уровнем ТТГ (средний уровень $2,1 \pm 0,4$ мМЕ/л). Средний возраст пациентов группы сравнения – $54 \pm 0,9$ лет. Группы обследования были сопоставимы по полу и возрасту ($p > 0,5$). Схематически дизайн исследования представлен на рисунке 1.

Больным ДТЗ был выполнен тщательный сбор анамнеза, объективный осмотр, оценка тиреоидного статуса и АТ на момент выявления заболевания и через 12-18 месяцев лечения. Лабораторные исследования выполнены в Центральной клинико-диагностической лаборатории ПСПбГМУ им. И.П. Павлова. Уровни ТТГ, свТ₄, свТ₃ определялись в венозной крови иммунохимическим методом на анализаторе Access 2 (США).



Рисунок 1 – Дизайн исследования

Оценка содержания АТ-рТТГ и АТ-ТПО была выполнена методом иммуноферментного анализа (ИФА) (Roche diagnostics, Швейцария; EuroImmun, Anti-TSH-Receptor (TRAb) Fast ELISA (IgG), Германия). Оценка содержания ИЛ-6 и ИЛ-13 выполнена методом ИФА с использованием набора производителя «ООО Цитокин», Россия и набора ELISA kit (Human IL-13 ELISA kit, Thermo Fisher Scientific), соответственно. Также было выполнено УЗИ ЩЖ (оценка объема железы, наличие/отсутствие узловых образований, оценка кровотока) на аппарате «LOGIQ 3 expert» с использованием датчика 8 мГц. У всех больных ДТЗ оценивался возраст на момент обследования и на момент выявления заболевания, семейный анамнез заболеваний ЩЖ, анамнез курения. Диагноз ИО был верифицирован в соответствии с Федеральными клиническими рекомендациями по диагностике и лечению эндокринной офтальмопатии при аутоиммунной патологии ЩЖ от 2014 года. Тяжесть ИО оценивалась на основании классификации NOSPECS (1969, 1977 гг.), активность процесса – на основании классификации CAS (Clinical activity score) (1989 г.). Оценка изменения течения ИО (ее степень тяжести и активность) на фоне консервативного и хирургического лечения не являлось целью настоящего исследования, в связи с этим учитывался только факт наличия ИО.

У 183 пациентов с ДТЗ был проведен анализ характера течения заболевания и оценка лабораторно-инструментального исследований по данным ранее выполненных обследований. 87 больных ДТЗ были включены в исследование на момент выявления

заболевания до начала проведения консервативной терапии. Данная группа больных составила проспективную часть исследования. У этих больных, помимо оценки показателей тиреоидного статуса, уровня АТ-рТТГ, УЗИ ЩЖ, также была проведена оценка содержания ИЛ-6 и ИЛ-13 на момент выявления заболевания. В дальнейшем, пациентам из этой группы была назначена терапия тиреостатиками согласно рекомендациям по лечению синдрома тиреотоксикоза, принятых в России.

Был проведен ретроспективный анализ течения заболевания на фоне медикаментозной терапии у всех больных ДТЗ (ретроспективная и проспективная группы больных). В зависимости от клинического течения ДТЗ пациенты были разделены на следующие группы: 1 группа – пациенты, которые достигли ремиссии заболевания на фоне консервативной терапии (n=35, 13%); 2 группа – пациенты, у которых был рецидив ТТ в первый год после отмены терапии (n=85, 31,5%) и 3 группа – больные, у которых не наблюдалась ремиссия ДТЗ на фоне терапии антитиреоидными препаратами сроком не менее 12 месяцев (n=150, 55,5%). В виду отсутствия общепризнанных критериев ремиссии ДТЗ, в представленном исследовании в качестве ремиссии заболевания считали отсутствие клинических и лабораторных признаков синдрома ТТ на протяжении не менее 2 лет после прекращения терапии антитиреоидными препаратами. Рецидивом ДТЗ считали появление клинических и лабораторных признаков синдрома ТТ в первый год после отмены терапии тиреостатиками. К группе пациентов с отсутствием ремиссии ДТЗ были отнесены те больные, у которых не удалось достичь стойкого эутиреоза, сохранялись повышенными уровни АТ-рТТГ, отмечалось увеличение объема ЩЖ, несмотря на проводимую терапию антитиреоидными препаратами.

Молекулярно-генетическое исследование было выполнено в отделе молекулярно-генетических и нанобиологических технологий научно-исследовательского центра ПСПбГМУ им. И.П. Павлова. Молекулярно-генетическое исследование (определение аллельных вариантов генов *IL6*, *IL13*, *MIR-125A*) было выполнено всем участникам исследования.

Статистическая обработка результатов исследования

Статистическая обработка результатов была произведена в программе STATISTICA 10 (StatSoft Inc., США). Первоначально была проведена проверка нормальности распределения данных с помощью критерия Шапиро-Уилка. При сравнении двух групп с нормальным распределением был использован критерий Стьюдента. Для оценки значимости различий изучаемых показателей, которые отличались от нормального распределения, был использован непараметрический критерий Манна-Уитни. Различие частот аллелей и генотипов в изучаемых группах определяли с использованием таблиц сопряженности и критерия Хи-квадрат, точного критерия Фишера. С целью выявления взаимосвязи фактора

риска и исхода заболевания был проведен расчет отношения шансов (ОШ, odds ratio, OR). Статистически значимым считали различия при значениях p менее 0,05.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Результаты клинического, лабораторного и инструментального обследования больных диффузным токсическим зобом, получавших консервативное лечение

В исследование было включено 270 пациентов с ДТЗ. Среди них было 210 женщин и 60 мужчин. Средний возраст на момент начала заболевания у женщин был $40,8 \pm 13,4$ лет, мужчин – $44,8 \pm 14,2$ лет. Таким образом, у женщин ДТЗ манифестировал в более молодом возрасте, чем у мужчин ($p=0,04$). Наследственность по заболеваниям ЩЖ была отягощена у 42 % больных ДТЗ ($n=112$) – у 90 женщин (80,4%) и у 22 мужчин (19,6%). Не выявлено статистического различия по такому фактору, как отягощенная наследственность, у женщин и мужчин больных ДТЗ (43,3% и 35%, соответственно, $p=0,07$). ИО была диагностирована у 100 больных ДТЗ (40%). Среди всех пациентов с ИО было 75 женщин (75%) и 25 мужчин (25%), однако, различий в частоте выявления ИО у мужчин и женщин не было установлено ($p=0,2$). У больных с рецидивом синдрома ТТ после прекращения анти тиреоидной терапии ДТЗ развивался в более молодом возрасте, чем у больных, достигших ремиссии заболевания на фоне консервативной терапии и больных, не достигших ремиссии на фоне терапии анти тиреоидными препаратами сроком не менее 12-18 месяцев.

По результатам лабораторного обследования больных ДТЗ было установлено, что у пациентов с неблагоприятным течением заболевания (2 и 3-ая группы) на момент выявления заболевания уровни АТ-рТТГ, свТ₃ и соотношение свТ₃/Т₄ были выше, чем у больных со стойкой ремиссией заболевания ($17,3 \pm 4,8$ МЕ/л и $12,3 \pm 3,1$ МЕ/л, соответственно; $p=0,02$; $18,8 \pm 0,8$ пмоль/л и $12,4 \pm 1,8$ пмоль/л, соответственно; $p=0,001$; $0,51 \pm 0,02$ и $0,37 \pm 0,04$, соответственно; $p=0,003$). Между группами больных различий в исходных уровнях ТТГ, свТ₄ и АТ-ТПО выявлено не было. У 87 пациентов с ДТЗ до момента проведения консервативной терапии была проведена оценка концентрации ИЛ-6 в крови. Средний уровень ИЛ-6 в группе больных, у которых на консервативной терапии была достигнута ремиссия ДТЗ, был ниже, чем у пациентов с рецидивом синдрома ТТ и отсутствием ремиссии заболевания ($3,8 \pm 0,9$ пг/мл и $13,5 \pm 5,3$ пг/мл, соответственно; $p=0,02$). На основании выполненного корреляционного анализа не удалось установить достоверных связей между уровнем ИЛ-6 и такими параметрами, как уровень ТТГ, свТ₄, свТ₃, АТ-рТТГ, АТ-ТПО и объем ЩЖ ($r=0,043$, $p=0,7$). Далее была проведена оценка концентрации ИЛ-13 у пациентов с ДТЗ. Уровень ИЛ-13 в группе со стойкой ремиссией заболевания и в группе пациентов с отсутствием ремиссии ДТЗ не различался ($6,2 \pm 3,5$ пг/мл и $6,7 \pm 5,1$ пг/мл, соответственно; $p=0,9$).

По данным корреляционного анализа не было выявлено связи между уровнями ИЛ-13 и показателями тиреоидного статуса.

Результаты сопоставления объема ЩЖ на момент выявления заболевания и через 12-18 месяцев терапии антитиреоидными препаратами показали, что и у мужчин, и женщин с рецидивом синдрома ТТ и отсутствием ремиссии ДТЗ объем ЩЖ был больше, чем у больных 1 группы. Было установлено, что наибольший объем ЩЖ на момент начала заболевания определялся у обследованных больных 3 группы. Несмотря на проводимую терапию, через 12-18 месяцев лечения и у женщин, и у мужчин из 3 группы наблюдалось дальнейшее увеличение объема ЩЖ ($p=0,001$). У лиц с рецидивом синдрома ТТ (2-ая группа) значимого изменения объема ЩЖ на фоне консервативной терапии не наблюдалось. В то же время, у лиц со стойкой ремиссией заболевания как у женщин, так и у мужчин отмечалось уменьшение объема ЩЖ, что явилось одним из критериев ремиссии ДТЗ ($p=0,01$ и $p=0,03$, соответственно) (таблица 1).

Таблица 1 – Объем щитовидной железы у больных диффузным токсическим зобом с различным течением заболевания до и через 12-18 месяцев консервативного лечения

Параметры		Группа 1 n=35	Группа 2 n=85	Группа 3 n= 150	p
Объем ЩЖ у женщин, см ³	До терапии	20,8±2,3	27,9±1,5	37,5±2,5	p_{1,2}=0,01 p_{1,3}=0,001 p_{2,3}=0,002
	Через 12-18 месяцев терапии	13,1±1,4	27,6±1,7	51,9±4,1	p_{1,2}=0,001 p_{1,3}=0,001 p_{2,3}=0,001
Достоверность различий		p=0,01	p=0,9	p=0,001	–
Объем ЩЖ у мужчин, см ³	До терапии	28,9±3,8	32,8±3,8	43,4±3,5	p _{1,2} =0,4 p_{1,3}=0,01 p_{2,3}=0,04
	Через 12-18 месяцев терапии	14,8±3,2	33,3±4,7	63,2±7,3	p_{1,2}=0,005 p_{1,3}=0,001 p_{2,3}=0,001
Достоверность различий		p=0,03	p=0,3	p=0,001	–
Примечание – группа 1 – пациенты, достигшие ремиссии заболевания на фоне консервативной терапии; группа 2 – пациенты с рецидивом тиреотоксикоза после отмены терапии; группа 3 – пациенты без ремиссий ДТЗ на фоне терапии антитиреоидными препаратами сроком не менее 12-18 месяцев; ЩЖ – щитовидная железа; p – достоверность различий.					

Полиморфные варианты C-572G (rs1800796) гена интерлейкина-6, C-1112T (rs1800925) гена интерлейкина-13 и C/T (rs12976445) гена микроРНК-125А

у больных с различным течением диффузного токсического зоба и в группе сравнения

Распределение генотипов и встречаемость аллелей генов *IL6* (полиморфизм C-572G, rs1800796), *IL13* (полиморфизм C-1112T, rs1800925) и *MIR125A* (полиморфизм C/T, rs12976445) у больных ДТЗ и в группе сравнения не различались (таблица 2).

Таблица 2 – Распределение генотипов и встречаемость аллелей генов интерлейкина-6 (rs1800796), интерлейкина-13 (rs1800925) и микроРНК-125А (rs12976445) у больных диффузным токсическим зобом и в группе сравнения

Группы	Распределение генотипов и встречаемость аллелей гена <i>IL6</i> (rs1800796, C-572G)				
	G-572G	C-572G	C-572C	Аллель G	Аллель C
Больные ДТЗ (n=270)	58,3 %	36,5 %	5,2 %	0,76	0,24
Группа сравнения (n=200)	66,5 %	30,5 %	3,0 %	0,81	0,19
–	Распределение генотипов и встречаемость аллелей гена <i>IL13</i> (rs1800925, C-1112T)				
	C-1112C	C-1112T	T-1112T	Аллель C	Аллель T
Больные ДТЗ (n=270)	51,7%	41,3%	7,0%	0,73	0,27
Группа сравнения (n=200)	52,5%	40,0%	7,5%	0,72	0,28
–	Распределение генотипов и встречаемость аллелей гена <i>MIR125A</i> (rs12976445, C/T)				
	ТТ	СТ	СС	Аллель T	Аллель C
Больные ДТЗ (n=270)	51,5%	41,1%	7,4%	0,72	0,28
Группа сравнения (n=200)	52,0%	41,0%	7,0%	0,73	0,27

У всех больных ДТЗ – носителей различных генотипов C-572G, G-572G, C-572C гена *IL6* была проведена оценка тиреоидного статуса (ТТГ, свТ₄ и свТ₃) как на момент выявления заболевания, так и через 12-18 месяцев терапии анти тиреоидными препаратами.

При сопоставлении лабораторных показателей было установлено, что у носителей аллеля -572G (генотипы G-572G и C-572G) были выше исходные уровни свТ₄, свТ₃ и соотношение свТ₃/Т₄, чем у носителей генотипа C-572C (p=0,02, p=0,03, p=0,03, соответственно). Установлено, что у пациентов с ДТЗ, носителей аллеля -572G, уровень ИЛ-6 был выше, чем у носителей генотипа C-572C (12,8±4,8 пг/мл и 2,05±0,5 пг/мл,

соответственно; $p=0,03$). Как у мужчин, так и у женщин больных ДТЗ, носителей аллеля – 572G (G-572G, C-572G генотипы), объем ЩЖ на момент выявления заболевания был больше, чем у носителей генотипа C-572C. Помимо этого, было установлено, что и у женщин, и у мужчин больных ДТЗ, которые были носителями G-572G генотипа гена *IL6* объем ЩЖ был больше через 12-18 месяцев лечения, чем объем ЩЖ у носителей C-572C генотипа гена *IL6* (таблица 3).

Таблица 3 – Объем щитовидной железы (см^3) у больных диффузным токсическим зобом носителей G-572G, C-572G, C-572C генотипов гена интерлейкина-6 на момент выявления заболевания и через 12-18 месяцев лечения

Параметры		Генотипы гена <i>IL6</i>			p
		C-572C (n=14) 1	C-572G (n=100) 2	G-572G (n=156) 3	
Объем ЩЖ у женщин, см^3	До терапии	21,5± 3,2	37,6±3,1	29,5± 1,6	p_{1,2}=0,001 p_{1,3}=0,04 p_{2,3}=0,02
	Через 12-18 месяцев терапии	21,1±5,1	47,4±4,5	35,3±3,1	p_{1,2}=0,001 p_{1,3}=0,03 p_{2,3}=0,02
Достоверность различий		p=0,8	p=0,001	p=0,005	–
Объем ЩЖ у мужчин, см^3	До терапии	37,5±7,8	51,5±5,8	32,1±1,9	p _{1,2} =0,2 p _{1,3} =0,5 p_{2,3}=0,004
	Через 12-18 месяцев терапии	67,6±30,4	67,6±13,5	39,6±3,8	p _{1,2} =1,0 p _{1,3} =0,06 p _{2,3} =0,06
Достоверность различий		p=0,3	p=0,07	p=0,017	–
Примечание – ЩЖ – щитовидная железа; p – достоверность различий.					

При анализе клинических особенностей заболевания было установлено, что у больных ДТЗ, носителей генотипов G-572G и C-572G, чаще наблюдался рецидив синдрома ТТ после отмены консервативного лечения, чем у пациентов с генотипом C-572C. У носителей аллеля –572G гена *IL6* риск рецидива тиреотоксикоза и отсутствия ремиссии

заболевания был выше в 3,6 раза, чем у носителей генотипа С-572С ($p=0,03$, ОШ=3,6, 95% ДИ 1,25-9,6).

Сравнительный анализ лабораторных данных показал, что у гомозигот С-1112С исходные уровни свТ₄ и свТ₃ были выше, чем у носителей С-1112Т генотипа ($41,2\pm 2,5$ пмоль/л и $34,2\pm 1,7$ пмоль/л, соответственно; $p=0,02$, и $18,7\pm 1,1$ пмоль/л и $15,7\pm 0,9$ пмоль/л, соответственно; $p=0,03$). Различий в уровнях АТ-рТТГ и АТ-ТПО на момент выявления ДТЗ среди носителей различных аллельных вариантов изучаемого гена не выявлено. До начала терапии анти тиреоидными препаратами у больных ДТЗ была проведена оценка уровня интерлейкина-13. Установлено, что у больных, носителей аллеля -1112Т (генотипы Т-1112Т и Т-1112С) гена *IL13* уровень ИЛ-13 был выше, чем у носителей С-1112С генотипа данного гена ($12,0\pm 1,5$ пг/мл и $4,5\pm 0,7$ пг/мл, соответственно; $p=0,01$). Была проведена оценка объема ЩЖ у женщин и мужчин с ДТЗ, которые являлись носителями разных генотипов полиморфного варианта гена *IL13*. У женщин, носителей генотипа С-1112С гена *IL13*, средний объем ЩЖ составил $33,7\pm 2,5$ см³, у мужчин – $38,8\pm 3,5$ см³. Среди пациентов с ДТЗ (как у мужчин, так и у женщин), которые являлись гомозиготами по аллелю -1112Т, объем ЩЖ на момент выявления заболевания не различался по сравнению с этим показателем у носителей аллеля -1112С. Также была проведена оценка объема ЩЖ через 12-18 месяцев терапии анти тиреоидными препаратами у пациентов с ДТЗ. Статистически значимого различия в объеме ЩЖ как среди женщин, так и мужчин, которые являлись носителями различных полиморфных вариантов гена *IL13*, установлено не было.

Однако, у женщин больных ДТЗ, носителей аллеля -1112С (генотипы С-1112С и С-1112Т) гена *IL13* объем ЩЖ через 12-18 месяцев лечения стал больше, тогда как у носителей Т-1112Т генотипа гена *IL13* объем ЩЖ через 12-18 месяцев лечения не изменился. У мужчин больных ДТЗ, носителей С-1112С генотипа гена *IL13*, объем ЩЖ увеличился через 12-18 месяцев лечения, а у носителей -1112Т аллеля объем железы достоверно не изменился (таблица 4).

При анализе клинических особенностей течения ДТЗ у носителей С-1112С, С-1112Т и Т-1112Т генотипов гена *IL13* было установлено, что у пациентов, носителей генотипа С-1112С, манифестация заболевания наблюдалась в более молодом возрасте, чем у больных ДТЗ, носителей аллеля -1112Т (Т-1112Т + С-1112Т) ($40,2\pm 1,1$ лет и $43,3\pm 1,2$ лет, соответственно, $p=0,04$). Установлено, что у больных ДТЗ, носителей С-1112С генотипа гена *IL13*, риск рецидива ТТ и отсутствия ремиссии заболевания был выше в 2,3 раза, чем у пациентов с ДТЗ, носителей аллеля -1112Т (Т-1112Т и С-1112Т генотипы) (rs1800925 полиморфизм) ($p=0,026$, ОШ=2,29, 95% ДИ 1,11-4,82).

Таблица 4 – Объем щитовидной железы (см³) у больных диффузным токсическим зобом носителей С-1112С, С-1112Т и Т-1112Т генотипов гена интерлейкина-13 до и через 12-18 месяцев консервативной терапии

Параметры		Генотипы гена <i>IL13</i>			p
		С-1112С (n=140) 1	С-1112Т (n=112) 2	Т-1112Т (n=18) 3	
Объем ЩЖ у женщин, см ³	До терапии	33,7±2,5	30,5±1,8	32,1±6,1	p _{1,2} =0,3 p _{1,3} =0,8 p _{2,3} =0,8
	Через 12-18 месяцев терапии	40,5±3,3	37,1±3,7	41,4±14,8	p _{1,2} =0,5 p _{1,3} =0,9 p _{2,3} =0,8
Достоверность различий		p=0,001	p=0,026	p=0,3	–
Объем ЩЖ у мужчин, см ³	До терапии	38,8±3,5	36,2±3,6	53,0±11,3	p _{1,2} =0,6 p _{1,3} =0,3 p _{2,3} =0,2
	Через 12-18 месяцев терапии	51,8±7,7	44,8±9,1	60,3±8,6	p _{1,2} =0,5 p _{1,3} =0,5 p _{2,3} =0,2
Достоверность различий		p=0,013	p=0,1	p=0,1	–
Примечание – ЩЖ – щитовидная железа; p – достоверность различий.					

При оценке функционального состояния ЩЖ было выявлено статистически значимое различие в уровнях ТТГ среди носителей различных генотипов гена *MIR125A* (полиморфизм rs12976445). Так, у носителей генотипа СС на момент выявления заболевания (до начала консервативной терапии) уровень ТТГ был ниже, чем у носителей аллеля Т данного полиморфного варианта гена *MIR125A* (0,01±0,001 мМЕ/л и 0,02±0,007 мМЕ/л, соответственно; p=0,014). Однако уровни свТ₄, свТ₃ и соотношение свТ₃/Т₄ у носителей разных полиморфных вариантов данного гена у пациентов с ДТЗ достоверного не различались. Сравнительный анализ показателей тиреоидного статуса через 12-18 месяцев лечения у больных с различными генотипами полиморфного варианта гена *MIR125A* показал, что у носителей генотипа ТТ уровень свТ₄ был выше, чем у носителей аллеля С.

Помимо этого, соотношение $свТ_3/Т_4$ у носителей генотипа ТТ было выше, чем у гомозиготных носителей аллеля С.

Известно, что микроРНК-125а участвует в регуляции иммунного ответа за счет влияния на синтез и секрецию ИЛ-6. В связи с этим был проведен анализ содержания уровня ИЛ-6 у носителей различных генотипов полиморфного варианта гена *MIR125A*. Установлено, что у женщин больных ДТЗ, носителей аллеля Т (полиморфизм rs12976445) гена *MIR125A*, концентрация ИЛ-6 была выше, чем у носителей генотипа СС данного гена ($15,3 \pm 7,2$ пг/мл и $2,9 \pm 0,8$ пг/мл, соответственно; $p=0,03$). Также было проанализировано изменение объема ЩЖ среди мужчин и женщин с различными полиморфными вариантами гена *MIR125A* через 12-18 месяцев приема анти тиреоидных препаратов. У больных ДТЗ, имеющих ТТ и СТ генотипы гена *MIR125A*, объем ЩЖ увеличился на фоне проводимого лечения, в то время как у больных ДТЗ с СС генотипом данного гена объем ЩЖ не изменился после проведенного лечения. В результате оценки частоты ремиссии, рецидива ДТЗ и отсутствия ремиссии заболевания среди носителей различных полиморфных вариантов гена *MIR125A* (rs12976445) было выявлено, что у больных ДТЗ, носителей ТТ генотипа, риск рецидива тиреотоксикоза был выше в 2,6 раз, чем у пациентов с ДТЗ, носителей аллеля С (СС и СТ генотипы) гена *MIR125A* (rs12976445 полиморфизм) ($p=0,011$, ОШ=2,6, 95% ДИ 1,22-5,57).

С целью оценки основных показателей, которые влияют на клиническое течение ДТЗ в обследованной группе больных, был выполнен логистический регрессионный анализ. В качестве маркеров были включены как клинические, так и генетические показатели – возраст начала заболевания, уровни ТТГ, $свТ_4$, $свТ_3$, АТ-рТТГ, АТ-ТПО, объем щитовидной железы, наличие инфильтративной офтальмопатии и различные генотипы изучаемых полиморфных вариантов генов *IL6*, *IL13*, *MIR125A*. При проведении регрессионного анализа была выявлена статистическая значимость модели, в которую были включены такие показатели, как наличие ИО, уровни $свТ_3$ на момент выявления заболевания и после проведенного лечения, объем ЩЖ (таблица 5).

С целью установления порогового значения («точка отсечения», cut-off value) объема ЩЖ, при котором вероятность рецидива заболевания выше, был проведен ROC-анализ (ROC – Receiver Operator Characteristic). В связи с тем, что объем ЩЖ различается у мужчин и женщин, ROC-анализ был проведен отдельно у мужчин и женщин, больных ДТЗ. Установлено, что у женщин, больных ДТЗ, при объеме ЩЖ более $24,1 \text{ см}^3$ после проведенного лечения вероятность рецидива ДТЗ выше. Чувствительность и специфичность данной модели составляет 70% и 100%, соответственно, AUC (area under curve) – 0,904 ($p=0,001$, 95% ДИ 0,837-0,949).

Таблица 5 – Факторы, влияющие на клиническое течение диффузного токсического зоба (результаты логистического регрессионного анализа)

Фактор	B	Стандартная ошибка	χ^2 Вальда	ОШ	ДИ	p
СвТ ₃ , пмоль/л (1)	-2,936	1,436	4,179	0,530	0,970-1,173	0,041
СвТ ₃ , пмоль/л (2)	0,679	0,251	7,324	1,972	1,206-3,226	0,007
Объем ЩЖ, см ³	0,551	0,231	5,696	1,735	1,104-2,728	0,017
ИО (+)	-1,615	0,487	10,990	0,365	0,205-0,649	0,037

Примечание – СвТ₃ (1) – уровень Т₃ свободного до терапии; СвТ₃ (2) – уровень Т₃ свободного после терапии; объем ЩЖ – объем щитовидной железы через 12-18 месяцев лечения; ИО (+) – наличие инфильтративной офтальмопатии; χ^2 Вальда – хи-квадрат Вальда; ОШ – отношение шансов; ДИ – доверительный интервал; p – достоверность различий.

Выявлено, что у мужчин с ДТЗ вероятность рецидива тиреотоксикоза и отсутствия ремиссии заболевания выше при объеме ЩЖ на момент окончания терапии более 30,1 см³ (AUC-0,926; p=0,002, чувствительность 74%, специфичность 100%, 95% ДИ 0,828-0,996). По данным ROC-анализа выявлено, что при уровне свТ₃ на момент выявления заболевания более 10,5 пмоль/л выше вероятность рецидива тиреотоксикоза (AUC=0,739, чувствительность 80%, специфичность 68%). Установлено, что через 12-18 месяцев лечения при уровне свТ₃ более 4,5 пмоль/л (AUC=0,865, чувствительность 90%, специфичность 80%) вероятность рецидива заболевания также выше.

Уровень АТ-рТТГ является не только важным диагностическим критерием ДТЗ, но также применяется в клинической практике для прогнозирования эффективности консервативной терапии. Для установления порогового уровня, при котором вероятность отсутствия ремиссии заболевания выше, был также выполнен ROC-анализ. Установлено, что «точкой отсечения» для уровня АТ-рТТГ на момент выявления заболевания, при котором выше риск рецидива заболевания и отсутствия ремиссии ДТЗ, является значение 6,5 МЕ/л (AUC – 0,648, чувствительность 83%, специфичность 53%; p=0,008, ДИ 1,086-1,758). Далее был выполнен поиск порогового значения АТ-рТТГ после проведенного лечения. Выявлено, что после терапии анти tireоидными препаратами при уровне АТ-рТТГ более 0,59 МЕ/л риск рецидива ДТЗ выше. Чувствительность составила 95%, специфичность – 75%; AUC – 0,896. При оценке роли генетических факторов в течении заболевания отмечалась лишь тенденция к статистической достоверности такого параметра, как носительство аллеля -572G гена *IL6*, что обусловлено, вероятно, небольшой выборкой пациентов с ДТЗ.

ВЫВОДЫ

1. У больных диффузным токсическим зобом – жителей Санкт-Петербурга, ремиссия заболевания наблюдалась в 13% случаев, частота рецидива тиреотоксикоза после прекращения консервативной терапии составила 31,5%, исходно отсутствие ремиссии заболевания наблюдалось у 55,5% больных.
2. У больных диффузным токсическим зобом с рецидивом синдрома тиреотоксикоза и отсутствием ремиссии заболевания уровень интерлейкина-6 выше, чем у больных с ремиссией заболевания. Уровень интерлейкина-13 не различается у больных диффузным токсическим зобом с различным течением заболевания.
3. Распределение генотипов и встречаемость аллелей однонуклеотидных полиморфизмов rs1800796 гена интерлейкина-6, rs1800925 гена интерлейкина-13 и rs12976445 гена микроРНК-125А у жителей Санкт-Петербурга с диффузным токсическим зобом и у лиц без диффузного токсического зоба не отличаются.
4. Риск рецидива тиреотоксикоза и отсутствия ремиссии заболевания на фоне консервативной терапии у носителей аллеля -572G полиморфизма rs1800796 гена интерлейкина-6 в 3,6 раз выше, чем у гомозиготных носителей аллеля -572C гена интерлейкина-6. У больных диффузным токсическим зобом с генотипом С-1112С полиморфизма rs1800925 гена интерлейкина-13 риск рецидива тиреотоксикоза в 2,3 раза выше, чем у носителей генотипов Т-1112Т и С-1112Т. Носительство генотипа ТТ полиморфизма rs12976445 гена микроРНК-125А ассоциируется с повышением риска развития рецидива тиреотоксикоза и отсутствия ремиссии диффузного токсического зоба в 2,6 раз.
5. У больных диффузным токсическим зобом – носителей аллеля -572G полиморфизма rs1800796 гена интерлейкина-6 начальные уровни свободных Т₄ и Т₃, интерлейкина-6 и исходный объем щитовидной железы больше, чем у носителей генотипа С-572С гена интерлейкина-6. У больных диффузным токсическим зобом с генотипом С-1112С полиморфизма rs1800925 гена интерлейкина-13 начало заболевания происходит в более молодом возрасте, исходные уровни свободных Т₄ и Т₃ выше, чем у носителей аллеля -1112Т гена интерлейкина-13.
6. К факторам неблагоприятного течения диффузного токсического зоба у жителей Санкт-Петербурга относятся: высокий уровень интерлейкина-6 на момент манифестации заболевания, уровень свободного Т₃ на момент выявления заболевания выше 10,5 пмоль/л и через 12-18 месяцев лечения выше 4,5 пмоль/л, уровень антител к рецепторам тиреотропного гормона на момент начала заболевания выше 6,5 МЕ/л и более 0,6 МЕ/л

через 18 месяцев консервативной терапии, объем щитовидной железы у женщин более 24,1 см³, у мужчин – более 30,1 см³, наличие инфильтративной офтальмопатии и носительство генотипов G-572G, G-572C однонуклеотидного полиморфизма rs1800796 гена интерлейкина-6, генотипа C-1112C однонуклеотидного полиморфизма rs1800925 гена интерлейкина-13 и генотипа TT однонуклеотидного полиморфизма rs12976445 гена микроРНК-125А.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

В результате проведенного исследования установлена роль изученных полиморфизмов rs1800796 гена интерлейкина-6, rs1800925 гена интерлейкина-13 и rs12976445 гена микроРНК-125А как молекулярно-генетических предикторов неблагоприятного течения диффузного токсического зоба. Таким образом, больным диффузным токсическим зобом целесообразно выполнение молекулярно-генетического обследования с целью выявления лиц с высоким риском рецидива тиреотоксикоза и отсутствия ремиссии заболевания на фоне консервативного лечения.

ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В результате проведенного диссертационного исследования установлено, что частота рецидива синдрома тиреотоксикоза и отсутствия ремиссии диффузного токсического зоба на фоне консервативного лечения различалась у больных, носителей разных генотипов однонуклеотидных полиморфизмов гена интерлейкина-6, гена интерлейкина-13 и гена микроРНК-125А. В связи с клинической значимостью изученных полиморфных вариантов гена интерлейкина-6, гена интерлейкина-13 и гена микроРНК-125А в течении диффузного токсического зоба представляется целесообразным дальнейшее изучение этих факторов на большей выборке пациентов. Помимо этого, представляет интерес исследование уровней интерлейкина-6, интерлейкина-13 и микроРНК-125А у больных диффузным токсическим зобом на момент выявления заболевания, а также на фоне проводимой консервативной терапии и перед отменой лечения. Полученные данные позволят расширить представление о патогенезе диффузного токсического зоба и в перспективе разработать алгоритм для выбора оптимального метода лечения больных диффузным токсическим зобом.

СПИСОК ОПУБЛИКОВАННЫХ РАБОТ

1. Дора, С.В. Современные представления о патогенезе и особенностях клинического течения диффузного токсического зоба / С.В. Дора, А.Р. Волкова, Н.Э. Пейкришвили, М.Б. Гудиева // Ученые записки Санкт-Петербургского государственного медицинского университета имени академика И.П.Павлова. – 2014. – Т. XXI, № 3. – С. 18-20.
2. Дора, С.В. Оценка морфологических показателей у больных, прооперированных по поводу диффузного токсического зоба / С.В. Дора, М.Г. Рыбакова, М.Б. Гудиева, Г.В. Семикова, А.Р. Волкова, Н.Э. Пейкришвили // Ученые записки Санкт-Петербургского государственного медицинского университета имени академика И.П.Павлова. – 2015 – Т. XXII, № 1. – С. 68-70.
3. Дора, С.В. Послеоперационная гипокальциемия у больных, прооперированных по поводу диффузного токсического зоба / С.В. Дора, М.Б. Гудиева, А.Р. Волкова, Н.Э. Пейкришвили, Е.С. Шилова // Вестник Российской военно-медицинской академии. – 2015. – Т. 52, № 4. – С. 109-112.
4. Гудиева, М.Б. Профилактика послеоперационной гипокальциемии у больных диффузным токсическим зобом / М.Б. Гудиева, С.В. Дора, А.Р. Волкова, Н.Э. Пейкришвили, Е.С. Шилова // Ученые записки Санкт-Петербургского государственного медицинского университета имени академика И.П.Павлова. – 2016. – Т. XXIII, № 2. – С. 59-61.
5. Пейкришвили, Н.Э. Варианты С-572G гена интерлейкина-6 и С-1112Т гена интерлейкина-13 и особенности клинического течения диффузного токсического зоба / Н.Э. Пейкришвили, С.В. Дора, А.Р. Волкова, А.А. Пантелеева, С.Н. Пчелина, Е.В. Шляхто // Ученые записки Санкт-Петербургского государственного медицинского университета имени академика И.П.Павлова. – 2017. – Т. XXIV, № 2. – С. 40-45.
6. Пейкришвили, Н.Э. Полиморфизм С-572G в гене *IL6* и С-1112Т в гене *IL13* и особенности клинического течения диффузного токсического зоба / Н.Э. Пейкришвили, С.В. Дора, А.Р. Волкова // Актуальные проблемы эндокринологии: тезисы Всероссийской научно-практической конференции с международным участием. – 2017., г. Санкт-Петербург – С. 12-13.
7. Волкова, А.Р. Роль полиморфизма rs12976445 гена *MIR125A* в клиническом течении диффузного токсического зоба: ретроспективное клиническое

исследование / А.Р. Волкова, Н.Э. Пейкришвили, С.В. Дора, И.М. Абрамова, Г.Г. Алламова // Фарматека. – 2020. – № 4. – С. 64-68.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АТ-рТТГ	– антитела к рецепторам тиреотропного гормона
АТ-ТПО	– антитела к тиреопероксидазе
ДТЗ	– диффузный токсический зоб
ИЛ	– интерлейкин
ИО	– инфильтративная офтальмопатия
ИФА	– иммуноферментный анализ
ОНП	– однонуклеотидный полиморфизм
ПЦР	– полимеразная цепная реакция
РНК	– рибонуклеиновая кислота
СвТ ₄	– тетраiodтиронин свободный
СвТ ₃	– трийодтиронин свободный
Соотн. свТ ₃ /Т ₄	– соотношение свободного Т ₃ к Т ₄
ТТ	– тиреотоксикоз
ТТГ	– тиреотропный гормон
ЩЖ	– щитовидная железа
УЗИ	– ультразвуковое исследование
СС генотип	– последовательность нуклеиновых оснований цитозин-цитозин
GG генотип	– последовательность нуклеиновых оснований гуанин-гуанин
GWAS	– полногеномный ассоциативный поиск
<i>IL6</i>	– ген интерлейкина -6
<i>IL13</i>	– ген интерлейкина-13
<i>MIR125A</i>	– ген микроРНК-125А
ТТ генотип	– последовательность нуклеиновых оснований тимин-тимин