

Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы»

На правах рукописи

МЕЛЕШКЕВИЧ ТАТЬЯНА АНТОНОВНА

**ТЕХНОЛОГИИ ДИФФЕРЕНЦИРОВАННОГО ПОДХОДА
К ТЕРАПИИ САХАРНОГО ДИАБЕТА 2 ТИПА НА
ОСНОВАНИИ ОЦЕНКИ ПРОГНОЗА ПРОГРЕССИРОВАНИЯ
КОМОРБИДНОЙ ПАТОЛОГИИ**

3.1.18. – Внутренние болезни

диссертация на соискание ученой степени
доктора медицинских наук

Научный консультант
профессор,
доктор медицинских наук
Курникова Ирина Алексеевна

Москва – 2025

ОГЛАВЛЕНИЕ

ОГЛАВЛЕНИЕ	2
ВВЕДЕНИЕ	5
ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ.....	17
1.1 ВВЕДЕНИЕ	17
1.2 СОВРЕМЕННОЕ ПОНИМАНИЕ ЭТИОЛОГИИ И ПАТОГЕНЕЗА САХАРНОГО ДИАБЕТА 2-ГО ТИПА. НОВЫЕ НАПРАВЛЕНИЯ НАУЧНЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ И ПЕРСПЕКТИВЫ ВЫХОДА В КЛИНИЧЕСКУЮ ПРАКТИКУ	17
1.2.1 Аутоиммунная компонента в патогенезе сахарного диабета 2-го типа.....	17
1.2.2 Аутоиммунный тиреодит как наиболее частый «спутник» сахарного диабета	20
1.2.3 Аутоиммунный тиреодит и сосудистая стенка	23
1.2.4 Аутоиммунный тиреодит и поражения нервной ткани	25
1.2.5 Новая парадигма в оценке диагностических подходов	28
1.2.6 Сахарный диабет 2-го типа в структуре коморбидности	36
1.2.7 Коморбидность при аутоиммунной патологии и проблемы диагностики АИТ + СД – коморбидность или мультиморбидность	41
1.3 ДИАГНОСТИКА ПОЗДНИХ ОСЛОЖНЕНИЙ САХАРНОГО ДИАБЕТА 2-ГО ТИПА КАК ПРОЯВЛЕНИЙ ТРАССИНДРОМАЛЬНОЙ КОМОРБИДНОСТИ.....	47
1.3.1. Микроангиопатии	48
1.3.2. Макроангиопатии	54
1.3.3. Нейропатия.....	57
1.4. СОВРЕМЕННЫЕ ПОДХОДЫ К КОМПЛЕКСНОЙ ТЕРАПИИ ПОЗДНИХ ОСЛОЖНЕНИЙ САХАРНОГО ДИАБЕТА 2-ГО ТИПА ПРИ ТРАССИНДРОМАЛЬНОЙ И ТРАССНОЗОЛОГИЧЕСКОЙ КОМОРБИДНОСТИ ..	64
1.5. ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ ПОДХОДЫ К ТЕРАПИИ ОСТРЫХ ИНФЕКЦИОННЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ У ПАЦИЕНТОВ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2-ГО ТИПА КАК ПРОЯВЛЕНИЕ ХРОНОЛОГИЧЕСКОЙ КОМОРБИДНОСТИ (НА ПРИМЕРЕ COVID-19)	70
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ	75
Раздел 2.1. Дизайн исследования.....	75
Раздел 2.2. Клиническая характеристика больных	78
Раздел 2.3. Методы исследования.....	78
Раздел 2.4 Методы лечения.....	86
Раздел 2.5. Методы статистического анализа	86

ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ	89
3.1 ТРАНСИНДРОМАЛЬНАЯ И ТРАНСНОЗОЛОГИЧЕСКАЯ КОМОРБИДНОСТЬ	89
3.1.1 Клинико-лабораторно-инструментальные показатели у пациентов сравниваемых групп. Структура и уровень коморбидности по данным ретроспективного анализа.....	89
3.1.2 Клинико-лабораторно-инструментальные показатели у пациентов сравниваемых групп при проспективном исследовании	95
3.1.3 Сравнительный анализ развития прогностических рисков транссиндромальной коморбидности при ретроспективном и динамическом наблюдении.....	108
3.1.3.1 Сравнительный анализ прогностических рисков по развитию нефропатии при ретроспективном исследовании.....	108
3.1.3.2 Сравнительный анализ прогностических рисков по развитию диабетической нефропатии при динамическом наблюдении	112
3.1.3.3 Сравнительный анализ прогностических рисков по развитию ретинопатии при ретроспективном исследовании.....	115
3.1.3.4 Сравнительный анализ прогностических рисков по развитию диабетической ретинопатии при динамическом наблюдении	119
3.1.3.5 Сравнительный анализ прогностического риска по развитию нейропатии при ретроспективном исследовании.....	124
3.1.3.6 Сравнительный анализ прогностических рисков по развитию диабетической нейропатии при динамическом наблюдении.....	128
3.1.4 Оценка влияния сопутствующей аутоиммунной патологии на показатели прогностического риска по развитию суммарных транссиндромальных осложнений при ретроспективном исследовании	141
3.1.5 Сравнительный анализ развития прогностических рисков транснозологической коморбидности при ретроспективном и динамическом наблюдении.....	145
3.1.5.1 Сравнительный анализ прогностических рисков по развитию гипертонической болезни при ретроспективном и динамическом наблюдении	145
3.1.5.2 Сравнительный анализ прогностических рисков по развитию ишемической болезни сердца при ретроспективном и динамическом наблюдении.....	150
3.1.5.3 Сравнительный анализ прогностических рисков по развитию нарушения ритма сердца при ретроспективном и динамическом наблюдении	155
3.1.5.4 Сравнительный анализ прогностических рисков по развитию хронической сердечной недостаточности	161
3.1.5.5 Сравнительный анализ прогностических рисков по развитию хронической сердечной недостаточности при динамическом наблюдении	166

3.1.5.6 Сравнительный анализ прогностических рисков по прогрессированию облитерирующего атеросклероза артерий нижних конечностей	170
3.1.5.7 Сравнительный анализ прогностических рисков по развитию хронической артериальной недостаточности нижних конечностей при динамическом наблюдении.	177
3.2 РАЗРАБОТКА ТЕХНОЛОГИЧЕСКОГО ДИФФЕРЕНЦИРОВАННОГО ПОДХОДА К САХАРОСНИЖАЮЩЕЙ ТЕРАПИИ ИССЛЕДУЕМЫХ ГРУПП ПРИ ДИНАМИЧЕСКОМ НАБЛЮДЕНИИ.....	192
3.3 ОЦЕНКА ПРОГНОСТИЧЕСКИХ РИСКОВ И ОСНОВЫ ДИФФЕРЕНЦИРОВАННОГО ПОДХОДА К ТЕРАПИИ САХАРНОГО ДИАБЕТА 2-ГО ТИПА В УСЛОВИЯХ РАЗВИТИЯ ПРОЯВЛЕНИЙ ХРОНОЛОГИЧЕСКОЙ КОМОРБИДНОСТИ (COVID-19)	199
ОБСУЖДЕНИЕ.....	211
ВЫВОДЫ.....	235
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	238
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ	239
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ	243

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность проблемы

Сахарный диабет (СД) является хроническим коморбидным заболеванием, приводящим, вследствие осложнений и прогрессирования сопутствующей патологии, к инвалидизации пациентов, несмотря на все успехи современной медицины. По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), в 2021 г. в мире насчитывалось 537 миллионов больных СД, а к 2045 г. ожидается прирост до 783 миллионов (Дедов И. И., 2021).

СД – это сложное многофакторное заболевание, а современная классификация СД подтверждает и многофакторность его происхождения, и множественность его проявлений. Знания об этом заболевании постоянно дополняются новыми данными, уточняются и раскрываются новые аспекты патогенетических механизмов. В научных кругах мирового сообщества активно обсуждается классификация СД с позиций нового патогенетического подхода с разделением пациентов с СД2 на 5 кластеров, один из которых включает наличие аутоантител к GAD и определяется как тяжелый аутоиммунный диабет (severe autoimmune diabetes, SAID) (Ahlqvist E., 2018; Xing L., 2021).

Однако на практике диагноз «СД2» как компонент полиэндокринного аутоиммунного заболевания мы выставляем, как правило, ретроспективно, когда клиническая картина заболевания развернута полностью, а осложнения уже сформировались.

Обменные нарушения, характерные для СД2, приводят к дискоординации деятельности всех органов и систем организма, включая один из наиболее функционально значимых сегментов эндокринной системы – гипоталамо-гипофизарно-тиреоидную ось (Свиридонова М. А., 2010). Очевидно, что эти нарушения по мере прогрессирования диабета наиболее часто приводят к формированию тиреоидной патологии, а это, с учетом той важной роли, которая отводится тиреоидным гормонам (ТГ) в обеспечении нормальной жизнедеятельности организма, существенным образом может сказаться на течении и прогнозе СД2 (Balzan S., 2009).

Однако вопрос о том, как влияет на динамику патологического процесса и скорость формирования осложнений СД, полиэндокринность поражения внутренних органов и аутоиммунный генез полиэндокринопатии, на сегодняшний день открыт, и целенаправленные исследования в этой области только начинают проводиться, что и определило выбор проблемы для нашего исследования. Приоритетными для нас являются вопросы риска формирования и прогрессирования осложнений СД и вопросы ведения пациентов с СД2 в структуре аутоиммунного полиэндокринного заболевания, особенно в сочетании с аутоиммунным поражением щитовидной железы (ЩЖ), так как это сочетание занимает первое место по распространенности среди аутоиммунных эндокринологических заболеваний (Sotak Š., 2021).

Также открытым остается вопрос – нуждаются ли пациенты с аутоиммунными формами СД2 или, СД2 в структуре полиэндокринных синдромов (сочетание с АИТ), в особом терапевтическом подходе? Поэтому, изучение эффективности терапии СД2 при наличии доказанной аутоиммунной составляющей и оценка прогноза развития и прогрессирования транссиндромальных и трансоэнологических осложнений при различных вариантах сахароснижающей терапии также оказалось в сфере наших научных интересов.

Степень разработанности темы исследования

Изучение аутоиммунных механизмов в патогенезе развития эндокринных заболеваний, в том числе и СД в последние годы начинает всё больше привлекать внимание ученых (Ма Х., 2022). Опубликованные данные научных исследований, дают основания считать, что аутоиммунные механизмы в патогенезе СД, в том числе СД2, имеют гораздо большее значение, чем было принято думать ранее, что привело к переоценке структуры патогенетических механизмов развития заболевания и стало абсолютно новым понятием в диабетологии (Pearson E.R., 2019).

В 2018 году Эмма Альквист с соавторами с учетом особенностей течения предложили вариант новой классификации СД2 с разделением на пять кластеров (Ahlqvist E., 2018). Это положило начало активному поиску причин для такого

распределения (Xing L., 2021; Slieker R.C., 2021). Проведенное в 2021 году исследование IMI RHAPSODY (Replication and cross-validation of type 2 diabetes subtypes based on clinical variables: an IMI-RHAPSODY study) с участием более 15 тысяч пациентов из трех европейских государств показало, что кластер SIDD (тяжелый инсулинодефицитный диабет) отличается наиболее быстрым прогрессированием СД2, требующим раннего назначения инсулинотерапии, по сравнению с другими. По формированию инсулиновой потребности далее шли кластеры: 3-й (SIRD), 4-й (MOD) и 5-й (MARD) (Slieker R.C., 2021). Однако структурированного разделения с выделением особенностей течения СД2 и осложнений, связанных с ним при выявлении аутоиммунного компонента в генезе заболевания сделано не было.

Некоторыми исследователями была отмечена более высокая провоспалительная активность у пациентов с СД2 сочетанным с аутоиммунным тиреоидитом наблюдалось снижение сывороточной концентрации С-пептида, значительное повышения концентрации цитокинов, интерлейкинов-2, -4 и фактора некроза опухолей- α , более выраженная проницаемость сосудистой стенки (Саприна Т.В., 2014). А также есть научные данные, свидетельствующие, что наличие аутоантител, в первую очередь, свидетельствует о срыве толерантности организма к тканевым антигенам собственного органа и формировании «запрещенного» пула лимфоцитов, распознающего аутоантигены (Плескановская А.С., 2022). В связи с этим в кровотоке больных с тиреоидной патологией выявлены не только антитиреоидные антитела, но и другие специфически сенсibilизированные к тканям лимфоциты.

СД2, несомненно, относится к числу коморбидных заболеваний с «транссиндромальной» (*сосуществование у одного пациента двух или более синдромов патогенетически взаимосвязанных*) и «транснозологической» коморбидностью (*сосуществование у одного пациента двух и более заболеваний с общими звеньями в патогенезе*), и, по данным научной литературы и клинической практики, очень часто в группе сочетанных с СД2 заболеваний оказываются другие болезни эндокринных органов. Первое место среди них занимают аутоиммунные

заболевания ЩЖ (Sotak Š., 2021). Поэтому естественно предположить, что при нарушении функции двух и более эндокринных желез развитие и прогрессирование осложнений только ускорится. Однако, ответ на этот вопрос не так однозначен, а исследования в этой области только начинают разворачиваться.

Хотя диагностика наличия АИТ у пациентов с СД2 не составляет трудностей, остается актуальным вопрос: существует ли различие в течение СД2, структуре осложнений и сопутствующих заболеваний у пациентов с СД2 и другими аутоиммунными заболеваниями? Может ли диагностированный АИТ служить клиническим маркером аутоиммунного генеза СД2, например, отнесения пациентов к кластеру SAID?

«Коморбидность» диабета проявляется и в других формах и также требует изучения. Особый интерес к проявлениям «хронологической» коморбидности (*два и более заболеваний, патогенетически не связанных между собой, но совпадающих по времени*) у пациентов с СД2 был вызван эпидемией Covid-19. Диабет, как известно, повышает риск летального исхода у пациентов с острым респираторным дистресс-синдромом. Например, пациенты с СД имели более высокую тяжесть течения инфекции, вызванной SARS-CoV-2 (Long H., 2022), а неудовлетворительный гликемический контроль увеличивал смертность (Codo A.C., 2020). Однако особенности течения тяжелых инфекционных процессов, таких как, ~~например~~, SARS-CoV-2, у пациентов с СД и АИТ одновременно, оценены не были.

Цель исследования

Проанализировать особенности течения СД2 и прогностические риски развития и прогрессирования осложнений и сопутствующих заболеваний у пациентов с аутоиммунным и без аутоиммунного компонента в патогенезе диабета, оценить связь каждого из изученных факторов с эффективностью проводимой терапии и разработать технологии дифференцированного подхода к назначению сахароснижающей терапии.

Задачи исследования

1. Изучить частоту встречаемости и уровень коморбидности сопутствующей патологии с акцентом на аутоиммунные заболевания у пациентов с СД2, госпитализированных в специализированное (эндокринологическое) отделение стационара по данным ретроспективного исследования.
2. Выявить отличия течения СД2 у пациентов с аутоиммунным компонентом (аутоиммунное поражение ЩЖ) по характеру нарушений, структуре осложнений, как проявления транссиндромальной коморбидности, оценить вклад изучаемых критериев в развитие и прогрессирование основного заболевания по данным ретроспективного анализа.
3. Выявить принципиальные отличия течения СД2 у пациентов с АИТ по транснозологической коморбидности.
4. При проспективном наблюдении оценить прогноз развития транссиндромальной и транснозологической коморбидности в зависимости от наличия или отсутствия аутоиммунного компонента в патогенезе СД2 и его влияние на эффективность проводимой терапии.
5. Оценить особенности течения острых процессов (хронологическая коморбидность) у пациентов с СД2 с аутоиммунным и без аутоиммунного компонента. Изучить особенности течения коронавирусной инфекции (COVID-19) и эффективность проводимой терапии в сравниваемых группах.
6. Оценить эффективность проводимой гипогликемизирующей терапии в зависимости от наличия или отсутствия аутоиммунного компонента, её связь с риском формирования и прогрессирования коморбидной патологии и разработать технологии дифференцированного подхода к сахароснижающей терапии СД2.

Научная новизна

В диссертационной работе впервые с позиций комплексного анализа было доказано влияние аутоиммунного компонента на течение заболевания, структуру осложнений и сопутствующих заболеваний у пациентов с СД2. Установлено, что у пациентов этой группы наибольший вклад в прогрессирование заболевания вносит

сохранность секреции инсулина (что подтверждается уровнем С-пептида), а у пациентов без аутоиммунного компонента – длительность диабета, наличие гипертонической болезни (ГБ), ишемической болезни сердца (ИБС) и хронической артериальной недостаточности (ХАН) нижних конечностей.

Исследование вносит вклад в современную концепцию патогенеза СД2, поскольку представлены доказательства, что СД2 может протекать как аутоиммунное заболевание (и маркером такого варианта течения являются аутоиммунные заболевания других отделов эндокринной системы, наиболее часто встречающимся из них является АИТ) и как неиммуногенное дисметаболическое заболевание. Доказано, что у пациентов с аутоиммунным компонентом в более ранние сроки наблюдается снижение остаточной секреции инсулина.

Проведена оценка вклада каждого из изучаемых факторов в прогрессирование СД2 у пациентов, не имеющих дополнительных аутоиммунных заболеваний, и у пациентов с СД2 в сочетании с АИТ (СД2+АИТ).

Впервые рассчитан прогностический риск развития и прогрессирования основных осложнений СД как проявлений транссиндромальной и транснозологической коморбидности у пациентов в зависимости от преобладания в патогенезе дисметаболических или аутоиммунных механизмов методом построения цепей Маркова (матрица переходных вероятностей с прогнозом на 1 и 5 лет).

Сравнительный анализ эффективности методов лечения СД2 и его осложнений в группах показал, что уровень С-пептида у пациентов с аутоиммунной составляющей определяет раннее назначение инсулина для профилактики развития транссиндромальной, транснозологической и хронологической коморбидности.

Впервые проведен анализ особенностей клинической картины и результатов лечения у пациентов с острыми воспалительными процессами (хронологическая коморбидность) при COVID-19 с учетом механизмов патогенеза СД2, который показал, что у пациентов с аутоиммунным компонентом выраженность воспалительных реакций и электролитных нарушений значительно выше, а одним

из значимых факторов, позволяющих улучшить прогноз, является раннее назначение инсулинотерапии.

Теоретическая и практическая значимость работы

Разработана и апробирована прогностическая модель, позволяющая оценивать риск развития основных осложнений и соматических коморбидных заболеваний у пациентов с СД2 и, на основании полученных данных, создавать персонализированную схему терапии каждого пациента, направленную на предотвращение развития и прогрессирования осложнений и сопутствующих заболеваний.

Полученные в диссертационной работе данные позволили разделить пациентов с СД2 по наличию аутоиммунной составляющей на подгруппы: СД2 с преобладанием дисметаболических механизмов в патогенезе, СД2 с преобладанием аутоиммунных механизмов. Клинически значимым маркером патогенетически различных вариантов течения СД2 является наличие аутоиммунного заболевания других отделов эндокринной системы (в приведенном исследовании – АИТ).

Определены значимые клинические различия в протекании различных вариантов СД2 по критериям коморбидности, а также значимые различия в течение вариантов СД2 по критериям локального и суммарного рисков развития осложнений и сопутствующих заболеваний у пациентов в зависимости от наличия или отсутствия в патогенетических механизмах аутоиммунного компонента. На основании полученных данных предложены практические рекомендации по ведению пациентов, направленные на снижение прогностического риска.

Оценено прогностическое значение нарушения показателей метаболического контроля, данных нейромиографии, эхокардиографии, уровня коморбидности и реабилитационного потенциала в сравниваемых группах для оценки рисков формирования и прогрессирования сопутствующей патологии и осложнений СД2.

В качестве дополнительных факторов повышения риска развития и прогрессирования осложнений СД2 с позиций системного подхода предложены количественные критерии оценки: высокий уровень коморбидности (по CIRS выше

11 баллов) и низкий уровень реабилитационного потенциала (отклонения по показателю МФИ больше 1,0).

По результатам исследования для практического здравоохранения были разработаны новые патогенетически обоснованные методики лечения больных СД2 с сопутствующим АИТ, включающие сахароснижающую терапию.

Доказано, что наличие аутоиммунного поражения ЩЖ у пациентов с СД2 можно рассматривать как маркер аутоиммунного генеза диабета, при котором риск развития всех осложнений может быть снижен за счет своевременно назначенной инсулинотерапии.

Методология и методы исследования

Исследование включало ретроспективный анализ историй болезней с 2014г. по 2017 г. на базе Центральной клинической больницы № 2 имени Н.А. Семашко ОАО «РЖД». Проспективное исследование с 2018 по 2023г.г. и одно наблюдательное (пациенты с COVID-19) с 2021 по 2023 г. проводились на базе Городской клинической больницы имени Ф.И. Иноземцева Департамента здравоохранения города Москвы.

Объект исследования – пациенты, госпитализированные в эндокринологическое отделение ЦКБ № 2 им. Н.А. Семашко ОАО «РЖД» и ГКБ им. Иноземцева ДЗМ с СД2.

Теоретической базой настоящей работы являются результаты проведенных исследований. Ретроспективный и проспективный анализ пациентов, госпитализированных в профильный стационар с диагнозом СД2, послужили основой для изучения вклада основных и дополнительных критериев риска в развитие и прогрессирование заболевания. Методологическая база исследования представляет собой комплексное использование клинических, лабораторных, инструментальных диагностических методов, а также методов компьютерного моделирования и статистического анализа.

Исследования проводили в соответствии с Хельсинкской декларацией Всемирной медицинской ассоциации и правилами надлежащей клинической

практики (GCP), что отражено в протоколе № 29 от 25 января 2018 г, одобренном независимым этическим комитетом медицинского института РУДН.

Положения, выносимые на защиту

1. Среди пациентов специализированного стационара при ретроспективном анализе данных сочетание СД2 с другими аутоиммунными заболеваниями составляет не менее 20% от числа госпитализированных (наиболее часто – АИТ). У пациентов с аутоиммунной составляющей общий уровень коморбидности был выше, чем у пациентов, не имеющих аутоиммунных заболеваний, и соответствовал «высокому» уровню - более 16 баллов CIRS.
2. Пациентов с СД2 при сочетании с другими аутоиммунными заболеваниями наблюдаются значимые отличия в скорости прогрессирования диабета, структуре осложнений, а также в скорости их прогрессирования и эффективности ответа на проводимую сахароснижающую терапию в сравнении с пациентами без сопутствующих аутоиммунных заболеваний. У пациентов с аутоиммунным компонентом преобладает снижение собственной секреции инсулина, при СД2 без аутоиммунного поражения превалируют дисметаболические нарушения.
3. В группе пациентов без аутоиммунного компонента влияние коморбидности проявлялось различной значимостью в сравниваемых группах: для пациентов с СД2 дисметаболического генеза наиболее выраженным влиянием на прогрессирование заболевания обладают ГБ, ХАН, хроническая сердечная недостаточность (ХСН), ($p < 0,05$), а при сочетании СД2 с аутоиммунным поражением влияние этих патологий менее значимо ($p < 0,1$).
4. Скорость и тяжесть прогрессирования осложнений (проявления транссиндромальной коморбидности) определяется генезом диабета, что подтверждает необходимость разработки дифференцированного подхода к назначению терапии. В отличие от СД2 с преимущественно дисметаболическими нарушениями в патогенезе, эта группа пациентов нуждается в «раннем» назначении инсулинотерапии. И, напротив, раннее назначение инсулина без абсолютных показаний при СД2 с преимущественно дисметаболическими нарушениями может приводить к прогрессированию осложнений.

5. Выраженность воспалительных и электролитных нарушений на фоне COVID-19 достоверно выше у пациентов с аутоиммунной составляющей и требует обязательного назначения инсулинотерапии для стабилизации углеводного обмена.

6. Алгоритм назначения сахароснижающей терапии должен определяться наличием или отсутствием аутоиммунного компонента: показанием для назначения инсулинотерапии является уровень С-пептида ниже 1,21 нг/мл, для пациентов без АИТ инсулиновая потребность формируется при более низких значениях С-пептида (0,74 нг/мл) при условии достижения целевых уровней гликемии.

Степень достоверности и апробация результатов работы

Достоверность результатов исследования определяется достаточным объемом и репрезентативностью изученной выборки, применением принципов, технологий и методов доказательной медицины, высокой информативностью современных методов обследования, адекватностью математических методов обработки данных поставленным задачам. Сформулированные выводы и практические рекомендации аргументированы и логически вытекают из результатов исследования. Основные результаты работы представлены и обсуждены на 4-м Всероссийском Конгрессе Эндокринологов (2001г., Санкт-Петербург); на Московской научно-практической конференции «Ампутация, протезирование, реабилитация. Настоящее и будущее» (2001г., Москва), на Российской научно-практической конференции «Медико-социальная экспертиза, медико-социальная реабилитация и реабилитационная индустрия на современном этапе» (20-21 декабря 2001г., Москва), на II митинге Neurodiab Study Group of the EASD (29 августа-1 сентября, 2002г., Венгрия, Балатон); на 18-ом конгрессе IDF (International Diabetes Federation Congress), (24-29 августа 2003г., Франция, Париж); на митинге DFSG Study Group of the EASD (7-10 сентября, 2005г., Греция); на митинге DFSG Study Group of the EASD (10-13 сентября 2006г., Дания); на 21-ом митинге Neurodiab Study Group of the EASD (2011г., Porto), на международной конференции «Медицина и фармакология: научные приоритеты ученых» (25 ноября 2016 г., Казахстан); на конференции «Актуальные вопросы дерматовенерологии» (11 мая 2018 г., Курск); на

конференции XV Московского городского съезда эндокринологов «Эндокринология столицы – 2019» (2019 г., Москва); на конференции XVII Московского городского съезда эндокринологов «Эндокринология столицы – 2021» (2021 г., Москва); на конференции по лечению и диагностике сахарного диабета «Фундаментальная и клиническая диабетология в 21 веке: от теории к практике» (2021 г., Москва); на XIII Международной конференции РУДН (2022 г., Москва); на 9-й международной конференции “Human Interaction & Emerging Technologies: Future Applications (IHET-AI 2023)” (12–13 апреля 2023 г., Лозанна, Швейцария); на 25-м Европейском конгрессе эндокринологов (ECE 2023) (13–16 мая 2023 г., Стамбул, Турция); на XIX Национальном конгрессе терапевтов (20–22 ноября 2024 г., Москва), на ICBTEdinburgh (12-13 апреля 2025г., Эдинбург, Шотландия).

Публикации

Основные положения диссертационного исследования отражены в 45 печатных работах, в перечне ВАК/РУДН/МБЦ-11, из них ИФ/К1,2/МБЦ-10 и 5 патентных изобретениях.

Структура и объем работы

Диссертация состоит из введения, обзора литературы, описания материалов и методов исследования, глав собственных результатов исследования и обсуждения, выводов, практических рекомендаций и указателя литературы (293 источника, из них: 74 работы отечественных и 219 работ иностранных авторов). Работа изложена на 273 страницах компьютерного набора, включает 57 таблиц и 33 рисунка.

Личный вклад автора

Автором проведен анализ отечественной и зарубежной литературы по исследуемой проблеме. Соискатель являлась главным исследователем в международных клинических исследованиях, проводимых по принципам (GCP) по изучению влияния на сердечно-сосудистые риски эмпаглифлозина и аллоглиптина, автором 5 патентных изобретений. Автор самостоятельно проводила ретроспективный анализ, скрининг, организовывала и проводила проспективное и наблюдательное исследование пациентов, участвовала в их обследовании, ведении,

заполняла документацию, проводила анализ, статистическую обработку данных. Вклад автора является определяющим в обсуждении результатов исследования, в научных публикациях, докладах и внедрении в практику.

Апробация диссертации состоялась 11 ноября 2024 года на заседании профессорско-преподавательского состава кафедры госпитальной терапии с курсами эндокринологии, гематологии и клинической лабораторной диагностики медицинского института ФГАОУ ВО «Российского университета дружбы народов имени Патриса Лумумбы».

Внедрение результатов в практику

Результаты исследования внедрены в практическую работу ГБУЗ «Городская клиническая больница имени Ф.И. Иноземцева» Департамента здравоохранения города Москвы, ФГБУ ФБ МСЭ Минтруда России, а также в учебный процесс на кафедре госпитальной терапии с курсами эндокринологии, гематологии и клинической лабораторной диагностики медицинского института ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы».

Соответствие диссертации паспорту научной специальности

В работе проведено изучение клинических и патофизиологических проявлений патологии внутренних органов с использованием клинических лабораторных и других методов исследований у пациентов с различными вариантами течения СД2. Обоснованы методы совершенствования и оптимизации лечебных мероприятий для профилактики возникновения или обострения заболеваний внутренних органов у пациентов с СД2. Использована система анализа данных, результатов лабораторных и инструментальных исследований в разработке новых подходов в диагностике и лечении. Проведено совершенствование методов персонализации лечения на основе внедрения пациент-ориентированного подхода в клиническую практику. Таким образом, диссертационная работа соответствует пунктам 2; 5; 6 паспорта специальности 3.1.18. «Внутренние болезни».

ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1 Введение

Сахарный диабет – социально значимое и широко распространенное заболевание с высокими темпами прироста случаев во всем мире. По данным Международной диабетической федерации (International Diabetes Federation, IDF), в 2021 г. приблизительно 537 миллионов взрослых (20–79 лет) жили с диабетом. По прогнозам, общее число людей, живущих с диабетом, возрастет до 643 миллионов к 2030 г. и до 783 миллионов к 2045 г. Почти каждый второй (240 миллионов) взрослый, живущих с диабетом, не диагностирован. Диабет стал причиной 6,7 миллиона смертей [70, 170].

СД является одной из основных проблем современной медицины, и связано это, в первую очередь, с высоким риском развития сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) и осложнений, а также ранней инвалидизацией и высокой летальностью. Прогрессирующее увеличение числа больных СД, снижение способности к трудовой деятельности и высокая летальность делают эту проблему не только медицинской, но и социально значимой. Решение этой проблемы связано с дальнейшим изучением причин и механизмов развития заболевания.

В последнее десятилетие изменились подходы к изучению СД. Больше начали обращать внимание на клинические особенности течения заболевания и даже предлагать новые варианты классификации с распределением пациентов на кластеры, предложенные на основе особенностей течения заболевания [116, 243].

1.2 Современное понимание этиологии и патогенеза сахарного диабета 2-го типа. Новые направления научных исследований и перспективы выхода в клиническую практику

1.2.1 Аутоиммунная компонента в патогенезе сахарного диабета 2-го типа

Существует около 400 генетических вариантов, связанных с риском развития диабета, и люди, которые являются носителями большого количества вариантов риска, имеют повышенную вероятность развития диабета. Эти генетические варианты по определению являются этиологическими, и в контексте модели palette

у некоторых людей разовьется диабет преимущественно из-за генетического дефекта функции бета-клеток [221].

Внимание исследователей привлекает взаимовлияние СД2 и аутоиммунной патологии. Так, при ревматоидном артрите (РА) заболеваемость СД2 выше, чем в общей популяции [34]. В структуре частоты факторов риска развития СД2 у пациентов с РА преобладали абдоминальное ожирение (74,5%), избыточная масса тела (61,9%), низкая физическая активность (46,2%); недостаточное потребление овощей (50%) и АГ (51,5%) [46]. Распространенность аутоантител к ЩЖ у взрослых пациентов с латентным аутоиммунным диабетом колеблется от 20 до 30%. Эта корреляция может быть объяснена генетической предрасположенностью, а также нарушениями иммунной толерантности к аутоантигенам [132, 291].

В 2018 г. Эмма Альквист и соавторы предложили вариант новой классификации СД на основании изучения структуры осложнений и особенностей течения. Авторы предложили деление пациентов на пять кластеров: тяжелый аутоиммунный диабет (severe autoimmune diabetes, SAID); тяжелый инсулин-дефицитный диабет (severe insulindeficient diabetes, SIDD); тяжелый инсулинорезистентный диабет (severe insulinresistant diabetes, SIRD); умеренный диабет, обусловленный ожирением (mild obesityrelated diabetes, MOD); умеренный возраст-ассоциированный диабет (mild age-related diabetes, MARD) [211]. Первый кластер соответствует в современной классификации СД1, остальные – СД2. В 2021 г. Линь Ксинг и соавторы провели исследования с использованием этой классификации и доказали более высокий риск развития сердечно-сосудистых осложнений у пациентов из кластеров SIDD и MOD (четвертый кластер) [116]. В этом же году Родерик Сликер провел уже эпидемиологическое исследование на группе из 16 тысяч пациентов и обнаружил значимые молекулярные различия, связанные с β -клеткой [243].

Проведенное в 2021 г. исследование IMI RHAPSODY (Replication and cross-validation of type 2 diabetes subtypes based on clinical variables: an IMI-RHAPSODY study), включавшее более 15 тысяч пациентов из трех европейских государств показало, что кластер SIDD отличается наиболее быстрым прогрессированием

СД2, требующим раннего назначения инсулинотерапии, по сравнению с другими. По формированию инсулиновой потребности далее шли кластеры: 3-й (SIRD), 4-й (MOD) и 5-й (MARD) [210].

Однако все полученные данные основаны на сравнительно небольшом количестве больных и требуют дальнейшего изучения.

В патогенезе СД2 имеется ряд неясных вопросов, и можно предположить, что основным антигеном, сенсibilизация к которому обуславливает развитие заболевания, является инсулин, однако супрессия аутоиммунитета не приводит к гибели β -клеток, а способствует развитию ИР. Триггером патологического процесса является инфекция, антигены микроорганизмов дают перекрестную реакцию с инсулином, и, возможно, именно этим объясняются безуспешные попытки найти антигены гистосовместимости, характерные для СД2, несмотря на явную генетическую предрасположенность заболевания [4].

Звеном взаимосвязи между ожирением и его осложнениями является воспалительный процесс, как на клеточном уровне, так и на уровнях межклеточной коммуникации и внутриклеточных сигнальных каскадов. Механизм этой связи довольно сходный в поджелудочной железе и инсулинозависимых тканях: катализаторами процесса нередко являются различные липиды (холестерин, свободные жирные кислоты, триглицериды), которые способны активировать Толл-подобные рецепторы (TLR) – рецепторы врожденного иммунитета, запускающие воспалительный процесс. Далее через активацию IKK- и JNK-зависимых сигнальных каскадов происходит секреция провоспалительных цитокинов: $\text{TNF}\alpha$, $\text{IL-1}\beta$, IL-6 и других, которые, действуя паракринно и аутокринно, поддерживают процесс воспаления как на локальном, так и на системном уровне. Таким образом, инсулинопродуцирующие и инсулинозависимые ткани, вовлеченные в процесс патогенеза СД2, через процесс воспаления интегрируются в патогенетический самоподдерживающийся цикл, который в конечном счете приводит к снижению секреции инсулина, гибели β -клеток поджелудочной железы и развитию инсулиновой резистентности [11, 12].

Определенную роль в поддержании аутоиммунного воспаления играет микробиота кишечника [98, 270].

Тесная связь иммунной и эндокринной систем обуславливает особенности патогенеза аутоиммунной патологии ЩЖ. При этом в развитии аутоиммунной патологии ЩЖ значимая роль принадлежит цитокинам и их белкам-транспортерам. Интерферон-гамма ($IFN\gamma$), $TNF\alpha$ и IL-6 – цитокины, оказывающие многогранное влияние на различные этапы иммунного ответа: развитие воспалительного ответа, пролиферацию клеток-антителопродуцентов, синтез белков острой фазы воспаления и антителогенез [63].

1.2.2 Аутоиммунный тиреодит как наиболее частый «спутник» сахарного диабета

Недавние генетические исследования подчеркнули сложность вовлеченных генетических факторов, включая моногенные формы АИТ. Факторы окружающей среды продолжают изучаться, особенно как побочный эффект лекарств, которые терапевтически модулируют иммунную систему. Что касается патогенетических механизмов, то были идентифицированы множественные сети цитокинов, которые вовлекают клетки ЩЖ в цепь усиливающихся провоспалительных эффектов [216, 288].

Аутоантитела к тиреоглобулину циркулируют в крови у 70–80 % пациентов с АИТ [6], у 30–40% пациентов с диффузным токсическим зобом, у 10–15% пациентов с неаутоиммунными заболеваниями ЩЖ. Наличие аутоантител, в первую очередь, свидетельствует о срыве толерантности организма к тканевым антигенам собственного органа и формировании «запрещенного» пула лимфоцитов, распознающего аутоантигены [27]. В связи с этим не вызывает сомнений наличие в кровотоке больных с тиреоидной патологией не только антитиреоидных антител, но и специфически сенсibilизированных к тканям ЩЖ лимфоцитов [48, 156].

На многих клетках иммунной системы (моноцитах, макрофагах, дендритных клетках и Т-лимфоцитах) обнаружены рецепторы к тиреотропному гормону (ТТГ), который может усиливать как Т-зависимую, так и Т-независимую продукцию

антител. Наряду с центральной выработкой ТТГ показана его периферическая продукция дендритными клетками, моноцитами и Т-лимфоцитами. На клетках иммунной системы выявлена экспрессия ядерных рецепторов к трийодтирону. Большую роль в развитии аутоиммунного процесса при аутоиммунных тиреопатиях играет наследственная предрасположенность. Известно о наличии генов, которые влияют на формирование аутоиммунной патологии. У людей с генетической предрасположенностью имеется дефект гена CTLA-4. При этом возникает нерегулируемое возбуждение CD4⁺ Т-лимфоцитов и развивается аутоиммунный процесс. Активированные В-клетки синтезируют аутоантитела класса G преимущественно к таким антигенным детерминантам, как тиреопероксидаза (ТПО) и тиреоглобулин. В развитии аутоиммунных тиреопатий существенную роль играет апоптоз тиреоцитов, наряду с ним большое значение в патогенезе АИТ играет и апоптоз нейтрофилов. В крови у больных аутоиммунными заболеваниями ЩЖ был выявлен повышенный уровень нейтрофилов с CD95-рецепторами на поверхности. Это так называемые Fas-рецепторы, которые, взаимодействуя с Fas-лигандом, запускают процесс апоптоза клеток. Наличие таких нейтрофилов следует рассматривать как защитную реакцию организма, направленную на снижение количества иммунореактивных клеток [67, 93, 122, 279].

Исследование показало, что воспалительные реакции, опосредованные статусом сердечной недостаточности (СН), могут привести к дисфункции ЩЖ, что еще больше усугубляет прогрессирование СН. Кроме того, низкие концентрации Т3 могут облегчить апоптоз кардиомиоцитов [174].

Изучение факторов риска развития АИТ методом логистического регрессионного анализа показало, что важными факторами являются СД, уровни свободного Т3 и ТТГ, а факторами высокого ранга являются уровни витамина 25-(ОН)D, свободного Т4 [225].

При изучении микроальбуминурии у пациентов с СД2 в сочетании с АИТ и пациентов с СД2 с другими заболеваниями ЩЖ установлено, что группа СД2 с

положительными антителами к ТПО (антиТПО) имела более высокий показатель микроальбуминурии, чем группа СД2 с отрицательными антиТПО [260].

Отмечена дисрегуляция клеточного иммунитета у пациентов с АИТ с различным функциональным состоянием ЩЖ. Относительное содержание Т-хелперов было сниженным у пациентов с субклиническим гипотиреозом и не менялось в группах с эутиреозом и манифестным гипотиреозом. При эутиреозе и манифестном гипотиреозе наблюдалось уменьшение относительного числа Т-лимфоцитов, повышалось число В-клеток (CD3⁺CD19⁺). Наряду с нарушениями клеточного звена иммунитета при АИТ установлены изменения цитокинового профиля: увеличение интерферонов- α и - γ , IL-6 и IL-8, TNF α , степень повышения которых варьировала в зависимости от функционального состояния ЩЖ [25].

Эпидемиологические исследования выявили тесную корреляцию между витамином D и многими распространенными хроническими заболеваниями. Кроме того, недавно было показано, что витамин D действует как иммуномодулирующий гормон, и, соответственно, дефицит витамина D был обнаружен как фактор риска аутоиммунных заболеваний ЩЖ, хотя лежащие в его основе механизмы до сих пор неизвестны [171], но, по другим данным, такой взаимосвязи не установлено [130].

При изучении соотношения количества тромбоцитов к количеству лимфоцитов (СТЛ), которое используется в качестве нового маркера воспаления установлено, что СТЛ пациентов с АИТ достоверно отличается от контрольной группы ($p < 0,001$), при этом ранжирование было следующим: гипотиреоидно-тиреотоксический АИТ 177% (72–417) > эутиреоидный АИТ 137% (69–272) > контрольная группа 103% (44–243). В дополнение к повышенным значениям СТЛ также наблюдалось увеличение значений С-реактивного белка (СРБ), что выявило сильную положительную корреляцию между СТЛ и СРБ у пациентов с АИТ [79].

По данным исследования, уровни Т-регуляторных клеток 1-го типа, которые оказывают значительное иммуносупрессивное действие, были значительно снижены в периферической крови пациентов с АИТ. Функциональные исследования показали, что клетки Tr1 у пациентов с АИТ проявляют сниженную супрессивную функцию по сравнению со здоровыми контрольными группами.

Уровни Tr1 были связаны с тяжестью заболевания, включая более длительную продолжительность заболевания и активность офтальмопатии, а также с титрами аутоантител [220].

Появляется все больше данных, указывающих на то, что абдоминальное ожирение и ИР оказывают многогранное влияние на функцию ЩЖ. Было доказано, что люди с ожирением имеют более высокий уровень ТТГ. Во многих исследованиях наблюдалась положительная корреляция между ТТГ и индексом массы тела (ИМТ), инсулинемией натощак и НОМА-IR. Кроме того, повышенная концентрация ТТГ может стимулировать пролиферацию этих жировых клеток и повышенное высвобождение адипокинов и провоспалительных факторов [76].

1.2.3 Аутоиммунный тиреодит и сосудистая стенка

Существует гипотеза о перманентной иммунной стимуляции хроническим воспалением, которая приводит к неадаптивному, вызывающему заболевание симпатическому ответу в попытке поддерживать аллостаз. Симпатическая дисфункция является важным фактором патофизиологии иммуноопосредованных воспалительных заболеваний [90, 104, 225].

Структурные изменения гликанов, наблюдающиеся при АИТ, оказывают глубокое влияние на провоспалительную активность иммунных клеток и сывороточных иммунных белков, включая IgG при аутоиммунных заболеваниях [99, 107].

У пациентов с субклиническим гипотиреозом слабовыраженное хроническое воспаление вызывает эндотелиальную дисфункцию (ЭД) и нарушение доступности оксида азота по ЦОГ-2-зависимому пути, что приводит к увеличению продукции окислительного стресса [115, 188, 267].

ЭД является первой вехой в развитии атеросклероза и последующих сердечно-сосудистых осложнений. Доказана экспрессия рецепторов к ТТГ в эндотелиальных клетках. У пациентов с субклиническим гипотиреозом уровень оксида азота в крови существенно ниже, чем у эутиреоидных пациентов, что приводит к увеличению количества рецепторов ангиотензина. Кроме того, при гипотиреозе

выявлены снижение активности печеночной липопротеинлипазы, нарушение адгезии и вазоконстрикции [58, 180].

По данным кросс-секционного исследования, распространенность ассоциированных неаутоиммунных заболеваний была значительно выше у взрослых, чем у педиатрических/подростковых пациентов с АИТ. Наиболее частыми сопутствующими заболеваниями были артропатии и заболевания соединительной ткани у взрослых и диабет 1-го типа и глютенная болезнь у детей/подростков. Заболевания кожи были представлены с одинаковой распространенностью в обеих когортах, наиболее частым было витилиго [99, 135].

При оценке распространенности других аутоиммунных расстройств у пациентов с АИТ по сравнению с пациентами без заболеваний ЖК и пациентами с диффузно-узловым зобом, сопоставимых по полу и возрасту и по употреблению йода, установлено значительное увеличение распространенности аутоиммунных расстройств у пациентов с АИТ (по сравнению с обеими контрольными группами) при следующих заболеваниях: хроническом аутоиммунном гастрите, витилиго, РА, ревматической полимиалгии, целиакии, диабете, болезни Шегрена, рассеянном склерозе, системной красной волчанке, саркоидозе, алопеции, псориазическом артрите, системном склерозе и криоглобулинемии [101, 247].

В патогенезе аутоиммунных заболеваний, в том числе и ЖК, участвуют хемокиновый рецептор CXCR3 и его хемокины CXCL9, CXCL10 и CXCL11. Th1-лимфоциты рекрутируются Th1-хемокинами, секретируемыми поврежденными клетками. В воспаленных тканях привлеченные лимфоциты Th1 индуцируют высвобождение $IFN\gamma$ и $TNF\alpha$, что стимулирует секрецию хемокинов Th1, иницируя и повторяя петлю обратной связи амплификации, что подчеркивает важность хемокинов при аутоиммунных заболеваниях ЖК [22, 77, 273, 278].

Высокий уровень гликемии способствует поддержанию хронического воспаления, усугубляя течение аутоиммунных заболеваний [148, 203]. Недавние исследования показали, что натрий и калий могут модулировать окислительный стресс, воспаление, изменять вегетативную нервную систему и индуцировать дисфункцию врожденных и адаптивных иммунных реакций в дополнение к их

действию на ренин-ангиотензин-альдостероновую систему. Эти действия натрия, калия и магния и других минералов, микроэлементов и витаминов, вероятно, являются вторичными по отношению к их действию на провоспалительные цитокины IL-6, TNF α и IL-17 и метаболизм незаменимых жирных кислот, что может объяснять их участие в патофизиологии [129].

При изучении антител к рецептору фосфолипазы A2 (PLA2R) в сыворотке крови пациентов с АИТ методом высокочувствительного иммуноанализа выявлено, что концентрация антител к PLA2R в сыворотке у пациентов с АИТ и идиопатической мембранозной нефропатией была значительно увеличена. Иммуногистохимия выявила явное окрашивание PLA2R в тканях пациентов с АИТ с частотой положительных результатов 66,67% [167].

АИТ с гипотиреозом на фоне СД1 был связан с более высокой частотой нейроваскулярных осложнений [139]. Многофакторный анализ выявил значимые положительные ассоциации между диабетической нефропатией (ДН) и субклиническим гипотиреозом [96].

1.2.4 Аутоиммунный тиреодит и поражения нервной ткани

При аутоиммунных заболеваниях экспериментальные данные за последние несколько лет продемонстрировали несколько связей между иммунной системой и нервной системой, как центральной, так и периферической, что привело к определению нейроиммунологии и оси «иммунитет – мозг». Действительно, центральная нервная система как место с привилегированным иммунитетом, благодаря гематоэнцефалическому барьеру, больше не является догмой, поскольку барьер может быть изменен во время хронического воспаления с разрушительными изменениями эндотелиальных клеток и плотных соединений, в значительной степени опосредованными рецепторами аденозина и экспрессией CD39/CD73 [248]. Гипотиреоз при АИТ влияет на экспрессию генов нейропептидов и их рецепторов: NTSR1 была значительно снижена, в то время как экспрессия NPY1R повышена [75]. Частота возникновения полинейропатии у пациентов с гипотиреозом точно неизвестна, но в некоторых исследованиях сообщается, что

примерно у 25–42% пациентов могут проявляться клинические признаки нейропатии [223].

Гормоны ЩЖ регулируют экспрессию генов при миелинизации, дифференцировке нейрональных и глиальных клеток, а также жизнеспособность и функционирование нейронов. Методом ПЦР проведена идентификация и верификация экспрессии генов, ориентированных на пути передачи нервных импульсов, в лейкоцитах периферической крови пациентов с послеоперационным гипотиреозом, гипотиреозом в результате АИТ. Полученные результаты позволяют предположить, что эти изменения в экспрессии генов могут играть роль в развитии неврологических осложнений, связанных с патологией ЩЖ [204].

Гипотиреоз при АИТ может привести к широкому спектру нервно-мышечных расстройств. Часто наблюдаемые неврологические проявления приобретенного гипотиреоза включают миопатию легкой и умеренной степени тяжести и сенсомоторную нейропатию, которые обычно диагностируются по клиническим и электрофизиологическим критериям у взрослых, получающих заместительную терапию гормонами ЩЖ. Может развиваться смешанная аксональная и демиелинизирующая нейропатия с остаточной легкой дистальной слабостью и арефлексией в нижних конечностях и стойкими двигательными и сенсорными нарушениями, не исчезающими даже после полной медикаментозной компенсации гипотиреоза [250].

Периферическая полиневропатия при гипотиреозе обычно носит сенсорный характер. Может отмечаться снижение сухожильных рефлексов. Нарушения вибрационной чувствительности и проприоцепции, как правило, выражены слабо. Пациенты могут предъявлять жалобы, характерные для нейропатической боли. Частота периферической невропатии при гипотиреозе варьируется от 9 до 60%, а частота нейрофизиологических признаков полиневропатии достигает 72% [17].

При проведении ретроспективного исследования пациентов с СД2 (n = 248) установлено, что распространенность любой микроангиопатии (МИАП) составила 72,18%. При этом распространенность диабетической полинейропатии (ДПН)

составила 54,84%. В результате был сделан вывод, что уровни ТТГ положительно связаны с ДПН [122, 225].

При исследовании связи заболеваний ЩЖ с депрессией, биполярным расстройством и тревожными расстройствами (данные 497 726 человек из британского биобанка) установлено, что ни уровни ТТГ, ни свТ4 генетически не коррелировали с расстройствами настроения. Полученные результаты подчеркивают основную связь между аутоиммунным гипотиреозом и расстройствами настроения, которая не опосредована ТГ, и в которой аутоиммунитет играет заметную роль [150].

У пациентов с АИТ, вне зависимости от тиреидного статуса, аудиометрические пороги были хуже, чем у здоровых лиц, что говорит о нейросенсорной тугоухости аутоиммунного характера [253, 277]. АИТ с гипотиреозом на фоне СД1 был связан с более высокой частотой нейроваскулярных осложнений [139]. АИТ влияет на метаболизм костной ткани, по крайней мере через эндокринные и иммунные пути [154, 167, 169].

Обнаружено, что уровень NLRP3 (инфламмосомы NLR, содержащие пириновый домен 3) значительно повышается в ЩЖ пациентов с АИТ. Фармакологическое подавление NLRP3 с использованием ингибитора MCC950 подавляло прогрессирование АИТ *in vivo*. Можно предположить, что инфламмосома NLRP3 является многообещающей терапевтической и терагностической мишенью при АИТ, ингибирует реакцию Th1- и Th17-клеток и стимулирует реакцию Treg-клеток [102, 111].

Исследование продемонстрировало, что сеть IL-37 вовлечена в тиреоидит Хашимото, и сигнальный путь IL-37 может ослаблять чрезмерные аутоиммунные реакции при АИТ [224].

При изучении нейрофункциональных и гистопатологических изменений в мышинной модели СД2 и изучении влияния ТТГ на клеточную модель ДПН результаты показали, что СД2 в сочетании с ТТГ усугубляет нарушение метаболизма глюкозы и липидов при СД2 и резко разрушает периферическую нервную систему. В целом в этом исследовании выяснены новые механизмы, с

помощью которых ТТГ, как независимый фактор риска прогрессирования ДПН, усугубляет апоптоз шванновских клеток (ШК) и демиелинизацию [98, 117, 260].

При исследовании больных СД2 с субклиническим гипотиреозом и без него было установлено, что артериальное давление (АД), продолжительность диабета, ИМТ, уровень глюкозы крови натощак и через 2 часа после приема пищи не оказывали существенного влияния на тяжесть ДПН, которая была связана с субклиническим гипотиреозом [241].

1.2.5 Новая парадигма в оценке диагностических подходов

С каждым годом все больше подтверждений, что СД2 является многофакторным заболеванием, в развитии которого одновременно участвуют и врожденные дефекты, и приобретенные нарушения.

Традиционная модель развития СД2 была предложена известным профессором отдела диабета Центра медицинских наук Техасского университета Ральфом де Фронзо еще в 1988 г. Она включала в себя три компонента: повышенную продукцию глюкозы печенью, снижение захвата глюкозы на периферии и нарушение секреции инсулина [5, 202].

Долгое время основным патогенетическим фактором развития СД2 считалась резистентность тканей к инсулину, а нарушению функции β -клеток придавалось меньшее значение. Дальнейшие исследования показали, что в условиях ИР здоровые β -клетки могут компенсировать ее за счет секреции нужного количества инсулина. Только при сочетании ИР и развившейся дисфункции β -клеток формируется СД2 [42, 56].

Сложившаяся структура патогенеза СД2 объясняла принципы его формирования и определила новые методы лечения.

Позднее, в 2016 г., Ральф де Фронзо расширил патогенез СД2 такими механизмами, как нарушение работы желудочно-кишечного тракта и постоянное персистирующее воспаление, представив новую модель патофизиологии СД2, состоящую уже из одиннадцати звеньев. При этом основным определяющим фактором развития СД2 все же оставалась дисфункция β -клеток, проявляющаяся

снижением их массы и функции, что способствует недостаточной секреции инсулина и гипергликемии [149].

Другим не менее важным звеном патогенеза СД2 является ИР. Развиваясь в большей степени в печени, скелетных мышцах и жировой ткани, она способствует снижению плотности инсулиновых рецепторов, нарушению процесса поглощения глюкозы, угнетению антилиполитического влияния инсулина. Вместе с этими процессами в патогенез СД2 включен и дефект α -клеток поджелудочной железы, что способствует неадекватному высвобождению глюкагона, который нарушает процессы гликогенолиза, глюконеогенеза, а также окисления жирных кислот. Повышенная секреция глюкагона приводит к дополнительной продукции глюкозы печенью [264].

Не менее важным звеном патогенеза СД2 является дисфункция гастроинтестинальных факторов (инкретинов), наиболее важные из которых – глюкозозависимый инсулиотропный пептид (ГИП) и глюкагоноподобный пептид-1 (ГПП-1). Эти гормоны, вырабатываемые в ответ на прием пищи, способны влиять на углеводный обмен, вызывая глюкозозависимую секрецию инсулина поджелудочной железой и подавляя опосредованную глюкозой выработку глюкагона. Дисфункция инкретинов, проявляющаяся снижением их секреции и развитием резистентности тканей к ним, способствует уменьшению выработки инсулина и, как следствие, развитию СД2 [55].

Все компоненты развития СД2 тесно связаны друг с другом и напрямую или опосредованно обусловлены дисфункцией β -клеток, что позволяет рассматривать эту модель патогенеза как « β -центрическую» [264].

Идентифицировано пять устойчивых кластеров локусов и признаков СД2. Два кластера были связаны со снижением секреции инсулина (кластер бета-клеток с высоким уровнем проинсулина и кластер проинсулина с низким уровнем проинсулина). Остальные три кластера были связаны с ИР. Первый из них характеризовался ожирением (высокий ИМТ и окружность талии). Второй кластер демонстрировал «липидистрофоподобное» распределение жира (низкий ИМТ, низкий уровень адипонектина, низкий уровень холестерина липопротеинов

высокой плотности (ЛПВП), высокий уровень триглицеридов). Третий представлял собой печеночно-липидный кластер (низкий уровень триглицеридов). Повышенные показатели генетического риска в этих кластерах были связаны с различными клиническими исходами, включая повышенное кровяное давление, ИБС и инсульт [182, 213].

Эпидемиологические данные свидетельствуют об активном прогрессировании различных форм СД у больных бронхиальной астмой (БА). TLR2 и TLR4 вовлечены в прогрессирование астмы и СД2. У больных БА средняя продукция TNF α в ответ на эндотоксин была в 2 раза выше, чем в других исследуемых группах [234, 269].

Особый интерес в плане взаимного отягощения представляет сочетание СД2 и других эндокринных заболеваний.

Так, было обнаружено, что частота нарушений углеводного обмена (предиабета и манифестного СД) составляла 55% у пациентов с болезнью Иценко – Кушинга и 38% у пациентов с акромегалией. Болезнь Иценко – Кушинга и акромегалия характеризуются высокой степенью ИР, как минимум в 8 раз превышающей значения для общей популяции [56, 91].

Ожирение и его осложнения связаны с воспалительным процессом как на клеточном уровне, так и на уровнях межклеточной коммуникации и внутриклеточных сигнальных каскадов. Механизм этой связи довольно сходный в поджелудочной железе и инсулинозависимых тканях: катализаторами процесса нередко являются различные липиды (холестерин, свободные жирные кислоты, триглицериды), которые способны активировать TLR – рецепторы врожденного иммунитета, запуская воспалительный процесс. Таким образом, инсулинопродуцирующие и инсулинозависимые ткани, вовлеченные в процесс патогенеза СД2, через процесс воспаления интегрируются в патогенетический самоподдерживающийся цикл, который в конечном счете приводит к снижению секреции инсулина, гибели β -клеток поджелудочной железы и развитию инсулиновой резистентности [11, 12].

Заболевания ЩЖ у больных СД1 и СД2 выявляются в 22,4% случаев. При СД1 частота составила 36% случаев, а при СД2 – 18,4%, что показывает довольно высокую распространенность коморбидности заболеваний ЩЖ и СД и необходимость дальнейшего изучения проблемы [18, 38].

СД и аутоиммунные заболевания ЩЖ занимают лидирующие позиции в структуре эндокринной патологии. Сочетание СД2 и первичного гипотиреоза на сегодняшний день отмечено в 5–6,9% случаев. При этом гипотиреоз может предшествовать СД, развиваться с ним одновременно или появиться на фоне уже существующего СД. Гипофункция ЩЖ при наличии СД усугубляет нарушение углеводного обмена. С одной стороны, при гипотиреозе замедляется всасывание углеводов в кишечнике, подавляется глюконеогенез в печени и, следовательно, снижается продукция глюкозы, а с другой – в исследованиях с использованием эугликемического гиперинсулинемического клэмпса отмечено снижение утилизации глюкозы в мышечной и жировой тканях, обусловленное ИР [59, 138].

Распространенность АИТ достаточно высока и имеет тенденцию к росту: в РФ с 2009г. по 2018 г. она возросла с 276 до 428 случаев на 100000 населения, а динамика распространенности гипотиреоза возросла с 223 до 446 случаев [22], что соответствует общемировым тенденциям [122].

Было установлено, что увеличение заболеваемости АИТ связано с факторами окружающей среды, включая улучшение санитарных условий, увеличение потребления йода с пищей, новые методы лечения и химические вещества. Другие неизменяемые предрасполагающие факторы включают стресс, климат, возраст и пол [76, 222]. Все больше данных свидетельствуют о возможной роли изменений микробиоты в патогенезе и прогрессировании аутоиммунных заболеваний ЩЖ, в том числе и АИТ [8, 199].

АИТ взаимосвязан со многими системами в организме, в том числе и репродуктивной. Так, в исследованиях было показано, что пациенты с АИТ также имеют повышенный риск развития синдрома поликистозных яичников (СПКЯ) [122]. Также установлены генетические предпосылки совместного возникновения

СПКЯ и АИТ (полигенный тип наследования), нарушения которых взаимно предрасполагают пациентов к развитию обоих заболеваний [149].

Связь между АИТ и СД2 объясняет несколько гипотез. Одной из них является влияние некоторых адипоцитокинов. Установлена связь между тремя адипоцитокинами (адипонектином, резистином и висфатином) и тиреоидным и глицидным статусом у пациентов с СД2 и АИТ по сравнению со здоровыми пациентами [158, 261]. Все типы структурных изменений ЩЖ чаще встречаются при СД2 в сочетании с ожирением. При СД2 узловые образования встречаются в 2,1 раза чаще, чем при ожирении без СД, и в 2,9 раза чаще, чем у пациентов без ожирения и СД2 [72, 168].

Наличие у больных с СД2 АИТ, сопровождающегося гипотиреозом, ведет к усугублению дислипидемии и способствует формированию диабетических осложнений, что диктует необходимость тщательного контроля метаболических нарушений и их коррекции [64, 148, 194].

По данным исследования, заболевания ЩЖ выявляются у 22,4% больных СД (при СД1 частота составляет 36%, а при СД2 – 18,4%), что показывает довольно высокую распространенность коморбидности заболеваний ЩЖ и СД и необходимость дальнейшего изучения проблемы [38]. Также отсутствуют параметры глицидного метаболизма, коррелирующие с параметрами ЩЖ [120, 267]. При исследовании связи заболеваний ЩЖ с СД2 с помощью когортного исследования общенациональной базы данных медицинского страхования Тайваня установлено, что имеется относительно высокий риск развития СД2 у больных с дисфункцией ЩЖ, особенно в сроки от 0,5 до 1 года после выявления дисфункции ЩЖ [274].

Хронический АИТ, по данным словацких исследователей, диагностирован у 40% больных СД1, у 50% больных с LADA-диабетом и у 43% больных СД2. Значительно более высокая распространенность хронического аутоиммунного тиреоидита (ХАИТ) наблюдалась у женщин и пациентов с положительным семейным анамнезом заболеваний ЩЖ [267].

Данные клинических исследований четко указывают на то, что баланс между оксидантами и антиоксидантной активностью смещен в сторону окисления у пациентов с АИТ, что позволяет предположить, что окислительный стресс может быть ключевым событием в патофизиологии заболевания, независимо от функции ЩЖ [99].

У коморбидных пациентов с СД2 и гипотиреозом наблюдается повышенный риск развития микрососудистых осложнений и ССЗ, таких как АГ и ИБС [185]. Пациенты с АИТ подвержены более высокому риску развития ИБС по сравнению с населением в целом. Лечение левотироксином снижает риск развития ИБС [114, 137].

Среди обследованных больных гипотиреоз встречался в 2,4 раза чаще при СД2, чем при СД1, что свидетельствует о наличии факторов риска развития сопутствующей аутоиммунной патологии при условиях метаболических нарушений при СД2. ИР и гиперинсулинемия, которые наблюдаются при СД2, способствуют пролиферативным процессам, в том числе и в ткани ЩЖ, а более старший возраст больных СД2 способствует прогрессированию инволютивных изменений и дальнейшему развитию гипofункции ЩЖ [265].

Повышенные уровни ТТГ и свободного Т3 часто обнаруживаются у лиц с клинически эутиреоидным ожирением [144, 178].

В проспективном исследовании риск СПКЯ у пациентов с АИТ увеличился в 2,37 раза, доля ИБС значительно увеличилась в 5,92 раза у пациентов с АИТ и СПКЯ по сравнению с пациентами только с АИТ [161]. В когортном исследовании установлено, что совокупная заболеваемость желчнокаменной болезнью была выше в группе с АИТ, чем в группе без АИТ, при этом риск развития желчнокаменной болезни был в 1,91 раза выше. Возрастной относительный риск развития желчнокаменной болезни в группе АИТ был выше, чем в группе без АИТ, у пациентов в возрасте ≥ 50 лет [114].

Метаанализ 12 проспективных исследований показал, что у пациентов с высоким уровнем ТТГ в сыворотке (выше 2,21 мМЕ/л) риск развития СД2 был на 17% выше по сравнению с пациентами с нормальным уровнем ТТГ в сыворотке.

Метаанализ 36 статей, содержащих в общей сложности 61 исследование, показал, что СКГ может увеличить риск диабетических осложнений, таких как нефропатия, ретинопатия и невропатия [162].

По данным А.О. Шпакова, важнейшими среди механизмов, лежащих в основе нарушений функций тиреоидной системы при СД, являются ослабление чувствительности аденициклазной сигнальной системы тироцитов к ТТГ, уменьшение числа рецепторов в периферических тканях, а также снижение в них активности и изменение соотношения различных форм дейодиназ. При этом снижение активности D2-дейодиназ ассоциировано с развитием ИР, а снижение активности D3-дейодиназ в β -клетках подавляет секрецию ими инсулина и приводит к дефициту этого гормона [69, 193].

Помимо воздействия на углеводный обмен, нарушение чувствительности к гормонам ЩЖ является недавно предложенным клиническим состоянием, связанным с гиперурикемией в популяции пациентов с субклиническим гипотиреозом [98, 154].

Наиболее частой причиной гипотиреоза у пациентов является АИТ, широко распространенное заболевание ЩЖ, занимающее от 20 до 50% в структуре тиреоидной патологии. В Российской Федерации АИТ страдают 3–4% населения, что соответствует уровню мировых данных. Бессимптомное носительство антиТПО в общей популяции достигает 30% и варьирует в зависимости от этнического состава, пола и возраста [5]. Связи между папиллярной карциномой ЩЖ, витамином D, окислительным стрессом, полиморфизмом и АИТ являются основными направлениями [94, 166, 283].

СД является предиктором ССЗ, тиреоидный статус также может влиять на состояние сердца и сосудов. Субклиническая дисфункция ЩЖ, проявляющаяся субклиническим гипотиреозом или субклиническим тиреотоксикозом, связана с повышенным сердечно-сосудистым риском и смертностью. В зависимости от степени такой дисфункции атеросклероз, ИБС, СН и аритмии (преимущественно мерцательная аритмия) влияют на повышение сердечно-сосудистой и общей смертности по сравнению с эутиреоидными лицами. Имеются данные о том, что

лечение субклинической дисфункции ЩЖ дает потенциальные преимущества за счет снижения частоты сердечно-сосудистых событий, однако консенсуса по этому поводу достигнуто не было из-за отсутствия рандомизированных контролируемых исследований. Тем не менее в связи с накоплением данных обсервационных исследований многие специалисты согласны с тем, что лица с тяжелой формой субклинического гипотиреоза ($\text{TTH} > 10 \text{ мМЕ/л}$) или субклинического тиреотоксикоза ($\text{TTH} < 0,1 \text{ мМЕ/л}$) должны получать лечение, в основном из-за повышенного риска ССЗ и смертности [187, 193, 256]. Как субклинический гипотиреоз, так и субклинический гипертиреоз связаны с неблагоприятным прогнозом у пациентов с СН [81, 257].

При СД2 с АИТ уровни паратгормона, HbA1c были ниже, а уровни TTH достоверно выше по сравнению с группой СД2 без АИТ. По данным однофакторного регрессионного анализа и множественного логистического регрессионного анализа, TTH , HbA1c были независимыми предикторами для СД2 с АИТ [84, 94]. Как показало исследование, гормоны ЩЖ играют роль в гомеостазе глюкозы путем передачи печеночных сигналов посредством регуляции продукции глюкагоноподобного пептида-1 посредством опосредованного желчными кислотами фарнезоидного рецептора X (FXR), тем самым усиливая выработку GLP-1 и секрецию инсулина путем подавления кишечной передачи сигналов FXR [35, 163].

Разноречивые литературные данные не говорят об истинном уровне заболеваемости АИТ и не дают возможности провести параллель между заболеваемостью гипотиреозом и АИТ, который является причиной первичного гипотиреоза более чем в 70–80 % случаев. Актуальным направлением исследования является поиск объективных критериев отбора пациентов с повышенным риском развития осложнений АИТ с целью разработки и персонализации динамического наблюдения [50]. Пациенты с СД2 более склонны к развитию субклинического гипотиреоза по сравнению со здоровым населением, который может быть связан с увеличением числа диабетических осложнений [254].

1.2.6 Сахарный диабет 2-го типа в структуре коморбидности

Поведенческие привычки, уменьшение физической активности, нерациональное питание, хронический стресс, недосыпание, увеличение продолжительности жизни, дифференцированность в доступности медицинской помощи, неблагоприятные экологические факторы и не всегда здоровая наследственность – все это в комплексе привело к тому, что сейчас трудно встретить пациента старше 40 лет, страдающего каким-либо одним заболеванием. Как правило, счет начинается как минимум с двух заболеваний, а с увеличением возраста увеличивается и количество, и тяжесть болезней. Такое состояние называется коморбидностью – сосуществованием двух и/или более синдромов или заболеваний, патогенетически взаимосвязанных или совпадающих по времени у одного пациента вне зависимости от активности каждого из них [7, 122]. На развитие коморбидности влияют многочисленные факторы, среди которых выделены главные: хроническая инфекция, воспаление, инволютивные и системные метаболические изменения, ятрогения, социальный статус, экология, генетическая предрасположенность [197, 214].

Единого подхода к классификации коморбидной патологии пока не существует. В национальном руководстве «Старение. Профессиональный подход» предлагается разделить термины полиморбидность, коморбидность и мультиморбидность. Под полиморбидностью следует понимать наличие нескольких синхронно протекающих заболеваний у одного человека на различных стадиях и фазах своего развития. Коморбидность – это сосуществование двух и/или более заболеваний у одного пациента, патогенетически и генетически взаимосвязанных между собой. Мультиморбидность – сочетание у одного больного нескольких хронических заболеваний различного генеза. При этом не подразумевается каких-либо причинно-следственных отношений и статистических характеристик [38, 69]. Кроме того, выделяют хронологическую коморбидность, транснозологическую коморбидность и транссиндромальную коморбидность [23, 39].

С целью классификации коморбидности в клинических рекомендациях описаны три основных варианта сочетания различных патологий. Синтропия – взаимоотягчающие заболевания, которые связаны общими механизмами патогенеза. Дистропия – совместное наличие данных патологий маловероятно. Нейтропия – одна патология не оказывает влияния на другую, заболевания различны по этиопатогенезу [23, 36].

Ф. И. Белялов выделил следующие тезисы коморбидности: 1. Коморбидные заболевания встречаются часто, особенно у пожилых людей. 2. Повышенная частота коморбидности не может объясняться только высокой частотой распространенности болезни. 3. У пациентов с коморбидными заболеваниями возрастает тяжесть состояния и ухудшается прогноз. 4. Коморбидность следует учитывать при диагностике болезней. 5. Лечение заболевания требует учета коморбидности. 6. Лечение нескольких болезней требует учета сочетаемости препаратов. 7. Коморбидные болезни увеличивают затраты ресурсов. 8. Коморбидность повышает риск побочных эффектов медикаментов. 9. Коморбидные болезни снижают приверженность лечению. 10. Необходимо расширять исследования коморбидности. 11. Важна оптимальная стратегия ведения коморбидных болезней (последовательная, параллельная). 12. В рекомендации целесообразно включать разделы коморбидности (рекомендации, ориентированные на болезнь, врача и пациента) [10, 43].

Мультиморбидность – это глобальная проблема, оказывающая существенное влияние на отдельных лиц, системы здравоохранения и общество. Более 75% консультаций в первичной медико-санитарной помощи связаны с мультиморбидностью, а взаимосвязь между количеством хронических состояний и связанными с ними затратами почти экспоненциальна [13, 62, 117].

В проспективном когортном исследовании выявлено, что у социально-экономически неблагополучных людей наблюдается более раннее начало и более быстрое накопление мультиморбидности, что приводит к увеличению неравенства в пожилом возрасте [12, 262].

Исследователи, в зависимости от целей, используют различные методы оценки коморбидности. У каждого конкретного пациента необходимо не только выявить заболевания, но и оценить их взаимовлияние на состояние организма в целом, спрогнозировать вектор течения патологии, реабилитации и вероятность смертности. В систематическом обзоре L. E. Stirland et al. упомянуто более тридцати методов измерения коморбидности. Восемнадцать из них предсказывают летальность; тринадцать индексов предназначены для прогнозирования риска повторных госпитализаций; семь индексов предсказывают риск наступления инвалидности; семь шкал коморбидности оценивают изменение качества жизни; пять индексов созданы для взвешивания затрат на лечение больных с сопутствующими заболеваниями [36, 103]. В российских обзорах чаще представлены шесть из них: Charlson index (1987), CIRS (Cumulative Illness Rating Scale, 1968), CIRS-G (Cumulative Illness Rating Scale for Geriatric, 1991), DUSOI Index (The Duke Severity of Illness Checklist, 1993), CED (Index of Co-Existent Disease, 1993), Kaplan–Feinstein Index (1987). Функциональный статус оценивается только в CIRS и CIRS-G, ICED; прогноз летальности – только в Charlson и Kaplan–Feinstein. ICED предсказывает вероятность наступления инвалидности [49, 174].

В условиях первичного звена здравоохранения представляется достаточно проблематичным классифицировать коморбидность/мультиморбидность согласно патогенетическим механизмам, учитывая, что не всегда есть данные, позволяющие установить причинно-следственные связи. Вероятно, для врачей первой линии с практической точки зрения более важным является оценка прогноза у больных с сочетанной патологией [27].

В источниках литературы встречаются данные о формировании устойчивых сочетаний (кластеров) некоторых хронических заболеваний. Так, у больных с сердечно-сосудистой и цереброваскулярной патологией уровень коморбидности выше, чем у больных с БА и психическими расстройствами [37].

Английском исследовании в целях изучения модели полиморбидности и сопутствующих заболеваний, стратифицированных по этнической принадлежности или расе, полу и возрасту, проведено популяционное

исследование для 308 состояний здоровья. СН часто сочетается с артериальной гипертензией, фибрилляцией предсердий, остеоартритом, стабильной стенокардией, инфарктом миокарда, хронической болезнью почек, диабетом 2-го типа и хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ). Гипертония была наиболее тесно связана с заболеваниями почек у лиц в возрасте 20–29 лет, но с дислипидемией, ожирением и диабетом 2-го типа – у лиц в возрасте 40 лет и старше [179].

Как пример устойчивого кластера можно рассматривать и СД2, который изначально является коморбидной патологией, ассоциированной с поражением многих органов и систем и имеет характеристики хронологической, трансоэологической и транссиндромальной коморбидности.

По данным исследования, проведенного в Великобритании в 2019 г. (на основании анализа данных 102 394 человек в динамике за период с 2007г. по 2017г. г.), сделан вывод о том, что у жителей наиболее бедных районов на момент постановки диагноза наблюдалась более высокая распространенность ≥ 1 сопутствующего заболевания по сравнению с жителями наиболее благополучных районов [145]. В популяционном когортном исследовании, проведенном в Великобритании, сравнивались модели 18 сопутствующих заболеваний физического и психического здоровья у людей с недавно диагностированным СД2 (108 588 человек) и людей без диабета (528 667 человек), а также то, как они меняются в зависимости от возраста, пола и уровня жизни с течением времени в период с 2004г. по 2014 г. Согласно результатам, 77% пациентов с СД2 имели как минимум одну сопутствующую патологию, и все заболевания были более распространены у пациентов с СД2, чем в группе сравнения. В дополнение к ССЗ исследование определило остеоартрит, гипотиреоз, тревогу, шизофрению и респираторные заболевания как широко распространенные сопутствующие заболевания у людей с СД2 [142].

Группой исследователей проведен обзор литературы с целью оценить текущую распространенность ССЗ среди взрослых с СД2 путем обзора литературы, опубликованной за последние 10 лет (2007 г. – март 2017 г.). Проанализировано 57

статей (4 549 481 человек с СД2), общая распространенность ССЗ составила 32,2%. Наиболее частым типом ССЗ была ИБС (21,2%), реже – инсульт (7,6%). У мужчин показатели заболеваемости выше, чем у женщин. ССЗ были причиной 50,3% всех смертей у пациентов с СД2 за период обзора. Наряду с диабетом ССЗ связаны с несколькими факторами риска, ожирением и возрастом [9, 181]. СД2, ССЗ и хроническая болезнь почек (ХБП) признаны одними из наиболее разрушительных проблем общественного здравоохранения текущего столетия. Большое количество данных эпидемиологических и клинических исследований подтверждает существование тесной взаимосвязи между этими состояниями, так что был определен объединяющий термин «сердечно-метаболическое заболевание почек» [74, 192].

Важным фактором развития коморбидной патологии при СД является ИР, которая имеет множество проявлений, включая ожирение, нефропатию, эссенциальную гипертензию, дислипидемию (гипертриглицеридемию, низкий уровень ЛПВП, уменьшение диаметра частиц ЛПНП, повышенную постпрандиальную липидемию и накопление остаточных липопротеинов), гиперандрогению яичников и преждевременный аденоархе, неалкогольную жировую болезнь печени и системное воспаление [24].

По данным С.П. Мелиховой, в общей структуре коморбидности у пациентов с СД2 преобладают заболевания центральной и периферической нервной системы, сердечно-сосудистой и мочеполовой систем. В структуре коморбидной патологии у мужчин с СД2 преобладает патология сердечно-сосудистой системы, у женщин с СД2 – патология нервной системы, а также велик удельный вес патологии эндокринной системы, не выявленной у мужчин. С возрастом у мужчин и женщин сохраняется общая структура коморбидной патологии, причем у мужчин старше 60 лет на первый план выходит патология нервной системы [26].

1.2.7 Коморбидность при аутоиммунной патологии и проблемы диагностики АИТ + СД – коморбидность или мультиморбидность

Достижения современной науки в вопросах иммунологии и генетики меняют взгляд на патогенез многих, казалось, хорошо изученных заболеваний. Особенно это касается СД.

В основе большинства эндокринных аутоиммунных заболеваний лежит лимфоцитарная и макрофагальная инфильтрация ткани органа-мишени, связанная с нарушением Т-клеточного звена иммунитета, а именно с генерализованным дефектом регуляторных Т-лимфоцитов. В норме эти клетки контролируют силу и продолжительность иммунного ответа через регуляцию функции Т-эффекторных клеток (Т-хелперов и Т-цитотоксических клеток). Нарушение этих процессов приводит к деструкции ткани, атрофии органа и уменьшению продукции гормонов. В крови при этом выявляются антитела к компонентам тканей эндокринных желез (в большинстве случаев – к внутриклеточным ферментам). АИТ диагностируется у 4% больных с СД1 и у 25% больных с LADA. Пациенты в возрасте от 30 до 64 лет, имеющие в дебюте заболевания клиническую картину СД2, низкую массу тела и сопутствующие аутоиммунные заболевания ЩЖ (АИТ), составляют группу повышенного риска развития LADA [37].

Естественная история аутоиммунных заболеваний характеризуется тремя стадиями: потенциальной, субклинической и клинической. При определении распространенности органоспецифических аутоантител установлено, что наиболее распространенными антителами у пациентов с АИТ были антитела к париетальным клеткам слизистой желудка PCA (6,99%) и антитела к декарбоксилазе глутаминовой кислоты GADA (2,83%), в то время как распространенность остальных аутоантител составляла $\leq 1\%$ [82, 156].

В результате проспективной оценки распространенности других аутоиммунных заболеваний в амбулаторных условиях у 3 069 пациентов с диагностированным ХАИТ в отношении двух сопоставимых по возрасту и полу контрольных групп (без заболеваний ЩЖ и больных нетоксическим многоузловым зобом), выделенных из одной и той же случайной выборки генеральной

совокупности, с аналогичным потреблением йода, установлено достоверное увеличение распространенности аутоиммунных нарушений у больных АИТ при следующих заболеваниях: хронический аутоиммунный гастрит, витилиго, РА, ревматическая полимиалгия, глютенная болезнь, диабет, болезнь Шегрена, рассеянный склероз, системная красная волчанка, саркоидоз, алопеция, псориатический артрит, системный склероз и криоглобулинемия, связанная с вирусом гепатита С. Интересно, что ассоциация трех аутоиммунных нарушений наблюдалась почти исключительно у пациентов с АИТ, причем наиболее частыми были ассоциации: АИТ + хронический аутоиммунный гастрит + витилиго и АИТ + хронический аутоиммунный гастрит + полимиалгия [152]. Аналогичные данные приводят и другие авторы [160].

Ревматические ассоциации (в частности, дегенеративные заболевания суставов и синдром фибромиалгии) при аутоиммунных заболеваниях ЩЖ могут проявляться специфическими формами заболеваний, отличными от таковых при других четко определенных аутоиммунных синдромах, и вносить значительный вклад в тяжесть заболевания [244].

При оценке взаимосвязи между АИТ и возникновением хронических осложнений СД1 установлено, что пациенты с АИТ, по сравнению с пациентами без АИТ, характеризовались более высокой распространенностью сосудисто-нервных осложнений и ретинопатии [139]. Однако, согласно другому исследованию, при СД1 наличие сопутствующего АИТ существенно не влияет на уровень контроля диабета 1-го типа или развитие его осложнений [259].

Последние годы обсуждается принадлежность СД2 к аутоиммунным заболеваниям. Участие врожденного иммунитета в развитии воспаления при ожирении и ИР, обуславливающих развитие СД2, общеизвестно. Эти изменения, наряду с глюко- и липотоксичностью, приводят к гибели β -клеток поджелудочной железы, появлению аутоантигенов и развитию аутоиммунных реакций как гуморального, так и клеточного типа. Эффективность ряда препаратов, используемых в лечении аутоиммунных заболеваний, также приводит некоторых авторов к заключению, что СД2 можно отнести к аутоиммунным заболеваниям.

Однако большинство исследователей полагают, что наличие аутоиммунного компонента является побочным эффектом воспаления, и не рассматривают СД2 как аутоиммунное заболевание [4].

При изучении связи изменений показателей ЩЖ с риском развития диабетической ретинопатии (ДР) у пациентов с эутиреоидным СД2 выявлено, что существенного изменения риска ДР при повышении или снижении уровня сывороточного ТТГ или ТГ в пределах контрольного интервала не наблюдалось. Однако у этих же пациентов может наблюдаться значительная корреляция между уровнем антител к тиреоглобулину в сыворотке крови и стадиями ретинопатии [249].

Невыявленная дисфункция ЩЖ может нарушить гликемический контроль у пациентов с СД и усилить существующий риск ССЗ и поздних осложнений СД [41].

Поскольку СД является заболеванием с проявлениями транссиндромальной, трансонологической и хронологической коморбидности, то встает вопрос о диагностике комбинации заболеваний: что является основной патологией, что относится к сопутствующим заболеваниям и состояниям. А поскольку ряд симптомов схожи, встает вопрос о дифференциальной диагностике. Актуальным является вопрос о первичности поражения периферических нервных волокон (нейропатии) при сочетании СД2 и АИТ и механизме этого поражения.

Диагностика ДПН основывается на оценке клинических симптомов, определении клинических признаков поражения периферических нервов, оценке периферической чувствительности (вибрационной, болевой, тактильной, температурной), электронейромиографии. Могут использоваться различные диагностические шкалы: шкала симптомов нейропатии (Neuropathy Symptom Score, NSS), визуально-аналоговая шкала (для оценки болевого синдрома), Мичиганский опросник для скрининга нейропатии (The Michigan Neuropath Screening Instrument, MNSI), опросник DN4 для диагностики болевой нейропатии и др. При поиске в базе данных PubMed выявлено 27 шкал, 13 из которых основаны только на симптомах, 8 – только на неврологических признаках и 6 – на сочетании симптомов и признаков. Шкалы, которые сочетают вопросы, касающиеся

симптомов и неврологического обследования, с акцентом на сенсорные изменения, по-видимому, обладают наилучшей определяющей способностью [159]. Клиническая шкала нейропатии Торонто (the Toronto Clinical Neuropathy Score (TCNS)) является валидной и надежной шкалой для широкого спектра полиневропатий и может быть полезна в клинической практике и исследованиях для диагностики и стадирования полиневропатии [137, 277].

Для ранней диагностики ДПН используют инвазивные и неинвазивные методы оценки. Инвазивным методом является кожно-пункционная биопсия кожи. В результате данной процедуры можно точно оценить плотность нервов данного участка кожи. К неинвазивным современным методам относится конфокальная микроскопия роговицы (КМР) глаза, которая позволяет определить нарушение проводящей функции мелких нервных волокон [21].

Исследователи предлагают и другие маркеры нейропатии. Для профилактики быстрого прогрессирования ДПН ее необходимо выявлять на субклинической стадии. Этому способствует определение маркеров мозгового нейротрофического фактора (BDNF) и тропомиозинового рецептора киназы типа В (TrkB) в сыворотке пациентов. Усиление экспрессии и увеличение сывороточной концентрации этих маркеров происходят на начальном этапе повреждения периферических нервных волокон и коррелируют со степенью компенсации углеводного обмена, длительностью СД и выраженностью нарушения нервного проведения [31].

По данным исследования двух групп пациентов с ДПН в сочетании с патологией ЩЖ (группа А) и без нее (группа В) установлено, что у пациентов обеих групп среди коморбидных заболеваний преобладали болезни сердечно-сосудистой системы, в группе А в большей степени выявлена желудочно-кишечная патология. Полиневральные расстройства чувствительности и вегетативно-трофические расстройства чаще встречаются у лиц группы В, у них также выше частота коморбидной патологии и больше продолжительность СД. Среди болезней у пациентов группы А чаще наблюдали гипотиреоз, поэтому у 30% пациентов отмечено выраженное нарушение липидного обмена в виде ожирения. Кроме того, в данной группе преобладали пациенты с СД2. Влияние патологии ЩЖ на

проявление ДПН выражается в усилении нейропатического болевого синдрома [29].

Заболевания нижних конечностей, ассоциированные с наличием СД2 (хроническая венозная болезнь, нарушения кожной микроциркуляции в нижних конечностях, остеоартрит, микрокристаллические артропатии, синдромы фиброзирования, комплексный регионарный болевой синдром I типа, псориатическая артропатия), являются частым явлением, отражающим длительность и тяжесть основного заболевания и ухудшающее качество жизни больных. Для выявления и успешного лечения ассоциированных с СД2 заболеваний нижних конечностей необходим комплексный подход. Достижение целевых значений гликемии является базовым постулатом в профилактике и лечении любых патологических изменений нижних конечностей при СД2. Кроме того, некоторые ассоциированные заболевания могут оказывать негативное влияние и ухудшать проявления самих диабетических осложнений [55, 92].

При изучении распространенности болевой и безболевой форм ДПН (диагностированных и недиагностированных) установлено, что ранее они не были диагностированы у 61,5 и 81,1% участников соответственно [218].

У больных СД важно исключать и другие возможные причины полинейропатии, связанные с побочными эффектами лекарственных средств, гипотиреозом, васкулитами, хронической алкогольной болезнью, дефицитом витамина В12, воспалительной демиелинизирующей полинейропатией [3, 10, 57].

При дифференциальной диагностике ДПН необходимо исключить прежде всего первичную полинейропатию (особенно хроническую ее форму), вторичные полинейропатии, связанные с алкогольной или лекарственной интоксикацией, уремией, дефицитом витамина В12, парапротеинемией и т. д. [6, 20, 37]. Как указано выше, к наиболее распространенным этиологическим факторам полинейропатии относят СД и хроническую алкогольную интоксикацию – около 2/3 всех случаев полинейропатий [53].

Воспаление – один из основных факторов, способствующих потере толерантности к метаболической дисрегуляции. Подавление воспалительных

реакций всегда считалось метаболически защитным процессом, уменьшающим развитие ИР и СД2. Многие гормоны, цитокины, сигнальные белки, факторы транскрипции и биоактивные липиды могут функционировать как метаболически, так и иммунно. Помимо использования одних и тех же клеточных механизмов, метаболическая и иммунная системы также регулируют друг друга. Нормальный воспалительный ответ зависит от метаболической поддержки. Появились данные, характеризующие роль тканевых макрофагов в развитии ИР [42]. Коморбидная патология оказывает влияние на течение СД2 и приводит к следующим изменениям: уменьшается количество пациентов, достигших индивидуальных целей лечения; снижается эффективность сахароснижающей терапии; снижается эффективность лечения осложнений СД2 и сопутствующих заболеваний; формируется необходимость мультидисциплинарного подхода; увеличивается частота полипрагмазии; чаще наблюдаются неудовлетворительный контроль и самоконтроль гликемии. Поэтому отдельный аспект обозначенной проблемы – эффективный регулярный контроль и самоконтроль гликемии в условиях коморбидности. Наличие коморбидной патологии «маскирует» типичные клинические проявления гипо- или гипергликемических состояний. Высокий уровень значений CIRS (более 14 баллов) у пациентов с СД2 уменьшал перспективы достижения целевых показателей гликемического контроля и требовал более интенсивного самоконтроля, а также повышал в 1,5 раза риск формирования инсулиновой потребности [30]. Тем более что высокий уровень коморбидности ухудшал достижение целевого уровня глюкозы даже после интенсификации лечения, особенно у пациентов с множественными заболеваниями [176]. Конечные продукты ускоренного гликирования (КПУГ) представляют собой гетерогенную группу необратимых химических соединений, образующихся в результате неферментативного гликирования и окисления белков, нуклеиновых кислот и липидов. Взаимодействие КПУГ с их главным клеточным рецептором (рецКПУГ) активирует множество сигнальных путей, способствующих прогрессированию хронических заболеваний, таких как АИТ, СД2 и его осложнения [86]. Современные противодиабетические методы лечения

направлены на нормализацию гликемии с помощью различных механизмов и, как было показано, также сдерживают системное воспаление (например, тиазолидиндионы (ТЗД), ингибиторы DPP-4, RA GLP-1). Такие положительные эффекты связывают улучшение воспалительного профиля с улучшением метаболических реакций [42].

1.3 Диагностика поздних осложнений сахарного диабета 2-го типа как проявлений транссиндромальной коморбидности

Транссиндромальная коморбидность представляет собой сочетание двух или более синдромов при одном или нескольких заболеваниях [60, 209, 215]. Примерами транссиндромальной коморбидности являются поздние осложнения СД: МИАП, макроангиопатии, нейропатия.

В патогенезе ангиопатий участвуют два основных фактора – внутренний и внешний. К внутреннему фактору следует отнести генетическую предрасположенность, т. е. наследование ангиопатий. Для реализации генетической предрасположенности к развитию ангиопатий необходимо участие внешних факторов, в роли которых выступают в первую очередь гипергликемия и связанный с ней каскад метаболических, гормональных, реологических и других нарушений. Без участия последних факторов невозможна реализация генетической предрасположенности к ангиопатиям [7].

Недостаток ТГ также может увеличить риск развития СН. В ходе различных экспериментальных исследований было продемонстрировано, что гипотиреоз может вызывать миокардиодистрофию. Это также может привести к расширению камер и снижению кровотока в миокарде. Кроме того, пациенты с СН, кардиохирургическими операциями и инфарктом миокарда имеют измененный метаболизм ТГ, который может привести к снижению уровня ТЗ в сыворотке крови, что приводит к сердечной дисфункции. СН, вызванная гипотиреозом, обратима, поэтому рекомендуется проводить скрининг всех новых случаев СН на уровень тиреотропина [276].

По данным глобального проспективного исследования, общая распространенность микрососудистых и макрососудистых осложнений составила 18,8 и 12,7% соответственно. Частыми микрососудистыми осложнениями были периферическая невропатия (7,7%), ХБП (5,0%) и альбуминурия (4,3%). Частыми макрососудистыми осложнениями были ИБС (8,2%), СН (3,3%) и инсульт (2,2%). Стандартизированная по возрасту и полу распространенность микрососудистых осложнений составила 17,9%, варьируя от 14,2% в Америке до 20,4% в Европе. Стандартизованная по возрасту и полу распространенность макрососудистых осложнений составила 9,2%, варьируя от 4,1% в Юго-Восточной Азии до 18,8% в Европе. Факторы, положительно связанные с сосудистыми осложнениями, включали возраст (на 10-летний прирост), мужской пол, продолжительность диабета (на 1-летний прирост) и историю гипогликемии [284].

1.3.1. Микроангиопатии

МИАП относятся к хроническим осложнениям СД и делятся на два вида: ДН и ретинопатия.

ДН, или диабетическая болезнь почек (ДБП), – это специфическое поражение почек при СД под воздействием метаболических, гемодинамических, воспалительных, генетических, эпигенетических факторов, приводящее к развитию терминальной почечной недостаточности (ТПН), требующей проведения заместительной почечной терапии (ЗПТ): диализа, трансплантации. ДР – специфичное позднее нейромикрососудистое осложнение СД, развивающееся, как правило, последовательно – от изменений, связанных с повышенной проницаемостью и окклюзией ретинальных сосудов, до появления новообразованных сосудов и фиброглиальной ткани. Является одним из проявлений генерализованной МИАП [1].

МИАП у больных СД2 развиваются под влиянием многих факторов, которые нуждаются в дальнейшем изучении. Основными факторами риска развития микрососудистых осложнений являются длительность СД, генетические факторы, хроническая гипергликемия, артериальная гипертензия, дислипидемия [1]. Значительную роль в патогенезе играет оксидативный стресс [10]. Под влиянием

гипергликемии запускается ряд метаболических нарушений, приводящих к ухудшению кровотока, гипоксии, клеточной энергетической недостаточности, ЭД [231].

Пациенты с СД2 и МИАП имеют значительно более высокий риск ССЗ и смертности, чем пациенты без МИАП. В сопоставимых когортах ДН была в значительной степени связана с развитием инсульта, а ДР имела более значимую связь с СН по сравнению с другими МИАП [172].

При МИАП происходит не только метаболическое, гипоксическое и иммунное повреждение гиалуроновой мембраны клетки (ГМК) и перицитов, но и резкое нарушение их синтетической и репарационной функции [50]. В обоих типах клеток усиливается выделение таких цитокинов, как IL-1, IL-6, IL-8, TNF α , в то время как синтез инсулиноподобного и некоторых других факторов роста, необходимых для регенерации поврежденной сосудистой стенки, снижен [2, 33]. В микрососудах нарушается взаимодействие между эндотелиальными клетками и гладкомышечными клетками (ГМК), что приводит к неконтролируемой пролиферации последних [20, 42]. К аналогичному эффекту приводит и снижение активности NO в сосудистой стенке и уменьшение в базальной мембране (БМ) количества гепарансульфата, которые, как считают, тормозят деление ГМК и, возможно, перицитов [26, 32]. Кроме того, ГМК и перициты приобретают способность синтезировать аномальные белки БМ и внутренней эластической мембраны и фагоцитировать не только патогенные иммунные комплексы и В-липопротеиды, но и разрушать волокнистые структуры стенок микрососудов за счет экзоцитоза лизосомальных ферментов [56, 61, 68]. Неферментативное гликозилирование разрушает структуры фибронектина и коллагена V типа, которым придают ведущее значение в обеспечении адекватных взаимодействий в системе ЭК-БМ-ГМК/перицит [52]. Финалом всех описанных выше процессов является плазматическое пропитывание микрососудов, регенерация всех компонентов сосудистой стенки и гиалиноз с преобладанием липогиалина [68]. Последний является основным морфологическим субстратом терминальной стадии диабетической МИАП [73].

Механизмы, приводящие к нарушению микроциркуляции при диабете, многочисленны и до сих пор во многом не ясны. Однако ключевую роль, по-видимому, играет нарушение регуляции сосудистой регенерации. Кроме того, окислительный и гиперосмолярный стресс, а также активация воспалительных путей, запускаемых конечными продуктами гликирования и TLR, признаны ключевыми событиями [134].

Механизмы развития сосудистых заболеваний при СД2 включают: гликозилирование сыворотки крови и тканевых белков с образованием конечных продуктов гликации, продукцию супероксида, активацию протеинкиназы C – сигнальной молекулы, которая увеличивает проницаемость сосудов и вызывает ЭД; увеличение скорости гексозаминовых биосинтетических и полиоловых проводящих путей, что приводит к накоплению сорбитола в тканях; гипертензию и дислипидемию, которые обычно сопровождают СД; артериальные микротромбозы; провоспалительные и протромботические эффекты гипергликемии и гиперинсулинемии, которые ослабляют сосудистую ауторегуляцию [238].

Повреждение и дисфункция эндотелиальных клеток распространены при диабете и способствуют прогрессирующей утрате механизмов репарации микрососудов [121]. За последнее десятилетие появилось все больше доказательств того, что целостность сосудистой стенки поддерживается диверсифицированными клеточными популяциями, предназначенными для репарации эндотелия и ангиогенеза [233]. У больных СД часто наблюдается ухудшение этих типов клеток, особенно при наличии других ССЗ, что может отражать васкулопатию стволовых клеток или при котором сам дисфункциональный компартмент стволовых клеток способствует развитию заболевания [190,200].

На основании исследований, изучавших молекулярные биомаркеры, были сделаны выводы, что устойчивая гипергликемия приводит к окислительному стрессу и эпигенетические модификации индуцируют воспаление, что приводит к повышению провоспалительных цитокинов и хемокинов [206].

В последнее десятилетие увеличилось количество работ, связанных с ролью аутоиммунных механизмов в патогенезе эндокринных заболеваний. В аспекте нашего исследования интерес представляет влияние аутоиммунных процессов на частоту возникновения, тяжесть и скорость прогрессирования микрососудистых осложнений при СД. Пока не найдено четкого обоснования, почему при СД дисфункция ЩЖ развивается чаще, однако сделан вывод, что у пациентов с СД повышен риск развития заболеваний ЩЖ [23].

При изучении иммунологических факторов, в частности цитокинсекретирующей функции мононуклеарных лейкоцитов крови как одного из возможных механизмов прогрессирования диабетических ангиопатий, было показано, что при LADA, как и при СД2, развитие МИАП (нефропатии, ретинопатии) происходит значительно раньше, чем при СД1 (после 4-го года течения заболевания) на фоне резкого снижения сывороточной концентрации С-пептида. При этом у пациентов с LADA, имеющих микрососудистые осложнения, определяется значимое повышение концентрации цитокинов IL-2, IL-4, TNF α [13].

По данным лабораторно-инструментальных исследований установлено, что у пациентов с сочетанной диабетической и тиреоидной патологией имеются более высокая встречаемость фибрилляции предсердий, ИБС, желудочковой экстрасистолы высоких градаций, даже при эутиреоидном состоянии. Авторы выдвигают предположение о существовании перекрестных иммуновоспалительных реакций между тканями ЩЖ и миокарда [9, 174, 275].

При изучении причин взаимосвязи СД2 и АИТ установлено, что определенную роль играют адипоцитокины: средний уровень резистина в группе больных СД и тиреоидитом был значительно выше, чем у больных тиреоидитом без СД и у здоровых лиц [131, 261].

Помимо нарушения метаболизма глюкозы, у больных СД развиваются другие гомеостатические нарушения, которые часто приводят к системному воспалению посредством модуляции нескольких генов, связанных с воспалением, их генных продуктов, метаболизма гомоцистеина и пироптоза, следствием чего являются интенсификация иммунных реакций, усиленная неоваскуляризации сетчатки,

усиление эпигенетических событий и нарушений в окислительно-восстановительной регуляторной системе клеток [146, 242].

В группе пациентов с аутоиммунным поражением ЩЖ наблюдались достоверные изменения липидного спектра, стремление тиреограммы к гипотиреоидному состоянию, а также увеличение распространенности диабетических осложнений [9, 78].

Круг классических аутоиммунных заболеваний включает около 30 заболеваний. СД2 ранее рассматривался как метаболическое заболевание, однако работы последних лет позволили пересмотреть данное утверждение. Уже доказано участие воспаления в развитии ожирения и ИР, играющих ведущую роль в развитии СД2. При ожирении, способствующем развитию СД2, первыми клетками, появляющимися в жировой ткани, являются В- и/или Т-лимфоциты и если изъять их из организма или блокировать действие, ИР не развивается. Отвечая на неясные вопросы о патогенезе СД2, можно предположить, что основным антигеном, сенсibilизация к которому обуславливает развитие заболевания, является инсулин, однако супрессия аутоиммунитета не приводит к гибели β -клеток, а способствует развитию ИР. Триггером патологического процесса является инфекция, антигены микроорганизмов дают перекрестную реакцию с инсулином, и, возможно, именно этим объясняются безуспешные попытки найти антигены гистосовместимости, характерные для СД2, несмотря на явную генетическую предрасположенность заболевания [4, 143, 152].

При изучении двух групп пациентов (больные РА в сочетании с СД2 или АИТ) отмечена более сильная корреляция между клинико-лабораторными показателями РА, в том числе с выраженностью деструкции костной ткани, чем у пациентов с сочетанием РА и АИТ, что может говорить о синергичном усилении повреждения суставной ткани патогенетическими механизмами, присущими как диабету, так и РА [15, 25].

На состояние реактивности организма влияют различные факторы. Так, у больных СД2 наблюдается достоверная большая частота выявления аутоиммунных процессов в щитовидной железе. Установлено, что частота аутоиммунных

процессов в ЩЖ возрастает в условиях более низкого уровня витамина D: снижение уровня витамина D на одну единицу у лиц с СД2 ассоциируется почти с 25% увеличением частоты возникновения аутоиммунных процессов [47, 80, 118].

Аутореактивность варьируется от низкого и физиологического уровня, который фактически необходим для правильного отбора лимфоцитов и гомеостаза иммунной системы, до промежуточного уровня, при котором циркулируют антитела без крупных тканевых инфильтратов, и до явного патогенного аутоиммунитета с выраженным иммуноопосредованным повреждением тканей. Накопленные данные свидетельствуют о том, что изменения В- и Т-клеток предшествуют потере чувствительности к инсулину в жировой ткани и способствуют общему провоспалительному дрейфу, наблюдаемому при СД2. Считается, что переедание и преклонный возраст способствуют сложному иммунному переносу в различные органы, связанные с диабетом, включая печень, мышцы и жировую ткань. Отсутствие широко распространенной идентификации специфических популяций аутореактивных Т-клеток и широкий спектр антител, связанных с ИР, не подтверждают представление о прототипическом аутоиммунном явлении для СД2. Тем не менее, некоторые особенности воспалительной траектории, сопровождающие все стадии СД2, вероятно, можно отнести к слабовыраженным субклиническим аутоиммунным явлениям [35, 80, 281].

В последние годы появились данные о значимой роли макрофагального звена иммунитета: поляризация макрофагов является центральной в патологии СД2. Активация тканевых макрофагов способствует ИР. В настоящее время макрофаги рассматриваются как центральные действующие факторы в поддержании гомеостаза тканей и организма в ответ на пищевые стрессы (временные переедание или недоедание), генерируя воспалительные сигналы, необходимые для секреции инсулина, и влияя на буферизацию липолиза жировой ткани и невоспалительную передачу сигналов при неалкогольной жировой болезни печени [9, 43, 95].

СД2 сегодня рассматривается как воспалительное заболевание. Воспалительные процессы при СД2 обусловлены активацией макрофагов в

различных органах. Макрофаги подвергаются классической провоспалительной M1- или альтернативной противовоспалительной M2-активации в ответ на сигналы тканевого микроокружения. Эти подмножества макрофагов характеризуются экспрессией маркеров клеточной поверхности, секретируемых цитокинами и хемокинами [156, 188, 266]. Нарушения в ключевых рецепторах врожденного иммунитета, известных как TLR, и медиаторы воспаления, такие как IL-6, TNF α и IL-1 β , связаны с СД2 [262].

С другой стороны, исследование возможной связи SNP гена RAC1 с диабетическими осложнениями, такими как нейропатия, ретинопатия, нефропатия, ангиопатия нижних конечностей и синдром диабетической стопы (СДС), показало, что в общей сложности три гаплотипа RAC1 показали значительную связь с осложнениями СД2 в зависимости от пола. Результаты исследования впервые демонстрируют, что полиморфизмы гена RAC1 представляют собой новые и специфичные для пола маркеры невропатии и микрососудистых осложнений при диабете 2-го типа, и что этот ген может быть новой мишенью для фармакологического ингибирования окислительного стресса как средства профилактики диабетических осложнений [103, 111].

Накапливающиеся данные свидетельствуют о том, что изменения В- и Т-клеток предшествуют потере чувствительности жировой ткани к инсулину и способствуют общему провоспалительному сдвигу, наблюдаемому при СД2. Считается, что чрезмерное питание и преклонный возраст способствуют сложному иммунному обмену в различных органах, связанных с диабетом, включая печень, мышцы и жировую ткань. Отсутствие широко распространенной идентификации специфических популяций аутореактивных Т-клеток и широкого спектра антител, ассоциирующихся с ИР, не подтверждает точку зрения о прототипическом аутоиммунном явлении при СД2 [100, 227, 281].

1.3.2. Макроангиопатии

К моменту постановки диагноза СД2 более чем у половины больных выявляется клинически выраженная диабетическая макроангиопатия, к основным проявлениям которой относят ИБС, цереброваскулярные заболевания, заболевания

артерий нижних конечностей. СД является одним из основных факторов, влияющих на раннее развитие и быстрое прогрессирование атеросклероза крупных и средних артерий [14, 177].

Сердечно-сосудистые осложнения СД2 часто бывают не диагностированными на ранних или субклинических этапах развития вследствие отсутствия патогномоничных признаков. На данном этапе наблюдаются незначительные изменения в структуре и функции миокарда. Такие изменения обмена веществ, как гипергликемия, гиперлипидемия, хроническое воспаление и ИР, выявляемые при СД2, запускают серию молекулярных изменений в миокарде. Эти молекулярные изменения характеризуются увеличением циркулирующих свободных жирных кислот, усилением окислительного стресса, увеличением концентрации конечных продуктов гликолиза, активацией протеинкиназы C, изменением кальциевого гомеостаза, которые вызывают нарушение регуляции различных молекулярных путей, ведущих к ускорению апоптоза, снижению репаративного ангиогенеза, нарушению электрической проводимости и неадекватному ремоделированию сосудов и миокарда [236].

Результаты недавних исследований указывают на причастность микроРНК в качестве динамических модификаторов патогенеза различных патологических состояний, в том числе ожирения, СД2 и ССЗ. МикроРНК участвуют в различных биологических процессах, лежащих в основе развития ССЗ, включая дисфункцию эндотелия, адгезию клеток, формирование и разрыв атеросклеротической бляшки. Некоторые из них рассматриваются как потенциальные чувствительные диагностические маркеры ИБС, а также острого инфаркта миокарда. В организме человека обнаружено около 1 000 микроРНК. Определено, что они регулируют 30% всех генов человека. Среди них насчитывается около 50 циркулирующих микроРНК, предположительно ассоциированных с ССЗ [40].

Диабетическая макроангиопатия – специфическая форма ускоренного атеросклероза – характеризуется образованием новых сосудов внутри бляшки вследствие избыточного/аномального неоваскулогенеза и ангиогенеза, повышенной проницаемости капилляров и отека тканей, что приводит к частым

кровоизлияниям в атеросклеротические бляшки и разрыву бляшек. Механизмы, которые могут объяснить преждевременный и быстро прогрессирующий характер атеросклероза при диабете, многочисленны и в значительной степени до сих пор не ясны. Однако механизмы, связанные с гипергликемией, безусловно, играют важную роль. К ним относится нарушение регуляции регенерации сосудов. Кроме того, в качестве ключевых событий были признаны окислительный и гиперосмолярный стрессы, а также активация воспалительных путей, вызванных нерегулируемой активацией белков мембранных каналов аквапоринов [133,202].

Изменение артерий пациента с диабетом связано с кальцификацией и окклюзией артерий, а не со стенозом. Дифференцировка ГМКС в остеобластоподобные клетки лежит в основе развития кальцификации сосудов. По сравнению с пациентами, не страдающими диабетом, макроангиопатия имеет тенденцию развиваться в более молодом возрасте, женщины страдают в равной степени, как и мужчины. Было описано, что кальцификация медиальных артерий происходит независимо от атеросклероза и тесно связана со старением, ХБП и СД [135].

Установлено, что при ИБС и СД2 маркеры ЭД и иммунного воспаления образовывали достоверные взаимосвязи с показателями, характеризующими поражение органов-мишеней при ССЗ и определяющими прогноз: с расчетной скоростью клубочковой фильтрации и фракцией выброса. Это позволило сделать вывод, что маркеры иммунного воспаления и ЭД являются относительно независимыми от традиционных факторов риска показателями, их взаимодействие при ИБС и СД2 с ними минимально, при этом при ИБС и СД2 отмечаются взаимосвязи показателей маркеров иммунного воспаления и ЭД с морфофункциональными показателями, определяющими прогноз, что, возможно, является свидетельством их патогенетической роли в развитии поражения органов-мишеней [62].

Повышенный уровень рецептора P2Y₁₂ на поверхности тромбоцитов у пациентов с СД2 предрасполагает их к протромботическому состоянию. Этот рецептор играет важную роль в активации тромбоцитов. При СД2 количество

циркулирующих, а также резидентных в жировой ткани IL-1 увеличено по сравнению с нормальными индивидуумами [264].

Повышенная экспрессия молекул воспаления и адгезии усиливает воспалительную реакцию и усугубляет сосудистые осложнения при диабете. Эти провоспалительные цитокины стимулируют экспрессию и высвобождение молекул прокоагулянта и ингибируют экспрессию молекул антикоагулянта эндотелиальными клетками. Это приводит к прокоагулянтному состоянию поверхности эндотелия и увеличивает рост выработки факторов, приводящих к утолщению БМ, что способствует отложению белков и липидов и ухудшает расширение сосудов [123].

Между сердечно-сосудистой системой и ЩЖ существует тесная функциональная взаимосвязь: от общего эмбриологического происхождения до модуляции каждого из компонентов сердца для обеспечения нормальной функции. Изменения сердечной функции можно объяснить клеточным механизмом воздействия гормонов ЩЖ на сердце. Незначительное изменение уровня гормонов ЩЖ может изменить сосудистое сопротивление, сократительную способность сердца, кровяное давление и сердечный ритм из-за присутствия рецепторов гормонов ЩЖ в этих тканях.

1.3.3. Нейропатия

Диабетическая нейропатия — комплекс клинических и субклинических синдромов, каждый из которых характеризуется диффузным или очаговым поражением периферических и/или автономных нервных волокон в результате СД [1, 159, 179]. Частота нейропатии среди пациентов с СД составляет в среднем около 25%, однако при углубленном клиническом исследовании этот показатель возрастает до 50%, а при применении электрофизиологических методов, вегетативных тестов и количественной оценки чувствительности — до 90%. Различные варианты диабетической нейропатии отличаются по гистологическим изменениям, клинической картине, патогенезу, течению, реакции на лечение, а также прогнозу [36, 54, 57].

Дифференциальный диагноз должен в первую очередь включать невропатию, вызванную злоупотреблением алкоголем, уремию, гипотиреоз, моноклональную гаммапатию, дефицит витамина В12, заболевания периферических артерий, рак, воспалительные и инфекционные заболевания и нейротоксические препараты. На практике для дифференциальной диагностики важны общий анализ крови, креатинин, СРБ, тиреотропный гормон, витамин В12, фолиевая кислота, печеночные ферменты и иммуноэлектрофорез [65, 127].

Хотя диабетическая нейропатия не считается в первую очередь демиелинизирующей нейропатией, хроническая гипергликемия воздействует на ШК, и более тяжелые случаи диабетической нейропатии у пациентов включают признаки демиелинизации [136].

Развитие диабетической нейропатии может предшествовать клинической манифестации основного заболевания. При длительности заболевания более 5–7 лет различные проявления диабетической нейропатии обнаруживаются практически у каждого пациента (даже несмотря на полноценность гипогликемической терапии). В связи с этим некоторые авторы рассматривают нейропатию не как осложнение, а как неврологическое проявление СД. В патогенезе диабетической нейропатии наиболее важную роль играют МИАП (функциональные и/или структурные изменения капилляров, отвечающих за микроциркуляцию в нервных волокнах) и метаболические нарушения (активация полиолового шунта, снижение уровня миоинозита с последующим уменьшением синтеза фосфоинозита, неферментативное и ферментативное гликозилирование миелина и тубулина, усиление оксидантного стресса и выработка аутоиммунных комплексов) [19, 39]. Имеется большое количество теорий относительно причин и патогенеза развития ДН, но наиболее актуальными являются следующие: метаболическая, сосудистая, наследственная и дизиммунная. [65]. Однако основным патогенетическим фактором развития ДПН является гипергликемия [28, 31].

Снижение уровня факторов роста нерва при ДПН ухудшает регенераторные возможности аксонов, что способствует прогрессированию аксональной

дегенерации и сегментарной демиелинизации [44, 49]. При исследовании биопсии икроножного нерва у пациентов, у которых недавно появились боли в ногах, состоящие из жжения и покалываний, с последующей начальной демиелинизацией/ремиелинизацией крупных волокон [112].

На утяжеление и более быстрое прогрессирование ДПН влияет в том числе уровень антиоксидантной защиты организма. При СД из-за активации альтернативных путей метаболизма глюкозы происходит быстрое истощение запасов антиоксидантов ферментативных (каталаза, супероксиддисмутаза, ферменты метаболизма глутатиона) и неферментативных (глутатион, тиоредоксин, церулоплазмин, токоферол, ретинол, аскорбиновая кислота, флавоноиды, каротиноиды, убихинон и др.), что ведет к повреждению клеточных мембран, ДНК и канцерогенезу [19]. Недостаточность каталазы, как основного ферментного компонента антиоксидантной защиты клеток, приводит к ухудшению состояния при СД2 и развитию ДН [71, 88].

На тяжесть клинических проявлений ДН влияют и перенесенные инфекции, в частности SARS-CoV-2 [66].

При проведении ретроспективного исследования пациентов с СД2 (n = 248) установлено, что распространенность любой МИАП составила 72,18%. При этом распространенность ДПН составила 54,84%. Исследование пришло к выводу, что уровни ТТГ положительно связаны с ДПН [165, 239]. Уровень свободного Т4 отрицательно коррелировал с распространенностью ДПН у пациентов с эутиреоидным СД2 [97, 219].

При СД повышенный уровень глюкозы в крови способствует анаэробному гликолизу. Это приводит к избытку конечных продуктов гликирования. По результатам исследования, аддукты пиррола белка показали сильную корреляцию с индексами глюкозы до и после поправки на возраст и предполагаемой скоростью клубочковой фильтрации (СКФ). Стратифицированный анализ показал, что медианы и межквартильные значения аддуктов пиррола возрастали по мере увеличения показателей глюкозы в подгруппах. У участников с симптомами ДПН и синусовой тахикардии были повышены уровни аддуктов пиррола в плазме, что

устанавливает новую связь между показателями глюкозы и этиологией диабетических диффузных невропатий [232].

Известно, что диабетическая периферическая невропатия (ДПН) является предиктором образования язв стопы, ампутации нижних конечностей и смертности. У больных СД имеется предрасположенность к развитию хронической воспалительной демиелинизирующей полинейропатии, что также может способствовать формированию диабетической стопы и кожных поражений, считающихся одними из наиболее тяжелых поражений СД [109].

При исследовании распространенности и факторов риска периферической полинейропатии, кроме диабета, методом логистической регрессии установлено, что распространенность периферической невропатии с поправкой на возраст, пол и расу (снижение чувствительности при тестировании монофиламентом) составила 10,4% среди взрослых среднего возраста, 26,8% среди пожилых людей и 39,2% среди пожилых людей 70–89 лет. Диабет был важным фактором риска, но более тесно связан с периферической нейропатией у людей среднего возраста по сравнению с пожилыми людьми. Мужской пол, негроидная раса и больший рост были надежными факторами риска периферической нейропатии. Другие факторы риска включали ИМТ, заболевание периферических артерий [110, 228].

При исследовании распространенности диабетической периферической нейропатии посредством электронейромиографии установлено, что у 50,8% участников была ДПН, показаны значительные независимые ассоциации с возрастом, ростом, HbA1c, наличием атеросклероза и ДР. Исследование свидетельствует о том, что значительное число больных СД2 страдают ДПН, а развитие этого состояния связано с пожилым возрастом, высоким ростом, плохим гликемическим контролем, наличием ДР и атеросклероза [282].

Возникновение и развитие ДПН связано с многими факторами, имеются данные о генетической предрасположенности к этому осложнению у больных СД [119]. Ретинопатия, ДН, более длительная продолжительность СД2, прием инсулина, более длительное употребление алкоголя в анамнезе и более высокий

уровень азота мочевины в крови были независимыми факторами риска развития ДПН [167].

Показано, что дефицит витамина D, наравне с хорошо изученными факторами, может принимать участие в формировании и прогрессировании ДПН, но точные механизмы влияния дефицита витамина D на процессы, происходящие в нервных волокнах у больных СД, до конца не изучены. С одной стороны, вероятно, в условиях недостатка и дефицита витамина D происходит ухудшение гликемического контроля, приводящее к более высокому риску развития микрососудистых осложнений. С другой стороны, учитывая иммуномодулирующие свойства витамина D и его участие в регуляции окислительного стресса, можно предположить его влияние на системное воспаление у больных СД. Кроме того, нельзя не учитывать и тот факт, что дефицит витамина D приводит к повышению уровня паратиреоидного гормона, избыток которого, в свою очередь, может негативно влиять на чувствительность тканей к инсулину и параметры сосудистого ремоделирования [51, 280, 286].

При СД нарушается аксональный транспорт и сигналинг, что связано с изменениями в цитоскелете и молекулярных моторных белках, нарушением митохондриального транспорта и нейровоспалением. Аксональный транспорт имеет решающее значение для поддержания гомеостаза нейронов, являясь основным путем связи между телом нейрона и синапсом. Митохондрии также транспортируются по аксонам для обеспечения локальных энергетических потребностей. Кроме того, аксональный транспорт обеспечивает адекватный ответ нейронов на дистальные трофические и стрессовые сигналы [3, 102, 230].

Нарушение в аксональной транспортной системе приводит к разрушению двигательных единиц и нейрогенной мышечной атрофии. По-видимому, при хроническом поражении человека диабетической периферической невропатией и ее значительном усилении двигательные аксоны более подвержены разрушению и в конечном счете приводят к большей гибели мышечной ткани. Нейрогенная мышечная атрофия снижает мышечную силу, скорость и работоспособность пациентов, выносливость и, наряду с нервной усталостью, приводит к снижению

их потенциальной работоспособности. На самом деле, похоже, что потеря мышечной силы в нижней части тела является основной причиной дисбаланса при ходьбе и расстройств у пациентов с диабетической периферической невропатией [128, 229, 252].

На течение и прогрессирование ДПН влияет уровень цианокобаламина в крови. У диабетиков, получавших метформин, наблюдалось снижение уровня кобаламина, повышение уровня гомоцистеина и метилмалоновой кислоты, что приводило к обострению ДПН [268].

Нейропатия развивается не только при СД, но и при метаболическом синдроме, поражая мелкие немиелинизированные аксоны на ранних стадиях своего течения, а также может поражать вегетативные и крупные волокна [179].

Поскольку эпиневральные, периневральные и эндоневральные кровеносные сосуды повреждены в нервах пациентов с СД с ранней нейропатией, возникло представление о диабетической невропатии как о вторичном проявлении микрососудистого заболевания, возникающего в результате вызванного гипергликемией повреждения эндотелиальных клеток сосудов. Это «увязывает» диабетическую невропатию с другими осложнениями диабета, и существует связь между развитием невропатии и сопутствующими нефропатией и ретинопатией, однако вопрос является дискуссионным [108].

Экспериментальные данные свидетельствуют о том, что интраневральное воспаление представляет собой один из аспектов диабетической невропатии, и эти легкие воспалительные процессы, вероятно, являются распространенным конечным путем диабетической невропатии, связанной с дегенерацией внутриэпидермальных нервных волокон. Ожирение и дислипидемия также, по-видимому, вызывают легкое воспаление периферических нервов, связанное с невропатией, даже при отсутствии явного СД. Ряд недавних наблюдений выявил системную провоспалительную активность при сенсомоторной диабетической нейропатии [175].

Диагностика болевых и безболевых форм диабетической нейропатии изменилась за последние несколько десятилетий, перейдя от описательного

разграничения к более детальному различию, основанному на специфических патофизиологических механизмах. Однако, несмотря на внедрение новых диагностических тестов, новых потенциальных биомаркеров и серию довольно небольших интервенционных исследований с использованием подробного фенотипического профилирования, методы ее лечения остались в основном неизменными. При диабетической нейропатии контроль гликемии остается единственным эффективным методом лечения [202].

В то время как измерение экскреции альбумина с мочой и исследование глазного дна служат объективными тестами на раннюю нефропатию и ретинопатию соответственно, при ДПН отсутствует сравнительно объективный, точный тест, не зависящий от субъективной реакции пациента. Рекомендуемые в настоящее время диагностические тесты либо фокусируются на крупных нервных волокнах, что снижает их чувствительность к ранним отклонениям, либо отнимают слишком много времени, либо являются слишком инвазивными, чтобы их можно было использовать для повторных измерений. Совсем недавно был разработан ряд неинвазивных тестов в качестве суррогатных показателей ДПН. Из них КМР обладает большим потенциалом для выявления нейропатии мелких волокон, самого раннего проявления ДПН [87].

Системный воспалительный статус, выявленный у людей с СД, по-видимому, лежит в основе развития диабетической невропатии. Цитокины, воспалительные клетки и факторы роста были предложены в качестве медиаторов развития этого осложнения как на животных, так и на человеческих моделях. В частности, гипергликемия, по-видимому, связана со стимуляцией пути циклооксигеназы-2 (ЦОГ-2) в микрососудах с последующим развитием окислительного и воспалительного стресса на уровне периферических нервов. Более того, гипергликемия, по-видимому, способствует усилению регуляции ЦОГ-2, что приводит к увеличению сосудосуживающей активности тромбоксана (TXB₂) и концентраций простагландинов (PGE₂), снижению простаглицлина, увеличению продукции супероксида и последующему перекисному окислению липидов и нитрозилированию белков [208].

Апоптоз ШК может увеличивать экспрессию TNF α , а TNF α , как провоспалительный цитокин, играет важную роль в продуцировании и поддержании боли, предполагая, что апоптоз ШК может участвовать в развитии ДПН путем усиления регуляции экспрессия воспалительных цитокинов [186].

Гипергликемия является фактором риска ДПН, однако контроль гликемии приносит умеренную пользу или вообще не приносит никакой пользы людям с СД2, вероятно, потому что у них обычно есть сопутствующие заболевания. Среди них метаболический синдром является основным фактором риска развития ДПН. Патофизиология ДПН сложна, но механизмы сходятся на объединяющей теме биоэнергетического сбоя в периферических нервах из-за их уникальной анатомии. Текущее клиническое лечение сосредоточено на контроле диабета, метаболического синдрома и боли, но остается неоптимальным для большинства пациентов [136, 156].

В настоящее время появляется все больше свидетельств того, что ДПН, вторичная по отношению к СД1 и СД2, представляет собой различные патологические процессы, причем ДПН при СД2 лучше всего понимать в контексте метаболического синдрома, а не гипергликемии [92, 108, 147, 293]. Растущее понимание патогенетических механизмов открывает перспективы для эффективного лечения диабетической нейропатии. Раннее выявление нарушений метаболизма глюкозы особенно важно, поскольку лечение, вероятно, будет более эффективным, если проводить его на ранних стадиях течения нейропатии, когда нарушения со стороны периферических нервов могут быть обратимыми.

1.4. Современные подходы к комплексной терапии поздних осложнений сахарного диабета 2-го типа при транссиндромальной и транснозологической коморбидности

Как сам СД2, так и его осложнения требуют терапии. Потребность в лекарствах увеличивают и сопутствующие заболевания. Коморбидность приводит к полипрагмазии со всеми вытекающими последствиями: зачастую непрогнозируемыми нежелательными взаимодействиями лекарственных веществ, побочными действиями на различные системы и органы и т. д. В случае назначения

лекарственных препаратов при СД2 в сочетании с АИТ необходимо учитывать их действие как на ЩЖ, так и на метаболизм углеводов при СД.

Для лечения СД2 и сопутствующих заболеваний назначаются следующие группы препаратов: пероральные сахароснижающие средства (бигуаниды, препараты сульфонилмочевины, агонисты рецепторов глюкагоноподобного пептида-1, ингибиторы дипептилпептидазы-4, ТЗД, ингибиторы натриевого переносчика глюкозы 2-го типа (SGLT2)), гипотензивные, противоаритмические и другие препараты, которые могут оказывать воздействие на ЩЖ. В дополнение к вышеперечисленным препаратам для новейших молекулярных механизмов активно разрабатываются ингибиторы альдозоредуктазы, агонисты γ -рецептора, активируемого пролифераторами пероксисом (PPAR), агонисты глюкокиназы, модуляторы митохондриальной энергии и т. д. [137].

Для обезболивания при ДПН рекомендуются фармакологические методы лечения. Противосудорожные препараты, такие как прегабалин и габапентин, являются предпочтительным средством первой линии лечения, за ними следуют амитриптилин, дулоксетин и венлафаксин. Местные средства, такие как капсаицин и изосорбида динитрат, также полезны при лечении ДПН и могут быть рассмотрены в качестве второй или третьей линии лечения. Опиоиды и родственные им препараты рекомендуются для кратковременного применения во время острого обострения боли [112, 145]. Разработан новый метод лечения болевой формы ДПН, заключающийся во введении пациентам плазмидной ДНК VM202, кодирующей две изоформы фактора роста гепатоцитов (HGF). Исследование показало значительное уменьшение боли [153].

Многие клинические исследования, проведенные на сегодняшний день, показали, что метформин значительно снижает уровень ТТГ, не влияя на уровень тироксина, у пациентов с гипотиреозом и СД. При этом у пациентов с эутиреоидным диабетом метформин не оказывает влияния на уровень ТТГ в периферической крови. Кроме того, применение метформина не ухудшает состояние пациентов с гипертиреозом и СД. Метформин демонстрирует

способность уменьшать объем узлов ЩЖ, снижать риск их образования и оказывать антипролиферативное действие [197, 198, 272].

Препараты сульфонилмочевины используются для лечения СД2 с 1950-х гг. Сообщалось, что эти препараты обладают как антитиреоидной, так и зобогенной активностью. Ранние исследования показали, что большие дозы производных сульфонилмочевины увеличивают массу ЩЖ и снижают содержание йода и фиксацию поглощения радиоактивного йода на животных моделях. Сообщалось, что гипотиреоз чаще возникает у больных СД, принимающих препараты сульфонилмочевины первого поколения, чем у пациентов, получающих только диету или инсулин. Однако исследования, посвященные препаратам сульфонилмочевины второго поколения, глимепириду и гликлазиду, показали, что применение этих препаратов, по-видимому, не оказывает влияния на метаболизм [287].

ТЗД являются важным классом сенситизаторов к инсулину, используемых при лечении СД2. Известно, что ТЗД действуют путем увеличения трансаактивационной активности рецепторов, активируемых PPAR. ТЗД являются агонистами PPAR- γ , могут снижать выработку глюкозы печенью, увеличивать утилизацию глюкозы в периферической крови и липидный обмен. PPAR- γ обнаруживается преимущественно в жировой ткани и играет доминирующую роль в дифференцировке адипоцитов. PPAR- γ также сильно экспрессируется в ткани ЩЖ пациентов с АИТ и болезнью Грейвса, а также в тканях орбиты пациентов с заболеваниями ЩЖ [101, 152]. Экспрессия рецептора ТТГ в фибробластах орбитальных преадипоцитов TED связана с адипогенезом, и стимуляция рецептора PPAR- γ приводит к дифференцировке этих клеток. У некоторых пациентов с СД2 было зарегистрировано ухудшение экзофтальма при приеме ТЗД. Таким образом, ТЗД следует применять с осторожностью у пациентов с СД2 с клинически активными эндокринными заболеваниями ЩЖ [63, 119].

Миметики инкретина – это агенты, которые действуют подобно эндогенным инкретиновым гормонам или усиливают их действие, включая агонисты глюкагоноподобного рецептора пептида-1 (GLP-1R) и ингибиторы

дипептидилпептидазы-4 (DPP4). В доклинических исследованиях на крысах агонисты GLP-1R показали связь с пролиферацией С-клеток и потенциальным повышением риска развития медуллярного рака ЩЖ [156]. Длительное применение лираглутида в очень высоких дозах не вызывало пролиферации С-клеток у обезьян и не вызывало значительных изменений уровня кальцитонина в клинических исследованиях на людях [155]. В исследовании (LEADER) лираглутид не повышал уровень кальцитонина и не вызывал злокачественных новообразований С-клеток [217]. Было показано, что миметики инкретина изменяют концентрацию ТТГ, однако это, по-видимому, не является клинически значимым. Агонист GLP-1R эксенатид снижал концентрацию ТТГ у больных СД через 6 месяцев. Уровни оставались в пределах обнаруживаемого диапазона, и не было никаких существенных изменений в свободном Т4, свободном Т3 или объеме ЩЖ [263].

Существуют ограниченные данные о влиянии ингибиторов натриевого переносчика SGLT2 на ТГ, однако это не было показано у людей [251, 258].

При исследовании влияния антигипертензивных препаратов на функцию ЩЖ у пациентов с эутиреоидным СД2 было установлено, что ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ), блокаторы рецепторов ангиотензина (БРА) и блокаторы кальциевых каналов (БКК) не оказывают существенного влияния на функцию ЩЖ. Лечение селективными блокаторами β 1-адренорецепторов было связано с повышением уровня ТТГ у пациентов с СД и эутиреозом, как показал множественный логистический регрессионный анализ [140].

Амиодарон является одним из наиболее часто используемых антиаритмических средств при лечении широкого спектра аритмий, обычно тахиаритмий. Амиодарон содержит большое количество йода, который, в дополнение к внутреннему эффекту препарата, является основой воздействия на функцию ЩЖ. Считается, что у 15–20% пациентов, получающих амиодарон, развивается та или иная форма дисфункции ЩЖ. Амиодарон-индуцированный тиреотоксикоз (АмИТ) 1-го типа чаще встречается у пациентов с сопутствующей

патологией ЩЖ, такой как узловой зоб или болезнь Грейвса (Базедова), в то время как 2-й тип в основном развивается в ранее здоровой ЩЖ. Амiodарон-индуцированный гипотиреоз (АИГ) чаще встречается у пациентов с ранее диагностированным АИТ [89].

Метаанализ 45 исследований показал, что применение агонистов рецепторов глюкагоноподобного пептида-1 (GLP-1) ассоциировано с риском развития различных видов заболеваний ЩЖ. Однако агонисты рецептора GLP-1 не увеличивали и не снижали риск развития рака ЩЖ, гипертиреоза, гипотиреоза, тиреоидита, опухолей ЩЖ и зоба [283].

Коррекция тиреоидного статуса также является обязательной у пациентов с СД2 и АИТ.

Гипотиреоз связан с резистентностью к инсулину, при этом лечение гипотиреоза и возвращение к эутиреоидному состоянию ассоциируются с улучшением чувствительности к инсулину [275]. Многофакторный анализ показал, что возраст, ИМТ, базальный уровень ТТГ и статус антител к ЩЖ независимо и достоверно предсказывают максимальную суточную заместительную дозу левотироксина, но при серонегативной форме АИТ (приблизительно 20% от всех случаев) потребность в левотироксине меньше, и реже уменьшался объем ЩЖ [120].

Не только при СД2, но и при АИТ необходима коррекция нутритивного статуса. Хроническое воздействие избыточного потребления йода вызывает АИТ, отчасти потому, что тиреоглобулин с высоким содержанием йода обладает большей иммуногенностью. Недавнее внедрение универсальной йодизации соли может иметь аналогичный, хотя и временный эффект. Дефицит железа ухудшает метаболизм ЩЖ. ТПО – это фермент гема, который становится активным только после связывания гема. Пациенты с АИТ часто испытывают дефицит железа, поскольку аутоиммунный гастрит, который снижает всасывание железа, и целиакия, которая вызывает потерю железа, являются частыми сопутствующими заболеваниями. У двух третей женщин с сохраняющимися симптомами гипотиреоза, несмотря на соответствующую терапию левотироксином,

восстановление уровня сывороточного ферритина выше 100 мкг/л улучшило симптомы. Селенопротеины необходимы для функционирования ЩЖ. В частности, глутатионпероксидазы удаляют избыток образующейся там перекиси водорода для йодирования тиреоглобулина с образованием гормонов ЩЖ. Рандомизированные контролируемые испытания свидетельствуют о том, что селен, вероятно, в виде селенопротеинов, может снижать концентрацию антиТПО, гипотиреоз и послеродовой тиреоидит. Надлежащее содержание йода, железа и селена имеет решающее значение для здоровья ЩЖ [235, 240].

Коррекция тиреоидного статуса имеет большое значение и при сопутствующих заболеваниях. Так, в исследовании было показано, что пациенты с синдромом Гийена – Барре с нарушением функции ЩЖ имели более длительную госпитализацию, более высокую частоту повреждения черепно-мозговых нервов и более высокую частоту ослабления сухожильных рефлексов. Уровень свободного Т3 в сыворотке крови отрицательно коррелирует с тяжестью заболевания и может быть биомаркером частоты и тяжести синдрома Гийена – Барре [255, 283].

Появились новые подходы к лечению осложнений СД и АИТ. Недавние исследования показали, что мелатонин является индольным гормоном, который способствует нейропротекции посредством модуляции аутофагии. Было обнаружено, что концентрации мелатонина 5 и 10 мкмоль являются наиболее эффективными в снижении аутофагии, индуцированной высоким содержанием глюкозы в ШК, посредством сигнальных путей [196].

По данным исследования, шестимесячный курс приема тиоктовой кислоты в суточной дозе 600 мг обеспечивает достоверное уменьшение объема ЩЖ и исчезновение субъективной симптоматики «синдрома сдавления» у женщин. Такой способ терапии может рассматриваться как альтернативная медикаментозная терапия зоба Хашимото, сопоставимая по эффективности с ТГ, но не обладающая отрицательным влиянием на сердечно-сосудистую систему. Можно предположить, что достоверное уменьшение концентрации антиТПО и антител к ТГ связано с уменьшением активности процесса апоптоза в ЩЖ. В

последующем сохраняется стойкий терапевтический эффект на протяжении минимум 6 месяцев после прекращения лечения [16].

На основании вышеизложенного, можно сделать вывод о том, что СД2 является коморбидной патологией с проявлением как транссиндромальной, так транснозологической коморбидности. СД2 и АИТ достаточно часто сочетаются, оказывая по большей части негативное влияние друг на друга (метаболизм углеводов, липидов, поздние осложнения СД). Вероятно, этому способствуют общие звенья патогенеза (системное воспаление, в том числе и иммунологически опосредованное, оксидативный стресс, гормональный дисбаланс). Однако в доступной нам литературе мы не нашли данных о частоте возникновения нейропатии у больных этой группы (АИТ в сочетании с СД2) по сравнению с больными СД2 без АИТ. Данные о сосудистых осложнениях этой группы противоречивы, что послужило основанием для нашего исследования.

1.5. Патогенетические подходы к терапии острых инфекционных заболеваний у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа как проявление хронологической коморбидности (на примере COVID-19)

В начале пандемии в Ухане сообщалось о большом количестве летальных исходов от COVID-19 среди пациентов с сопутствующим СД [292]. Первый отчет, который предполагал влияние СД на смертность, был подготовлен на основе данных из Англии, в которых изучались записи о более чем 17 миллионах взрослых [151]. Обзор 18 исследований показал, что общая распространенность СД составила у пациентов с COVID-19 11,5%. Также указано, что СД был связан с высоким риском тяжелого течения COVID-19 [83]. Однако не было никаких доказательств, указывающих на более высокие показатели инфицирования у пациентов с СД [245].

Те же данные свидетельствовали о более тяжелом течении еще в начале пандемии COVID-19 у пациентов с ожирением. 70–90% инфицированных пациентов с дыхательной недостаточностью, поступивших в отделение реанимации и интенсивной терапии, имели избыточный вес [164]. Далее

исследования выявили корреляцию между поступлением в отделение интенсивной терапии и ИМТ.

Заведомо понятно, что сочетание СД и ожирения имеет более выраженный неблагоприятный прогноз [184]. У пациентов с COVID-19, нуждающихся в искусственной вентиляции легких, в когорте из Сиэтла средний ИМТ составлял 33 кг/м² [126]. Проведенное в Южной Калифорнии исследование связало ИМТ > 40 с более высоким относительным риском инфекции [214].

Жировая ткань может выступать в качестве резервуара для выработки и секреции IL-6, тем самым усиливая цитокиновый шторм [106, 213]. Помимо врожденной иммунной системы, ожирение влияет на адаптивную иммунную систему путем снижения активации CD4⁺ и CD8⁺ Т-клеток. Метаболические изменения в Т-клетках, связанные с нарушением ответа Т-клеток памяти, делают людей с ожирением более склонными к повторному заражению коронавирусной инфекцией [212]. Инфекция SARS-CoV-2 и ожирение имеют схожие черты измененного адаптивного иммунного ответа. Инфекция SARS-CoV-2 вызывает значительное снижение циркулирующих лимфоцитов и Т-клеток. Лимфопения была отмечена более чем у 80% инфицированных пациентов [205]. Истощение как CD4⁺, так и CD8⁺ клеток обеспечивает преобладание макрофагов и нейтрофилов в иммунном ответе, а специфические клетки – Т-хелперы 1-го типа и Т-хелперы 17-го типа (Th17) – вероятнее всего, активируются при SARS-CoV-2 и способствуют усилению воспаления [195]. Эти клетки оказывают провоспалительное действие, вызывая фиброз и резистентность к инсулину, а также в большом количестве присутствуют в жировой ткани людей с ожирением [85]. Из вышесказанного понятно, что несбалансированная иммунная система при ожирении усугубляет иммунологические нарушения, связанные с инфекцией COVID-19.

Еще с самого начала пандемии известно, что чрезмерное воспаление и высокая вероятность тяжелых форм и летального исхода коррелируют друг с другом, а ключевым звеном крайне неблагоприятных осложнений является развитие цитокинового шторма.

СРБ – чувствительный показатель для оценки острого воспаления. Выработка СРБ осуществляется гепатоцитами и стимулируется цитокинами, которые вырабатываются при COVID-19. Уровень СРБ наиболее выражено коррелирует с прогрессированием COVID-19 и выражено повышается на ранней стадии воспаления [105, 246,290]. Ожирение и метаболический синдром при COVID-19 были связаны с хроническим системным воспалением, что повлияло на исходы COVID-19 [125, 290]. Группа пациентов с метаболическими заболеваниями показала положительную корреляцию с уровнем СРБ. Сравнительное исследование показало, что у пациентов с COVID19 в сочетании с СД2 были значительно более высокие показатели СРБ [226, 290].

Еще одним маркером воспаления за последние 10 лет стала оценка соотношения нейтрофилов к лимфоцитам (NL). Хотя точное и уникальное пороговое значение еще не найдено, его роль как флага гомеостаза иммунной системы хорошо известна. NL имеет известную прогностическую ценность и независимо коррелирует со смертностью в общей популяции и в нескольких конкретных подгруппах заболеваний (сепсис, пневмония, COVID-19, рак и т. д.). Если NL является доказанным независимым прогностическим фактором заболеваемости и смертности при нескольких заболеваниях, его нормальное пороговое значение все еще обсуждается [207]. В большом ретроспективном исследовании «случай – контроль» наблюдали, что нормальные значения NLR у взрослого, негериатрического населения в хорошем состоянии здоровья могут быть между 0,78 и 3,53 [289]. В исследовании Роттердама было отмечено, что среднее значение NLR в общей популяции составило 1,76 с пределом в 2,5% на уровне 0,83 и пределом в 97,5% на уровне 3,92. Более того, средний показатель NLR был значительно выше у мужчин (среднее значение 1,88), чем у женщин (среднее значение 1,68), а также у пожилых людей старше 85 лет (среднее значение NLR 2,13) по сравнению с людьми в возрасте 45–54 лет (среднее значение NLR 1,63) ($p < 0,001$) [237].

На сегодняшний день хорошо известно, что начало инфекции SARS-CoV-2 характеризуется снижением количества лимфоцитов и что скорость этого

снижения обратно пропорциональна тяжести заболевания. NL является наиболее изученным биомаркером COVID-19. Его прогностическое значение для прогрессирования тяжелого заболевания и смертности было в значительной степени подтверждено несколькими исследованиями [271].

NLR – это дешевый и простой в получении биомаркер, который отражает баланс между двумя аспектами иммунного процесса: острым и хроническим воспалением и адаптивным иммунитетом. Даже если фиксированных пороговых значений все еще нет, изменения NL с течением времени являются признаком расстройства иммунной системы. NL можно считать надежным прогностическим маркером тяжести заболевания и предиктором смертности. Продолжая исследования в этом направлении, можно помочь с точной идентификацией его диапазона нормы, скорректированного по возрастным категориям.

Гипергликемия увеличивает репликацию SARS-CoV-2 [141]. Также было обнаружено, что гипергликемия или СД в анамнезе являются независимыми факторами заболеваемости и смертности у пациентов с острым респираторным дистресс-синдромом [222]. Пациенты с СД обычно имеют более выраженную тяжесть инфекции, вызванной SARS-CoV-2, чем пациенты без СД [290], а плохой гликемический контроль может повышать смертность [157].

Даже у пациентов, которые ранее не страдали СД, COVID-19 вызывает гипергликемию. А у пациентов с СД и предиабетом в анамнезе гипергликемия носит выраженный характер. Часто требуется перевод пациентов на инсулинотерапию, а у пациентов на инсулинотерапии значительно повышаются суточные дозы [290]. Данный факт может быть связан с высокими уровнями воспалительных цитокинов [191].

Есть механизмы, с помощью которых вирусы могут усиливать ИП [285]. Как было показано, при инфекциях SARS и MERS, воспалительные клетки проникают в легкие, а также могут влиять на функции скелетных мышц и печени, которые являются основными чувствительными к инсулину органами [113]. Известно, что у лиц с ожирением провоспалительные цитокины с сигнатурой Т-хелперных клеток

1-го типа повышают резистентность к инсулину [183], однако роль таких цитокинов при COVID-19 неясна.

Рост числа случаев впервые возникшего диабета повысил вероятность специфического воздействия SARS-CoV-2 на бета-клетки поджелудочной железы, снижающего выработку инсулина [83, 202]. Если это будет доказано, SARS-CoV-2 станет первым вирусом, который подобным образом поражает бета-клетки поджелудочной железы.

Пациенты с ожирением и СД при COVID-19 более склонны к сердечно-сосудистым осложнениям, таким как гипертония, нарушения ритма сердца (НРС) и инсульт [124,189,201]. Одно из исследований показало, что ожирение и СД были связаны с повышенной вероятностью острой почечной недостаточности у пациентов с COVID-19 [173].

Одной из особенностей течения тяжелых вирусных инфекций, в частности COVID-19, является возможность воздействия вирусов на продукцию адренокортикотропного гормона (АКТГ). Они могут экспрессировать аминокислотные последовательности АКТГ, и вырабатываемые антитела тоже связываются с собственным АКТГ, снижая его продукцию, препятствуют адекватной секреции кортикостероидов и вызывают развитие вторичной надпочечниковой недостаточности, которая дополнительно утяжеляет течение COVID-19 [45].

Таким образом, проблема изучения основных патогенетических механизмов развития СД2 является одной из наиболее актуальных в современном мире. Меняются подходы к диагностике и лечению, формируется новая парадигма. Клинические наблюдения свидетельствуют об изменении характера течения СД2, что требует пересмотра и углубленного изучения некоторых аспектов. В литературных данных нами не найдено наблюдений за пациентами с СД в сочетании с аутоиммунным поражением ЩЖ, что послужило поводом для проведения подобного исследования.

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Представленное исследование является комплексным статистическим, клинико-функциональным, медицинским. Объект исследования – больные СД2. Исследование проводилось на кафедре госпитальной терапии с курсами эндокринологии, гематологии и клинической лабораторной диагностики Медицинского института Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы» (РУДН) (ректор – проф. О.Я. Ястребов) с обследованием и лечением пациентов на клинических базах кафедры: эндокринологический стационар Государственного бюджетного учреждения здравоохранения города Москвы «Городская клиническая больница имени Ф.И. Иноземцева Департамента здравоохранения города Москвы» (ГБУЗ «ГКБ им. Ф.И. Иноземцева ДЗМ») (главный врач – А.Э. Маркаров) и эндокринологическое отделение Негосударственного учреждения здравоохранения «Центральная клиническая больница № 2 имени Н.А. Семашко» ОАО «РЖД» (НУЗ «ЦКБ № 2 им. Н.А. Семашко» ОАО «РЖД» (директор – д.м.н. М.Р. Калинин).

Проспективное неинтервенционное наблюдательное исследование проводилось в соответствии с планом научно-исследовательских работ Медицинского института ФГАОУ РУДН в период с 2018 по 2023гг..

Работа выполнена с соблюдением принципов медицинской биоэтики. Основание для включения в исследование – информированное согласие пациента. Проведение исследования одобрено комитетом по биомедицинской этике ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов», протокол № 29 от 25.01.2018г.

Раздел 2.1. Дизайн исследования

Объем исследования – 428 пациентов с СД, отобранных в результате ретроспективного исследования на базе ЦКБ № 2 им. Н.А. Семашко ОАО «РЖД»; 226 пациентов для проспективного наблюдения с диагнозом «сахарный диабет 2-го типа», обследованных в условиях ГКБ им. Ф.И. Иноземцева ДЗМ с 2018 по 2023гг.; 203 пациента с СД2 на фоне COVID-19, обследованных в условиях ГКБ им. Ф.И. Иноземцева ДЗМ с 2021 по 2023гг. (Рисунок 1).

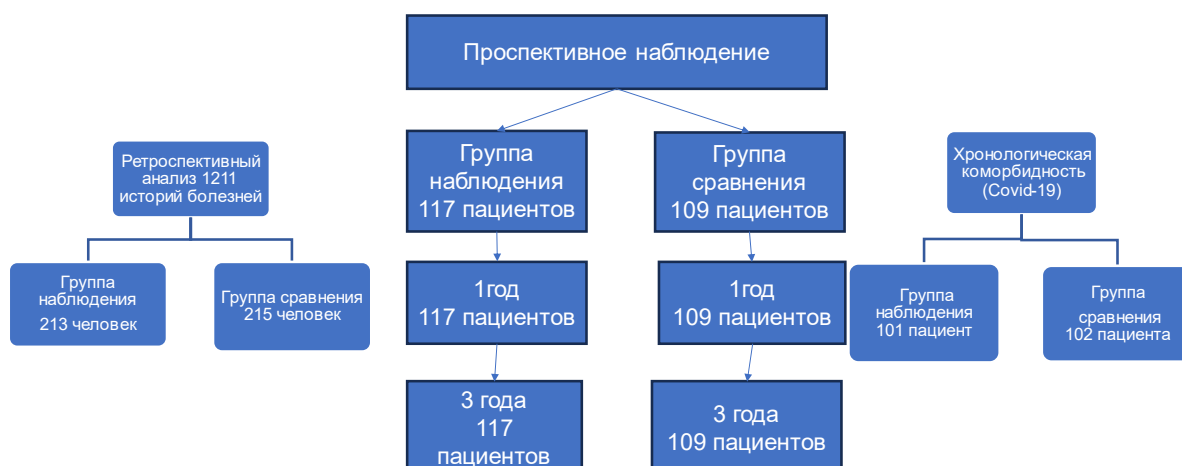


Рисунок 1– Дизайн исследования

Дизайн исследования предусматривал 3 этапа:

Этап I. Проведен ретроспективный анализ частоты встречаемости и структуры сопутствующей патологии на основании 1 211 историй болезней пациентов, госпитализированных с диагнозом СД2 за период с 2014 по 2017 гг. Среди всех обследованных наличие АИТ было выявлено у 226 пациентов (18,7%) на базе ЦКБ № 2 им. Н.А. Семашко ОАО «РЖД». 428 пациентов с СД2, у которых был проведен анализ структуры и уровня коморбидности, были распределены в две группы: группу наблюдения – 213 человек и группу сравнения – 215.

Этап II. Обследовано 226 пациентов для проспективного наблюдения с повторным наблюдением через 1 и 3 года на базе ГКБ им. Ф.И. Иноземцева ДЗМ с 2018 по 2023 гг.

Этап III. Проанализированы данные 203 пациентов с СД2 и COVID-19 с целью оценки хронологической коморбидности. Пациенты были разделены на группы в зависимости от наличия сопутствующих аутоиммунных заболеваний, в частности АИТ (Таблица 1).

Таблица 1– Этапы клинического исследования

Этап	Содержание	Предмет анализа	Количество пациентов
Этап I	Ретроспективный анализ частоты встречаемости и структуры сопутствующей патологии у больных, госпитализированных с диагнозом СД2. Разделение	Карта стационарного пациента Демографические данные: пол, возраст, место жительства	1 211 пациентов Ретроспективный анализ ИБ; распределение в наблюдаемые

	пациентов на группы в зависимости от типа коморбидности: транссиндромальные (осложнения), транснозологические и хронологические. Распределение пациентов по структуре и уровню коморбидности. Анализ факторов риска методом ROC-анализа с отбором значимых факторов, установление их связи с уровнем транссиндромальной транснозологической и хронологической коморбидности в сравниваемых группах	Антропометрические: ИМТ, ОТ, рост, ЧСС, АД Данные клинических, лабораторных, инструментальных исследований Диагноз основного заболевания; осложнений Сопутствующие заболевания	группы 428 пациентов
Этап II	Проспективное наблюдение для оценки прогрессирования проявлений транссиндромальной и транснозологической коморбидности и разработки дифференцированного назначения сахароснижающей терапии	Данные клинических, лабораторных, инструментальных исследований	226 пациентов
Этап III	Анализ особенностей проявления хронологической коморбидности на примере COVID-19 у пациентов сравниваемых групп	Данные клинических, лабораторных, инструментальных исследований	203 пациента

Критерии включения в исследование (ретроспективный и проспективный этапы):

- наличие СД2 у пациентов в возрасте от 18 лет.

Критерии исключения:

- злокачественные опухоли,
- острые и хронические неврологические или психические расстройства,
- хронический алкоголизм,
- отказ пациента от участия в исследовании.

Дополнительные критерии включения в наблюдательное исследование (госпитализированные с COVID-19):

- наличие СД2 у пациентов в возрасте от 18 лет, госпитализированных в

специализированный стационар (COVID-19).

Дополнительные *критерии исключения* (госпитализированные с COVID-19):

- крайне тяжелое состояние пациентов,
- отсутствие признаков цитокинового шторма,
- пневмония по данным КТ-4 (более 75% поражения легочной ткани),
- применение неинвазивной вентиляции легких (НИВЛ) и высокопоточной оксигенации (ВПО).

Раздел 2.2. Клиническая характеристика больных

На начальном этапе исследования при распределении в группы (наблюдения и сравнения) учитывалось наличие или отсутствие аутоиммунного поражения ЩЖ у пациентов с СД2. Группа наблюдения (СД с АИТ) включала 213 пациентов: 66 мужчин и 147 женщин. Средний возраст пациентов составил $59,61 \pm 10,87$ года. В группу сравнения (СД без АИТ) были включены 215 пациентов: 131 мужчина и 84 женщины. Средний возраст – $58,01 \pm 11,01$ года. Группы были сопоставимы практически по всем параметрам, за исключением гендерных и уровня коморбидности. В группе наблюдения женщин оказалось больше (69%), чем мужчин, что связано с большей частотой развития аутоиммунных заболеваний ЩЖ именно у женщин.

Раздел 2.3. Методы исследования

Клинико-морфологические методы исследования: анамнестические и физикальные методы исследования, ИМТ, АД, число сердечных сокращений (ЧСС).

Лабораторные методы исследования

Общеклинические: общий холестерин, триглицериды, ЛПВП, ЛПНП, липопротеины очень низкой плотности (ЛПОНП), общий белок, мочевины, креатинин, трансаминазы, щелочная фосфатаза, билирубин, калий, натрий, кальций; общий анализ крови, мочи, определение микроальбуминурии в суточной моче.

Гормональные: тиреоидный статус: ТТГ в мкМЕ/мл, свободный Т3 в пмоль/л, свободный Т4 в пмоль/л, антиТПО в МЕ/мл, АКТГ в пг/мл, кортизол крови в нмоль/л.

Контроль углеводного обмена обеспечивался исследованием гликемического профиля с расчетом среднесуточного уровня и вариабельности гликемии. Критерии компенсации диабета и риск развития поздних осложнений СД2 определены по критериям ВОЗ (1999–2013 гг.): гликемия натощак, гликемический профиль, С-пептид в нг/мл (методом иммунохемилюминесценции), HbA1c (методом высокоэффективной жидкостной хроматографии) стандартизованного в соответствии с референсными значениями, принятыми в Diabetes Control and Complications Trial (DCCT).

ИР (Индекс НОМА 2) определяли по формуле:

Индекс НОМА 2 = уровень С-пептида натощак (нг/мл) × глюкоза натощак (ммоль/л) / 22,5.

Исследование гемостаза и агрегации: протромбиновый индекс, коагулограмма, время свертывания и время кровотечения.

Полный анализ мочи, определение суточной протеинурии (Micral-test, Beringher Mannheim) и микроальбуминурии.

Всем пациентам с COVID-19 за время пребывания в стационаре проводилось лабораторное обследование при поступлении и при выписке (клинический анализ крови, СРБ, фибриноген, Д-димер, аланинаминотрансфераза, аспаратаминотрансфераза, билирубин общий, гликемия натощак, постпрандиальная гликемия, вариабельность гликемии).

Нейтрофильно-лейкоцитарный индекс – это отношение общего числа нейтрофилов к числу лимфоцитов крови. При большом ретроспективном исследовании нормальные значения нейтрофильно-лейкоцитарного индекса взрослого населения составили от 0,78 до 3,53 (Buonacera A., 2022).

Для оценки противовоспалительного эффекта терапии использовалось определение СРБ, лейкоцитов, нейтрофильно-лейкоцитарного индекса, Д-димера, фибриногена в начале и в конце лечения.

Инструментальные методы исследования

Электрокардиография (ЭКГ) проводилась на аппарате MAC 600 по стандартным отведениям.

Ультразвуковые исследования. УЗИ ЩЖ и УЗИ артерий нижних конечностей выполнялись на УЗ-сканере экспертного класса General Electric Voluson S10 мультимодальным линейным датчиком 12L-RS. Исследование органов брюшной полости и забрюшинного пространства – на этом же аппарате мультимодальным конвексным датчиком C1-5-RS в В-режиме и в режиме с доплерографией и цветовым картированием кровотока. Оценивались следующие параметры: размеры и состояния исследуемых органов.

Эхокардиография (ЭхоКГ) проводилась на аппарате VIVID E90 с использованием кардиографического датчика. Оценивались показатели: фракция выброса в %; толщина стенки правого желудочка, мм; задней стенки левого желудочка, мм; диаметр аорты, мм; толщина межжелудочковой перегородки, мм.

Стимуляционная электромиография: оценка скорости проведения и амплитуды при стимуляции по двум сенсорным и двум моторным нервам с рук и ног. Были оценены скорость распространения возбуждения (СРВ) моторной и сенсорной порции срединного нерва (*n. medianus*), сенсорной порции икроножного нерва (*n. suralis*), моторной порции малоберцового нерва (*n. peroneus*). При оценке СРВ *n. medianus* моторной части скорость М-ответа измерялась в м/с при норме более 50 м/с, амплитуда М-ответа измерялась в мВ (норма более 3,5), при исследовании сенсорной порции *n. medianus* – скорость в м/с при норме более 50 м/с, амплитуда – норма более 9 мВ. Амплитуда М-ответа *n. peroneus* в мВ – в норме более 3,5 мВ, скорость М-ответа в м/с – более 40 м/с в норме. При оценке СРВ *n. suralis* амплитуда измерялась в мВ при норме более 9 мВ, скорость проведения – в м/с при норме более 40 м/с.

Для группы пациентов с COVID-19 в рамках обследования была проведена компьютерная томография легких на аппарате General Electric Revolution EVO с оценкой стадии КТ-поражения легких методом компьютерного анализа (MultiVox,

ФФМ МГУ) в соответствии с рекомендациями Министерства здравоохранения Российской Федерации и Департамента здравоохранения г. Москвы.

Инструментальное офтальмологическое обследование включало в себя: визометрию при помощи аппарата Ротта, рефрактометрию, биомикроскопию с помощью щелевой лампы ЩЛ-2М (Россия, ПО «ЗОМЗ»), прямую и обратную офтальмоскопию на фоне медикаментозного мидриаза, когерентную томографию глазного дна.

Специальные методы обследования

Для диагностики периферической сенсомоторной нейропатии проводили общепринятое комплексное неврологическое клинико-инструментальное обследование, включающее оценку шкалы признаков НДС (Neuropathy Disability Score, или нейропатический дисфункциональный счет).

Оценка наличия и степени тяжести периферической сенсомоторной нейропатии проводилась на основании исследования порогов 4 видов чувствительности (тактильной, болевой, температурной и вибрационной) и исследования рефлексов (ахилловых и коленных).

Исследование чувствительных нарушений проводилось с использованием следующих стандартизированных тестов, принятых в международной практике для исследования периферической сенсомоторной нейропатии:

- тактильная чувствительность: при помощи волокон ваты (легкое касание);
- болевая чувствительность: при помощи «укола тупой иглой»;
- температурная чувствительность: при помощи прибора Tip-term, имеющего 2 конца для прикосновения, изготовленные из материалов с различной теплопроводностью;
- вибрационная чувствительность: при помощи градуированного неврологического камертона (tuning fork), вибрирующего с частотой 128 Гц или биотезиометра (Bio-Medical Instrument Co., США).

Для количественной оценки порогов тактильной, болевой и температурной чувствительности каждому виду чувствительности присваивались баллы в зависимости от уровня нарушения. При нарушении чувствительности до основания пальцев присваивался 1 балл, до середины стопы – 2 балла, до лодыжек – 3 балла, до середины голени – 4 балла, до колена – 5 баллов.

Порог вибрационной чувствительности (ПВЧ) исследовался на уровне дистальной головки 1 плюсневой кости и на уровне внутренней лодыжки. Для перевода нарушений ПВЧ из условных единиц в баллы НДС использовался алгоритм, представленный в таблице (таблица 2).

Таблица 2 – Алгоритм оценки вибрационной чувствительности с помощью камертона в баллах НДС

Порог вибрационной						
чувствительности на 1 □ 7 УЕ	6-5	0-4 УЕ	0-4	0 УЕ	0 УЕ	
пальце	УЕ		УЕ			
Порог вибрационной						
чувствительности на □ 7 УЕ	□ 7	6-5 УЕ	0-4	0-4 УЕ	0 УЕ	
лодыжке	УЕ		УЕ			
Балл НДС	0 баллов	1 балл	2	3	4	5 баллов
			балла	балла	балла	

Примечания: УЕ – условные единицы вибрации по камертону.

Количественная оценка коленных и ахилловых рефлексов производилась следующим образом: рефлекс без патологии – 0 баллов, снижен (вызывается при дополнительных усилиях) – 1 балл, отсутствует – 2 балла. Сумма средних значений каждого вида чувствительности по двум ногам и сумма значений каждого из 4 рефлексов составляли полную шкалу НДС. Для удобства оценки НДС и его

интерпретации разработана форма расчета шкалы НДС. Диагноз «периферическая сенсомоторная нейропатия» устанавливался на основании значения НДС 5 баллов (до 4 баллов не исключает наличие легкой нейропатии) по рекомендациям исследовательской группы Neurodiab при EASD (Европейской ассоциации по изучению сахарного диабета).

Болевая нейропатия оценивалась по шкале ВАШ. При этом выраженность боли классифицировалась следующим образом: нет боли – 0, слабая – до 40 % (до 4 см), умеренная – 40–60 % (4–6 см), сильная – более 70% (7 см и более), нестерпимая – 100 % (10 см).

Оценка функциональных резервов организма больных, составление реабилитационного прогноза посредством определения базовой составляющей реабилитационного потенциала (РП) – морфофункционального индекса (МФИ).

Способ оценки базовой (биологической) составляющей РП посредством определения МФИ (патент на изобретение № 2344751 от 27.01.2009) с автоматизированной оценкой (свидетельство об официальной регистрации № 2007613898).

По полученному значению индекса:

- если вычисленное значение равно или меньше 0, то пациент хорошо адаптирован к внешней среде, несмотря на заболевание, имеет удовлетворительную метаболическую компенсацию, стабильное течение патологии, высокий уровень функциональных возможностей; биологическая составляющая РП высокая;
- если вычисленное значение находится в интервале от 0 до 1, средний уровень функциональных возможностей организма; биологическая составляющая РП удовлетворительная;
- если вычисленное значение равно или больше 1, то имеет место неудовлетворительная компенсация заболевания, тяжелое течение СД, низкий уровень функциональных возможностей организма; биологическая составляющая РП низкая; для оценки коморбидности пациентов была

использована кумулятивная шкала рейтинга заболеваний (Cumulative Illness Rating Scale, CIRS), согласно которой минимальная сумма баллов – 0, максимальная – 56, высоким уровнем коморбидности считается сумма баллов больше десяти.

«0» соответствует отсутствию заболеваний выбранной системы, «1» – легким отклонениям от нормы или перенесенным в прошлом заболеваниям; «2» – болезни, нуждающейся в назначении медикаментозной терапии; «3» – заболеванию, ставшему причиной инвалидности, а «4» — тяжелой органной недостаточности, требующей проведения неотложной терапии. Система CIRS оценивает коморбидность по сумме баллов, которая может варьировать от 0 до 56.

КАП (коэффициент активности аутоиммунного процесса ЩЖ):

$$\text{КАП} = (-934,6 + 162,671 \times M + 136,785 \times A - 4,434 \times 2M3,28 \times MA - 4,0462 \times A) / 1000$$
, где КАП – коэффициент активности процесса, М – суммарный объем ЩЖ (см³), А – уровень антиТПО (МЕ/л). При значениях КАП меньше 18 судят о легкой степени тяжести прогрессирования аутоиммунного процесса, при значениях КАП больше 18 и меньше 45 судят о средней степени тяжести, а при значениях КАП больше 45 судят о тяжелой степени прогрессирования аутоиммунного процесса в ЩЖ (патент RU 2 471 411. Официальный бюллетень «Изобретения. Полезные модели». Бюл. № 1, 2018; Курникова И. А., Саргар Р. В., Мелешкевич Т. А. Определяющие факторы эффективности медицинской реабилитации больных с аутоиммунным тиреоидитом. Вестник «Биомедицина и социология». Общество с ограниченной ответственностью «ТЕХНОМЕД ХОЛДИНГС». 2018. Т. 3. С. 79-85).

Уровень коморбидности

Для оценки показателя коморбидности использовалась кумулятивная шкала рейтинга заболеваний (Cumulative Illness Rating Scale, CIRS) [Hudon C. et al., 2005; Fortin M. et al., 2010]. В соответствии со шкалой CIRS, каждое дополнительное заболевание оценивается определенным количеством баллов. Чем выше балл, тем выше степень тяжести и функциональной недостаточности органов при каждом из этих заболеваний (Таблица 3). Баллы, полученные по каждому заболеванию,

суммируются для получения итогового показателя коморбидности, где минимальная сумма баллов равна 0, а максимальная – 56 баллам. При определении уровня коморбидности мы считали значения более 10 баллов высоким уровнем коморбидности, что означало, что у пациента есть несколько заболеваний, каждое из которых влияет на функциональность органов и требует дополнительного внимания, дообследования и лечения.

«0» ставился, если проявления заболеваний выбранной системы отсутствуют; «1» – если имеются незначительные отклонения от нормы или перенесенные в прошлом заболевания этой системы; «2» – если были зарегистрированы заболевания, нуждающиеся в назначении медикаментозной терапии; «3» – если фиксировалось заболевание исследуемой системы, ставшее причиной инвалидности; «4» – если диагностировались со стороны обследуемой системы проявления тяжелой органной недостаточности, требующей проведения неотложной терапии. При расчете 1 балл добавлялся на каждые 10 лет жизни пациентам старше 40 лет.

Таблица 3 – Кумулятивная шкала рейтинга заболеваний

<i>ORGAN-SYSTEM</i>	<i>SEVERITY</i>
1. Cardiac	0–1–2–3–4
2. Vascular	0–1–2–3–4
3. Hematological	0–1–2–3–4
4. Respiratory	0–1–2–3–4
5. Ophthalmological and ORL	0–1–2–3–4
6. Upper gastrointestinal	0–1–2–3–4
7. Lower gastrointestinal	0–1–2–3–4
8. Hepatic and pancreatic	0–1–2–3–4
9. Renal	0–1–2–3–4
10. Genito-urinary	0–1–2–3–4
11. Musculoskeletal and cutaneous	0–1–2–3–4
12. Neurological	0–1–2–3–4
13. Endocrine, metabolic, mammary	0–1–2–3–4

14. Psychiatric	0–1–2–3–4
-----------------	-----------

Раздел 2.4 Методы лечения

Базовый терапевтический комплекс включал, в соответствии с Алгоритмами специализированной медицинской помощи больным СД (ФНЦ ЭНЦ, 2018–2023 гг.), сахароснижающую и ангиопротекторную терапию.

Все группы пациентов с COVID-19 при наличии показаний получали ингибиторы IL-6 (тоцилизумаб, левелимаб, сарилумаб), блокаторы IL-6 (олокизумаб) или антагонист рецептора IL-1 α / IL-1 β (анакинра), а также антикоагулянтную терапию согласно временным клиническим рекомендациям по профилактике, диагностике и лечению новой коронавирусной инфекции COVID-19, согласно клиническим протоколам лечения больных новой коронавирусной инфекцией (COVID-19), находящихся на стационарном лечении в медицинских организациях государственной системы здравоохранения города Москвы (под редакцией А.И. Хрипуна, 2021–2022 гг.).

Раздел 2.5. Методы статистического анализа

Статистическая обработка результатов выполнялась на персональном компьютере. Имеющиеся статистические данные рассматривались как результаты случайной выборки. Математико-статистическая обработка данных была проведена при помощи пакета прикладных программ STATISTICA (версия 10.0, StatSoft Inc., США) и SPSS 11.0. Сначала была проведена первичная статистическая обработка исходных данных: оценено распределение групп, оно признано нормальным, рассчитаны выборочные средняя, мода, медиана, среднее квадратичное отклонение, дисперсия, коэффициенты асимметрии и эксцесса, максимальный и минимальный члены вариационного ряда. Для вариационных рядов с распределением, близким к нормальному обработка полученных различий средних величин производилась при помощи t-критерия Стьюдента. Результаты исследования по параметрическим методам оценки представлены как средние арифметические значения показателей с указанием ошибки среднего ($M \pm m$).

Различия средних величин и корреляционные связи считались статистически достоверными при двустороннем уровне значимости $p < 0,05$.

В рядах с неправильным распределением данных использовались непараметрические методы: критерий Вилкоксона для связанных выборок и U-критерий Манна – Уитни для независимых выборок.

Для расчета групп нормы использовался метод сигмальных отклонений при нормальном распределении и метод перцентилей в рядах, отличных от нормального распределения.

Для оценки связи между признаками использовался коэффициент корреляции Пирсона и метод множественной линейной регрессии. Затем был проведен корреляционно-регрессионный анализ статистических данных: рассчитаны и проанализированы парные и множественные коэффициенты корреляции, проверены гипотезы об их значимости; построены парные и множественные линейные регрессионные модели. Для каждой из них установлено их соответствие анализируемым данным с помощью критерия Фишера. Значимость коэффициентов регрессии была проверена с помощью критерия Стьюдента. Также для каждой построенной модели был рассчитан коэффициент детерминации (*R-квадрат*), представляющий собой долю дисперсии зависимой переменной, показывающий процент влияния изменчивости принятых факторов на изменчивость результативного признака. В данном исследовании линейная зависимость (*R-квадрат*) является квадратом так называемого множественного коэффициента корреляции между зависимой переменной и объясняющими переменными. За уровень статистической значимости принимались значения коэффициента достоверности менее 0,05.

Для прогноза различных состояний в динамике были построены цепи Маркова. Цепь Маркова представляет собой последовательность случайных событий, где вероятность каждого события зависит только от состояния, в котором этот процесс присутствует, и не зависит от предыдущих состояний.

Вероятности перехода такой цепи принято представлять в виде переходной матрицы, которая дает возможность вычислить вероятность любой траектории заданного процесса.

Зная матрицу переходов на 1 шаг, можно получить матрицу переходов за m шагов.

Модель Марковского процесса удобно представлять в виде графа, в котором вершины (состояния) соединены переходами (из i -го состояния в j -е состояние) (Рисунок 2).

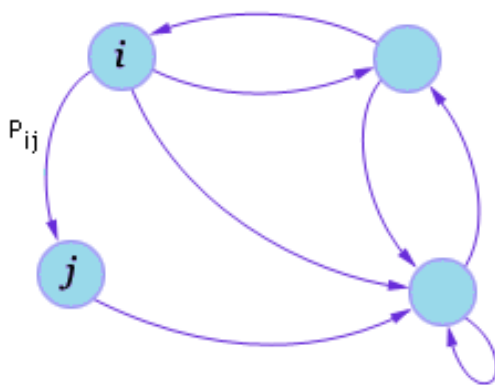


Рисунок 2 – Граф переходов цепи Маркова

ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

3.1 Транссиндромальная и трансонологическая коморбидность

3.1.1 Клинико-лабораторно-инструментальные показатели у пациентов сравниваемых групп. Структура и уровень коморбидности по данным ретроспективного анализа

В соответствии с целью и задачами исследования все пациенты на ретроспективном этапе были распределены в группы в соответствии с основным критерием – наличием или отсутствием у пациента АИТ. Группы оказались сопоставимы между собой по возрасту, длительности диабета, показателям ИМТ и ИР (Таблица 4).

Таблица 4 – Клиническая характеристика пациентов сравниваемых групп

Критерии	Группа сравнения (n = 215)	Группа наблюдения (n = 213)	p
Возраст (лет), M ± SD	58,01 ± 11,01	59,61 ± 10,87	0,13
Пол (муж/жен), n	131/84	66/147	0,05
Длительность СД (лет), Me (IQR)	7,00 (3,00; 12,00)	5,00 (1,00;10,00)	0,06
ИМТ (кг/м ²), M ± SD	31,50 ± 6,02	32,60 ± 6,13	0,06
НОМА 2, Me (IQR)	2,10 (1,45; 2,79)	2,17 (1,66; 2,87)	0,43

Примечания: ИМТ – индекс массы тела; НОМА2 – индекс инсулинорезистентности

Однако в группе пациентов с СД2 в сочетании с АИТ женщин было больше ($p < 0,005$), что связано с более высокой частотой встречаемости АИТ именно у женщин. Далее мы изучили структуру коморбидной патологии с акцентом на аутоиммунные заболевания. У пациентов с сочетанием СД2 и АИТ (группа наблюдения) чаще наблюдались проявления других аутоиммунных заболеваний (БА, ХОБЛ), в группе пациентов с СД2 таких пациентов достоверно меньше. Отмечено также, что пациентов с ИБС и ХСН было больше в группе наблюдения (Таблица 5).

Таблица 5 – Структура сопутствующей патологии у пациентов сравниваемых групп

Сопутствующая патология	Группа наблюдения (n = 213)		Группа сравнения (n = 215)		p
	n	%	n	%	
Патология дыхательной системы					
ХОБЛ	18	8,40	14	6,50	0,45
ХНБ	21	9,90	19	8,80	0,70
БА	12	5,60	1	1,80	0,04
Всего	48	—	37	—	—
Заболевания сердечно-сосудистой системы					
АГ	190	89,20	195	91,16	0,50
ИБС	138	64,80	110	51,20	0,004
ХСН	107	50,20	132	61,40	0,02
ХАН артерий нижних конечностей	108	50,70	105	48,80	0,69
Всего	543	—	542	—	—
Патология пищеварительной системы					
Гастродуоденит	17	8,00	18	8,40	0,88
ЯБ	9	4,20	11	5,10	0,66
ЖКБ	18	8,50	14	6,50	0,43
Холецистит, ПХЭС	22	10,30	26	12,10	0,56
Панкреатит	36	16,90	38	17,70	0,83
НАЖБП	169	79,30	156	72,60	0,11
Энтериты и колиты	18	8,50	11	5,10	0,16
Всего	289	—	274	—	—
Воспалительные инфекционные заболевания мочевыделительной системы					
Хронический пиелонефрит	28	13,10	16	7,40	0,05
МКБ	6	2,30	5	2,30	1,00
Всего	34	—	21	—	—
Другая патология эндокринной системы					
Ожирение	186	87,30	202	94,00	0,02
Аденома надпочечников	5	2,30	3	1,40	0,49

Аденома гипофиза	2	0,90	2	0,90	1,00
Всего	193	–	207	–	–
Другая аутоиммунная патология					
Ревматоидный артрит, ревматическая полимиалгия	4	1,80	0	–	–
Болезнь Шегрена, СКВ	3	1,40	0	–	–
Витилиго, алопеция	7	3,30	0	–	–
Псориаз. Псориатический артрит	13	6,10	1	0,47	0,001
Аллергический дерматит	6	2,80	0	–	–
Всего	33	–	1	–	–

У всех пациентов был отмечен высокий уровень коморбидности (более 11 баллов по CIRS), но в группе наблюдения значение этого показателя было достоверно выше – более 16,00 баллов (Таблица 6). У пациентов с сочетанной патологией, помимо АИТ, в 5,00% случаев наблюдалась БА, у 3,30% пациентов – витилиго и алопеция, почти у 2,00% пациентов – РА. При этом в группе пациентов с СД2 без АИТ другие аутоиммунные заболевания практически не встречались (Таблица 6).

Таблица 6 – Количественная оценка показателей уровня коморбидности и функциональных резервов организма у пациентов сравниваемых групп

Критерии	Группа сравнения (n = 215)	Группа наблюдения (n = 213)	p
CIRS, $M \pm SD$	11,41 $\pm$ 2,37	16,72 $\pm$ 3,43	0,05
Морфофункциональный индекс (МФИ), Me (IQR)	0,20 (-0,72; 1,68)	0,02 (-1,10; 1,20)	0,31

Примечания: CIRS (Cumulative Illness Rating Scale) – индекс коморбидности (кумулятивная шкала рейтинга заболеваний)

Определение уровня коморбидности с использованием индекса CIRS показало, что уровень коморбидности у пациентов с дисметаболическим вариантом течения

СД2 без аутоиммунного компонента был выше, чем у пациентов в сравниваемой группе.

Из всех проанализированных в таблице 7 общеклинических лабораторных показателей значимость различий была выявлена только по уровню индекса NL. Значение показателя NL оказалось выше в группе пациентов наблюдения.

Таблица 7 – Данные общеклинических лабораторных показателей в сравниваемых группах на начало наблюдения

Критерии	Группа сравнения (n = 215)	Группа наблюдения (n = 213)	p
Лейкоциты ($10^9/\text{мл}$), $M \pm SD$	$7,18 \pm 2,15$	$7,15 \pm 4,44$	0,93
Лимфоциты (%), $M \pm SD$	$34,84 \pm 7,28$	$34,72 \pm 7,80$	0,87
Нейтрофилы (%), $M \pm SD$	$55,0 \pm 8,30$	$55,60 \pm 8,50$	0,46
Индекс NL, Me (IQR)	1,56 (1,20; 2)	1,66 (1,26; 2,08)	0,007

Примечания: Индекс NL – коэффициент отношения нейтрофилов к лимфоцитам крови

Средние значения биохимических лабораторных показателей не позволили нам выявить значимых различий по каким-либо из них, кроме уровня триглицеридов в группе наблюдения и статистически значимого повышения уровня альбумина в моче и СКФ в группе сравнения (Таблица 8).

Таблица 8 – Данные биохимических лабораторных показателей в сравниваемых группах на начало наблюдения

Критерии	Группа сравнения (n = 215)	Группа наблюдения (n = 213)	p
НвА1с (%), $M \pm SD$	$7,94 \pm 1,62$	$7,86 \pm 1,64$	0,64
Общий холестерин (ммоль/л), $M \pm SD$	$5,57 \pm 1,30$	$5,47 \pm 1,45$	0,44
Триглицериды (ммоль/л), Me (IQR)	1,89 (1,36; 2,64)	1,98 (1,43; 2,83)	0,004
ЛПНП (ммоль/л), $M \pm SD$	$3,30 \pm 1,16$	$3,15 \pm 1,21$	0,19
ЛПОНП (ммоль/л), Me (IQR)	0,90 (0,66; 1,30)	0,87(0,61; 1,24)	0,10
ЛПВП (ммоль/л), $M \pm SD$	$1,18 \pm 0,33$	$1,24 \pm 0,42$	0,10
Гликемия натощак (ммоль/л), $M \pm SD$	$6,75 \pm 1,31$	$6,59 \pm 1,29$	0,20

Гликемия постпрандиальная (ммоль/л), $M \pm SD$	$8,64 \pm 1,84$	$8,52 \pm 1,91$	0,50
НОМА 2, Ме (IQR)	2,10(1,45; 2,79)	2,17 (1,66; 2,87)	0,43
Экскурсия гликемии, Ме (IQR)	1,80 (0,80; 2,80)	1,90 (1; 2,80)	0,70
Креатинин крови (ммоль/л), $M \pm SD$	$95,60 \pm 18,10$	$92,5 \pm 19,30$	0,08
Суточный альбумин мочи (мг/сут), Ме (IQR)	8,00 (4; 26)	7,00 (4; 23)	0,04
СКФ (CKD-EPI; мл/мин/1,73м ²), $M \pm SD$	$69,70 \pm 15,60$	$65,01 \pm 14,50$	0,001

При сравнении гормональных показателей основной интерес представляли данные гормонов, регулирующих углеводный обмен, поскольку различия в значениях показателей ТГ и антитиреоидных антител изначально, были критериями отбора именно в группу пациентов наблюдения. По остальным данным из таблицы 9 принципиальных отличий в изучаемых показателях не выявлено.

Таблица 9 – Данные гормональных показателей в сравниваемых группах на начало наблюдения

Критерии	Группа сравнения (n = 215)	Группа наблюдения (n = 213)	<i>p</i>
ТТГ (мкМЕ/мл), 0,35–4,3, Ме (IQR)	1,80 (1,35; 2,50)	2,10 (1,20; 2,98)	0,005
СТ4 (пмоль/л), 9,0–19,05, $M \pm SD$	$11,60 \pm 1,33$	$11,80 \pm 2,73$	0,33
СТ3 (пмоль/л), 3,1–6,8, $M \pm SD$	$3,97 \pm 0,55$	$4,00 \pm 0,87$	0,66
антиТПО (МЕ/мл), Ме (IQR)	0,10 (0; 0)	1,40 (0,4; 237,8)	0,05
С-пептид (нг/мл), 1,0–4,8, Ме (IQR)	0,90 (0,62; 1,2)	1,00 (0,7; 1,2)	0,47

Как видно из таблицы 10, группы достоверно различались по коэффициенту КАР и данным ультразвукового исследования ЩЖ (объем ЩЖ), и, соответственно, более выражены изменения в группе наблюдения.

Таблица 10 – Анализ данных объема щитовидной железы и КАР

Критерии	Группа сравнения (n = 215)	Группа наблюдения (n = 213)	p
КАР (коэффициент прогрессирования аутоиммунного процесса щитовидной железы), Ме (IQR)	0,89 (0,61; 1,08)	1,54 (0,84; 2,97)	0,009
Объем щитовидной железы, см ³ , Ме (IQR)	11,80 (10,10; 13,00)	12,50 (10,10; 16,80)	0,0001

При оценке данных УЗИ артерий нижних конечностей, в группе сравнения достоверно чаще выявлялось поражение только крупных (бедренных и подколенных) артерий. Данные ЭхоКГ различались по толщине межжелудочковой перегородки и были выше в группе наблюдения, все пациенты имели сохранную фракцию выброса (Таблица 11).

Таблица 11 – Анализ данных инструментальных методов исследования сердечно-сосудистой системы

Критерии	Группа сравнения (n = 215)	Группа наблюдения (n = 213)	p
УЗИ бедренных артерий, % окклюзии, Ме (IQR)	20,00 (0,00; 50,00)	0,00 (0,00; 20,00)	0,01
УЗИ подколенных артерий, % окклюзии, Ме (IQR)	25,00 (0,00; 50,00)	0,00 (0,00; 20,00)	0,007
УЗИ передних большеберцовых артерий, % окклюзии, Ме (IQR)	0,00 (0,00; 20,00)	0,00 (0,00; 20,00)	0,26
УЗИ задних большеберцовых артерий, % окклюзии, Ме (IQR)	0,00 (0,00; 20,00)	0,00 (0,00; 20,00)	0,70
ЭхоКГ: фракция выброса (%), $M \pm SD$	62,30 $\pm$ 4,04	62,70 $\pm$ 4,34	0,32
ЭхоКГ: толщина стенки правого желудочка (мм), $M \pm SD$	3,20 $\pm$ 0,28	3,18 $\pm$ 0,32	0,49
ЭхоКГ: толщина задней стенки левого желудочка (мм), $M \pm SD$	1,11 $\pm$ 0,13	1,13 $\pm$ 0,15	0,14

ЭхоКГ: диаметр стенки аорты (мм), $M \pm SD$	$3,17 \pm 0,28$	$3,13 \pm 0,36$	0,20
ЭхоКГ: толщина межжелудочковой перегородки (мм), $M \pm SD$	$1,15 \pm 0,16$	$1,20 \pm 0,40$	0,09
ЧСС, $M \pm SD$	$76,00 \pm 10,00$	$75,00 \pm 10,00$	0,30
САД (мм рт. ст.), $M \pm SD$	$132,00 \pm 11,00$	$132,00 \pm 12,00$	1,00
ДАД (мм рт. ст.), $M \pm SD$	$80,00 \pm 7,00$	$81,00 \pm 7,00$	0,14

Оценка данных электромиографии (ЭМГ) показала, что достоверно выше показатели скорости проведения при стимуляции моторных нервов (*n. medianus* и *n. peroneus*) в группе сравнения (Таблица 12).

Таблица 12 – Анализ данных электромиографии в сравниваемых группах

Критерии	Группа сравнения (n = 215)	Группа наблюдения (n = 213)	p
СРВ Амплитуда М-ответа <i>n. medianus</i> (мкВ), Ме (IQR)	6,23 (3,50; 10,60)	5,97 (4,01; 7,41)	0,20
СРВ моторного ответа <i>n. medianus</i> (м/с), Ме (IQR)	51 (46,60; 53,50)	51,40 (41,70; 54,3)	0,05
СРВ М-ответ <i>n. peroneus</i> (мВ), Ме (IQR)	4,16 (2,54; 7,29)	4,24 (2,38; 7)	0,80
СРВ скорость <i>n. peroneus</i> (м/с), Ме (IQR)	45,80 (40,70; 50)	45,20 (29,10; 50)	0,05
СРВ сенсорного ответа <i>n. medianus</i> (м/с), Ме (IQR)	46 (40,60; 52,20)	47,20 (41,70; 52,90)	0,86
СРВ Амплитуда сенсорного ответа <i>n. medianus</i> (мкВ), Ме (IQR)	6,23 (3,52; 10,55)	5,97 (3,69; 10)	0,30
СРВ ответа <i>n. suralis</i> (м/с), Ме (IQR)	41,30 (31,85; 47,85)	41,5 (29,10; 47,80)	0,60
СРВ Амплитуда ответа <i>n. suralis</i> (мкВ), Ме (IQR)	3,10 (0,75; 5,20)	2,60 (0,74; 5,10)	0,75

3.1.2 Клинико-лабораторно-инструментальные показатели у пациентов сравниваемых групп при проспективном исследовании

Для динамического исследования особенностей течения и прогнозирования различных вариантов коморбидности и лечения было отобрано для группы сравнения 109 пациентов, для группы наблюдения – 117 человек. Все пациенты были обследованы на начальном этапе, через 1 год и через 3 года.

Группы были сравнимы по возрасту, длительности СД, ИМТ, индексу НОМА и не отличались по этим показателям в течение 3 лет. При динамическом исследовании сравниваемых групп отмечены различия по полу: в группе наблюдения 76 женщин и 41 мужчина, что объясняется более частым поражением аутоиммунным процессом ЩЖ у женщин. Изначально в группе наблюдения индекс коморбидности (по CIRS) был достоверно выше (более 16 баллов), и в течение 3 лет наблюдался его прогрессивный рост (Таблица 13).

Таблица 13 – Клиническая характеристика пациентов обследованных групп в проспективном исследовании

Критерии	Группа сравнения (n = 109)	Группа наблюдения (n = 117)	p
<i>Первично</i>			
Возраст (лет), $M \pm SD$	58,90 $\pm$ 11,20	60,30 $\pm$ 10	0,32
Пол (муж/жен), n	66,00/43,00	41,00/76,00	0,001
Длительность СД (лет), Me (IQR)	6,00 (2,00; 12,00)	7,00(3,00; 12,00)	0,06
ИМТ (кг/м ²), $M \pm SD$	32,50 $\pm$ 6,60	32,60 $\pm$ 6,10	0,90
CIRS, $M \pm SD$	10,41 $\pm$ 2,32	16,32 $\pm$ 3,53	0,0001
НОМА 2, Me (IQR)	2,00 (1,35; 2,67)	2,0 (1,67; 2,77)	0,53
Морфофункциональный индекс (МФИ), Me (IQR)	0,40 (-1,00; 2,00)	0,00 (-1,00; 1,30)	0,50
Индекс коморбидности (ИК), Me (IQR)	0,10 (-1; 0,40)	0,0 (-0,20; 0,30)	0,50
<i>Через 1 год</i>			
Возраст (лет), $M \pm SD$	61,20 $\pm$ 10,0	59,50 $\pm$ 11,30	0,23
Пол (муж/жен), n	66,00/43,00	41,00/76,00	0,001
Длительность СД (лет), Me (IQR)	8,00(4,00; 13,00)	7,00(3,00; 13,00)	0,06
ИМТ (кг/м ²), $M \pm SD$	32,80 $\pm$ 6,10	32,40 $\pm$ 6,50	0,60

CIRS, $M \pm SD$	11,31 $\pm$ 2,42	16,64 $\pm$ 3,72	0,00001
Морфофункциональный индекс (МФИ), Ме (IQR)	0,40 (-0,70; 1,60)	0,30 (-0,80; 1,50)	0,90
Индекс коморбидности (ИК), Ме (IQR)	0,10 (-2; 0,30)	0(-1; 0,30)	0,90
НОМА 2, Ме (IQR)	2,00 (1,33; 2,55)	1,90 (1,45; 2,66)	0,40
Через 3 года			
Возраст (лет), $M \pm SD$	61,50 $\pm$ 11,30	63,20 $\pm$ 7,30	0,18
Пол (муж/жен), n	66,00/43,00	41,00/76,00	0,001
Длительность СД (лет), Ме (IQR)	9,00 (5,00; 15,00)	10,00 (6,00; 15,00)	0,06
ИМТ (кг/м ²), $M \pm SD$	32,90 $\pm$ 6,50	32,90 $\pm$ 6,70	1,00
CIRS, $M \pm SD$	12,21 $\pm$ 3,12	17,33 $\pm$ 3,85	0,00001
Морфофункциональный индекс (МФИ), Ме (IQR)	0,40 (-0,70; 1,60)	0,05 (-1,20; 1,50)	0,90
Индекс коморбидности (ИК), Ме (IQR)	0,10 (-2,00; 0,30)	0,00 (-0,20; 0,30)	0,90
НОМА 2, Ме (IQR)	1,90 (1,31; 2,40)	1,80 (1,38; 2,50)	0,30

Примечания: CIRS (Cumulative Illness Rating Scale) – индекс коморбидности (кумулятивная шкала рейтинга заболеваний)

Средние значения биохимических лабораторных показателей не позволили нам выявить значимых различий в группах на начальном этапе наблюдения, через 1 год отмечено достоверное увеличение общего холестерина в группе наблюдения ($p < 0,05$), в группе сравнения отмечено увеличение уровня нейтрофилов и креатинина по сравнению с группой наблюдения ($p < 0,05$). Через 3 года отмечены более значимые различия между группами: в группе сравнения более выраженная стабилизация уровня общего холестерина и ЛПНП по сравнению группой наблюдения по отношению к начальному уровню, что может свидетельствовать о существенно более выраженном эффекте гиполипидемической терапии в данной

группе, так как пациенты обеих групп при наличии показаний находились на приеме статинов. В группе наблюдения через 3 года выявлено более выраженное повышение уровня лимфоцитов, в группе сравнения – нейтрофилов. В обеих группах по сравнению с первоначальным уровнем увеличился уровень нейтрофилов, нейтрофильно-лимфоцитарный индекс, уровень альбумина в моче, креатинина и снизился СКФ, причем более выражено эти изменения произошли в группе наблюдения ($p < 0,0001$) по сравнению с группой сравнения ($p < 0,05$) (Таблица 14).

Таблица 14 – Данные биохимических лабораторных показателей в динамике наблюдения

Критерии	Группа сравнения (n = 109)	Группа наблюдения (n = 117)	<i>p</i>	<i>p*/p'</i>
Начально				
Общий холестерин (ммоль/л), $M \pm SD$	$5,50 \pm 1,20$	$5,50 \pm 1,50$	1,00	–
Триглицериды (ммоль/л), Ме (IQR)	2,10 (1,50; 3,10)	1,80 (1,40; 2,60)	0,44	–
ЛПНП (ммоль/л), $M \pm SD$	$3,20 \pm 1,10$	$3,20 \pm 1,30$	1,00	–
ЛПОНП (ммоль/л), Ме (IQR)	0,90 (0,70; 1,40)	0,80 (0,60; 1,20)	0,80	–
ЛПВП (ммоль/л), Ме (IQR)	1,10 (0,90; 1,30)	1,30 (0,10; 1,40)	0,07	–
Лейкоциты (10^9 /мл), Ме (IQR)	6,70 (5,60; 8,50)	7,50 (5,70; 8,20)	0,60	–
Лимфоциты (%), $M \pm SD$	$35,20 \pm 7,10$	$35,50 \pm 7,80$	0,76	–
Нейтрофилы (%), $M \pm SD$	$54,70 \pm 7,80$	$54,20 \pm 8,10$	0,64	–
Индекс NL, Ме (IQR)	1,50 (1,20; 1,90)	1,60 (1,20; 2)	0,90	–
Креатинин крови (мкмоль/л), $M \pm SD$	$95,30 \pm 18,10$	$92 \pm 18,10$	0,17	–

Суточный альбумин мочи (мг/сут), Ме (IQR)	10,00 (4,00; 24,00)	6,00 (3,00; 15,00)	0,30	–
СКФ (СКD-EPI; мл/мин/1,73м ²), $M \pm SD$	69,90 ± 15,20	66,70 ± 13,80	0,10	–
Через 1 год				
Общий холестерин (ммоль/л), $M \pm SD$	5,10 ± 1,20	5,50 ± 1,50	0,03	–
Триглицериды (ммоль/л), Ме (IQR)	2,30 (1,40; 2,90)	1,90 (1,40; 2,60)	0,90	–
ЛПНП (ммоль/л), $M \pm SD$	2,90 ± 1,10	3,20 ± 1,30	0,06	–
ЛПОНП (ммоль/л), Ме (IQR)	0,90 (0,70; 1,20)	0,90 (0,60; 1,20)	0,60	–
ЛПВП (ммоль/л), Ме (IQR)	1,10 (0,90; 1,30)	1,20 (0,90; 1,40)	0,10	–
Лейкоциты (10 ⁹ /мл), Ме (IQR)	6,60 (5,80; 8,20)	6,70 (5,70; 8,20)	0,60	–
Лимфоциты (%), $M \pm SD$	35,50 ± 7,80	35,60 ± 7,70	0,90	–
Нейтрофилы (%), $M \pm SD$	59,10 ± 7,90	54,40 ± 8,20	0,001	–
Индекс NL, Ме (IQR)	1,50 (1,20; 1,90)	1,50 (1,30; 2,10)	0,90	–
Креатинин крови, мкмоль/л, $M \pm SD$	101,61 ± 26,72	94,51 ± 21,72	0,03	–
Суточный альбумин мочи (мг/сут), Ме (IQR)	18,00 (9,00; 61,00)	7,00 (3,00; 23,00)	0,40	–
СКФ (СКD-EPI; мл/мин/1,73м ²), $M \pm SD$	65,21 ± 14,32	64,92 ± 14,21	0,87	–
Через 3 года				
Общий холестерин (ммоль/л), $M \pm SD$	5,11 ± 1,23	5,31 ± 1,31	0,20	0,01/0,30
Триглицериды (ммоль/л), Ме (IQR)	1,91 (1,42; 2,92)	1,91 (1,32; 2,63)	0,91	0,24/0,45
ЛПНП (ммоль/л), $M \pm SD$	2,91 ± 1,12	3,11 ± 1,11	0,17	0,05/0,50
ЛПОНП (ммоль/л), Ме (IQR)	0,92 (0,71; 1,23)	0,91 (0,62; 1,21)	0,71	0,15/0,60

ЛПВП (ммоль/л), Me (IQR)	1,10 (1; 1,30)	1,21 (0,92; 1,41)	0,30	0,97/0,61
Лейкоциты (10^9 /мл), Me (IQR)	6,62 (5,83; 8,24)	6,51 (5,92; 8)	0,90	0,87/0,45
Лимфоциты (%), $M \pm SD$	$32,51 \pm 7,82$	$34,71 \pm 8,22$	0,04	0,08/0,40
Нейтрофилы (%), $M \pm SD$	$59,12 \pm 7,91$	$56,52 \pm 8,73$	0,02	0,001/0,04
Индекс NL, Me (IQR)	1,91 (1,52; 2,41)	1,62 (1,31; 2,11)	1,00	0,0001/ 0,00001
Креатинин крови (мкмоль/л), $M \pm SD$	$101,62 \pm 26,71$	$104,42 \pm 34,31$	0,50	0,04/0,0006
Суточный альбумин мочи (мг/сут), Me (IQR)	18,00 (9,00; 61,00)	13,00 (7,00; 34,62)	0,70	0,003/0,00001
СКФ (СКД-EPI; мл/мин/1,73м ²), $M \pm SD$	$65,21 \pm 14,32$	$59 \pm 14,12$	0,13	0,02/0,0001

Примечания: достоверность между первичной группой и через 3 года: p^* – в группе сравнения, p' – в группе наблюдения

Средние значения на начальном этапе наблюдения и через 1 год гормональных показателей и гликемии отличались только по уровню антиТПО в группе наблюдения ($p < 0,05$), через 3 года сохранялась та же тенденция по уровню антиТПО, увеличения уровня статистически более значимого по сравнению с начальным этапом не выявлено в обеих группах; отмечено достоверное снижение экскурсии гликемии в группе наблюдения по сравнению с начальным наблюдением, что свидетельствовало об эффективности проводимой терапии ($p < 0,0001$) (Таблица 15).

Таблица 15 – Данные гормонального обследования и показателей гликемии в динамике наблюдения

Критерии	Группа сравнения (n = 109)	Группа наблюдения (n = 117)	p	p^*/p'
Начально				
НвA1c (%), ($M \pm SD$)	$7,81 \pm 1,42$	$7,91 \pm 1,73$	0,60	–

ТТГ (мкМЕ/мл), Ме (IQR)	1,91 (1,42; 2,43)	1,61 (1,23; 2,51)	0,80	–
СТ4 (пмоль/л), $M \pm SD$	11,40 $\pm$ 1,52	11,42 $\pm$ 3,21	1,00	–
СТ3 (пмоль/л), $M \pm SD$	4,12 $\pm$ 0,61	4,00 $\pm$ 0,91	0,33	–
АнтиТПО (МЕ/мл), Ме (IQR)	0,00 (0,00; 0,00)	61 (0,21; 222,11)	0,05	–
С-пептид (нг/мл), Ме (IQR)	0,91 (0,62; 1,21)	0,91 (0,81; 1,22)	0,50	–
Гликемия натощак (ммоль/л), $M \pm SD$	6,91 $\pm$ 1,52	6,61 $\pm$ 1,32	0,10	–
Гликемия постпрандиальная (ммоль/л), $M \pm SD$	8,9 11 $\pm$ 1,911	8,72 $\pm$ 1,91	0,43	–
НОМА 2, Ме (IQR)	2,11 (1,62; 2,81)	2,22 (1,71; 2,91)	0,50	–
Экскурсия гликемии, Ме (IQR)	1,82 (1,11; 2,82)	2,21 (1; 3,11)	0,40	–
Через 1 год				
НвА1с (%), $M \pm SD$	7,6 1 $\pm$ 1,42	7,71 $\pm$ 1,51	0,60	–
ТТГ (мкМЕ/мл), Ме (IQR)	1,91 (1,42; 2,42)	2,21 (1,12; 2,61)	0,80	–
СТ4 (пмоль/л), $M \pm SD$	11,61 $\pm$ 1,52	12,11 $\pm$ 2,52	0,07	–
СТ3 (пмоль/л), $M \pm SD$	4,11 $\pm$ 0,61	4,00 $\pm$ 0,91	0,33	–
АнтиТПО (МЕ/мл), Ме (IQR)	0,00 (0,00; 0,00)	60,71 (0,31; 220,91)	0,05	–
С-пептид (нг/мл), Ме (IQR)	0,91 (0,62; 1,21)	1 (0,71; 1,32)	0,50	–
Гликемия натощак (ммоль/л), $M \pm SD$	6,81 $\pm$ 1,42	6,62 $\pm$ 1,31	0,27	–
Гликемия постпрандиальная (ммоль/л), $M \pm SD$	8,91 $\pm$ 1,81	8,71 $\pm$ 1,91	0,42	–
НОМА 2, Ме (IQR)	2(1,41; 3,11)	2,21(1,72; 3,11)	0,50	–
Экскурсия гликемии, Ме (IQR)	2,21 (1,22; 3,43)	2,23 (0,91; 3,01)	0,30	–

<i>Через 3 года</i>				
НВА1с (%), $M \pm SD$	7,61 $\pm$ 1,41	7,71 $\pm$ 1,42	0,61	0,30/0,30
ТТГ (мкМЕ/мл), Me (IQR)	2,61 (1,41; 2,42)	1,72 (1,21; 2,62)	0,80	0,84/0,66
СТ4 (пмоль/л), $M \pm SD$	11,62 $\pm$ 1,51	11,91 $\pm$ 2,42	0,27	0,30/0,20
СТ3 (пмоль/л), $M \pm SD$	4,00 $\pm$ 0,61	4,11 $\pm$ 0,92	1,00	0,20/1
АнтиТПО (МЕ/мл), Me (IQR)	0,00 (0,00; 0,00)	93,61 (0,31; 299,61)	0,05	0,60/0,28
С-пептид (нг/мл), Me (IQR)	0,92 (0,61; 1,21)	0,92 (0,71; 1,23)	0,60	0,53/0,48
Гликемия натощак (ммоль/л), $M \pm SD$	6,81 $\pm$ 1,42	6,62 $\pm$ 1,33	0,27	0,60/1
Гликемия постпрандиальная (ммоль/л), $M \pm SD$	8,91 $\pm$ 1,82	8,81 $\pm$ 1,92	0,69	1/0,92
НОМА 2, Me (IQR)	2,22 (1,42; 3,13)	2,12 (1,61; 2,92)	0,70	0,73/0,58
Экспедиция гликемии, Me (IQR)	2,21 (1,22; 3,41)	2,11 (0,91; 3,32)	0,91	0,31/0,00001

Примечания: достоверность между первичной группой и через 3 года: p^* – в группе сравнения, p' – в группе наблюдения.

Показатели объема ЩЖ и КАР на начальном этапе наблюдения, через 1 и 3 года отличались в группе наблюдения ($p < 0,05$), статистически значимого увеличения через 3 года по сравнению с начальным этапом данных показателей не выявлено (Таблица 16).

Таблица 16 – Анализ данных объема щитовидной железы и КАР в динамике наблюдения

Критерии	Группа сравнения (n = 109)	Группа наблюдения (n = 117)	p	p^*/p'
Начально				
КАР (коэффициент прогрессирования аутоиммунного процесса щитовидной железы), Me (IQR)	0,81 (0,62; 1,11)	1,52 (0,91; 3,41)	0,05	–

Объем щитовидной железы, см ³ , Ме (IQR)	11,2 (9,21; 13)	13,1 (10,11; 16,52)	0,02	–
Через 1 год				
КАР (коэффициент прогрессирования аутоиммунного процесса щитовидной железы), Ме (IQR)	0,82 (0,61; 1,11)	1,63 (0,92; 3)	0,03	–
Объем щитовидной железы, см ³ , Ме (IQR)	11,21 (9,72; 13)	13,11 (10,12; 16,91)	0,01	–
Через 3 года				
КАР (коэффициент прогрессирования аутоиммунного процесса щитовидной железы), Ме (IQR)	0,81 (0,62; 1,12)	1,61 (0,92; 3,61)	0,03	0,11/0,14
Объем щитовидной железы, см ³ , Ме (IQR)	11,22 (9,71; 13)	13,71 (10,32; 18,52)	0,01	0,98/0,32

Примечания: достоверность между первичной группой и через 3 года: p^* – в группе сравнения, p' – в группе наблюдения.

Оценка показателей объективного осмотра сердечно-сосудистой системы и инструментальных методов исследования на начальном этапе наблюдения выявила значимое различие только по диаметру стенки аорты в группе сравнения ($p < 0,05$) и фракции выброса в группе наблюдения ($p < 0,0001$). Через 1 год в группе сравнения отмечено достоверное увеличение толщины стенки правого желудочка и межжелудочковой перегородки по сравнению с группой наблюдения ($p < 0,001$), а также увеличение диаметра стенки аорты ($p < 0,05$). Через 3 года выявлены значимые процессы прогрессирования в обеих группах по сравнению с начальным уровнем: в группе сравнения увеличение процента окклюзии бедренных, передних большеберцовых, задних большеберцовых артерий ($p < 0,05$), подколенных артерий ($p < 0,001$), в группе наблюдения увеличение процента окклюзии наблюдалось по всем обследованным артериям ($p < 0,001$). В группе сравнения через 3 года отмечалось достоверное увеличение по сравнению с первоначальным уровнем толщины стенки правого желудочка, межжелудочковой перегородки, задней стенки левого желудочка ($p < 0,001$), диаметра стенки аорты ($p < 0,05$). По

сравнению с группой наблюдения в группе сравнения также было выявлено достоверное увеличение толщины межжелудочковой перегородки ($p < 0,001$), задней стенки левого желудочка, диаметра стенки аорты ($p < 0,05$). Изменений в прогрессировании снижения фракции выброса за 3 года не отмечено в обеих группах. В группе наблюдения через 3 года отмечено достоверное увеличение толщины стенки правого желудочка, диаметра стенки аорты ($p < 0,05$), толщины задней стенки левого желудочка ($p < 0,001$) (Таблица 17).

Таблица 17 – Анализ данных инструментальных методов исследования сердечно-сосудистой системы в динамике наблюдения

Критерии	Группа сравнения (n = 109)	Группа наблюдения (n = 117)	p	p*/p'
Начально				
УЗИ бедренных артерий, % окклюзии, Me (IQR)	20,00 (0,00; 25,00)	0,00 (0,00; 20,00)	0,50	–
УЗИ подколенных артерий, % окклюзии, Me (IQR)	20,00 (0,00; 25,00)	0,00 (0,00; 20,00)	0,10	–
УЗИ передних большеберцовых артерий, % окклюзии, Me (IQR)	0,00 (0,00; 20,00)	0,00 (0,00; 20,00)	0,50	–
УЗИ задних большеберцовых артерий, % окклюзии, Me (IQR)	0,00 (0,00; 20,00)	0,00 (0,00; 0,00)	0,90	–
ЭхоКГ: фракция выброса (%), $M \pm SD$	60,00 $\pm$ 4,30	63,00 $\pm$ 4,40	0,0001	–
ЭхоКГ: толщина стенки правого желудочка (мм), $M \pm SD$	3,20 $\pm$ 0,30	3,20 $\pm$ 0,30	1,00	–
ЭхоКГ: толщина задней стенки левого желудочка (мм), $M \pm SD$	1,10 $\pm$ 0,10	1,10 $\pm$ 0,10	1,00	–
ЭхоКГ: диаметр стенки аорты (мм), $M \pm SD$	3,20 $\pm$ 0,30	3,10 $\pm$ 0,30	0,01	–
ЭхоКГ: толщина межжелудочковой перегородки (мм), $M \pm SD$	1,20 $\pm$ 0,20	1,20 $\pm$ 0,20	1,00	–
ЧСС, $M \pm SD$	76,50 $\pm$ 11,10	75 $\pm$ 10,60	0,30	–

САД (мм рт. ст.), $M \pm SD$	133,80 $\pm$ 11,60	131,90 $\pm$ 12,40	0,24	–
ДАД (мм рт. ст.), $M \pm SD$	83,10 $\pm$ 6,60	82,30 $\pm$ 7,00	0,30	–
Через 1 год				
УЗИ бедренных артерий, % окклюзии, Ме (IQR)	25,00 (20,00; 40,00)	20,00 (0,00; 20,00)	0,90	–
УЗИ подколенных артерий, % окклюзии, Ме (IQR)	25,00 (20,00; 40,00)	20,00 (0,00; 20,00)	0,80	–
УЗИ передних большеберцовых артерий, % окклюзии, Ме (IQR)	25,00 (20,00; 40,00)	0,00 (0,00; 20,00)	0,80	–
УЗИ задних большеберцовых артерий, % окклюзии, Ме (IQR)	20,00 (0,00; 30,00)	0,00 (0,00; 20,00)	0,90	–
ЭхоКГ: фракция выброса (%), $M \pm SD$	60,00 $\pm$ 5,00	63,00 $\pm$ 4,60	0,0001	–
ЭхоКГ: толщина стенки правого желудочка (мм), $M \pm SD$	3,40 $\pm$ 0,30	3,20 $\pm$ 0,30	0,0001	–
ЭхоКГ: толщина задней стенки левого желудочка (мм), $M \pm SD$	1,20 $\pm$ 0,20	1,20 $\pm$ 0,20	1,00	–
ЭхоКГ: диаметр стенки аорты (мм), $M \pm SD$	3,30 $\pm$ 0,40	3,20 $\pm$ 0,30	0,03	–
ЭхоКГ: толщина межжелудочковой перегородки (мм), $M \pm SD$	1,30 $\pm$ 0,20	1,20 $\pm$ 0,20	0,0002	–
ЧСС, $M \pm SD$	76,30 $\pm$ 9,50	75,30 $\pm$ 10,50	0,46	–
САД (мм рт. ст.), $M \pm SD$	133,10 $\pm$ 11,40	133,50 $\pm$ 12,90	0,80	–
ДАД (мм рт. ст.), $M \pm SD$	83,10 $\pm$ 6,30	82,20 $\pm$ 6,60	0,30	–
Через 3 года				
УЗИ бедренных артерий, % окклюзии, Ме (IQR)	25,00 (20,00; 40,00)	20,00 (0,00; 30,00)	0,90	0,01/ 0,00003
УЗИ подколенных артерий, % окклюзии, Ме (IQR)	25,00 (20,00; 40,00)	20,00 (0,00; 30,00)	0,80	0,0002/ 0,00002
УЗИ передних большеберцовых артерий, % окклюзии, Ме (IQR)	25,00 (20,00; 40,00)	0,00 (0,00; 25,00)	0,80	0,01/0,0003

УЗИ задних большеберцовых артерий, % окклюзии, Me (IQR)	20,00 (0,00; 30,00)	0,00 (0,00; 20,00)	0,90	0,01/0,001
ЭхоКГ: фракция выброса (%), $M \pm SD$	60,00 $\pm$ 5,00	63,00 $\pm$ 5,60	0,0001	0,90/1,00
ЭхоКГ: толщина стенки правого желудочка (мм), $M \pm SD$	3,40 $\pm$ 0,30	3,30 $\pm$ 0,40	0,04	0,0001/0,03
ЭхоКГ: толщина задней стенки левого желудочка (мм), $M \pm SD$	1,20 $\pm$ 0,20	1,20 $\pm$ 0,20	1,00	0,0001/ 0,0001
ЭхоКГ: диаметр стенки аорты (мм), $M \pm SD$	3,30 $\pm$ 0,40	3,20 $\pm$ 0,30	0,03	0,04/0,01
ЭхоКГ: толщина межжелудочковой перегородки (мм), $M \pm SD$	1,30 $\pm$ 0,20	1,20 $\pm$ 0,20	0,0002	0,0003/1,0
ЧСС, $M \pm SD$	76,30 $\pm$ 9,50	74,80 $\pm$ 9,60	0,24	0,90/0,90
САД (мм рт. ст.), $M \pm SD$	133,10 $\pm$ 11,40	134,10 $\pm$ 11,30	0,50	0,90/0,90
ДАД (мм рт. ст.), $M \pm SD$	83,10 $\pm$ 6,30	83,50 $\pm$ 7,50	0,67	1,00/0,90

Примечания достоверность между первичной группой и через 3 года: p^* – в группе сравнения, p' – в группе наблюдения

При оценке данных электромиографии при начальном обследовании достоверной разницы между группами выявлено не было, через 1 год и 3 года отмечена достоверная разница в снижении скорости *n. medianus* и *n. peroneus* в группе сравнения ($p < 0,05$) по сравнению с группой наблюдения. Через 3 года в обеих группах отмечено достоверное прогрессивное снижение по всем показателям ЭМГ ($p < 0,001$) (Таблица 18).

Таблица 18 – Анализ данных электромиографии в сравниваемых группах при динамическом наблюдении

Критерии	Группа сравнения (n = 109)	Группа наблюдения (n = 117)	p	p^*/p'
Начально				
М-ответ <i>n. medianus</i> (мВ), Me (IQR)	6,81 (4,91; 8,62)	6,52 (4,61; 7,81)	0,90	–

Скорость <i>n. medianus</i> (м/с), Ме (IQR)	52,22 (47,81; 55)	51,21 (48,61; 54,32)	0,20	–
М-ответ <i>n. peroneus</i> (мВ), Ме (IQR)	4,31 (2,62; 6,63)	4,81 (3; 8)	0,90	–
Скорость <i>n. peroneus</i> (м/с), Ме (IQR)	47,22 (41,11; 51,21)	45,31 (41,93; 50)	0,10	–
СРВ сенсорного ответа <i>n. medianus</i> (м/с), Ме (IQR)	47,00 (41,61; 53,21)	47,91 (40,72; 53,91)	0,32	–
СРВ Амплитуда сенсорного ответа <i>n. medianus</i> (мкВ), Ме (IQR)	6,63 (3,52; 11,55)	6,97 (3,69; 11)	0,81	–
СРВ ответа <i>n. suralis</i> (м/с), Ме (IQR), Ме (IQR)	42,31 (31,85; 48,85)	42,52 (30,11; 49,81)	0,23	–
СРВ Амплитуда ответа <i>n. suralis</i> (мкВ), Ме (IQR)	4,11 (0,85; 5,22)	3,61 (0,94; 6,10)	0,25	–
Через 1 год				
М-ответ <i>n. medianus</i> (мВ), Ме (IQR)	4,41 (3; 6,21)	5,21 (3,31; 9,11)	0,60	–
Скорость <i>n. medianus</i> (м/с), Ме (IQR)	45,51 (41,61; 50,52)	46,61 (40,00; 50,91)	0,03	–
М-ответ <i>n. peroneus</i> (мВ), Ме (IQR)	2,61 (1,12; 4,00)	4,41 (2,62; 6,51)	0,80	–
Скорость <i>n. peroneus</i> (м/с), Ме (IQR)	40,61 (34,00; 44,00)	45,00 (41,51; 50,00)	0,05	–
СРВ сенсорного ответа <i>n. medianus</i> (м/с), Ме (IQR)	46,51 (41,52; 50,61)	46,61 (40,00; 50,91)	0,43	–
СРВ Амплитуда сенсорного ответа <i>n. medianus</i> (мкВ), Ме (IQR)	5,61 (3,91; 9,31)	5,21 (3,31; 9,11)	0,57	–
СРВ ответа <i>n. suralis</i> (м/с), Ме (IQR), Ме (IQR)	40,95 (35,00; 45,81)	40,11 (25,71; 45,00)	0,20	–
СРВ Амплитуда ответа <i>n. suralis</i> (мкВ), Ме (IQR)	3,21 (1,21; 5,11)	2,37 (0,61; 5,11)	0,86	–
Через 3 года				
М-ответ <i>n. medianus</i> (мВ), Ме (IQR)	4,41 (3,00; 6,21)	4,41 (3,21; 5,81)	0,91	0,00002/ 0,0001

Скорость <i>n. medianus</i> (м/с), Ме (IQR)	45,51 (41,61; 50,52)	45,91 (42,71; 50,00)	0,08	0,00001/ 0,0001
М-ответ <i>n. peroneus</i> (мВ), Ме (IQR)	2,62 (1,11; 4,00)	3,11 (1,21; 4,51)	0,90	0,00003/ 0,0005
Скорость <i>n. peroneus</i> (м/с), Ме (IQR)	40,61 (34,00; 44,00)	40,51 (34,51; 44,42)	0,06	0,00001/ 0,0001
CPB сенсорного ответа <i>n. medianus</i> (м/с), Ме (IQR)	41,71 (34,91; 45,52)	40,21 (34,00; 44,91)	0,46	0,00001/ 0,0002
CPB Амплитуда сенсорного ответа <i>n. medianus</i> (мкВ), Ме (IQR)	4,07 (2,00; 5,41)	3,32 (1,51; 5,62)	0,45	0,00001/ 0,0002
CPB ответа <i>n. suralis</i> (м/с), Ме (IQR), Ме (IQR)	31,52 (0,00; 42,00)	30,91 (0,00; 39,23)	0,78	0,00001/ 0,0001
CPB Амплитуда ответа <i>n. suralis</i> (мкВ), Ме (IQR)	0,95 (0,00; 3,21)	0,42 (0,00; 3,71)	0,91	0,00001/ 0,0001

Примечания: достоверность между первичной группой и через 3 года: p^* – в группе сравнения, p' – в группе наблюдения.

3.1.3 Сравнительный анализ развития прогностических рисков транссиндромальной коморбидности при ретроспективном и динамическом наблюдении

В ходе исследования проведен ROC-анализ сравнения «всего со всем» и далее регрессионный анализ влияния основных факторов на разные варианты коморбидности. В выделенных группах была проанализирована частота встречаемости поздних осложнений СД на предварительном этапе по каждому осложнению отдельно.

3.1.3.1 Сравнительный анализ прогностических рисков по развитию нефропатии при ретроспективном исследовании

Частота встречаемости микроальбуминурии не отличалась в обеих группах (по 17,00%). Макроальбуминурия достоверно чаще отмечалась в группе сравнения (5,10%) по сравнению с группой наблюдения (1,90%). Но выраженная терминальная нефропатия достоверно более значимо представлена в группе наблюдения – 2,30%, в отличие от 1,40% в группе сравнения (Рисунок 3).

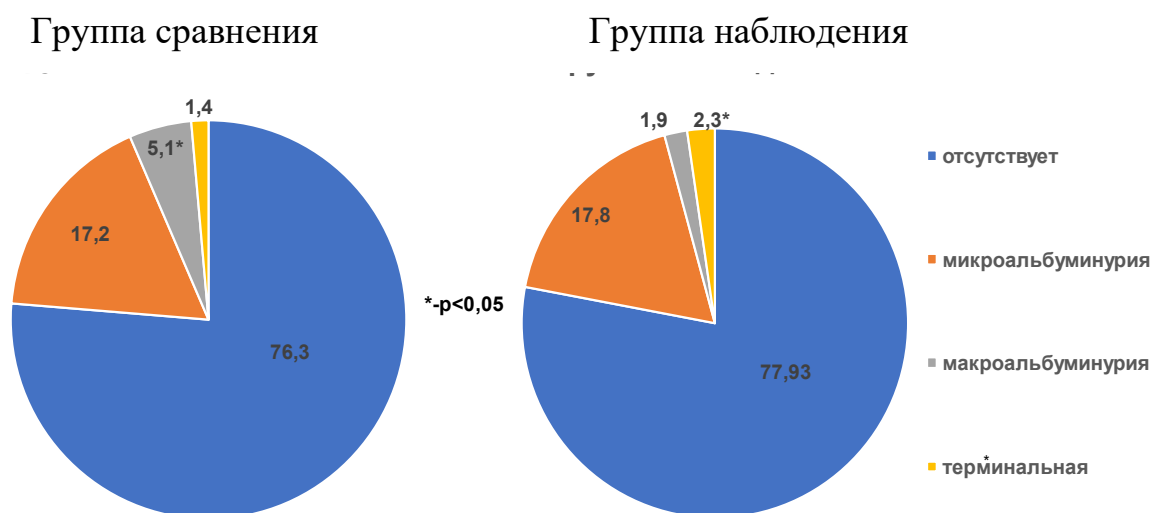


Рисунок 3 – Распределение диабетической нефропатии по стадиям в обследованных группах

Среди исследуемых факторов выделены наиболее значимо влияющие на прогрессирование ДН: длительность диабета, альбуминурия, нейропатия, нефропатия, артериальная гипертензия, ИБС, ХАН. Наиболее прогрессивным из исследуемых параметров являлась суточная альбуминурия, при этом в группе наблюдения увеличение суточной альбуминурии составило 63,00%, а в группе сравнения – 39,00%. Столь же принципиально разной оказалась и длительность СД с более значимой выраженностью в группе сравнения (13,00%) по сравнению с группой наблюдения (6,00%).

Параметры гликемического контроля имели статистически достоверную значимость по гликированному гемоглобину в группе пациентов с СД на 5,00%. У пациентов с СД в сочетании с АИТ имела значение только сохранность секреции инсулина по уровню С-пептида на 2,00%.

Параметры артериальной гипертензии (4,00%), ИБС (5,00%), ХАН (7,00%), выраженности ретинопатии (14,00%), нейропатии (8,00%) более значимо представлены в группе сравнения. В группе наблюдения: ГБ (2,00%), ИБС (1,00%), ХАН (5,00%), выраженность ретинопатии (10,00%), нейропатии (4,00%) (Таблица 19).

Таблица 19 – Влияния значимых параметров на прогрессирование нефропатии

Название параметра	Значение R^2 в процентах		Уровень значимости (p)		Уравнение линейной регрессии	
	для группы сравнения	для группы наблюдения	для группы сравнения	для группы наблюдения	для группы сравнения	для группы наблюдения
НВА1С	5,00	<0,10	0,003	0,99	$y=0,10-0,040x$	Не значимо
Экспедиция гликемии	<0,10	0,10	0,70	0,60	Не значимо	Не значимо
Постпрандиальная гликемия	0,50	0,10	0,36	0,18	Не значимо	Не значимо
С-пептид	1,00	2,00	0,16	0,05	Не значимо	$y=0,50-0,20x$
Суточный белок мочи	39,00	63,00	<0,0001	<0,0001	$y=0,20+0,01x$	$y=0,12+0,01x$
Длительность СД	13,00	6,00	<0,0001	0,002	$y= 0,08+ 0,03 x$	$y= 0,12+ 0,02 x$
АнтиТПО	<0,10	0,10	0,96	0,69	Не значимо	Не значимо
ГБ	4,00	2,00	0,006	0,08	$y= 0,14 x$	$y= 0,11 x$
ИБС	5,00	1,00	0,002	0,17	$y=0,20+0,15x$	Не значимо
ХАН	7,00	5,00	0,0004	0,002	$y= 0,15+ 0,14 x$	$y= 0,16+ 0,16 x$
Ретинопатия	14,00	10,00	<0,0001	<0,0001	$y=0,20+0,30x$	$y=0,20+0,30x$
Нейропатия	8,00	4,00	0,0002	0,01	$y=0,20x$	$y= 0,16 x$

При оценке суммарного влияния всех параметров на развитие ДН в группе сравнения R^2 составил 66,00%, в группе наблюдения – 50,00% (Таблицы 20 и 21). При этом учитывались статистически достоверно влияющие параметры. В группе сравнения ими оказались уровень гликированного гемоглобина, суточная

альбинурия, длительность диабета, ГБ, ХБС, ХАН, нейропатия, ретинопатия. В группе наблюдения: уровень С-пептида, суточная альбинурия, длительность СД, артериальная гипертензия, ИБС, ХАН, нейропатия, ретинопатия (Таблицы 20 и 21).

Таблица 20 – Итоговое влияние факторов на нефропатию для группы наблюдения

Факторы, влияющие на нефропатию	Значение R^2 в процентах	Уровень значимости (p)	Уравнение линейной регрессии
С-пептид (x_1), суточный белок мочи (x_2), длительность СД (x_3), ГБ (x_4), ИБС (x_5), ХАН (x_6), ретинопатия (x_7), нейропатия (x_8)	50%	<0,0001	$y = -0,46 + 0,05x_1 + 0,002x_2 + 0,01x_3 + 0,02x_4 + 0,04x_5 + 0,06x_6 + 0,02x_7 + 0,15x_8$

Таблица 21 – Итоговое влияние факторов на нефропатию для группы сравнения

Факторы, влияющие на нефропатию	Значение R^2 в процентах	Уровень значимости (p)	Уравнение линейной регрессии
НВА1С (x_1), суточный белок мочи (x_2), длительность СД (x_3), ГБ (x_4), ХАН (x_5), ретинопатия (x_6), нейропатия (x_7)	66%	<0,0001	$y = 0,04 - 0,02x_1 + 0,01x_2 + 0,01x_3 + 0,01x_4 - 0,03x_5 + 0,07x_6 + 0,01x_7$

3.1.3.2 Сравнительный анализ прогностических рисков по развитию диабетической нефропатии при динамическом наблюдении

При динамическом наблюдении прогрессирования ДН на начальном этапе отмечено, что она отсутствовала у 71,50% пациентов в группе сравнения и у 81,20% в группе наблюдения. Явления микроальбуминурии отмечались у 19,30% пациентов в группе сравнения и у 14,50% в группе наблюдения ($p = 0,34$). Макроальбуминурия достоверно чаще наблюдалась в группе сравнения (8,30%) по сравнению с группой наблюдения (0,90%). Терминальные же формы чаще отмечались в группе наблюдения (3,40%) по отношению к группе сравнения (0,90%) ($p = 0,2$). Через 1 год группы не различались достоверно между собой, сохраняя те же тенденции в прогрессировании, за исключением отсутствия нефропатии, которое отмечалось у 78,50% пациентов в группе наблюдения и у 66,10% в группе сравнения ($p = 0,04$), что свидетельствует о более медленном прогрессировании нефропатии в группе наблюдения. Через 3 года отмечены те же тенденции: нефропатия отсутствовала в группе наблюдения в 69,20% случаев, в группе сравнения – в 53,30% ($p = 0,01$). Отмечен существенный прирост в группе сравнения микро- и макроальбуминурии и терминальных стадий, хотя достоверных различий между группами получено не было (Рисунок 4).

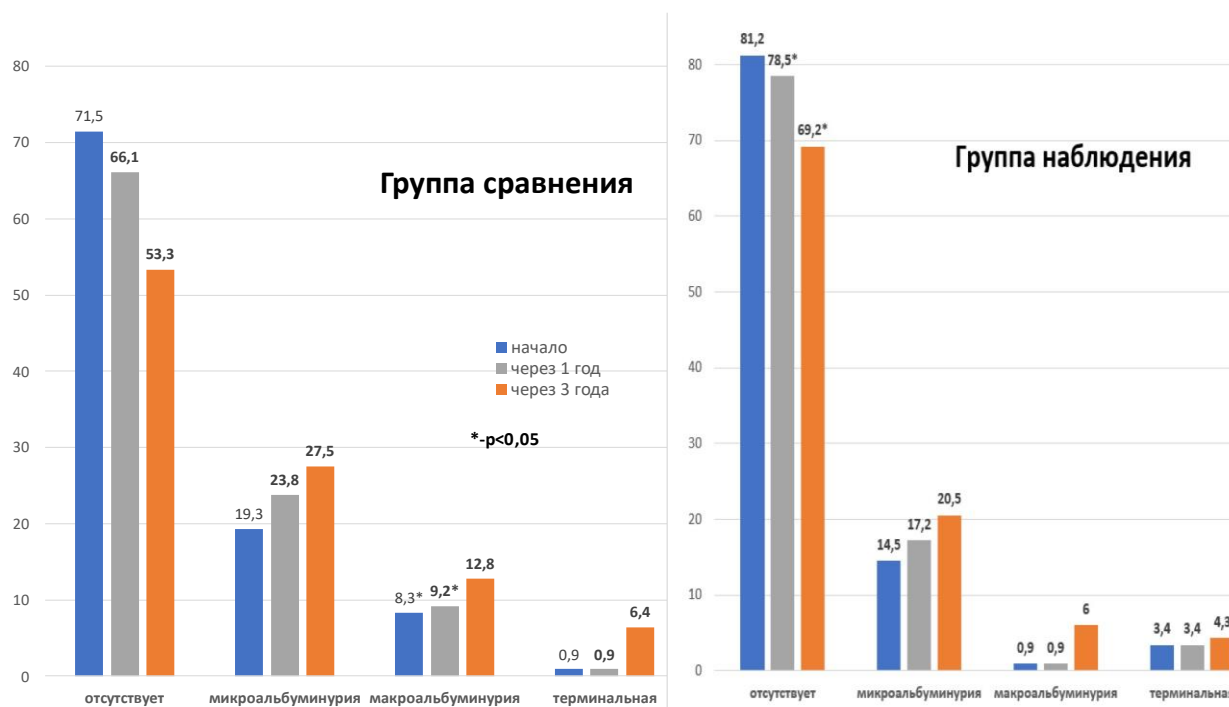


Рисунок 4 – Стадии нефропатии в сравниваемых группах в динамике

Прогноз через 1 год наблюдения на основании построенных цепей Маркова:

1. У 94,90% пациентов группы сравнения и 95,50% группы наблюдения возможно не появится нефропатия ($p = 0,83$).
2. Отмечена вероятность стадии микроальбуминурии 4,40% пациентов группы сравнения и 4,10% ($p = 0,91$) группы наблюдения; 0,10% и 0,30% ($p = 0,74$) соответственно – на стадии макроальбуминурии, 0,60% и 0,10% ($p = 0,52$) – на терминальной стадии.
3. 92,50% пациентов группы сравнения и 84,20% ($p = 0,05$) группы наблюдения, которые уже имели стадию микроальбуминурии, могут сохранить эти же проявления; 2,40% и 11,80% ($p = 0,007$) возможно спрогрессируют до стадии макроальбуминурии; 5,10% и 4,00% ($p = 0,69$) могут иметь проявления терминальной стадии.
4. 78,40% пациентов группы сравнения и 100% группы наблюдения ($p = 0,00001$), которые уже имели проявления макроальбуминурии, могут сохранить эту же стадию; 9,80% в группе сравнения, согласно прогнозу, возможно перейдут в терминальную стадию; 11,80% могут улучшить свое состояние и иметь проявления микроальбуминурии.

5. Все 100% людей обеих групп, которые имели терминальную стадию, прогностически сохраняют эти же проявления (Рисунок 5).

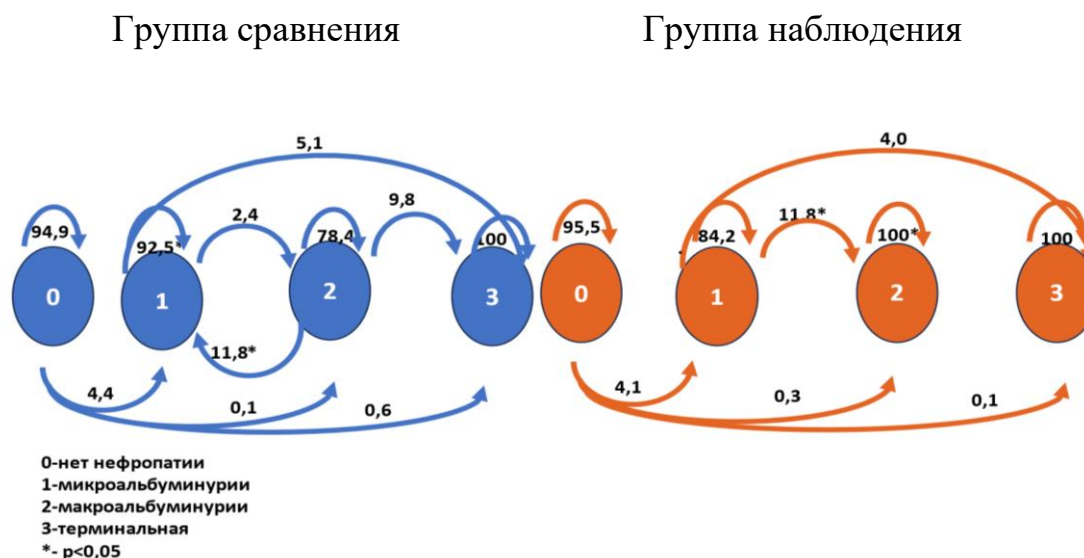


Рисунок 5 – Матрицы переходных вероятностей стадий нефропатии через 1 год в сравниваемых группах

Прогноз через 5 лет на основании построенных цепей Маркова:

1. У 77,10% пациентов группы сравнения и 79,30% группы наблюдения за 5 лет может не появиться нефропатия ($p = 0,69$).

2. Отмечена вероятность прогрессирования до стадии микроальбуминурии 17,20% пациентов группы сравнения и 13,40% ($p = 0,43$) группы наблюдения; 1,00% и 5,30% ($p = 0,07$) соответственно – до стадии макроальбуминурии; 4,70% и 2,00% ($p = 0,26$) – до терминальной стадии.

3. Отмечена возможность 69,60% пациентов группы сравнения и 42,30% ($p = 0,00001$) группы наблюдения, которые уже имели стадию микроальбуминурии, сохранить ее же; 6,40% и 43,10% ($p = 0,00001$) могут прогрессировать до стадии макроальбуминурии; 24,00% и 14,60% ($p = 0,07$) возможно будут иметь проявления терминальной стадии.

4. 31,10% пациентов группы сравнения и 100% группы наблюдения ($p = 0,00001$), которые уже имели проявления макроальбуминурии могут сохранить эту же стадию; 36,60% в группе сравнения возможно будут иметь терминальную

стадию и 32,00% могут улучшить свое состояние и иметь проявления микроальбуминурии.

5. Все 100,00% людей обеих групп, которые имели терминальную стадию, согласно прогнозу сохраняют эти проявления (Рисунок 6). Таким образом, отмечено более быстрое прогрессирование ДН в группе сравнения.

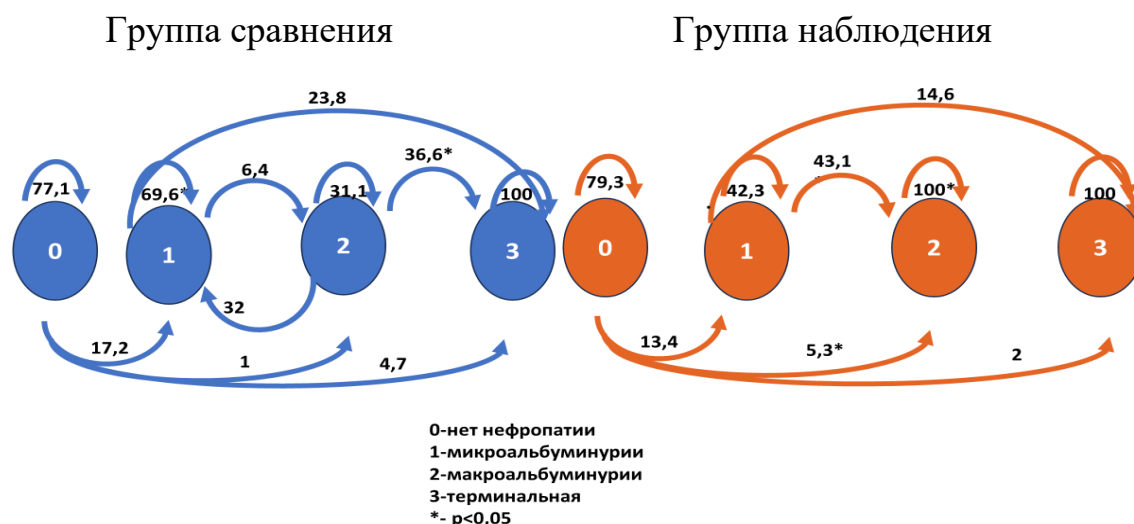


Рисунок 6 – Матрицы переходных вероятностей стадий нефропатии через 5 лет в исследуемых группах

3.1.3.3 Сравнительный анализ прогностических рисков по развитию ретинопатии при ретроспективном исследовании

В выделенных группах была проанализирована частота встречаемости поздних осложнений СД. Ретинопатия в обеих группах выявлена с примерно равной частотой – 158/156 в группе с СД и группе СД с ХАИТ соответственно. Процентное соотношение стадий ретинопатии также достоверно не отличалось в обеих группах: неproлиферативная ретинопатия – 20/21% группа СД/группа СД с ХАИТ; проproлиферативная стадия – 2,30/3,80% соответственно; пролиферативная – 9/5%. Наличие макулопатии также не отличалось достоверно в группе с СД (15,30%) по сравнению с группой СД с ХАИТ (15,50%) (Рисунок 7).

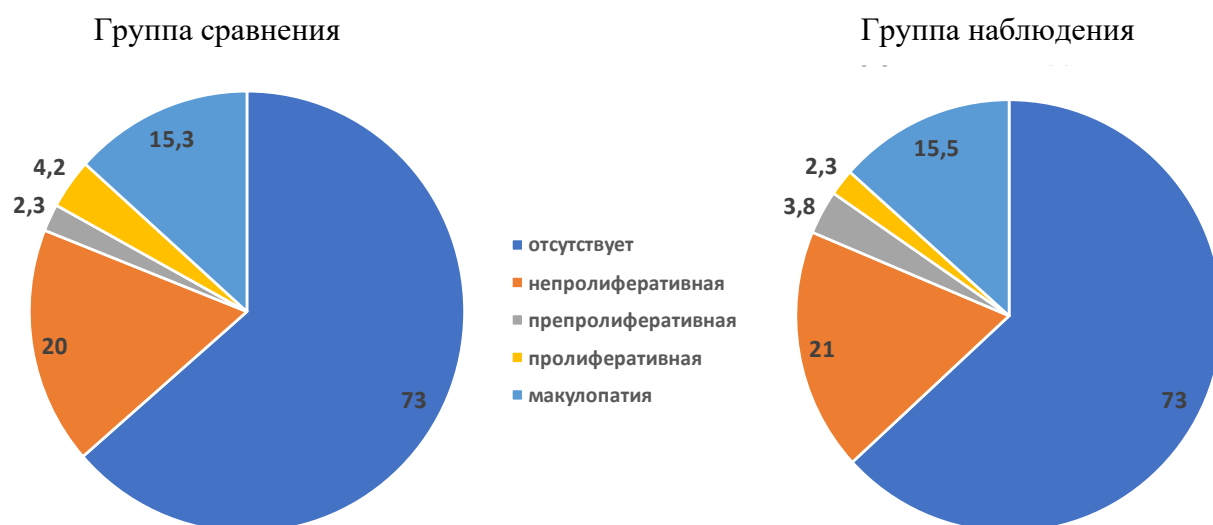


Рисунок 7 – Структура диабетической ретинопатии по обследованным группам

Были выявлены наиболее значимые параметры для оценки прогрессирования ДР в обеих группах: уровень гликированного гемоглобина, экскурсия гликемии, постпрандиальная гликемия, С-пептид, суточная альбуминурия, длительность СД, артериальная гипертензия, ИБС, ХАН, нейропатия и нефропатия.

Среди исследуемых факторов выделены наиболее значимо влияющие на ее прогрессирование: длительность диабета, альбуминурия, нейропатия, нефропатия. Наиболее прогрессивным из исследуемых параметров являлась длительность диабета, но в группе СД это влияние составило 22,00%, в группе в сочетании с АИТ – 9,60%. Столь же принципиально значимой оказалась разница показателя альбуминурии. В группе наблюдения влияние составило 11,00%, в группе сравнения – 3,4%. Нейропатия и нефропатия более выраженное влияние имели в группе сравнения. Вклад нефропатии – 14,00% (против 10,00% в группе наблюдения), нейропатии – 10,00%, тогда как в группе наблюдения – 6,40% (Таблица 22).

Параметры гликемии распределились следующим образом: уровень гликированного гемоглобина был статистически значим только в группе сравнения

– 4%, постпрандиальная гликемия более выражена в той же группе – 5,30% (2,30% в группе наблюдения), а уровень С-пептида и экскурсия гликемии, напротив, большее значение имели у пациентов с СД2 в сочетании с АИТ 4,40 и 5,20% (в группе с СД без аутоиммунного компонента эти параметры составили 3,40 и 3,00%) (Таблица 22).

Показатели транссиндромальной коморбидности имели статистически достоверное влияние на прогрессирование СД только в группе сравнения: ГБ – 2,50%, ИБС – 4,80%, ХАН – 2,80% (Таблица 22).

Таблица 22 – Характеристика клинико-лабораторных показателей, значимых для оценки прогрессирования ретинопатии

Название параметра	Значение R^2 для группы сравнения, %	Значение R^2 для группы наблюдения, %	Уровень значимости (p) для группы сравнения	Уровень значимости (p) для группы наблюдения	Уравнение линейной регрессии для группы сравнения	Уравнение линейной регрессии для группы наблюдения
HbA1C	4,00	1,00	0,01	0,22	$y = 0,09x - 0,38$	Не значимо
Экскурсия гликемии	3,00	5,20	0,02	0,003	$y = 0,08x + 0,20$	$y = 0,10x + 0,15$
Постпрандиальная гликемия	5,30	2,30	0,002	0,05	$y = 0,09x - 0,43$	$y = 0,06x - 0,16$
С-пептид	3,40	4,40	0,015	0,007	$y = -0,26x + 0,62$	$y = -0,32x + 0,70$
Суточный белок мочи	3,40	11,00	0,015	<0,0001	$y = 0,0007x + 0,33$	$y = 0,002x + 0,28$
Длительность СД	22,00	9,60	<0,0001	<0,0001	$y = 0,05x + 0,03$	$y = 0,03x + 0,10$

АнтиТПО	<0,10	0,60	0,85	0,34	Не значимо	Не значимо
ГБ	2,50	0,50	0,04	0,38	$y = 0,13x + 0,09$	Не значимо
ИБС	4,80	<0,10	0,004	0,94	$y = 0,18x + 0,25$	Не значимо
ХАН	2,80	2,00	0,029	0,07	$y = 0,11x + 0,25$	Не значимо
Нейропатия	11,00	6,40	<0,0001	0,001	$y = 0,28x - 0,08$	$y = 0,23x - 0,05$
Нефропатия	14,00	10,00	<0,0001	<0,0001	$y = 0,46x + 0,23$	$y = 0,36x + 0,26$

При оценке суммарного влияния всех оцениваемых параметров на развитие ДР R^2 в группе сравнения составил 34,00%, а в группе наблюдения – 23,00% (Таблицы 23 и 24). При этом учитывались только статистически достоверно влияющие параметры. В группе сравнения ими оказались уровень гликированного гемоглобина, экскурсия гликемии, постпрандиальная гликемия, уровень С-пептида, суточная альбуминурия, длительность диабета, артериальная гипертензия, ХБС, ХАН, нейропатия, нефропатия. В группе наблюдения: экскурсия гликемии, постпрандиальная гликемия, уровень С-пептида, суточная альбуминурия, длительность СД, нейропатия, нефропатия (Таблицы 23 и 24).

Таблица 23 – Итоговое влияние факторов на ретинопатию для группы сравнения

Факторы, влияющие на ретинопатию	Значение R^2 в процентах	Уровень значимости (p)	Уравнение линейной регрессии
НВА1С (x_1), экскурсия гликемии (x_2), постпрандиальная гликемия (x_3), С-пептид (x_4), суточный белок мочи (x_5), длительность СД (x_6),	34,00%	<0,0001	$y = -0,67 + 0,06x_1 - 0,01x_2 + 0,03x_3 - 0,12x_4 - x_5 + 0,04x_6 + 0,08x_7 - 0,08x_8 + 0,06x_9 - 0,04x_{10} + 0,09x_{11}$

ГБ (x_7), ИБС (x_8), ХАН(x_9), нейропатия (x_{10}), нефропатия (x_{11})			
---	--	--	--

Таблица 24 – Итоговое влияние факторов на ретинопатию для группы наблюдения

Факторы, влияющие на ретинопатию	Значение R^2 в процентах	Уровень значимости (p)	Уравнение линейной регрессии
Экспурия гликемии (x_1), постпрандиальная гликемия (x_2), С-пептид (x_3), суточный белок мочи (x_4), длительность СД (x_5), нейропатия (x_6), нефропатия (x_7)	23,00%	<0,0001	$y = 0,29 + 0,09x_1 - 0,04x_2 - 0,17x_3 + x_4 + 0,02x_5 + 0,12x_6 + 0,05x_7$

3.1.3.4 Сравнительный анализ прогностических рисков по развитию диабетической ретинопатии при динамическом наблюдении

При динамическом наблюдении прогрессирования ДР на начальном этапе отмечено, что ретинопатия достоверно отсутствовала у 56,90% пациентов группы сравнения и у 74,40% группы наблюдения. Различные стадии ДР были более значимо представлены в группе сравнения: неproлиферативная ретинопатия – 32,10% по сравнению с 18,80% в группе наблюдения – ($p < 0,05$); проproлиферативная и пролиферативная ретинопатии – 5,50% и 3,40% соответственно. Макулопатия также достоверно чаще отмечена в группе сравнения (31,20%) по сравнению с группой наблюдения (14,50%). Прогрессирование диабетической макуло- и ретинопатии более выражено происходило в группе сравнения, наиболее ярко это представлено через 3 года: без признаков ретинопатии в группе сравнения 47,70% пациентов, в группе наблюдения – 68,40%; неproлиферативная ретинопатия отмечалась в 32,10% случаев в группе сравнения

и в 17,90% случаев в группе наблюдения; препролиферативная ретинопатия – 7,30% и 3,40%, пролиферативная – 7,30% и 5,10% соответственно. Диабетическая макулопатия в группе сравнения возросла значительно за 3 года – до 41,30% в группе сравнения и 21,40% в группе наблюдения ($p < 0,05$) (Рисунок 8).

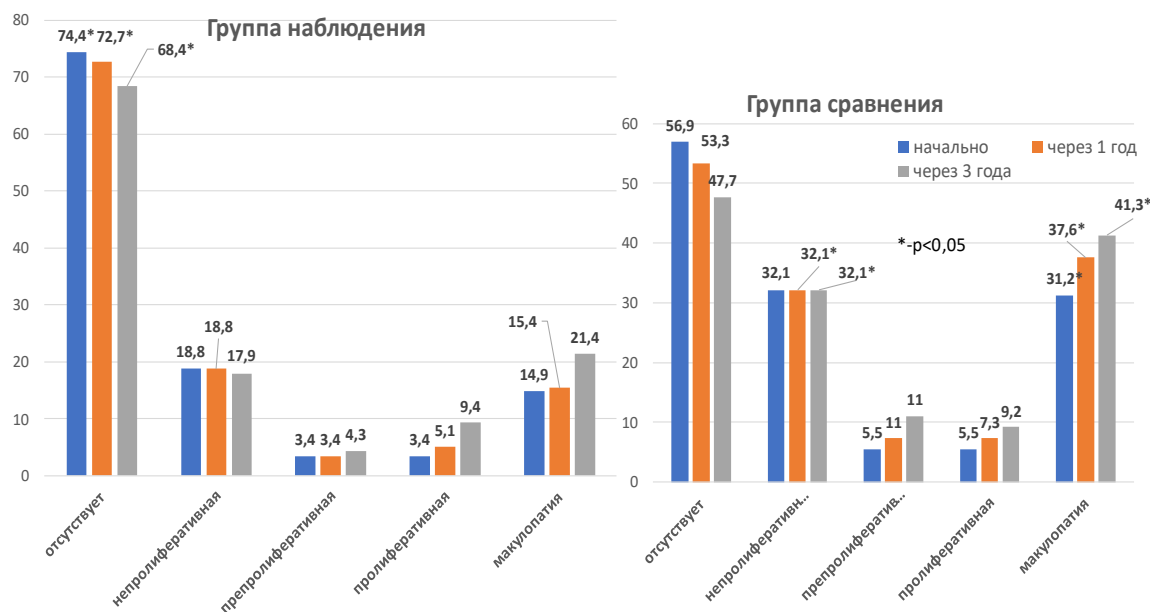


Рисунок 8 – Динамическое наблюдение прогрессирования диабетической ретинопатии в исследованных группах

Прогноз через 1 год наблюдения на основании построенных цепей Маркова:

1. У 83,00% пациентов группы сравнения и 87,00% группы наблюдения через 1 год отмечена возможность не иметь проявлений ретинопатии, группы статистически достоверно не различались ($p = 0,40$).

2. У 13,80% пациентов группы сравнения и 11,50% группы наблюдения имеется вероятность прогрессирования до непролиферативной стадии ДР ($p = 0,60$); 2,20% и 0,03% ($p = 0,19$) соответственно – до препролиферативной стадии; 0,09% и 0,01% – до пролиферативной стадии ($p = 0,34$).

3. 60,50% пациентов группы сравнения и 70,90% группы наблюдения ($p = 0,10$), которые уже имели непролиферативную ДР могут ее сохранить; 23,50% и 6,50% ($p = 0,0003$) спрессионировать до препролиферативной стадии; 16,00% и 22,60% ($p = 0,21$) - до пролиферативной стадии.

4. 41,80% пациентов группы сравнения и 67,00% группы наблюдения ($p = 0,0001$), которые уже наблюдались с препролиферативной стадией ДР имеют

возможность не прогрессировать в стадийности; 58,20% в группе сравнения и 33,00% ($p = 0,0001$) в группе наблюдения вероятно будут иметь пролиферативную стадию.

5. Все 100,00% людей обеих групп, которые имели пролиферативную стадию согласно прогнозу ее сохраняют. Отмечено более выраженное прогрессирование ДР по всем стадиям в группе сравнения через 1 год (Рисунок 9).

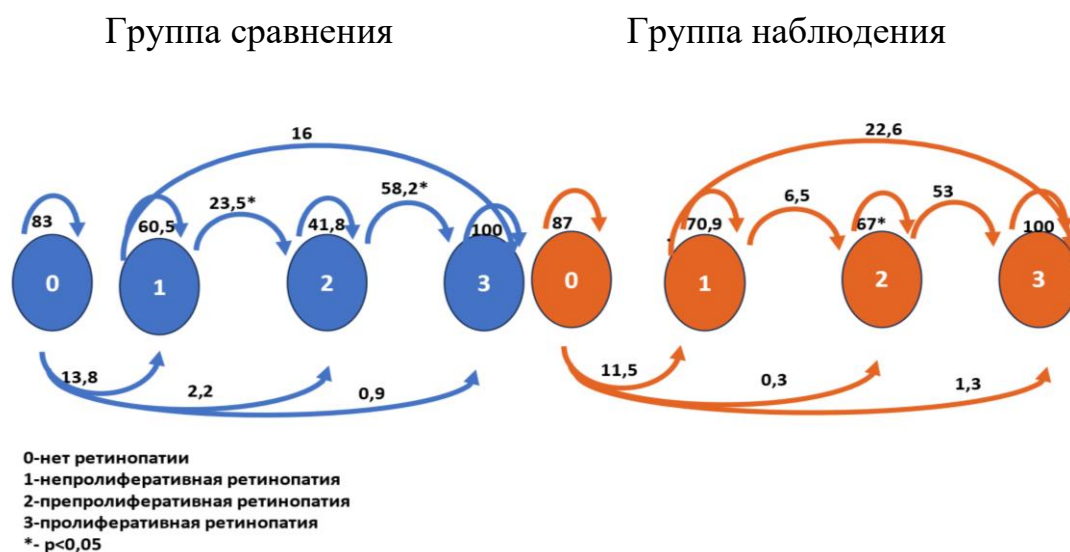


Рисунок 9 – Матрицы переходных вероятностей стадий ретинопатии через 1 год в сравниваемых группах

Через 1 год явления макулопатии могут отсутствовать у 82,00% пациентов в группе сравнения и у 91,80% в группе наблюдения ($p = 0,03$); а также могут появиться новые случаи макулопатии в группе сравнения в 17,90% случаев, в группе наблюдения – в 8,20% ($p = 0,03$). Отмечено достоверное различие через 1 год с возможным более выраженным прогрессированием макулопатии в группе сравнения (Рисунок 10).

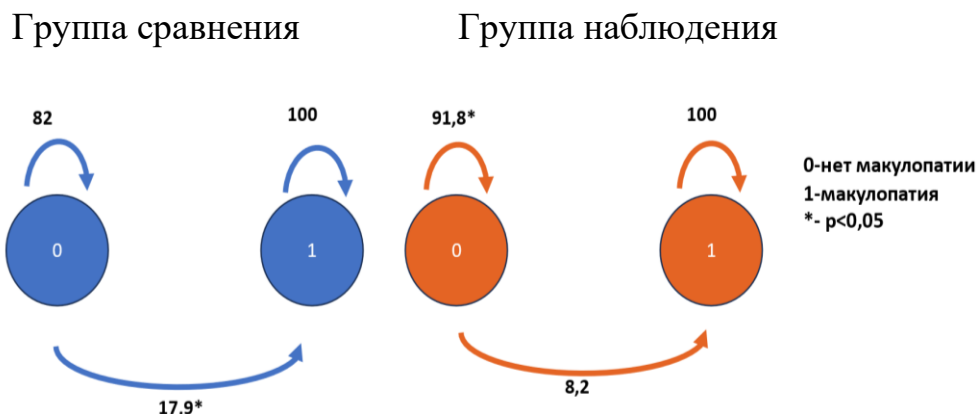


Рисунок 10 – Матрицы переходных вероятностей макулопатии через 1 год в сравниваемых группах

Прогноз через 5 лет на основании построенных цепей Маркова:

1. У 39,50% пациентов группы сравнения и 49,60% группы наблюдения за 5 лет отмечена вероятность отсутствия прогрессирования ретинопатии, группы статистически достоверно не различались ($p = 0,13$).

2. Прогноз развития ДР возможен у 19,20% пациентов группы сравнения и 22,80% группы наблюдения до непролиферативной стадии ДР ($p = 0,51$); 10,20% и 3,70% ($p = 0,05$) соответственно – до препролиферативной стадии; 31,20% и 24,00% – до пролиферативной стадии ($p = 0,26$).

3. 8,1% пациентов группы сравнения и 17,90% группы наблюдения ($p = 0,03$), которые уже имели непролиферативную ДР отмечена вероятность отсутствия прогрессирования непролиферативной ДР; 8,60% и 7,30% ($p = 0,72$) возможно развитие до препролиферативной стадии; 83,20% и 74,70% ($p = 0,12$)-до пролиферативной стадии.

4. 1,3% пациентов группы сравнения и 13,50% группы наблюдения ($p = 0,0006$), которые уже наблюдались с препролиферативной стадией ДР возможно не будут иметь прогрессирования препролиферативной ДР; 98,70% в группе сравнения и 86,50% ($p = 0,0006$) в группе наблюдения могут спростегрессировать до пролиферативной стадии.

5. Все 100% людей обеих групп, которые имели пролиферативную стадию огласно прогнозу сохраняют те же проявления. Отмечено более выраженное

прогрессирование ДР по всем стадиям и макулопатии в группе сравнения через 5 лет (Рисунок 11).

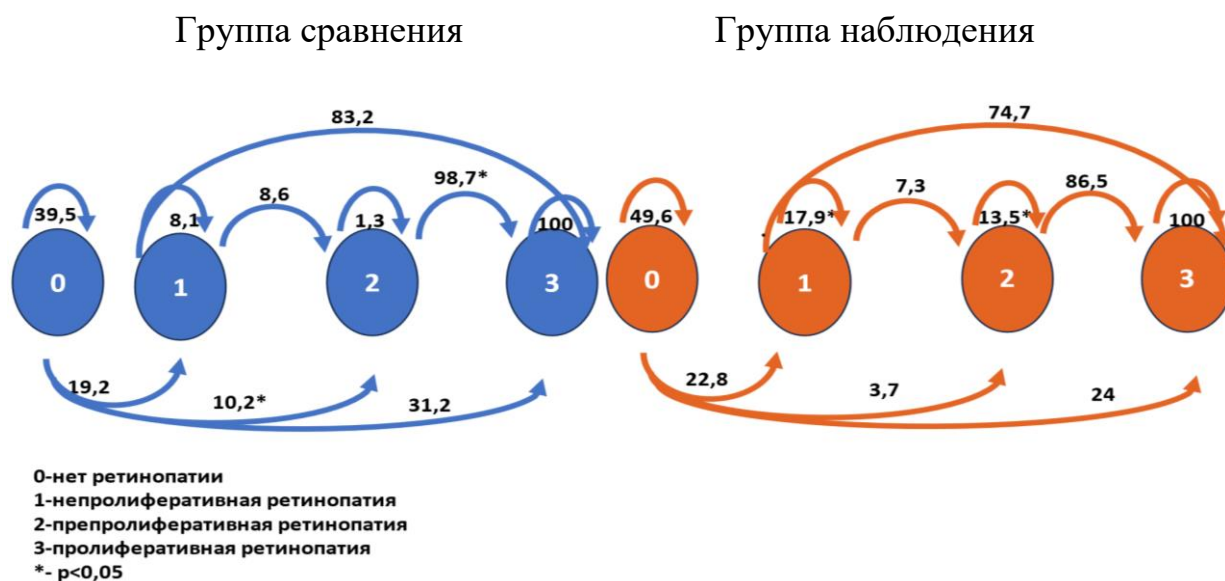


Рисунок 11 – Матрицы переходных вероятностей стадий ретинопатии за 5 лет в сравниваемых группах

Через 5 лет явления макулопатии возможно будут отсутствовать в 55,30% случаев в группе сравнения и в 77,30% в группе наблюдения; могут появиться в группе сравнения в 44,70% случаев, в группе наблюдения – в 22,70% ($p = 0,0005$) (Рисунок 12).

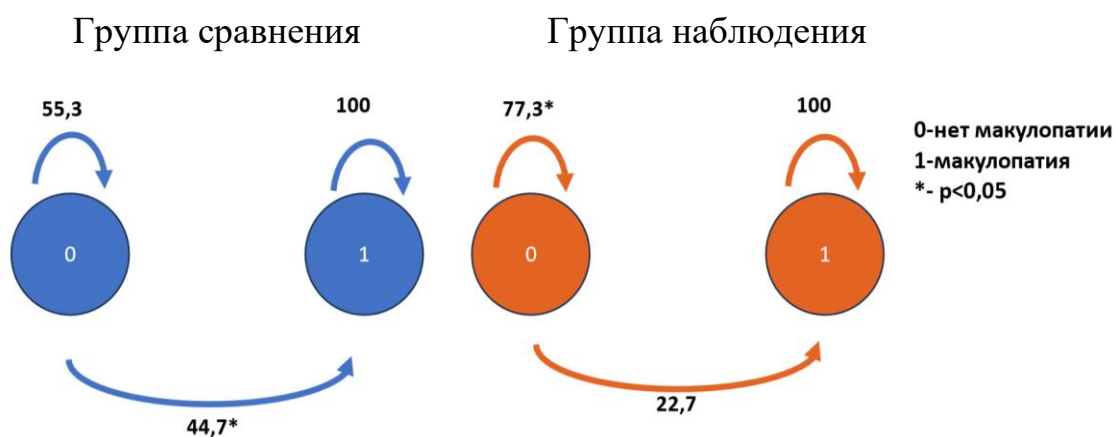


Рисунок 12 – Матрицы переходных вероятностей макулопатии за 5 лет в сравниваемых группах

3.1.3.5 Сравнительный анализ прогностического риска по развитию нейропатии при ретроспективном исследовании

У пациентов группы наблюдения нейропатия встречалась в 90,20% случаев, у пациентов группы сравнения – в 82,70%. Анализ был проведен по критериям выраженности периферической нейропатии с определением количества пациентов с легким, умеренным, тяжелым течением и болевой формой. Легкая форма присутствовала примерно с равной частотой, умеренно-выраженная постепенно увеличивалась до 69,50% в группе наблюдения, выраженная полинейропатия достоверно чаще встречалась в той же группе, по болевым формам группы не различались (Рисунок 13).

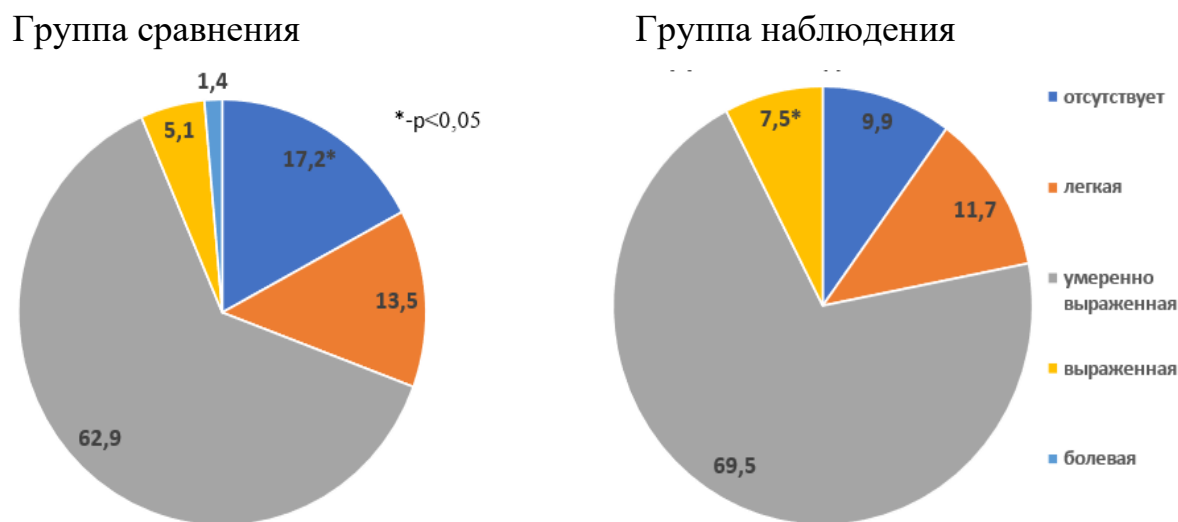


Рисунок 13 – Частота встречаемости нейропатии с различной степенью тяжести в исследуемых группах

Были выявлены наиболее значимые параметры, связанные с прогрессированием диабетической нейропатии, в обеих группах: уровень гликированного гемоглобина, экскурсия гликемии, постпрандиальная гликемия, С-пептид, суточная альбуминурия, длительность СД, наличие антиТПО, артериальная гипертензия, ИБС, ХАН, ретинопатия и нефропатия, параметры электромиографии (Таблица 25).

В группе сравнения наиболее значимыми параметрами гликемического контроля явились гликированный гемоглобин (1,70%), экскурсия гликемии (5,00%), постпрандиальная гликемия (8,70%), тогда как для группы наблюдения

статистически значимыми были экскурсия гликемии (4,00%), постпрандиальная гликемия (7,50%) и уровень С-пептида (2,20%). Длительность диабета имела значение в обеих группах: 18,00% в группе сравнения по сравнению с 10,00% группе наблюдения. АнтиТПО влияют на прогрессирование нейропатии только в группе наблюдения на 5,00%. ГБ (14,50%), ИБС (9,00%), ХАН (14,50%) оказывают влияние только в группе сравнения. Ретинопатия на 11,00% и нефропатия на 8,00% существенно более значимы в группе сравнения по сравнению с группой наблюдения – 6,00% и 4,00% соответственно. По данным ЭМГ показатели прогрессирования нейропатии с оценкой СРВ моторной и сенсорной порции *n. medianus*, сенсорной порции *n. suralis*, моторной порции *n. peroneus* были более выражены в группе сравнения. В группе наблюдения имела большее значение амплитуда М-ответа *n. medianus* (8,90%) и *n. peroneus* (7,00%) и не значимы для прогрессирования данные СРВ по моторному и сенсорному ответу *n. medianus* (Таблица 25).

Таблица 25 – Влияние значимых параметров на прогрессирование нейропатии

Название параметра	Значение R^2 в процентах		Уровень значимости (p)		Уравнение линейной регрессии	
	для группы сравнения	для группы наблюдения	для группы сравнения	для группы наблюдения	для группы сравнения	для группы наблюдения
НВА1С	1,70	1,20	0,08	0,16	$y = 0,08x + 1$	Не значимо
Экскурсия гликемии	5,00	4,00	0,004	0,007	$y = 0,13x + 1,32$	$y = 0,11x + 1,55$
Пост-прандиальная гликемия	8,70	7,50	<0,0001	0,0004	$y = 0,14x + 0,37$	$y = 0,12x + 0,76$
С-пептид	1,70	2,20	0,09	0,05	$y = -0,22x + 1,78$	$y = -0,25x + 2,03$
Суточный белок мочи	1,70	1,90	0,09	0,08	$y = x + 1,54$	$y = x + 1,74$
Длительность СД	18,00	10,00	<0,0001	<0,0001	$y = 0,05x + 1,21$	$y = 0,03x + 1,49$
АнтиТПО	0,04	5,00	0,39	0,003	Не значимо	$y = 1,80 - x$
ГБ	14,50	0,20	<0,0001	0,51	$y = 0,40x + 0,80$	Не значимо
ИБС	9,00	0,70	<0,0001	0,29	$y = 0,30x + 1,40$	Не значимо
ХАН	17,00	6,00	<0,0001	0,001	$y = 0,32x + 1,25$	$y = 0,21x + 1,59$
Ретинопатия	11,00	6,00	<0,0001	0,001	$y = 0,40x + 1,40$	$y = 0,27x + 1,67$
Нефропатия	8,00	4,00	0,0002	0,01	$y = 0,41x + 1,45$	$y = 0,24x + 1,70$

СРВ Амплитуда М-ответа <i>n. medianus</i>	4,20	8,90	0,003	<0,0001	$y=-0,07x+2,01$	$y= -0,09x+ 2,32$
СРВ моторного ответа <i>n. medianus</i>	4,80	1,50	0,001	0,07	$y=-0,03x+2,81$	Не значимо
СРВ сенсорного ответа <i>n. medianus</i>	11,60	1,70	<0,0001	0,06	$y=-0,04x+2,69$	Не значимо
СРВ Амплитуда сенсорного ответа <i>n. medianus</i>	19,80	3,20	<0,0001	0,009	$y=-0,06x+2,07$	$y=-0,02x+1,91$
СРВ ответа <i>n. suralis</i>	13,20	4,20	<0,0001	0,003	$y=-0,02x+2,15$	$y=-0,01x+2,07$
СРВ Амплитуда ответа <i>n. suralis</i>	18,20	11,40	<0,0001	<0,0001	$y=-0,01x+1,96$	$y=-0,06x+2,01$
СРВ Амплитуда М-ответа <i>n. peroneus</i>	7,00	9,70	0,00009	<0,0001	$y=-0,05x+1,86$	$y=-0,05x+2,05$
СРВ М- ответа <i>n.</i> <i>peroneus</i>	7,00	5,20	0,00008	0,0008	$y=-0,02x+2,34$	$y=-0,02x+2,51$

При анализе итогового воздействия на прогрессирование нейропатии в группе сравнения на 46,40% имели значение: HbA1C, экскурсия гликемии, постпрандиальная гликемия, С-пептид, суточный белок мочи, длительность СД, ГБ, ИБС, ХАН, ретинопатия, нефропатия, амплитуда М-ответа *n. medianus*, скорость моторного ответа *n. medianus*, амплитуда М-ответа *n. peroneus*, скорость М-ответа *n. peroneus*, амплитуда сенсорного ответа *n. medianus*, скорость сенсорного ответа *n. medianus*, амплитуда ответа *n. suralis*, скорость *n. suralis* (Таблица 26).

Таблица 26 – Итоговое влияние факторов на нейропатию для группы сравнения

Факторы, влияющие на нейропатию	Значение R^2 в процентах	Уровень значимости (p)	Уравнение линейной регрессии
НВА1С (x_1), экскурсия гликемии (x_2), постприанальная гликемия (x_3), С-пептид (x_4), суточный белок мочи (x_5), длительность СД (x_6), ГБ (x_7), ИБС(x_8), ХАН (x_9), ретинопатия (x_{10}), нефропатия (x_{11}), амплитуда М-ответа <i>n. medianus</i> (x_{12}), скорость моторного ответа <i>n. medianus</i> (x_{13}), амплитуда М-ответа <i>n. peroneus</i> (x_{14}), скорость М-ответа <i>n. peroneus</i> (x_{15}), амплитуда сенсорного ответа <i>n. medianus</i> (x_{16}), скорость сенсорного ответа <i>n. medianus</i> (x_{17}), амплитуда ответа <i>n. suralis</i> (x_{18}), скорость <i>n. suralis</i> (x_{19})	46,40%	<0,0001	$y = 1,76 + 0,02x_1 + 0,01x_2 + 0,05x_3 - 0,17x_4 - x_5 + 0,01x_6 - 0,04x_7 + 0,13x_8 + 0,04x_9 + 0,09x_{10} + 0,12x_{11} + 0,02x_{12} + 0,01x_{13} - x_{14} - 0,02x_{15} - x_{16} - 0,03x_{17} - 0,02x_{18} - 0,04x_{19}$

А при анализе итогового воздействия на прогрессирование нейропатии в группе наблюдения на 35,9% имели значение: экскурсия гликемии, постприанальная гликемия, С-пептид, суточный белок мочи, длительность СД, уровень антиТПО, ХАН, ретинопатия, нефропатия, амплитуда М-ответа *n. medianus*, амплитуда М-ответа *n. peroneus*, скорость М-ответа *n. peroneus*, амплитуда сенсорного ответа *n. medianus*, амплитуда ответа *n. suralis*, скорость *n. suralis* (Таблица 27).

Таблица 27 – Итоговое влияние факторов на нейропатию для группы наблюдения

Факторы, влияющие на ретинопатию	Значение R^2 в процентах	Уровень значимости (p)	Уравнение линейной регрессии
Экскурсия гликемии (x_1), постприанальная гликемия (x_2),	35,90%	<0,0001	$y = 1,65 - 0,03x_1 + 0,06x_2 - 0,06x_3 - x_4 + 0,01x_5 - x_6 + 0,10x_7 + 0,12x_8 + 0,13x_9 - 0,06x_{10} - 0,02x_{11} - x_{12} - x_{13} -$

С-пептид (x_3), суточный белок мочи (x_4), длительность СД (x_5), антиТПО (x_6), ХАН (x_7), ретинопатия (x_8), нефропатия (x_9), амплитуда М-ответа <i>n. medianus</i> (x_{10}), амплитуда М-ответа <i>n. peroneus</i> (x_{11}), скорость М-ответа <i>n. peroneus</i> (x_{12}), амплитуда сенсорного ответа <i>n. medianus</i> (x_{13}), амплитуда ответа <i>n. suralis</i> (x_{14}), скорость <i>n. suralis</i> (x_{15})			$0,03x_{14} - x_{15}$
---	--	--	-----------------------

3.1.3.6 Сравнительный анализ прогностических рисков по развитию диабетической нейропатии при динамическом наблюдении

При динамическом наблюдении прогрессирования диабетической нейропатии на начальном этапе отмечено, что она отсутствовала у 17,40% пациентов в группе сравнения и у 13,70% в группе наблюдения; легкая степень нейропатии наблюдалась в 16,50% случаев в группе сравнения и в 14,50% случаев в группе наблюдения; умеренная – 59,70 и 62,40% соответственно; выраженная нейропатия встречалась у 4,60% пациентов группы сравнения и 8,50% группы наблюдения; болевая форма – у 1,80% в группе сравнения и 0,90% в группе наблюдения. Отмечено, что болевые формы чаще встречаются в группе сравнения, а выраженная нейропатия – в группе наблюдения, однако группы достоверно между собой не различались. Через 1 год также группы не различались между собой, сохраняя те же тенденции в прогрессировании нейропатии. Через 3 года отмечено значительное прогрессирование нейропатии в группе наблюдения, только 1,70% пациентов не имели проявлений нейропатии по сравнению с 6,40% в группе сравнения ($p = 0,07$). Частота легкой формы нейропатии достоверно не различалась между группами, но более выражено представлена в группе сравнения (12,80%) по сравнению с группой наблюдения (9,40%). Умеренные и выраженные формы чаще встречались в группе наблюдения – 72,70% по сравнению с 65,20% в группе сравнения, 13,70%

и 11,00% соответственно, отмечен прирост болевых форм в обеих группах, хотя более значимо в группе сравнения (Рисунок 14).

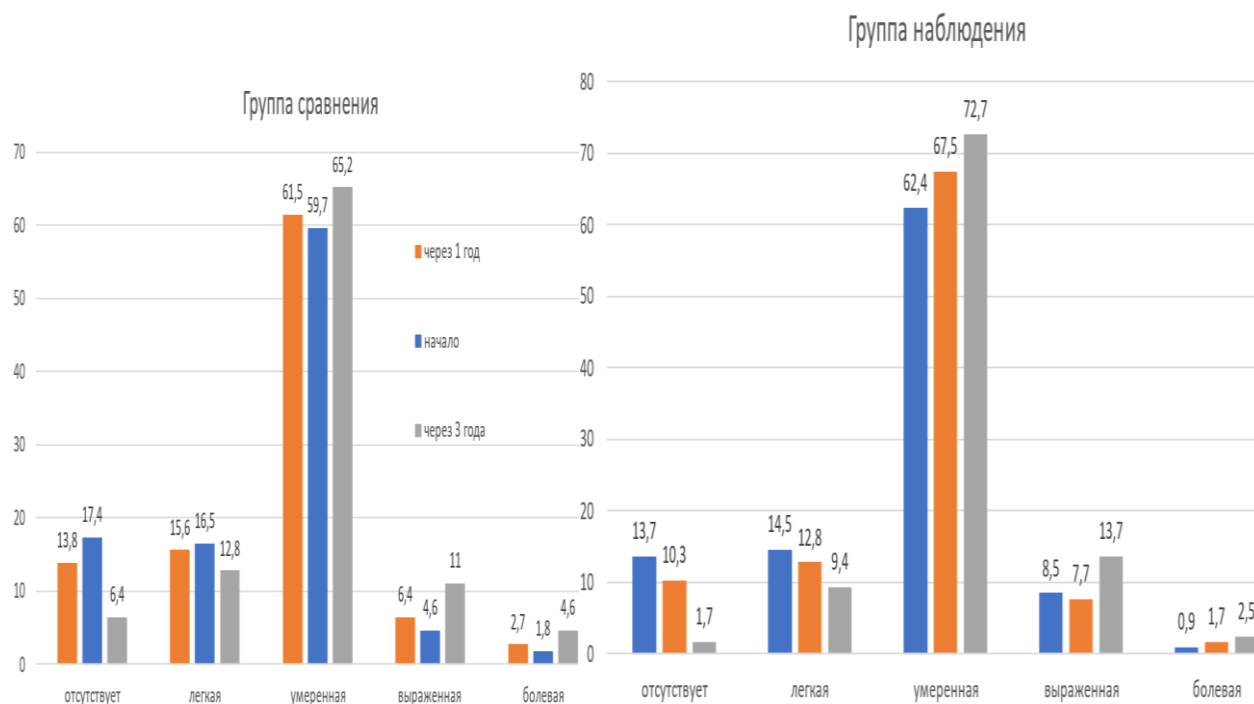


Рисунок 14 – Прогрессирование нейропатии при динамическом наблюдении в исследуемых группах

Прогноз через 1 год наблюдения на основании построенных цепей Маркова:

1. У 65,10% пациентов группы сравнения и 25,7% группы наблюдения возможно не появится нейропатия; прогрессирование нейропатии достоверно более выражено в группе наблюдения согласно прогнозу ($p = 0,00001$).

2. Вероятность легких проявлений нейропатии: 23,20% пациентов группы сравнения и 40,70% группы наблюдения ($p = 0,005$); 11,30% и 31,80% ($p = 0,0002$) соответственно – умеренных; 0,30% и 0,98% ($p = 0,1$) – выраженных; 0,10% и 0,81% ($p = 0,44$) – болевой формы.

3. У 50,30% пациентов группы сравнения и 60,90% группы наблюдения ($p = 0,1$), которые уже имели легкую нейропатию, отмечена вероятность сохранения тех же проявлений нейропатии; 47,40% и 37,20% ($p = 0,12$) возможно прогрессирование до умеренных проявлений нейропатии; 2,20% и 1,00% ($p = 0,47$) до выраженных; до болевых форм у 0,10% и 0,90% соответственно ($p = 0,4$). Через 1 год достоверных различий по прогрессированию легкой формы между группами не получено.

4. У 79,40% пациентов группы сравнения и 86,50% группы наблюдения ($p = 0,15$), которые уже имели умеренную нейропатию отмечена вероятность низкого прогрессирования; 10,50 и 7,30% ($p = 0,40$) могут иметь развитие до выраженных проявлений нейропатии; до болевых форм 10,10% и 6,20% соответственно ($p = 0,28$). Через 1 год достоверных различий по прогрессированию умеренной формы между группами не получено.

5. У 98,10% пациентов группы сравнения и 100% группы наблюдения, которые имели выраженную форму нейропатии низкая вероятность дальнейшего развития ($p = 0,90$); в группе сравнения в 1,90% случаев могут появиться болевые формы.

6. Все группы, имеющие болевую форму, через 1 год с высокой вероятностью ее сохраняют (Рисунок 15).

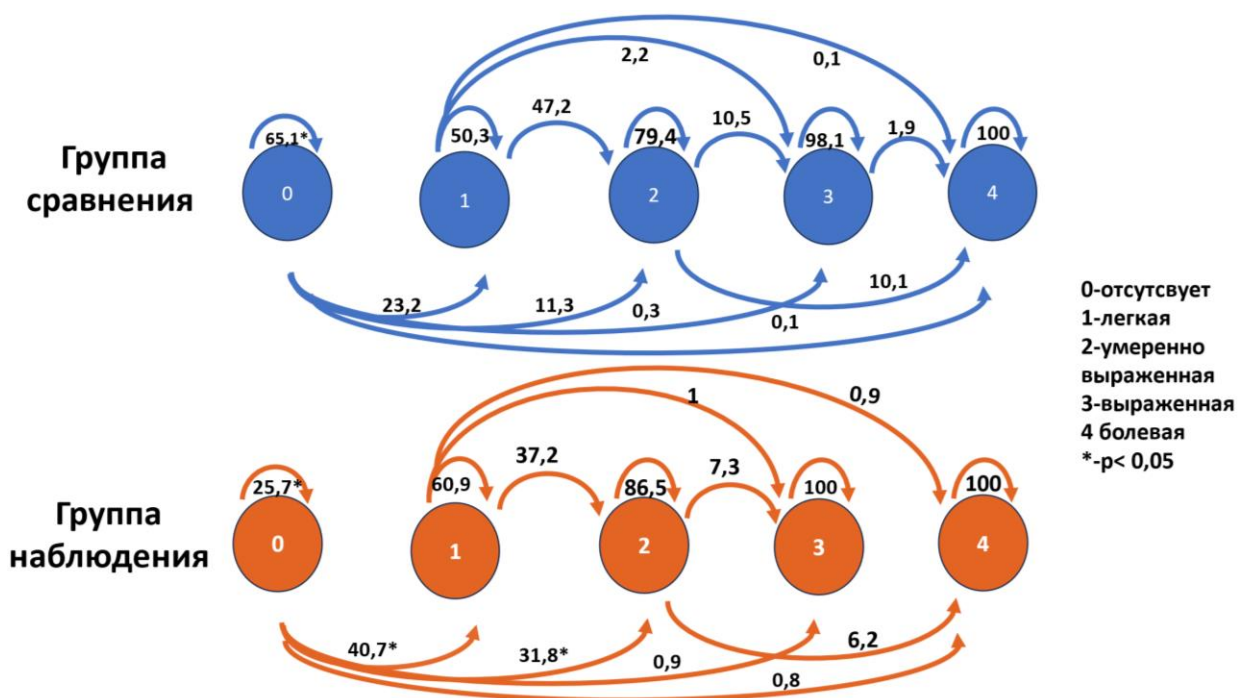


Рисунок 15 – Матрицы переходных вероятностей стадий нейропатии через 1 год в исследуемых группах

Прогноз через 5 лет на основании построенных цепей Маркова:

1. У 0,10% пациентов группы сравнения и 11,70% группы наблюдения за 5 лет возможно не появится нейропатия ($p = 0,0002$), что свидетельствует о более медленном прогрессировании нейропатии в группе наблюдения.

2. Вероятность иметь легкие проявления нейропатии: 9,50% пациентов группы сравнения и 13,2% группы наблюдения ($p = 0,38$); 58,40% и 57,70% ($p = 0,92$)

соответственно – умеренные, 4,600% и 16,80% ($p = 0,003$) – выраженные; 27,40% и 0,60% ($p = 0,00001$) – болевые формы.

3. 8,30% пациентов группы сравнения и 3,20% группы наблюдения ($p = 0,1$), которые уже имели легкую нейропатию вероятно сохраняют ее же; 58,10% и 65,30% ($p = 0,27$) возможно прогрессируют до умеренных проявлений нейропатии; 4,60% и 30,10% ($p = 0,00001$) до выраженных проявлений; до болевых форм 29,00% и 1,40% случаев соответственно ($p = 0,00001$).

4. У 58,5% пациентов группы сравнения и 40,70% группы наблюдения ($p = 0,008$), которые уже имели умеренную нейропатию отмечена низкая вероятность дальнейшего развития; 10,10% и 57,10% ($p = 0,00001$) могут прогрессировать до выраженных проявлений нейропатии; до болевых форм 31,40% и 2,20% случаев соответственно ($p = 0,00001$).

5. У 98,20% пациентов группы сравнения и 99,10% группы наблюдения, которые имели выраженную форму нейропатии отмечена вероятность сохранения тех же проявлений нейропатии ($p = 0,56$); в группе сравнения в 1,80% случаев возможно появление болевых форм, в группе наблюдения – в 0,80% ($p = 0,56$).

6. Все группы, имеющие болевую форму, через 5 лет вероятно ее сохраняют. Выраженные формы более значимо представлены в группе наблюдения, однако они значительно медленнее прогрессируют. Болевые формы более выражены в группе сравнения (Рисунок 16).

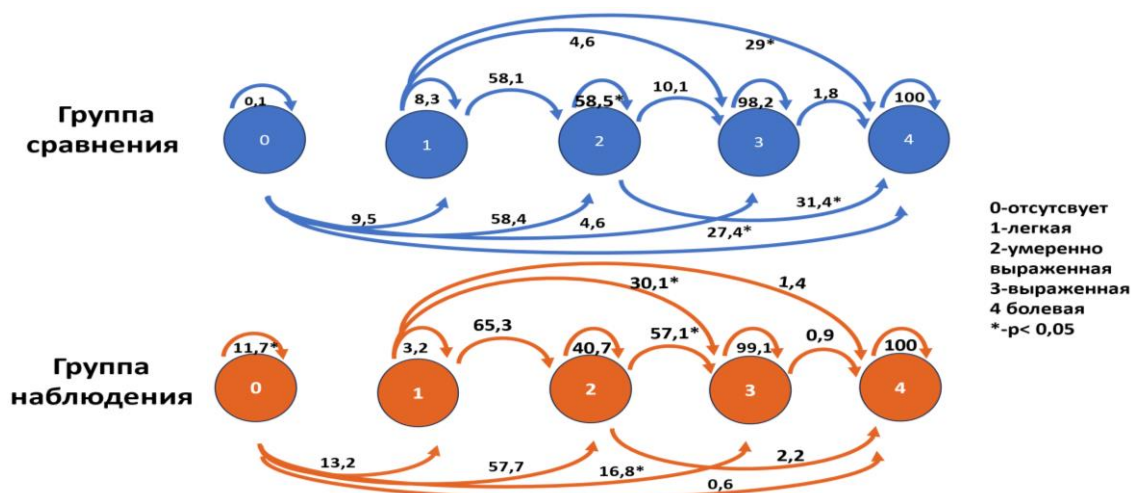


Рисунок 16 – Матрицы переходных вероятностей стадий нейропатии через 5 лет в исследуемых группах

Клинический пример № 1

Пациентка З., 54 года, работает- служащая, 2019г.

Поступила в эндокринологическое отделение с диагнозом:

Основное заболевание: Сахарный диабет 2-го типа. Целевой уровень НВА1с-7,0%. Аутоиммунный тиреоидит, первичный гипотиреоз, медикаментозная компенсация. Экзогенно-конституциональное ожирение 1-й ст. по ВОЗ (ИМТ = 31,80 кг/м²).

Осложнения основного заболевания: Диабетическая нейропатия: вегетативная, дистальная симметричная умеренно-выраженная сенсо-моторная полинейропатия. Диабетические микроангиопатии: диабетическая нефропатия, ХБП-2А1, (СКФ-63 мл/мин/1,73 кв. м по СКД-EPI), Диабетическая непролиферативная ретинопатия OU. НАЖБП, активная стадия.

Сопутствующие заболевания: Гипертоническая болезнь III ст, риск 4. НРС. Пароксизмальная форма мерцания-трепетания предсердий вне пароксизма. СНА2DS2-VASc-3балла, ХСН -1 ст, ФК II (NYHA). ЭФИ/РЧА от 2013 г. Бронхиальная астма, экзогенная форма легкой степени тяжести, персистирующее течение, ремиссия. Хронический обструктивный бронхит. ДН 0. Остеохондроз шейного отдела позвоночника. Хронический гастрит, ремиссия.

Жалобы при поступлении: на сухость во рту, боли в ногах (ВАШ 4 балла), шум в ушах, шаткость при ходьбе, периодически повышение АД до 190/100 мм рт. ст. (гипотензивные препараты регулярно не принимает).

Развитие заболевания. Сахарный диабет 2 типа установлен 10 лет, гликемия натощак в настоящее время – 7-8 ммоль/л. Диетрежим соблюдает. При выявлении сахарного диабета гликированный гемоглобин 9%, в настоящее время получает вилдаглиптин 50 мг 2 раза в день, глимеперид 4 мг. Также в анамнезе хронический аутоиммунный тиреоидит с 2006 года, получает Л-тироксин 50 мкг в сутки. Около 35 лет назад установлена бронхиальная астма, персистирующая форма, легкой степени тяжести, постоянной терапии не получает. Холецистэктомия по поводу ЖКБ от 1994 г; оперирована по поводу анальной трещины от 2005 г; экстерпация матки с придатками от 2007 г - искусственная менопауза; 1 роды. Повышение АД

около 15 лет с мах до 220/120 мм рт ст, адаптирована к 140/90 мм рт ст. Пароксизмальная форма мерцательной аритмии с 2007 г, получала различную антиаритмическую терапию, ЭФИ/РЧА от 2013 г. Наследственностьотягощена: по сердечно-сосудистым заболеваниям - по отцовской линии, по сахарному диабету по материнской линии, по бронхиальной астме (дядя). Аллергоанамнез: йод - крапивница; Бета-блокаторы, гентамицин. Октолипен (альфа-липоевая кислота) — покраснение кожных покровов, лица, чувство жара. Метформин более 1000 мг/сут — диарея, тошнота, диспепсия.

Вредные привычки отрицает.

Объективно. При осмотре состояние удовлетворительное, сознание ясное, кожные покровы сухие, чистые, тургор кожи снижен. Питания повышенного. Рост 170 см, вес 92 кг, ИМТ 31,80 кг/м². Распределение подкожно-жировой клетчатки по абдоминальному типу. Лимфатические узлы не пальпируются. При осмотре костей черепа, грудной клетки, позвоночника, конечностей болезненность и видимые деформации не отмечаются. Суставы правильной конфигурации, безболезненны. Грудная клетка симметричная, дыхание ритмичное, ЧДД 16 в минуту. Перкуторный звук легочный над всей поверхностью легких. Дыхание везикулярное. Тоны сердца ритмичные, акцент 2 тона над аортой. АД 140/85 мм рт. ст. Язык сухой, обложен белым налетом у корня. Живот несколько увеличен в размерах, незначительная болезненность в эпигастрии, в правом подреберье. Отделы кишечника пальпируются без особенностей, печень выступает на 1 см из-под правого края реберной дуги. Отмечается пастозность стоп с обеих сторон.

Эндокринологический статус. Внешний вид соответствует паспортному возрасту. Тип телосложения нормостенический, питания повышенного с признаками абдоминального ожирения. Кожные покровы сухие, обычной окраски. Пастозность стоп. Щитовидная железа не увеличена. Глазные симптомы отрицательны. Периферическая чувствительность болевая, температурная, вибрационная и тактильная снижена на симметричных участках конечностей по типу «перчаток» и «чулок». НДС-12 баллов.

Лабораторные данные

ОАК: лейкоциты – $8,90 \times 10^9/\text{л}$, эритроциты – $4,80 \times 10^{12}/\text{л}$, Нв 136 г/л, тромбоциты- 290, СОЭ – 8 мм/ч. Лейкоцитарная формула: нейтрофилы 56,20%, лимфоциты 32,70%, базофилы 1%, эозинофилы 2%, моноциты 6%.

ОАМ: цвет желтый, плотность 1018, рН 5,0, лейкоциты 5-6 в поле зрения, слизь «+», белок 0,01 г/л, глюкоза «+», кетоны отрицательны.

Суточная экскреция альбумина-67мг/сут.

Биохимия: холестерин – 6,40 ммоль/л, ЛПВП – 1,30 ммоль/л, ЛПНП – 4,70 ммоль/л, ТГ – 1,90 ммоль/л., креатинин-87,00 мкмоль/л, калий 4,40 ммоль/л. АЛТ- 56,00 ед/л, АСТ-63,00ед/л, билирубин -10,40 мкмоль/л.

С-пептид- 1,12 нг/мл (1,00–4,80), НОМА2-1,67, Т3 свободный-4,50 пмоль/л (3,10-6,80), Т4 свободный-10,60 пмоль/л (9,00-19,05), Тиреотропный гормон-2,60 мкМЕ/мл (0,35-4,30). Антитела к тиреопероксидазе- 390 МЕ/мл (0,00-9,00).

Гликированный гемоглобин – НвА1с – 7,90%.

Гликемический профиль при поступлении: 7,80 ммоль/л – 9,40 ммоль/л – 9,20 ммоль/л – 11,50 ммоль/л – 7,80 ммоль/л – 10,40 ммоль/л.

Инструментальные исследования

*ЭКГ: Синусовый ритм, ЧСС — 69 в минуту. Горизонтальное положение ЭОС.

*УЗИ щитовидной железы: Щитовидная железа расположена типично. Конфигурация железы: несимметричная. Контур: неровные, чёткие. Размеры: правая доля 23,50-27,10-48,60 мм, левая доля 29,10-28,20-45,20мм, перешеек 5,40 мм. Общая эхогенность паренхимы железы: повышена. Структура неоднородная. Объёмные образования не определяются. Регионарные зоны лимфооттока без особенностей.

*ЭНМГ: Заключение: во всех исследованных нервах отмечается снижение амплитуды, имеются электронейрофизиологические признаки сенсо-моторной полиневропатии.

*УЗИ органов брюшной полости и почек: Заключение: Эхо-признаки гепатомегалии, диффузных изменений паренхимы печени по типу жировой дистрофии, диффузных изменений паренхимы поджелудочной железы.

*УЗДС БЦСА и артерий нижних конечностей: при исследовании брахиоцефального ствола (БЦС), общих сонных артерий (ОСА), наружных сонных артерий (НСА), внутренних сонных артерий (НСА) с обеих сторон, артерий нижних конечностей патологии не выявлено: все артерии с обеих сторон проходимы, стенозов на исследуемом уровне не выявлено. 2. Комплекс intima-media в обеих ОСА, ВСА фрагментарно уплотнен, локально утолщен 0,11 (норма до 0,09 см). 3. Правая ВСА S-образно извита в дистальном сегменте.

*ЭХО-КГ: Аорта не расширена 2,90 см (N до 4,00 см), стенки уплотнены. Расхождение в норме 2,00 см (N более 1,50 см). Левое предсердие расширено 3,10 см (N до 4,00 см), из апикальной позиции 4,30x5,40,00 см (N 4,00 x 5,00 см). Створки митрального клапана не деформированы, уплотнены. Движение в противофазе. Задняя створка: подтянута, прогиб в полость левого предсердия в систолу - 2,20 мм, передняя 3,10 мм. Левый желудочек не расширен: КСР 3,30 см (N до 3,70 см), КДО 67 мл, КДР 5,60 см (N до 5,70 см), КСО 24,00 мл. Стенки гипертрофированы: ТЗСд 1,20 см (N до 1,10), ТМЖПд 1,15 - 1,35 см (N до 1,10-1,20). Показатели сократительной способности миокарда удовлетворительные. Фракция выброса 64 % (N более 55%). Зоны парадоксального движения миокарда не выявлены. Диаметр ствола легочной артерии 2,20 см. Правый желудочек из парастернальной позиции не расширен 2,90 см (N до 3,00 см). Из апикальной позиции 3,50 см (N до 3,60 см), правое предсердие расширено 3,70x5,30 см (N 3,80 x 4,60 см). Створки трикуспидального клапана не деформированы, уплотнены. При Д-ЭхоКГ патологические турбулентные потоки не выявлены: МР 1 ст, ТР 1 ст. Заключение: уплотнение стенок аорты, створок аортального, митрального клапанов. Расширение левого предсердия, правого - в длину. Систолическая функция миокарда сохранена. Нарушение диастолической функции обоих желудочков по 1 типу. Ассиметричная гипертрофия миокарда ЛЖ. Проплапс митрального клапана 1 ст., митральная, трикуспидальная 1 ст регургитации.

Функциональные резервы по МФИ низкие – 1,12 (МФИ >1).

Уровень коморбидности по шкале CIRS – 19 баллов.

Консультации специалистов:

Заключение окулиста: Ангиопатия сетчатки ОУ. Диабетическая непролиферативная ретинопатия.

Заключение невролога: Диабетическая сенсо-моторная полинейропатия с умеренными чувствительными нарушениями.

В процессе стационарного лечения потребовалось назначение инсулина продленного действия (гларгин) для достижения компенсации сахарного диабета по показателям гликемического контроля. В результате чего были достигнуты целевые уровни гликемии в течение дня (6,80 ммоль/л – 8,40 ммоль/л – 6,20 ммоль/л – 8,50 ммоль/л – 6,80 ммоль/л – 8,40 ммоль/л).

Результаты динамического наблюдения через 3 года

Жалобы при поступлении: на боли в ногах (ВАШ 4 балла), шум в ушах, шаткость при ходьбе.

Развитие заболевания. Показатели прандиальной и постпрандиальной гликемии, а также уровень гликированного гемоглобина в пределах целевых уровней, соблюдает диету, получает вилдаглиптин 50 мг 2 раза в день, глимеперид 4 мг., инсулин гларгин 24ед в сутки, продолжает получать гормонзаместительную терапию по поводу хронического аутоиммунного тиреоидита, доза Л-тироксина увеличена до 75 мкг в сутки. Артериальная гипертензия купирована приемом гипотензивных препаратов, адаптирована к 130/90 мм рт ст, принимает дислипидэмические препараты, антикоагулянты, сердечно-сосудистых событий и нарушений ритма сердца за период 3-х летнего наблюдения не отмечалось.

Объективно. При осмотре состояние удовлетворительное, сознание ясное, кожные покровы сухие, чистые. Питание повышенного. Рост 170 см, вес 94 кг, ИМТ 32,5 кг/м². Распределение подкожно-жировой клетчатки по абдоминальному типу. Лимфатические узлы не пальпируются. При осмотре костей черепа, грудной клетки, позвоночника, конечностей болезненность и видимые деформации не отмечаются. Суставы правильной конфигурации, безболезненны. Грудная клетка симметричная, дыхание ритмичное, ЧДД 16 в минуту. Перкуторный звук легочный над всей поверхностью легких. Дыхание везикулярное. Тоны сердца ритмичные, акцент 2 тона над аортой. АД 130/85 мм рт. ст. Язык влажный, обложен белым

налетом у корня. Живот несколько увеличен в размерах. Отделы кишечника пальпируются без особенностей, печень выступает на 1 см из-под правого края реберной дуги.

Эндокринологический статус. Внешний вид соответствует паспортному возрасту. Тип телосложения нормостенический, питания повышенного с признаками абдоминального ожирения. ИМТ 32,50 кг/м². Кожные покровы влажные, обычной окраски. Щитовидная железа не увеличена. Глазные симптомы отрицательны. Периферическая чувствительность болевая, температурная, вибрационная и тактильная снижена на симметричных участках конечностей по типу «перчаток» и «чулок». НДС-12 баллов.

Лабораторные данные

ОАК: лейкоциты – $6,90 \times 10^9/\text{л}$, эритроциты – $4,60 \times 10^{12}/\text{л}$, Нв 132 г/л, тромбоциты- 330, СОЭ – 2 мм/ч. Лейкоцитарная формула: нейтрофилы 58,20%, лимфоциты 31,7%, базофилы 1%, эозинофилы 2%, моноциты 7,1%.

ОАМ: цвет желтый, плотность 1016, рН 5,0, лейкоциты 1-2 в поле зрения, белок 0,01 г/л, кетоны отрицательны.

Суточная экскреция альбумина-72мг/сут.

Биохимия: холестерин – 4,40 ммоль/л, ЛПВП – 1,30 ммоль/л, ЛПНП – 1,40 ммоль/л, ТГ – 1,70 ммоль/л, креатинин-72 мкмоль/л, калий 4,10 ммоль/л, АЛТ-42,00 ед/л, АСТ-38,00 ед/л, билирубин -8,40 мкмоль/л.

С-пептид- 1,20 нг/мл, (1,00–4,80), НОМА2-1,50, Т3 свободный-4,80 пмоль/л (3,10-6,80), Т4 свободный-11,6 пмоль/л (9,00-19,05), Тиреотропный гормон-2,30 мкМЕ/мл (0,35-4,30).

Гликированный гемоглобин – НвА1с – 6,90%.

Гликемический профиль при поступлении: 6,30 ммоль/л – 8,40 ммоль/л – 6,20 ммоль/л – 8,50 ммоль/л – 5,80 ммоль/л – 8,40 ммоль/л.

Инструментальные исследования

***ЭКГ:** Синусовый ритм, ЧСС — 72 в минуту. Горизонтальное положение ЭОС.

***УЗИ щитовидной железы:** Щитовидная железа расположена типично. Конфигурация железы: несимметричная. Контур: неровные, чёткие. Размеры:

правая доля 22,50-24,10-43,60 мм, левая доля 24,10-25,20-41,20 мм, перешеек 4,40 мм. Общая эхогенность паренхимы железы: повышена. Структура неоднородная. Объёмные образования не определяются. Регионарные зоны лимфооттока без особенностей.

*ЭНМГ: Заключение: во всех исследованных нервах отмечается снижение амплитуды, имеются электронейрофизиологические признаки сенсо-моторной полиневропатии без динамики по сравнению с предыдущим исследованием.

*УЗИ органов брюшной полости и почек: Заключение: Эхо-признаки гепатомегалии, диффузных изменений паренхимы печени по типу жировой дистрофии, диффузных изменений паренхимы поджелудочной железы.

*УЗДС БЦСА и артерий нижних конечностей: при исследовании брахиоцефального ствола (БЦС), общих сонных артерий (ОСА), наружных сонных артерий (НСА), внутренних сонных артерий (НСА) с обеих сторон, артерий нижних конечностей патологии не выявлено: все артерии с обеих сторон проходимы, стенозов на исследуемом уровне не выявлено. Правая ВСА S-образно извита в дистальном сегменте.

*ЭХО-КГ: Аорта не расширена 2,80 см (N до 4,00 см), стенки уплотнены. Расхождение в норме 2,00 см (N более 1,50 см). Левое предсердие не расширено 3,30 см (N до 4,00 см). Створки митрального клапана не деформированы, уплотнены. Движение в противофазе. Задняя створка: подтянута, прогиб в полость левого предсердия в систолу- 2,10 мм, передняя 3,00 мм, Левый желудочек не расширен: КСР 3,40 см (N до 3,70 см), КДО 67,00 мл. Стенки гипертрофированы: ТЗСд 1,20 см (N до 1,10), ТМЖПд 1,35 см (N до 1,10-1,20). Показатели сократительной способности миокарда удовлетворительные. Фракция выброса 65 % (N более 55%). Зоны парадоксального движения миокарда не выявлены. Диаметр ствола легочной артерии 2,20 см. Правый желудочек из парастернальной позиции не расширен 2,80 см (N до 3,00 см). Из апикальной позиции 3,50 см (N до 3,60 см), Правое предсердие расширено 3,70x5,30 см (N 3,80 x 4,60 см). Створки трикуспидального клапана не деформированы, уплотнены. При Д-ЭхоКГ патологические турбулентные потоки не выявлены: МР 1 ст, ТР 1 ст. Заключение:

уплотнение стенок аорты, створок аортального, митрального клапанов. Расширение левого предсердия, правого - в длину. Систолическая функция миокарда сохранена. Нарушение диастолической функции обоих желудочков по 1 типу. Ассиметричная гипертрофия миокарда ЛЖ. Пропалс митрального клапана 1 ст. Митральная, трикуспидальная 1 ст регургитации.

Функциональные резервы по МФИ низкие – 1,12, (МФИ > 1).

Уровень коморбидности по шкале CIRS – 19 баллов.

Консультации специалистов:

Заключение окулиста: Ангиопатия сетчатки OU. Диабетическая непролиферативная ретинопатия.

Заключение невролога: Диабетическая сенсо-моторная полинейропатия с умеренными чувствительными нарушениями.

В процессе стационарного лечения отмечено стабильное течение сахарного диабета, коррекции терапии не потребовалось.

Основное заболевание: Сахарный диабет 2-го типа. Целевой уровень HbA1c-7,0%. Аутоиммунный тиреоидит, первичный гипотиреоз, медикаментозная компенсация. Экзогенно-конституциональное ожирение 1-й ст. по ВОЗ (ИМТ = 32,50 кг/м²).

Осложнения основного заболевания: Диабетическая нейропатия: вегетативная, дистальная симметричная умеренно-выраженная сенсо-моторная полинейропатия. Диабетические микроангиопатии: диабетическая нефропатия, ХБП-2A1, (СКФ-61 мл/мин/1,73 кв. м по СКД-EPI), Диабетическая непролиферативная ретинопатия OU. НАЖБП.

Сопутствующие заболевания: Гипертоническая болезнь III ст, риск 4. НРС. Пароксизмальная форма мерцания-трепетания предсердий вне пароксизма. CHA2DS2-VASc-3балла, ХСН -1 ст, ФК II (NYHA). ЭФИ/РЧА от 2013 г. Бронхиальная астма, экзогенная форма легкой степени тяжести, персистирующее течение, ремиссия. Хронический обструктивный бронхит. ДН 0. Остеохондроз шейного отдела позвоночника. Хронический гастрит, ремиссия.

Комментарии. У пациентки выявлены при обследовании проявления поздних осложнений сахарного диабета как транснозологической коморбидности (диабетическая нефропатия с альбуминурией, диабетическая непролиферативная ретинопатия, умеренно-выраженная полинейропатия, неалкогольная жировая болезнь печени), так и транссиндромальной коморбидности (гипертоническая болезнь, осложненная нарушением ритма сердца, ХСН). Аутоиммунность сахарного диабета определяют наличие аутоиммунного тиреоидита, бронхиальной астмы, поливалентной лекарственной аллергии. Получен низкий уровень функциональных резервов – МФИ – 1,12 и высокий уровень коморбидности – 19 баллов. У пациентки нет гиперинсулинемии, а ИМТ повышен, что говорит о снижении функции β -клеток. Быстрое прогрессирование осложнений вследствие неудовлетворительной компенсации и наличие аутоиммунных процессов привело к истощению β -клеток и снижению продукции собственного инсулина. Полученные данные подтверждают влияние высокого уровня коморбидности на формирование инсулиновой потребности.

В связи с вышеперечисленными факторами, согласно полученным результатам в нашем исследовании, при уровне С-пептида ниже 1,12 нг/мл пациентке рекомендована комбинация с инсулином продленного действия, а не добавление к терапии следующего перорального сахароснижающего препарата, ранее пациентка принимала препарат сульфонилмочевины (глимепирид) в сочетании с препаратом ингибитором ДПП-4 (вилдаглиптин), не принимала метформин из-за непереносимости. Таким образом, с учетом уровня С-пептида (1,15 нг/мл) для профилактики транссиндромальных и транснозологических осложнений и достижения целевых уровней гликемии назначен инсулин гларгин в дозе 18 ед вечер, в результате чего достигнуты целевые уровни гликемии.

При динамическом наблюдении пациентки отмечено стабильное течение сахарного диабета на фоне незначительного прогрессирования аутоиммунного тиреоидита, проявляющегося в гипотрофии щитовидной железы и увеличении потребности гормонзаместительной терапии. На основании рассчитанных цепей Маркова у пациентки отмечались высокие риски прогрессирования нефропатии в

сочетании с альбуминурией, ретинопатии, нейропатии, однако на фоне проводимой сахароснижающей терапии, включающей в себя инсулин продленного действия, прогрессирования транссиндромальных и транснозологических осложнений через 3 года наблюдения выявлено не было, что подтверждает результаты данной работы.

3.1.4 Оценка влияния сопутствующей аутоиммунной патологии на показатели прогностического риска по развитию суммарных транссиндромальных осложнений при ретроспективном исследовании

Из 30 факторов, влияние которых на повышение риска развития поздних осложнений СД исследовалось, были выделены наиболее значимые для обеих групп: гликированный гемоглобин, экскурсия гликемии, постпрандиальная гликемия, уровень С-пептида, суточная альбуминурия, длительность СД, ГБ, ХАН. Однако при оценке отдельных параметров значимость их в исследуемых группах оказалась различной.

Наиболее выраженное влияние на прогрессирование осложнений оказывала длительность СД в группе сравнения – 32%, в группе наблюдения – 17%. Пример графического изображения уравнения линейной регрессии зависимости суммарных осложнений от длительности заболевания СД представлен на рисунке 17.

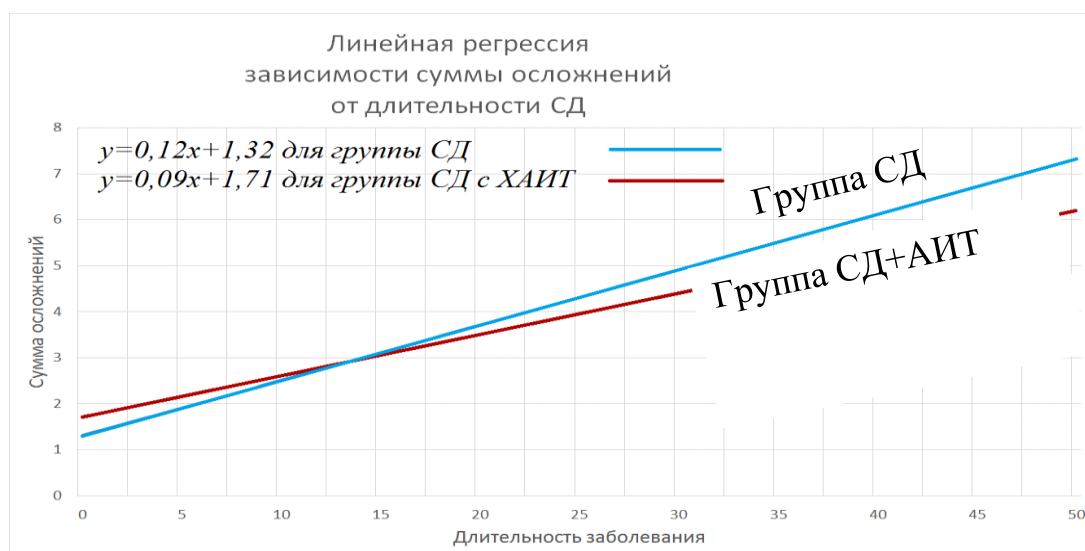


Рисунок 17 – Линейная регрессия зависимости суммы осложнений от длительности СД

Остальные показатели представлены в таблице 28. Вторым по степени значимости параметром, определяющим развитие осложнений СД, оказалось количество суточного белка в моче, причем в группе сравнения этот параметр определял прогрессирование на 13,00%, а при сочетании СД с аутоиммунным поражением ЩЖ (группа наблюдения) доля его влияния увеличивалась до 35,00%.

Наибольший интерес представляют данные о том, что показатели, характеризующие состояние гликемического контроля и достижение целевых значений гликемии, среди совокупных факторов влияния у пациентов с сочетанной патологией занимали значительно меньшую долю: гликированный гемоглобин – 1,30% (группа сравнения – 2,90%); постпрандиальная гликемия – 4,90% (группа сравнения – 11,20%). Однако у группы наблюдения большее значение имели сохранность инсулиновой секреции и вариабельность гликемии по сравнению с группой сравнения (Таблица 28).

Показатели атеросклеротического поражения сосудов нижних конечностей имели большее влияние на риск развития суммарного осложнения для пациентов группы сравнения – 15,00%, влияние ИБС и артериальной гипертензии составляло 9,00% и 12,00% соответственно. В группе наблюдения влияние ГБ оказалось статистически незначимым – 0,20, но выявлено более выраженное влияние ИБС –

11,00% и облитерирующего атеросклероза нижних конечностей – 9,00%, хотя этот показатель был ниже, чем в группе сравнения (Таблица 28).

В группе наблюдения все перечисленные показатели также повышали риск развития поздних осложнений, но в меньшей степени, однако большее значение имели сохранность функции почек и количество суточного белка.

Обращает на себя внимание, что прогрессирование осложнений менее выражено в группе наблюдения.

Таблица 28 – Характеристика клинико-лабораторных показателей, значимых для оценки прогрессирования суммарного осложнения в исследованных группах

Название параметра	R^2 для группы сравнения, %	R^2 для группы наблюдения, %	p для группы сравнения	p для группы наблюдения	Уравнение линейной регрессии для группы сравнения	Уравнение линейной регрессии для группы наблюдения
HbA1C	2,90	1,30	0,07	0,24	$y = 0,17x + 0,86$	Не значимо
Экспедиция гликемии	5,10	5,50	0,016	0,013	$y = 0,24x + 1,75$	$y = 0,23x + 1,95$
Постпрандиальная гликемия	11,20	4,90	0,0002	0,02	$y = 0,27x - 0,18$	$y = 0,19x + 0,78$
С-пептид	6,00	10,00	0,009	0,0008	$y = 3 - 0,74x$	$y = 3,65 - 1,21x$
Суточный белок мочи	13,00	35,00	0,0001	<0,0001	$y = x + 2,12$	$y = 0,01x + 2,08$
Длительность СД	32,00	17,00	<0,0001	<0,0001	$y = 0,12x + 1,32$	$y = 0,09x + 1,71$
АнтиТПО	0,10	1,50	0,69	0,12	Не значимо	Не значимо

ГБ	12,00	0,20	<0,0001	0,53	$y=0,70x+0,90$	Не значимо
ИБС	9,00	11,00	<0,0001	<0,0001	$y=0,60x+1,80$	$y=0,30x+1,60$
ХАН	15,00	9,00	<0,0001	0,0001	$y=0,60x+1,70$	$y=0,50x+2,00$

По величине R^2 , показывающей долю в процентах, вносимую конкретным фактором в прогрессирование осложнений, выявлено, что для группы сравнения все исследуемые факторы определяют 51,00% прогрессирования суммарных осложнений (ДР, нефропатии, нейропатии), а для группы наблюдения – 47,00% при $p < 0,0001$ для двух групп, однако статистически достоверных различий между группами не получено, $p = 0,40$ (Таблицы 29 и 30).

Таблица 29 – Итоговое влияние факторов на сумму диабетических осложнений для пациентов группы сравнения

Факторы, влияющие на сумму осложнений	Значение R^2 в процентах	Уровень значимости (p)
НbA1с, экскурсия гликемии, постпрандиальная гликемия, С-пептид, суточная экскреция белка с мочой, длительность СД, ГБ, ИБС, ХАН	51,00%	<0,0001

Таблица 30 – Итоговое влияние факторов на сумму диабетических осложнений для пациентов группы наблюдения

Факторы, влияющие на сумму осложнений	Значение R^2 в процентах	Уровень значимости (p)
Вариабельность гликемии, постпрандиальная гликемия, С-пептид, суточная экскреция белка с мочой, длительность СД, ХАН, ИБС	47,00%	<0,0001

3.1.5 Сравнительный анализ развития прогностических рисков трансонологической коморбидности при ретроспективном и динамическом наблюдении

3.1.5.1 Сравнительный анализ прогностических рисков по развитию гипертонической болезни при ретроспективном и динамическом наблюдении

Частота встречаемости различных стадий ГБ достоверно не отличалась в исследуемых группах (Рисунок 18).

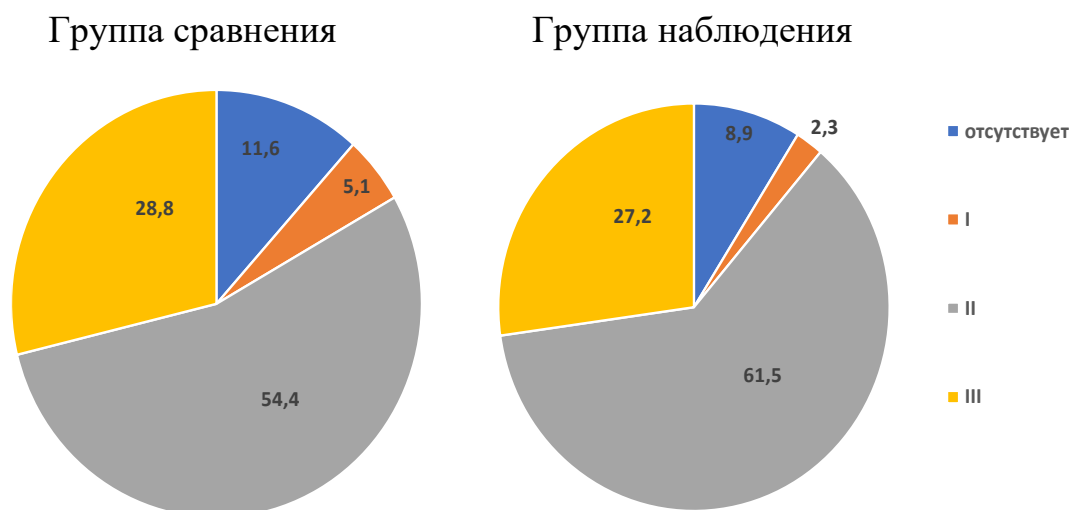


Рисунок 18 – Структура гипертонической болезни по стадиям в обследованных группах

Среди исследуемых факторов, влияющих на прогрессирование ГБ в группе СД выявлены взаимосвязи с ХСН (10,40%), ИБС (19,50%), ХАН (6,10%), тяжесть нейропатии (6,30%), нефропатии (4,50%) и ретинопатии (1,80%), $p < 0,05$. Тогда как в группе наблюдения прогрессирование ГБ ассоциировано только с ИБС (2,70%) и нарушениями ритма сердца (3,90%).

Среди оценочных параметров ЭхоКГ только диаметр аорты на (1,70%) имеет значение в группе наблюдения при оценке ГБ, тогда как в группе сравнения такими критериями явились: фракция выброса (13,50%), толщина стенки правого желудочка (3,80%), толщина задней стенки левого желудочка (2,60%), толщина межжелудочковой перегородки (3,80%). Суммарное влияние факторов в группе сравнения проявлялось на 31,00%, в группе наблюдения – на 16,00%, $p < 0,05$. При оценке параметров гликемии гликированный гемоглобин статистически

достоверно влиял в обеих группах; постпрандиальная гликемия (2,50%), уровень С-пептида (2,00%) и длительность СД (3,00%) – только в группе сравнения (Таблица 31).

Таблица 31 – Характеристика клинико-лабораторных показателей, значимых для оценки прогрессирования гипертонической болезни

Название параметра	Значение R^2 для группы сравнения, %	Значение R^2 для группы наблюдения, %	Уровень значимости (p) для группы сравнения	Уровень значимости (p) для группы наблюдения	Уравнение линейной регрессии для группы сравнения	Уравнение линейной регрессии для группы наблюдения
НВА1С	2,40	1,70	0,02	0,05	$y = 0,09x + 2,73$	$y = 0,05x + 1,72$
Экспедиция гликемии	1,70	0,07	0,06	0,70	Не значимо	Не значимо
Постпрандиальная гликемия	2,50	0,60	0,02	0,26	$y = 0,08x + 2,67$	Не значимо
С-пептид	2,00	0,03	0,04	0,81	$y = 0,25x + 1,77$	Не значимо
Суточный белок мочи	0,08	0,90	0,20	0,17	Не значимо	Не значимо
Длительность СД	3,00	0,70	0,01	0,24	$y = 0,02x + 2,16$	Не значимо
АнтиТПО	0,80	0,06	0,19	0,70	Не значимо	Не значимо
ХСН	10,40	0,50	<0,0001	0,30	$y = -0,31x + 2,27$	Не значимо
ИБС	19,50	2,70	<0,0001	0,02	$y = -0,39x + 2,29$	$y = 0,13x + 1,95$
ХАН	6,10	0,30	0,0002	0,47	$y = -0,20x + 2,20$	Не значимо

Нейропатия	6,30	0,80	0,0002	0,20	$y = -0,25x + 2,42$	Не значимо
Нефропатия	4,50	0,30	0,002	0,43	$y = -0,30x + 2,10$	Не значимо
Ретинопатия	1,80	0,50	0,05	0,31	$y = -0,16x + 2,07$	Не значимо
Фракция выброса	13,50	0,01	0,0001	0,86	$y = 0,08x - 3,07$	Не значимо
Толщина стенки правого желудочка	3,80	0,20	0,004	0,50	$y = -0,61x + 3,96$	Не значимо
Толщина задней стенки левого желудочка	2,60	0,06	0,02	0,70	$y = -1,1x + 3,24$	Не значимо
Диаметр аорты	0,90	1,70	0,17	0,05	Не значимо	$y = 0,04x + 1,62$
Толщина межжелудочковой перегородки	3,80	0,50	0,004	0,30	$y = -0,07x + 3,24$	Не значимо
Холестерин	1,00	0,01	0,15	0,90	Не значимо	Не значимо
ЛПОНП	0,30	0,50	0,42	0,30	Не значимо	Не значимо
Триглицериды	0,30	0,50	0,42	0,30	Не значимо	Не значимо
НРС	0,05	3,90	0,70	<0,004	Не значимо	$y = 0,13x + 1,98$

Оценивая суммарное влияние значимых параметров выявлены взаимосвязь на 16,00% в группе наблюдения: статистически достоверными определены уровень гликированного гемоглобина, ИБС, НРС и диаметр аорты по ЭхоКГ (Таблица 32).

Таблица 32 – Итоговое влияние факторов на гипертоническую болезнь для группы наблюдения

Факторы, влияющие на ГБ	Значение R^2 в процентах	Уровень значимости (p)	Уравнение линейной регрессии
Гликированный гемоглобин (x_1), ИБС (x_2), НРС (x_3), диаметр аорты (x_4)	16,00%	<0,0001	$y = 1,25 - 0,03x_1 + 0,27x_2 + 0,04x_3 + 0,25x_4$

В группе сравнения суммарное влияние значимых факторов было более выраженным (31,00%). К этим факторам относились: гликированный гемоглобин, уровень постпрандиальной гликемии, С-пептида, длительность диабета, ХСН, ИБС, ХАН, выраженность нейропатии, нефропатии, ретинопатии, показатели ЭхоКГ (фракция выброса, толщина стенки правого желудочка, толщина задней стенки левого желудочка, толщина межжелудочковой перегородки) (Таблица 33).

Таблица 33 – Итоговое влияние факторов на гипертоническую болезнь для группы сравнения

Факторы, влияющие на ГБ	Значение R^2 в процентах	Уровень значимости (p)	Уравнение линейной регрессии
Гликированный гемоглобин (x_1), постпрандиальная гликемия (x_2), С-пептид (x_3), длительность диабета (x_4), ХСН (x_5), ИБС (x_6), ХАН (x_7), нейропатия (x_8), нефропатия (x_9), ретинопатия (x_{10}), фракция выброса (x_{11}), толщина стенки правого желудочка	31,00%	<0,0001	$y = -0,18 - 0,05x_1 - 0,05x_2 + 0,18x_3 - x_4 - 0,01x_5 - 0,29x_6 - 0,03x_7 - 0,05x_8 - 0,09x_9 + 0,05x_{10} + 0,05x_{11} - 0,12x_{12} + 0,54x_{13} + 0,34x_{14}$

(x_{12}) , толщина задней стенки левого желудочка (x_{13}) , толщина межжелудочковой перегородки (x_{14})			
---	--	--	--

При динамическом наблюдении прогрессирования ГБ на протяжении всего периода исследования группы достоверно не отличались. На начальном этапе в группе наблюдения отмечалась тенденция к более выраженной по тяжести форме ГБ (III стадия) – 25,60% по сравнению с 24,40% в группе сравнения. Через 1 год также с большей частотой встречалась III стадия в группе наблюдения – 29,90% и 24,40% соответственно; II стадия была более выражена в группе сравнения – 62,20% по сравнению с 59,00% в группе наблюдения. Через 3 года отмечены те же тенденции: III стадия превалирует в группе наблюдения (39,40% и 31,10% соответственно), II стадия – в группе сравнения (58,90% и 50,40%) (Рисунок 19).

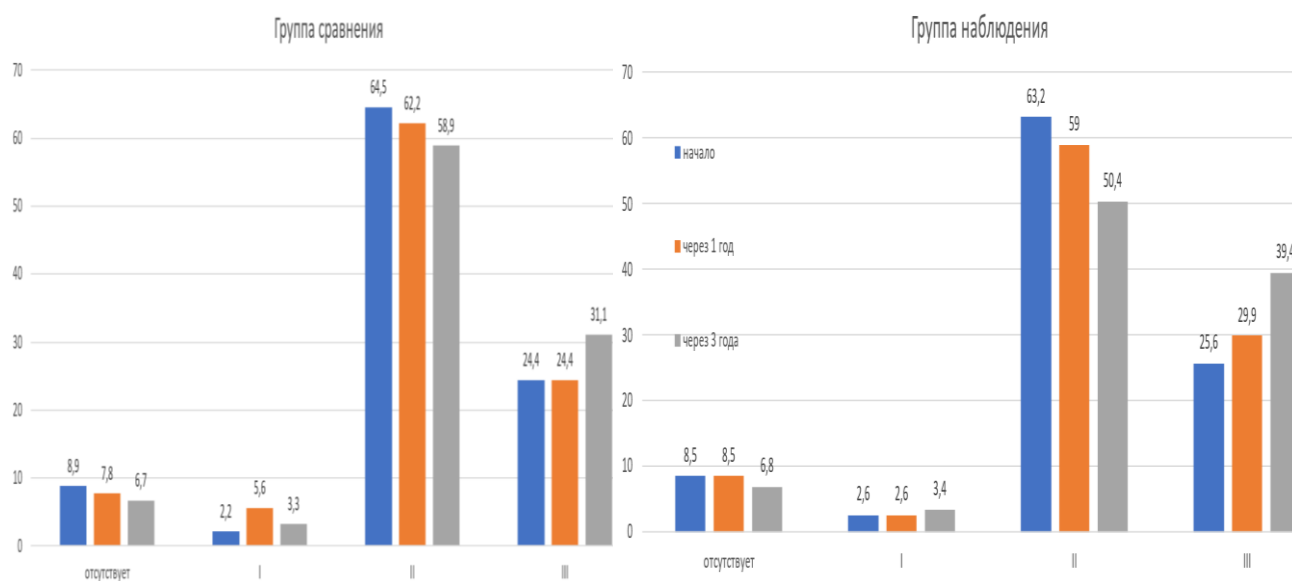


Рисунок 9 – Прогрессирование гипертонической болезни при динамическом наблюдении в исследуемых группах

3.1.5.2 Сравнительный анализ прогностических рисков по развитию ишемической болезни сердца при ретроспективном и динамическом наблюдении

В группе наблюдения ИБС встречалась чаще: стенокардия напряжения II ФК наблюдалась у 23,60% пациентов, в то время как в группе сравнения – у 19,50%. Частота постинфарктного кардиосклероза составила 11,70%, тогда как в группе сравнения – 11,20%. Также и частота оперативных вмешательств была выше в группе наблюдения: стентирование коронарных артерий было выполнено 21 пациенту, аортокоронарное шунтирование (АКШ) – 6 пациентам, в то время как в группе сравнения стентирование коронарных артерий выполнено 18 пациентам, АКШ – 2 пациентам, однако достоверных различий между группами получено не было (Рисунок 20).

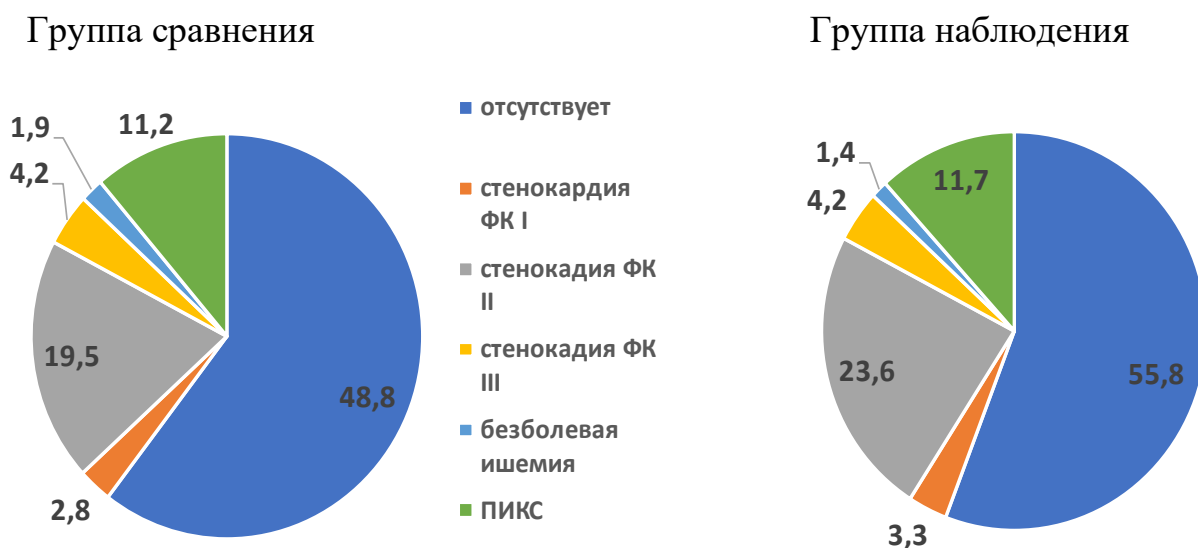


Рисунок 20 – Структура ишемической болезни сердца в обследованных группах

Наиболее значимый вклад в прогрессирование ИБС в обеих группах вносило наличие ГБ (более 40,00%). В группе наблюдения имели значение ХСН (5,10%), ХАН нижних конечностей (9,50%), нарушения ритма сердца (10,10%). По оценочным параметрам ЭхоКГ фракция выброса (7,40%) и размер диаметра аорты (2,80%) имеют значение при диагностике ИБС в группе наблюдения. В группе сравнения имели значение нейропатия (6,00%), нефропатия (3,10%), ретинопатия (1,70%), проявления дислипидемии. Выявлены параметры ЭхоКГ более значимые

при оценке прогрессирования ИБС в группе сравнения: фракция выброса (2,40%) и толщина межжелудочковой перегородки (2,10%), Суммарное влияние факторов в группе сравнения составило 48,00%, в группе наблюдения – 53,30%, $p < 0,05$

При оценке лабораторных показателей было установлено, что параметры гликемического контроля (гликированный гемоглобин (3,10%), экскурсия гликемии (1,90%), постпрандиальная гликемия (4,20%), уровень С-пептида (3,50%), а также длительность диабета (3,00%)) имели влияние только в группе сравнения (Таблица 34).

Таблица 34 – Характеристика клинико-лабораторных показателей, значимых для оценки прогрессирования ишемической болезни сердца

Название параметра	Значение R^2 для группы сравнения, %	Значение R^2 для группы наблюдения, %	Уровень значимости (p) для группы сравнения	Уровень значимости (p) для группы наблюдения	Уравнение линейной регрессии для группы сравнения	Уравнение линейной регрессии для группы наблюдения
НВА1С	3,10	0,07	0,009	0,70	$y = -0,11x + 1,58$	Не значимо
Экскурсия гликемии	1,90	0,01	0,04	0,99	$y = -0,09x + 0,88$	Не значимо
Постпрандиальная гликемия	4,20	0,20	0,003	0,47	$y = -0,11x + 1,67$	Не значимо
С-пептид	3,50	0,60	0,006	0,28	$y = 0,37x + 0,35$	Не значимо
Суточный белок мочи	1,50	0,70	0,07	0,22	Не значимо	Не значимо
Длительность СД	3,00	0,10	0,01	0,64	$y = -0,02x + 0,88$	Не значимо
ХСН	0,20	5,10	0,50	0,0009	Не значимо	$y = 0,22x + 0,63$

ГБ	43,20	48,00	<0,0001	<0,0001	$y = 0,74x + 0,78$	$y = 0,85x + 0,87$
ХАН	1,20	9,50	0,12	<0,0001	Не значимо	$y = 0,30x + 0,61$
Нейропатия	6,00	0,09	0,0003	0,67	$y = -0,28x + 1,53$	Не значимо
Нефропатия	3,10	0,70	0,009	0,21	$y = -0,28x + 0,80$	Не значимо
Ретинопатия	1,70	0,50	0,05	0,30	$y = -0,18x + 0,77$	Не значимо
Фракция выброса	2,40	7,42	0,02	0,00006	$y = 0,04x - 1,71$	$y = -0,06x + 4,76$
Толщина стенки правого желудочка	1,70	0,35	0,06	0,39	Не значимо	Не значимо
Толщина задней стенки левого желудочка	0,80	0,30	0,18	0,42	Не значимо	Не значимо
Диаметр аорты	0,07	2,80	0,71	0,02	Не значимо	$y = 0,46x + 0,55$
Толщина межжелудочковой перегородки	2,10	0,60	0,04	0,25	$y = -0,89x + 1,73$	Не значимо
Холестерин	0,02	0,20	0,84	0,52	Не значимо	Не значимо
ЛПОНП	2,50	0,06	0,02	0,72	$y = -0,20x + 0,93$	Не значимо
Триглицериды	1,90	0,16	0,04	0,56	$y = -0,09x + 0,93$	Не значимо

НРС	0,08	10,10	0,69	<0,0001	Не значимо	$y = 0,25x + 0,71$
-----	------	-------	------	---------	------------	--------------------

Таким образом на 53% оказывали суммарное влияние следующие параметры в группе наблюдения: ХСН, ГБ, облитерирующий атеросклероз артерий нижних конечностей, НРС, параметры ЭхоКГ (фракция выброса и диаметр аорты). В группе сравнения на 48,00% влияли гликированный гемоглобин, экскурсия гликемии, постпрандиальная гликемия, уровень С-пептида, длительность диабета, ГБ, тяжесть нейропатии, нефропатии, ретинопатии, показатели ЭхоКГ (фракция выброса, толщина межжелудочковой перегородки, уровень ЛПОНП, триглицеридов) (Таблицы 35 и 36).

Таблица 35 – Итоговое влияние факторов на ишемическую болезнь сердца для группы наблюдения

Факторы, влияющие на ИБС	Значение R^2 в процентах	Уровень значимости (p)	Уравнение линейной регрессии
ХСН (x_1), ГБ(x_2), ХАН (x_3), фракция выброса (x_4), диамет аорты (x_5), НРС (x_6)	53,30%	<0,0001	$y = 0,96 + 0,12x_1 + 0,83x_2 + 0,10x_3 - 0,03x_4 - 0,10x_5 + 0,03x_6$

Таблица 36 – Итоговое влияние факторов на ишемическую болезнь сердца для группы сравнения

Факторы, влияющие на ИБС	Значение R^2 в процентах	Уровень значимости (p)	Уравнение линейной регрессии
Гликированный гемоглобин (x_1), экскурсия гликемии (x_2), постпрандиальная	48,00%	<0,0001	$y = 1,21 - 0,02x_1 + 0,02x_2 - 0,03x_3 + 0,23x_4 - 0,01x_5 + 0,72x_6 - 0,06x_7 - 0,01x_8 +$

гликемия (x_3), С – пептид (x_4), длительность диабета (x_5), ГБ (x_6), нейропатия (x_7), нефропатия (x_8), ретинопатия (x_9), фракция выброса (x_{10}), толщина межжелудочковой перегородки (x_{11}), ЛПОНП (x_{12}), триглицериды (x_{13})			$0,01x_9 - 0,02x_{10} - 0,04x_{11} -$ $0,16x_{12} - 0,01x_{13}$
--	--	--	--

При динамическом наблюдении прогрессирования ИБС на начальном этапе отмечено, что заболевание отсутствовало у 69,70% пациентов группы сравнения и у 56,30% группы наблюдения ($p = 0,04$), что свидетельствует о более выраженном проявлении ИБС в группе наблюдения; стенокардия напряжения I ФК встречалась с достоверно не различающейся частотой в обеих группах (1,80 и 2,60% соответственно); стенокардия напряжения II ФК чаще отмечалась в группе наблюдения в 15,60% по сравнению с 24,80% в группе сравнения в ($p = 0,09$); стенокардия напряжения III ФК также чаще встречалась, но не достоверно, в группе наблюдения (3,40%) по сравнению с группой сравнения (2,80%), явления безболевой ишемии и постинфарктного кардиосклероза чаще были отмечены в той же группе, но без достоверной разницы. Через 1 год группы достоверно различались между собой, сохраняя те же тенденции в прогрессировании ИБС: отсутствие ИБС наблюдалось у 52,90% пациентов в группе наблюдения и у 67,90% в группе сравнения ($p = 0,02$), что свидетельствует о более медленном прогрессировании ИБС в группе сравнения; стенокардия напряжения II ФК была достоверно выше в группе наблюдения (28,20%) по сравнению с группой сравнения (17,40%) ($p = 0,05$). По прогрессированию стенокардии I и III классов, безболевой ишемии и постинфарктного кардиосклероза группы достоверно не отличались, но отмечалось более выраженное проявление ИБС в группе наблюдения. Через 3 года отмечены те же тенденции: ИБС отсутствовала в группе

наблюдения у 43,50% пациентов, в группе сравнения – у 56,90% ($p = 0,05$); стенокардия напряжения II ФК была выше в группе наблюдения (35,90%) по сравнению с группой сравнения (27,60%) ($p = 0,18$). По прогрессированию стенокардии I и III классов, безболевой ишемии и постинфарктного кардиосклероза группы достоверно не отличались, но отмечалось более выраженное проявление ИБС в группе наблюдения (Рисунок 21).

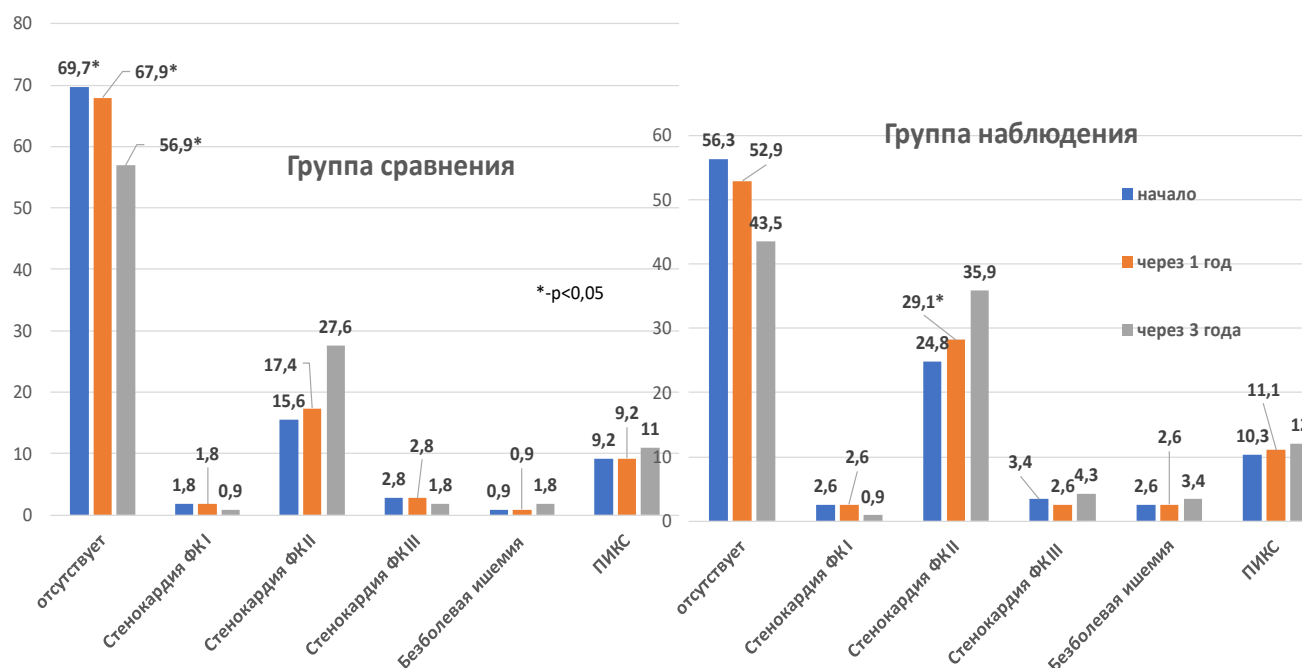


Рисунок 21 – Частота встречаемости ишемической болезни сердца по типам при динамическом наблюдении

3.1.5.3 Сравнительный анализ прогностических рисков по развитию нарушения ритма сердца при ретроспективном и динамическом наблюдении

В группе пациентов с сочетанной аутоиммунной патологией (АИТ) и СД2 наблюдалась более высокая частота встречаемости различных НРС, в первую очередь фибрилляции предсердий: пароксизмальная форма – в 10,30% случаев ($p < 0,0001$), постоянная форма – в 6,60% ($p < 0,01$) и желудочковые экстрасистолы – в 7,00% ($p < 0,05$). В этой же группе установка электрокардиостимулятора проводилась чаще (10 случаев), чем в группе сравнения (2 случая) (Рисунок 22).

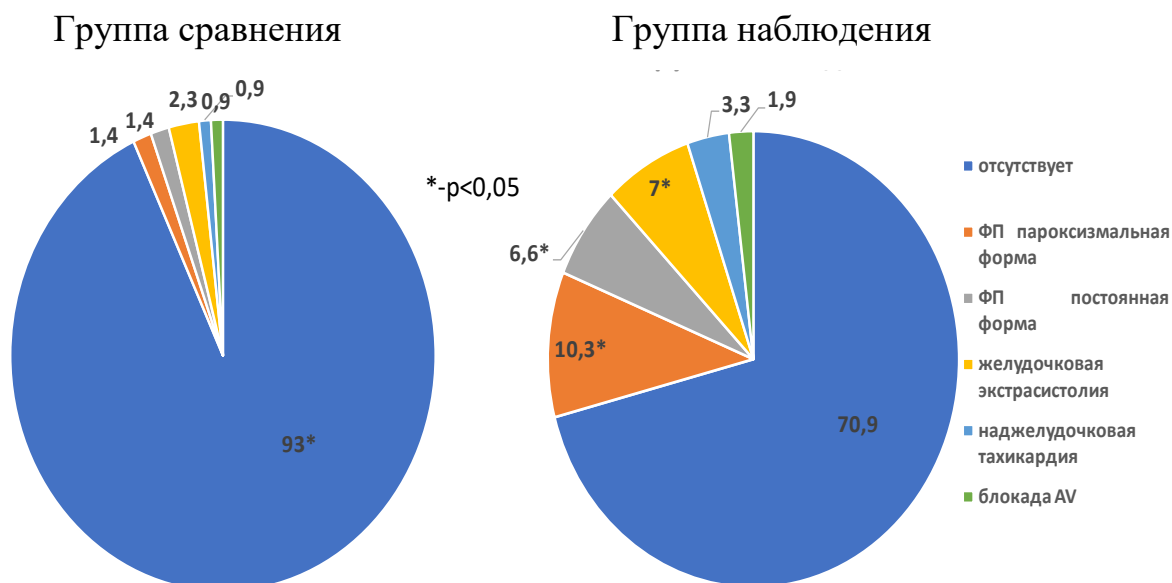


Рисунок 22 – Структура нарушений ритма сердца в обследованных группах

При оценке параметров, влияющих на прогрессирование НРС, по уравнению линейной регрессии в обеих группах отмечены: ХСН (12,30% в группе наблюдения и 9,20% в группе сравнения, $p<0,0001$). Для пациентов группы наблюдения значимым оказалось влияние ИБС (3,10%), нефропатии (2,00%) и). По параметрам ЭХО КГ наибольшее значение имела оценка толщины стенки правого желудочка (8,10% в группе наблюдения и 5,20% в группе сравнения), толщины задней стенки левого желудочка (6,00% в группе наблюдения и 3,30% в группе сравнения) и диаметра аорты (3,50%) в группе наблюдения (Таблица 37). Параметры гликемического контроля достоверного влияния на прогрессирование НРС не оказывали в обеих группах.

Таблица 37 – Характеристика клинико-лабораторных и функциональных показателей, значимых для оценки прогрессирования нарушений ритма сердца

Название параметра	Значение R^2 для группы сравнения, %	Значение R^2 для группы наблюдения, %	Уровень значимости (p) для группы сравнения	Уровень значимости (p) для группы наблюдения	Уравнение линейной регрессии для группы сравнения	Уравнение линейной регрессии для группы наблюдения
НВА1С	0,20	1,10	0,48	0,12	Не значимо	Не значимо
Экспедиция гликемии	0,20	0,20	0,55	0,51	Не значимо	Не значимо
Постпрандиальная гликемия	0,04	0,20	0,78	0,49	Не значимо	Не значимо
С-пептид	0,07	0,50	0,69	0,29	Не значимо	Не значимо
Суточный белок мочи	0,01	0,60	0,86	0,27	Не значимо	Не значимо
Длительность СД	0,00001	0,40	0,99	0,35	Не значимо	Не значимо
АнтиТПО	0,03	0,30	0,80	0,40	Не значимо	Не значимо
ХСН	9,20	12,30	<0,0001	<0,0001	$y = 0,26x + 0,02$	$y = 0,44x + 0,18$
ИБС	0,08	3,10	0,69	0,01	Не значимо	$y = 0,22x + 0,48$
ХАН	0,64	0,004	0,18	0,92	Не значимо	Не значимо
Нейропатия	0,50	0,20	0,29	0,51	Не значимо	Не значимо
Нефропатия	0,004	2,00	0,92	0,04	Не значимо	$y = 0,28x + 0,59$
Ретинопатия	0,01	0,60	0,87	0,24	Не значимо	Не значимо

Фракция выброса	0,40	1,60	0,34	0,07	Не значимо	Не значимо
Толщина стенки правого желудочка	5,20	8,10	0,0008	0,00002	$y = 0,27x + 1$	$y = 1,09x - 2,80$
Толщина задней стенки левого желудочка	3,30	6,00	0,008	0,0003	$y = 1,09x - 1,01$	$y = 1,91x - 1,49$
Диаметр аорты	0,70	3,50	0,23	0,007	Не значимо	$y = 0,65x - 1,35$
Толщина межжелудочковой перегородки	1,10	0,01	0,13	0,87	Не значимо	Не значимо
Холестерин	0,30	2,30	0,46	0,03	Не значимо	$y = -0,13x + 1,38$
ЛПОНП	0,18	0,10	0,53	0,60	Не значимо	Не значимо
Триглицериды	0,30	0,30	0,43	0,45	Не значимо	Не значимо
ГБ	0,05	1,50	0,74	0,08	Не значимо	Не значимо
ТТГ	0,02	0,23	0,85	0,48	Не значимо	Не значимо

Хотелось бы подчеркнуть, что наличие или отсутствие эутиреоза также не оказалось значимым фактором влияния на риск развития НРС у пациентов с СД2 и АИТ, что позволяет рассматривать АИТ не в контексте влияния гипо- или гипертиреоза на функцию сердечно-сосудистой системы, а именно как аутоиммунный процесс системного характера.

Методом построения уравнений линейной регрессии определены параметры, суммарно влияющие на прогрессирование НРС и увеличивающие риск на 18,60% в группе наблюдения: ХСН, ИБС, нефропатия, толщина стенки правого желудочка, задней стенки левого желудочка, диаметр аорты, холестерин (Таблица 38).

Таблица 38 – Итоговое влияние факторов на нарушения ритма сердца для группы наблюдения

Факторы, влияющие на НРС	Значение R^2 в процентах	Уровень значимости (p)	Уравнение линейной регрессии
ХСН (x_1), ИБС (x_2), нефропатия (x_3), толщина стенки правого желудочка (x_4), толщина задней стенки левого желудочка (x_5), диаметр аорты (x_6), холестерин (x_7)	18,60%	<0,0001	$y = -1,97 + 0,33x_1 + 0,35x_2 + 0,04x_3 + 0,69x_4 + 0,34x_5 - 0,03x_6 - 0,07x_7$

Также определены параметры, суммарно влияющие на оценку прогрессирование НРС на 11,60% в группе сравнения: ХСН, толщина стенки правого желудочка, задней стенки левого желудочка (Таблица 39).

Таблица 39 – Итоговое влияние факторов на нарушения ритма сердца для группы сравнения

Факторы, влияющие на НРС	Значение R^2 в процентах	Уровень значимости (p)	Уравнение линейной регрессии
ХСН (x_1), толщина стенки правого желудочка (x_2), толщина задней стенки левого желудочка (x_3)	11,60%	<0,0001	$y = -1,458 + 0,216x_1 + 0,342x_2 + 0,3$

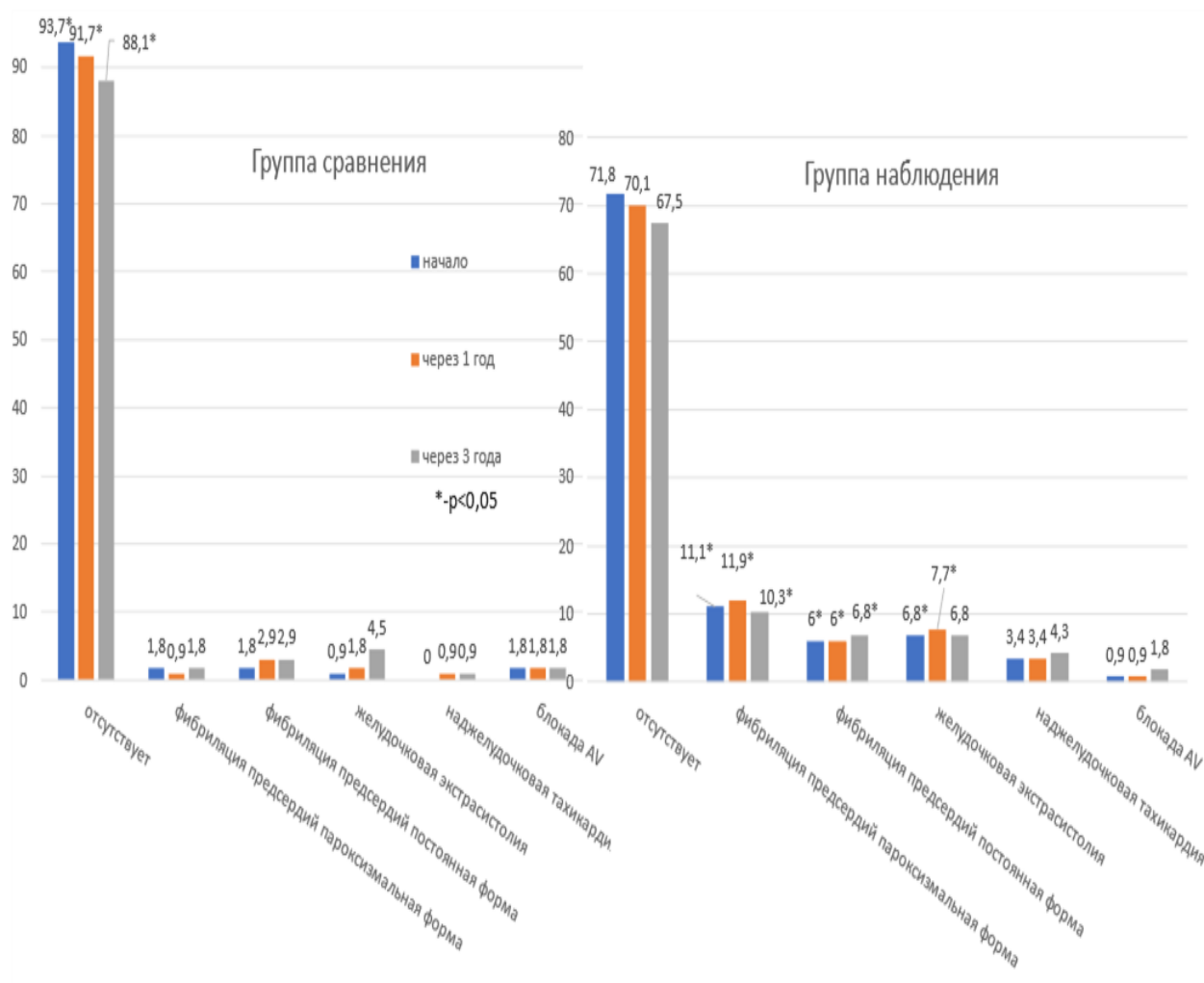


Рисунок 23 – Частота встречаемости нарушений ритма сердца при динамическом наблюдении

При динамическом наблюдении прогрессирования НРС на начальном этапе отмечено, что они отсутствовали у 93,70% пациентов группы сравнения и у 71,80% группы наблюдения ($p = 0,0001$), что свидетельствует о достоверно более выраженном проявлении НРС в группе наблюдения. Частота пароксизмальной формы фибрилляции предсердий была достоверно выше в группе наблюдения (11,10%) по сравнению с группой сравнения (1,80%) ($p = 0,009$). Аналогичная тенденция наблюдалась и для постоянной формы фибрилляции предсердий, которая чаще встречалась в группе наблюдения (6,00%) по сравнению с группой сравнения (1,80%) ($p = 0,05$). Желудочковые экстрасистолы чаще встречались в группе наблюдения – 6,80% по сравнению с 0,90% в группе сравнения ($p = 0,03$). Наджелудочковые тахикардии также чаще встречались, но не достоверно, в группе наблюдения (3,40%) по сравнению с группой сравнения ($p = 0,07$). Явления

блокады AV достоверно не различались и отмечены в группе сравнения в 1,80% случаев, в группе наблюдения – в 0,90%. Через 1 год группы достоверно различались между собой, сохраняя те же тенденции в прогрессировании НРС: отсутствие НРС – 70,10% в группе наблюдения и 91,70% в группе сравнения ($p = 0,0001$), что свидетельствует о более медленном прогрессировании НРС в группе сравнения. Частота пароксизмальной формы фибрилляции предсердий была достоверно выше в группе наблюдения (11,90%) по сравнению с группой сравнения (0,90%) ($p = 0,005$). Постоянная форма фибрилляции предсердий также чаще наблюдалась в группе наблюдения – 6,00% по сравнению с 2,90% в группе сравнения ($p = 0,05$). Желудочковые экстрасистолы встречались в 7,70% случаев в группе наблюдения, тогда как в группе сравнения – в 1,80% ($p = 0,05$). Наджелудочковые тахикардии так же чаще встречались, но не достоверно, в группе наблюдения (3,40%) по сравнению с группой сравнения (0,90%) ($p = 0,09$). Явления блокады AV достоверно не различались и отмечены в группе сравнения в 1,80% случаев, в группе наблюдения – в 0,90%. Через 3 года отмечены те же тенденции: НРС отсутствовали в группе наблюдения у 67,50% пациентов, в группе сравнения – у 88,10% ($p = 0,0001$). Пароксизмальная форма фибрилляции предсердий чаще встречалась в группе наблюдения (10,30%) по сравнению с группой сравнения (1,80%) ($p = 0,01$). Постоянная форма фибрилляции предсердий сохраняла те же тенденции в группе наблюдения (6,80%) и в группе сравнения (2,90%) ($p = 0,03$). По прогрессированию желудочковых экстрасистол, наджелудочковых тахикардий, AV-блокад группы достоверно не отличались, но отмечалось более выраженное проявление НРС в группе наблюдения (Рисунок 23).

3.1.5.4 Сравнительный анализ прогностических рисков по развитию хронической сердечной недостаточности

В процессе анализа прогностических рисков для развития и прогрессирования ХСН пациенты внутри каждой группы были сгруппированы в зависимости от стадии ХСН (Рисунок 24). В группе сравнения у половины пациентов (50,2%) проявления ХСН не были зафиксированы. В группе наблюдения признаки ХСН

отсутствовали только у 38,00% ($p < 0,01$). Степень тяжести диагностированной ХСН по структуре имела значимые отличия только на 2Б стадии. Частота встречаемости ХСН на этой стадии была выше у пациентов группы наблюдения – 6,60% по сравнению с 2,30% в группе сравнения ($p < 0,03$) (Рисунок 24).

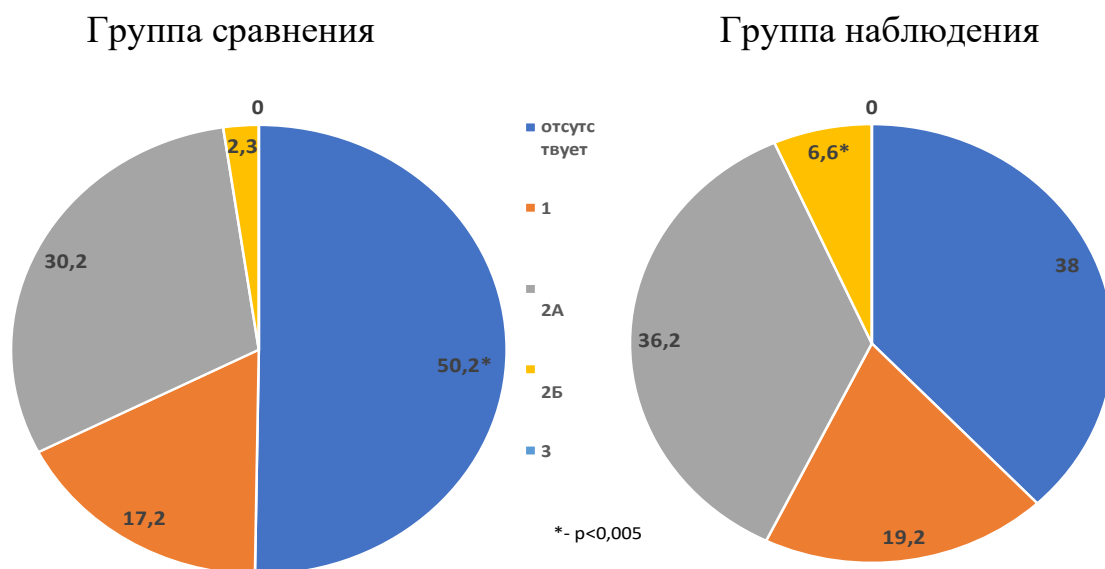


Рисунок 24 – Распределение пациентов по степени хронической сердечной недостаточности в сравниваемых группах

Анализ параметров гликемии, влияющих на прогрессирование ХСН, с использованием уравнения линейной регрессии выявил, что уровень гликированного гемоглобина является значимым в сравниваемых группах, увеличивая прогностический риск на 2,70% и на 2,20% соответственно. В группе наблюдения также значимым оказался уровень С-пептида. Для группы сравнения значимо повышала риск (на 2,60%) высокая (более 5 ммоль/л) экскурсия гликемии. Длительность диабета оказывала более значимое влияние в группе наблюдения, увеличивая риск на 9,50%, по сравнению с группой сравнения, где увеличение риска составило 6,20%. В группе наблюдения альбуминурия оказывала значимое влияние, увеличивая риск на 11,00%. ХБП также оказывала более выраженное влияние в группе наблюдения, увеличивая риск на 7,20%, по сравнению с группой сравнения, где увеличение риска составило 5,70%. Влияние ГБ (26,00%), ИБС (12,30%), ХАН (7,10%), нейропатии (8,90%), ретинопатии (2,20%) было более

выражено в группе сравнения. В группе наблюдения: влияние ГБ – 25,70%, ИБС – 7,90%, ХАН – 3,90%, нейропатия – 2,40%, влияние нефропатии и НРС оказалось более значимым – 4,20% и 12,30% соответственно. При анализе оценочных параметров ЭхоКГ в группе сравнения отмечались: толщина стенки правого желудочка (7,80% против 4,70% в группе наблюдения), задней стенки левого желудочка (4,70% против 6,50% в группе наблюдения), диаметр аорты (4,40% против 3,60% в группе наблюдения) и толщина межжелудочковой перегородки (7,1% против 3,90% в группе наблюдения). Влияние холестерина отмечено значимым только в группе наблюдения (1,90%) (Таблица 40).

Таблица 40 – Характеристика клинико-лабораторных показателей, значимых для оценки прогрессирования хронической сердечной недостаточности

Название параметра	Значение R^2 для группы сравнения, %	Значение R^2 для группы наблюдения, %	Уровень значимости (p) для группы сравнения	Уровень значимости (p) для группы наблюдения	Уравнение линейной регрессии для группы сравнения	Уравнение линейной регрессии для группы наблюдения
НВА1С	0,02	2,7	0,81	0,01	Не значимо	$y = 0,10x + 1,92$
Экскурсия гликемии	2,60	0,78	0,02	0,20	$y = 0,10x + 0,67$	Не значимо
Постпрандиальная гликемия	0,66	0,01	0,23	0,86	Не значимо	Не значимо
С-пептид	0,01	2,20	0,87	0,03	Не значимо	$y = 0,32x + 0,80$
Суточный белок мочи	0,30	11,00	0,49	<0,001	Не значимо	$y = x + 1,05$
Длительность СД	6,20	9,50	0,0002	<0,0001	$y = 0,31x + 0,63$	$y = 0,04x + 0,77$

АнтиТПО	0,30	0,50	0,42	0,30	Не значимо	Не значимо
ГБ	26,00	25,70	<0,0001	<0,0001	$y = 0,54x - 0,22$	$y = 0,63x - 0,18$
ИБС	12,30	7,90	<0,0001	<0,0001	$y = 1,02x + 0,74$	$y = 0,89x + 1,03$
ХАН	7,10	3,90	<0,0001	0,004	$y = 0,22x + 0,64$	$y = 0,20x + 0,95$
Нейропатия	8,90	2,40	<0,0001	0,02	$y = 0,07x + 0,13$	$y = 0,20x + 0,77$
Нефропатия	2,90	4,20	0,01	<0,002	$y = 0,25x + 0,78$	$y = 0,33x + 1,03$
Ретинопатия	2,20	0,28	0,03	0,44	$y = 0,19x + 0,79$	Не значимо
Фракция выброса	5,20	5,60	0,0007	0,0002	$y = -0,05x + 4,19$	$y = -0,06x + 4,70$
Толщина стенки правого желудочка	7,80	4,70	<0,0001	0,001	$y = 0,91x - 2,07$	$y = 0,67x - 1,01$
Толщина задней стенки левого желудочка	4,40	6,50	0,002	0,0002	$y = 1,51x - 0,82$	$y = 1,61x - 0,62$
Диаметр аорты	4,40	3,60	0,002	0,005	$y = 0,70x - 1,36$	$y = 0,53x - 0,54$
Толщина межжелудочковой перегородки	7,10	3,90	<0,0001	0,004	$y = 1,53x - 0,91$	$y = 0,28x + 0,79$
Холестерин	1,20	1,90	0,12	0,05	Не значимо	$y = -0,09x + 1,65$
ЛПОНП	0,30	0,0001	0,44	0,90	Не значимо	Не значимо

Триглицериды	1,20	0,30	0,10	0,41	Не значимо	Не значимо
НРС	9,20	12,30	<0,0001	<0,0001	$y = 0,28x + 0,94$	$y = 0,36x + 0,79$

В группе наблюдения суммарное влияние факторов на 53,00% отмечено для следующих параметров: уровень гликированного гемоглобина, С-пептид, суточная альбуминурия, длительность диабета, ХБП, ГБ, ИБС, ХАН, нефропатия, нейропатия, показатели ЭхоКГ (фракция выброса, толщина стенки правого желудочка, задней стенки левого желудочка, диаметра аорты, толщина межжелудочковой перегородки), НРС, уровень общего холестерина (Таблица 41).

Таблица 41 – Итоговое влияние факторов на хроническую сердечную недостаточность для группы наблюдения

Факторы, влияющие на ХСН	Значение R^2 в процентах	Уровень значимости (p)	Уравнение линейной регрессии
НВА1С,% (x_1), С-пептид (x_2), суточная альбуминурия (x_3), длительность диабета (x_4), ГБ (x_5), ИБС (x_6), ХАН (x_7), нефропатия (x_8), нейропатия (x_9), фракция выброса (x_{10}), толщина стенки правого желудочка (x_{11}), толщина задней стенки левого желудочка (x_{12}), диаметр аорты (x_{13}), толщина межжелудочковой перегородки (x_{14}), уровень общего холестерина (x_{15}), НРС (x_{16})	53,00%	<0,0001	$y = 0,31 - 0,04 x_1 + 0,17 x_2 + x_3 + 0,03x_4 + 0,13 x_5 + 0,29 x_6 + 0,32 x_7 - 0,01 x_8 - 0,02 x_9 - x_{10} - 0,01x_{11} - 0,06 x_{12} + 0,05x_{13} + 0,10x_{14} + 0,24x_{15} - 0,04x_{16}$

В группе сравнения суммарное влияние факторов на 53,00% отмечено для следующих параметров: экскурсия гликемии, длительность диабета, ХБП, ГБ, ИБС, ХАН, нефропатия, нейропатия, ретинопатия, показатели ЭхоКГ (фракция выброса, толщина стенки правого желудочка, задней стенки левого желудочка, диаметр аорты, толщина межжелудочковой перегородки), НРС (Таблица 42).

Таблица 42 – Итоговое влияние факторов на хроническую сердечную недостаточность для группы сравнения

Факторы, влияющие на ХСН	Значение R^2 в процентах	Уровень значимости (p)	равнение линейной регрессии
Экскурсия гликемии (x_1), длительность диабета (x_2), ГБ (x_3), ИБС (x_4), ХАН (x_5), нейропатия (x_6), нефропатия (x_7), ретинопатия (x_8), фракция выброса (x_9), толщина стенки правого желудочка (x_{10}), толщина задней стенки левого желудочка (x_{11}), диаметр аорты (x_{12}), толщина межжелудочковой перегородки (x_{13}), НРС (x_{14})	53,00%	<0,0001	$y = -1,35 + 0,06x_1 + x_2 + 0,12x_3 + 0,23x_4 + 0,43x_5 + 0,01x_6 + 0,05x_7 + 0,06x_8 - 0,05x_9 + x_{10} + 0,22x_{11} - 0,39x_{12} + 0,05x_{13} + 0,34x_{14}$

3.1.5.5 Сравнительный анализ прогностических рисков по развитию хронической сердечной недостаточности при динамическом наблюдении

При динамическом наблюдении прогрессирования ХСН на начальном этапе отмечено, что заболевание отсутствовало у 45,60% пациентов группы сравнения и

у 38,50% группы наблюдения ($p = 0,28$), что свидетельствует о более выраженном проявлении ХСН в группе наблюдения. ХСН 1 встречалась у 25,50% пациентов в группе сравнения и у 23,90% в группе наблюдения, без достоверной разницы. ХСН 2А была более выражена в группе наблюдения – 31,60% по сравнению с 28,90% в группе сравнения ($p = 0,66$). ХСН 2Б встречалась только в группе наблюдения в 6,00% случаев. ХСН 3 не была отмечена в обеих группах. Через 1 год группы различались достоверно между собой, сохраняя те же тенденции в прогрессировании ХСН: отсутствие ХСН – 35,00% в группе наблюдения и 40,00% в группе сравнения ($p = 0,44$), что свидетельствует о более медленном прогрессировании ХСН в группе сравнения. ХСН 2Б достоверно чаще встречалась в группе наблюдения – 6,00% по сравнению с 1,10% в группе сравнения ($p = 0,05$). По прогрессированию ХСН 1, 2А группы достоверно не отличались, но отмечалось более выраженное проявление в группе наблюдения. Через 3 года отмечены те же тенденции: ХСН отсутствовала в группе наблюдения в 19,70% случаев, в группе сравнения – в 30,80% ($p = 0,05$); ХСН 1, 2А и 2Б была недостоверно выше в группе наблюдения по сравнению с группой сравнения (Рисунок 25).

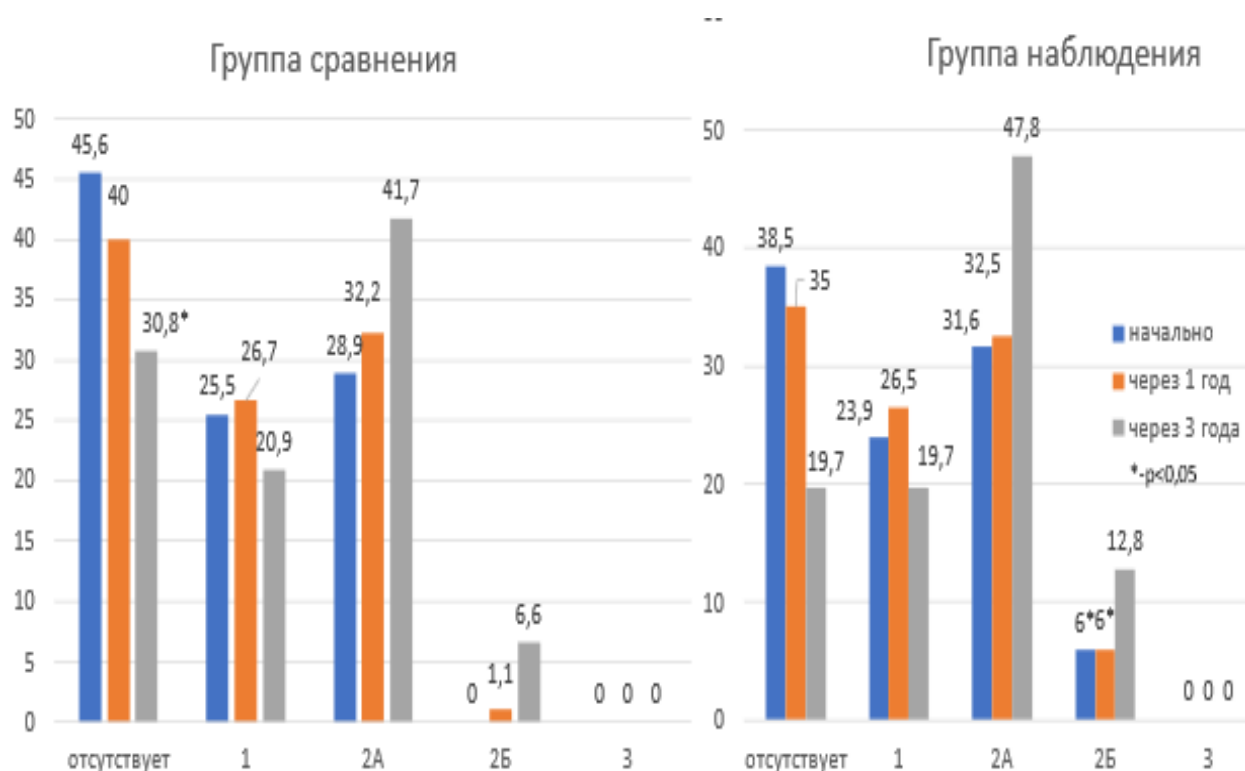


Рисунок 25 – Частота встречаемости хронической сердечной недостаточности по стадиям при динамическом наблюдении

Прогноз через 1 год наблюдения на основании построенных цепей Маркова:

1. У 86,70% пациентов группы сравнения и у 79,00% группы наблюдения возможно не появится ХСН ($p = 0,13$).

2. Вероятность находиться на 1-й стадии ХСН 9,00% пациентов группы сравнения и 12,00% группы наблюдения ($p = 0,46$); 4,00% и 8,00% ($p = 0,21$) соответственно – на 2А стадии ХСН; 0,30% и 1,00% – на 2Б стадии ($p = 0,52$); 3-я стадия ХСН не отмечена в обеих группах.

3. У 78,00% пациентов группы сравнения и 69,00% ($p = 0,13$) группы наблюдения, которые уже имели 1-ю стадию ХСН, вероятность прогрессирования низкая; 22,00% и 31,00% ($p = 0,13$) возможно будут иметь 2А стадию.

4. У 92,00% пациентов группы сравнения и 96,00% ($p = 0,20$) группы наблюдения, которые уже имели 2А стадию ХСН, возможно не будет прогрессирования ХСН; 8,00% и 4,00% ($p = 0,20$) вероятно перейдут на 2Б стадию.

5. Все 100% людей обеих групп, которые имели 2Б стадию ХСН, согласно проведенному прогнозу, сохранят данную стадию (Рисунок 26).

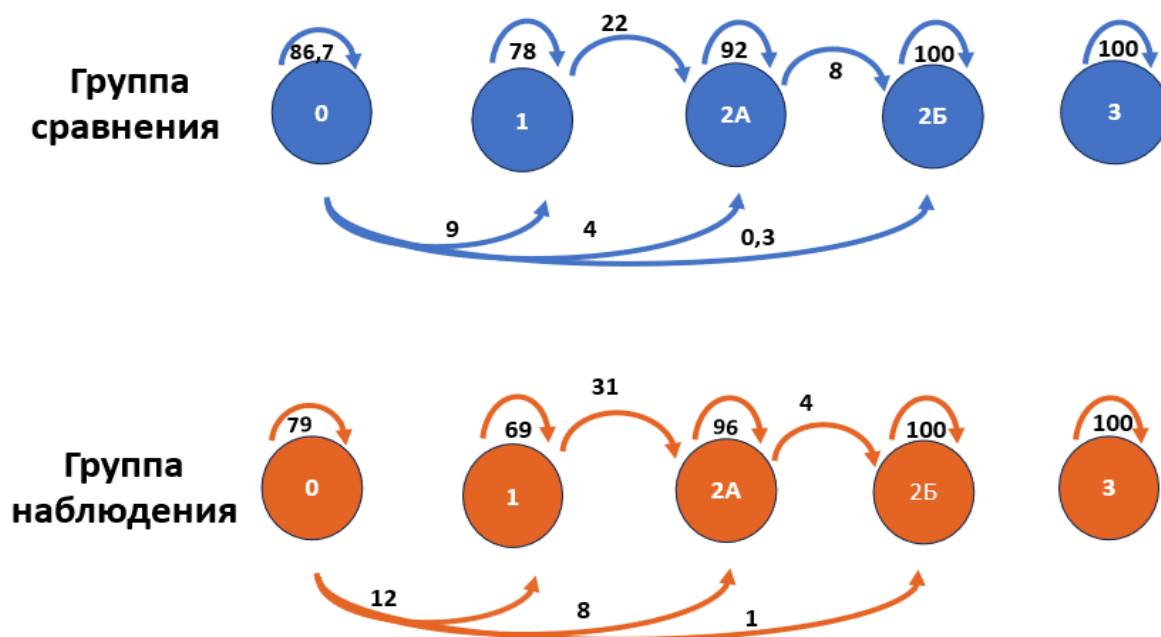


Рисунок 26 – Матрица переходных вероятностей стадий хронической сердечной недостаточности через 1 год в сравниваемых группах

Прогноз через 5 лет на основании построенных цепей Маркова:

1. У 49,80% пациентов группы сравнения и 32,80% группы наблюдения за 5 лет возможно не появится ХСН ($p = 0,009$).

2. Вероятность прогрессирования до 1-й стадии ХСН 21,00% группы сравнения и 18,70% ($p = 0,66$) наблюдения; 25,30% и 44,90% ($p = 0,002$) соответственно – до 2А стадии ХСН; 1,60% и 1,50% ($p = 0,95$) – до 2Б стадии ХСН; 2,30% и 2,10% ($p = 0,92$) – до 3-й стадии ХСН.

3. У 28,90% пациентов группы сравнения и 15,60% ($p = 0,02$) группы наблюдения, которые уже имели 1-ю стадию ХСН, вероятность прогрессирования низкая; 59,20% и 75,70% ($p = 0,00001$) возможно перейдут на 2А стадию; 4,30% и 2,90% ($p = 0,57$) на ХСН 2Б стадии; 7,60% и 5,80 ($p = 0,59$) на 3-ю стадию ХСН.

4. У 65,90% группы сравнения и 81,50% ($p = 0,008$) группы наблюдения, которые уже имели 2А стадию ХСН, вероятность прогрессирования низкая; 5,70% и 3,40% ($p = 0,41$) возможно будут иметь 2Б стадию; 28,40% и 15,00% ($p = 0,01$) будут иметь проявления ХСН 3-й стадии.

5. У 68,80% группы сравнения и 76,00% ($p = 0,23$) группы наблюдения, которые уже имели 2Б стадию ХСН, возможно не будет прогрессирования ХСН; 31,20% и 24,00% ($p = 0,23$) могут развиваться до 3-й стадии ХСН.

6. Все 100% людей обеих групп, которые имели 3-ю стадию ХСН, согласно проведенному прогнозу, сохраняют данную стадию (Рисунок 27).

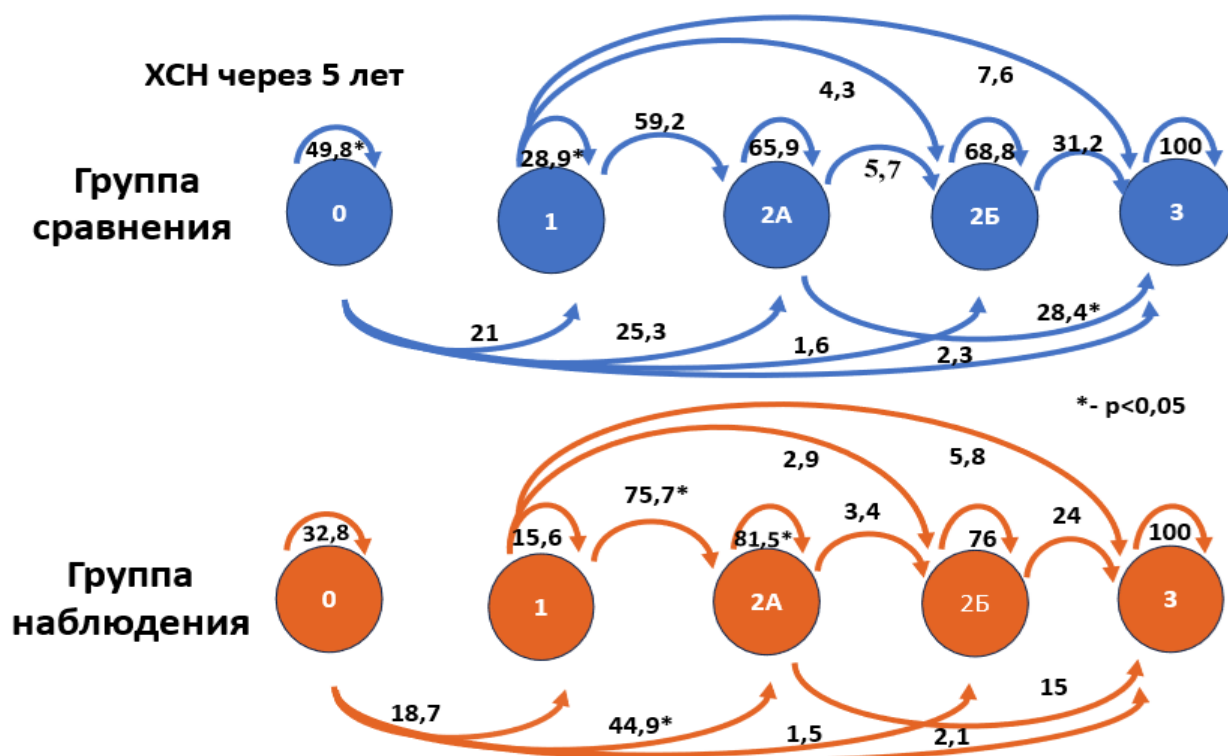


Рисунок 27 – Матрица переходных вероятностей стадий хронической сердечной недостаточности через 5 лет

3.1.5.6 Сравнительный анализ прогностических рисков по прогрессированию облитерирующего атеросклероза артерий нижних конечностей

При оценке ХАН нижних конечностей использовалась классификация Фонтена – Покровского. Группы достоверно различались по I стадии (с легкими нарушениями): в группе наблюдения I стадия встречалась достоверно чаще – 19,20% по сравнению с 10,70% в группе сравнения ($p = 0,01$). Доля выраженной IIБ стадии была более представлена в группе сравнения – 10,70%, в группе наблюдения – 6,10% ($p = 0,09$). По остальным стадиям группы значимо не различались (Рисунок 28). В группе сравнения было выполнено 3 стентирования артерий нижних конечностей, а в группе наблюдения – ни одного.

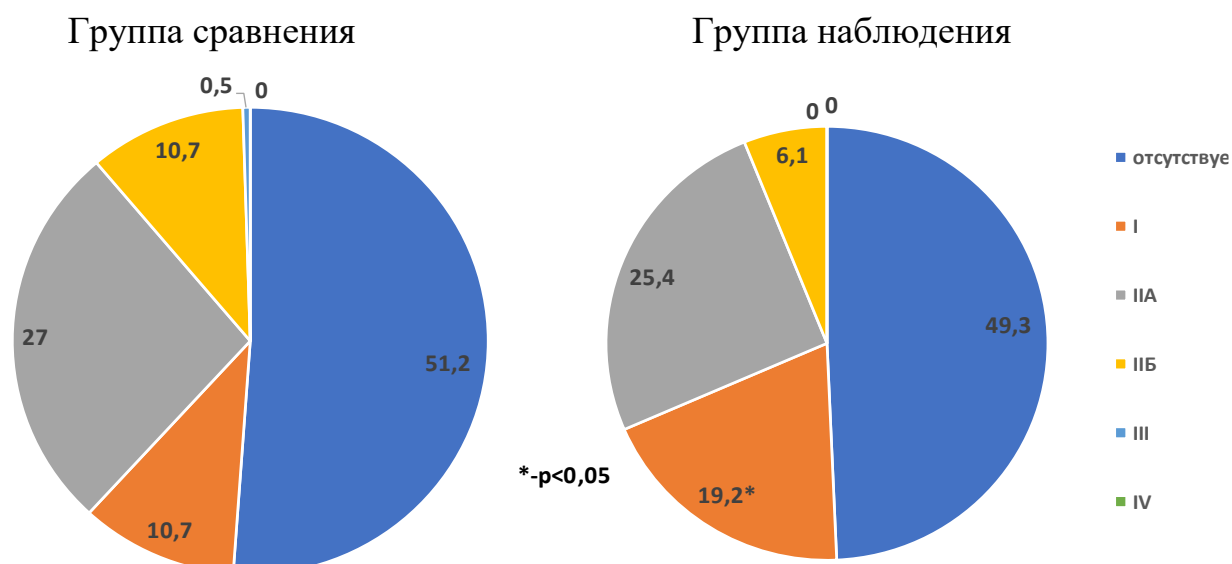


Рисунок 28 – Структура хронической артериальной недостаточности по обследованным группам

При оценке в группах СДС достоверно значимых различий получено не было. Однако следует отметить, что ишемические формы были более выражены в группе сравнения, а нейропатические – в группе наблюдения (Рисунок 29).



Рисунок 29– Структура синдрома диабетической стопы по обследованным группам

При оценке параметров гликемии, влияющих на прогрессирование ХАН, отмечены уровень excursии гликемии в группе сравнения – 1,60%, в группе наблюдения – 3,20%, постпрандиальной гликемии – 2,50% и 4,00% соответственно. Уровень С-пептида имел значение в группе наблюдения на 3,80%. Длительность

диабета более значимо влияет в группе наблюдения – на 9,10%, по сравнению с группой сравнения – 7,70%. Альбуминурия имеет значение в группе сравнения на 2,00%, ХБП также более выражено влияет в той же группе – на 1,20 %, в группе наблюдения – 0,70%. Влияние ГБ – на 6,10%, ХСН – на 7,00%, нейропатии – на 12,30%, нефропатии – на 5,90%, ретинопатии – на 2,20% в группе сравнения. В группе наблюдения ИБС влияет на 2,60%, ХСН – на 3,90%, нейропатия – на 8,00%, нефропатия – на 3,40%, ретинопатия – на 4,00%. Из параметров ЭхоКГ имели значение для оценки прогрессирования: в группе сравнения фракция выброса – 4,80%, толщина задней стенки левого желудочка – 4,80%, диаметр аорты – 3,00%, толщина межжелудочковой перегородки – 3,30%, в группе наблюдения параметры ЭхоКГ для оценки прогрессирования ХАН значения не имели. Влияние холестерина и ЛПОНП отмечено значимым только в группе наблюдения – на 2,10 и 3,10% соответственно. При оценке параметров УЗИ артерий нижних конечностей в группе сравнения имеют значение окклюзии бедренных артерий достоверно на 80,20%, подколенных артерий на 59,60%, передних большеберцовых артерий на 56,80%, задних большеберцовых артерий на 56,30%. В группе наблюдения: окклюзии бедренных артерий достоверно на 80,90%, подколенных артерий на 82,80%, передних большеберцовых артерий на 65,80%, задних большеберцовых артерий на 53,80% (Таблица 43).

Таблица 43 – Характеристика клинико-лабораторных показателей, значимых для оценки прогрессирования ХАН

Название параметра	Значение R^2 для группы сравнения, %	Значение R^2 для группы наблюдения, %	Уровень значимости (p) для группы сравнения	Уровень значимости (p) для группы наблюдения	Уравнение линейной регрессии для группы сравнения	Уравнение линейной регрессии для группы наблюдения
НВА1С	0,20	0,40	0,53	0,36	Не значимо	Не значимо

Экскурсия гликемии	1,60	3,20	0,05	0,009	$y = 0,06x + 0,18$	$y = 0,11x + 0,70$
Постпрандиаль- ная гликемия	2,50	4,00	0,003	0,02	$y = 0,10x + 0,16$	$y = 0,10x + 0,01$
С-пептид	0,20	3,80	0,51	0,004	Не значимо	$y = -0,42x + 1,314$
Суточный белок мочи	2,00	0,90	0,04	0,16	$y = x + 0,95$	Не значимо
Длительность СД	7,70	9,10	0,00004	<0,0001	$y = 0,04x + 0,68$	$y = 0,04x + 0,55$
АнтиТПО	0,09	0,30	0,86	0,40	Не значимо	Не значимо
ГБ	6,10	0,25	0,0002	0,47	$y = -0,31x + 1,61$	Не значимо
ИБС	1,20	2,60	0,12	0,02	Не значимо	$y = 0,16x + 0,75$
ХСН	7,00	3,90	0,00009	0,004	$y = 0,32x + 0,72$	$y = 0,20x + 0,68$
Нейропатия	12,30	8,00	<0,0001	0,00003	$y = 0,45x + 0,27$	$y = 0,36x + 0,25$
Нефропатия	5,90	3,40	0,0003	0,007	$y = 0,43x + 0,85$	$y = 0,30x + 0,81$
Ретинопатия	2,20	4,00	0,03	0,003	$y = 0,23x + 0,90$	$y = 0,28x + 0,79$
Фракция выброса	4,80	0,50	0,001	0,29	$y = -0,06x + 4,797$	Не значимо
Толщина стенки правого желудочка	0,70	1,20	0,23	0,12	Не значимо	Не значимо

Толщина задней стенки левого желудочка	4,80	0,20	0,001	0,50	$y = 1,86x - 1,09$	Не значимо
Диаметр аорты	3,00	0,90	0,01	0,16	$y = 0,68x - 1,17$	Не значимо
Толщина межжелудочк овой перегородки	3,30	0,20	0,008	0,50	$y = 1,24x - 0,44$	Не значимо
Холестерин	0,20	2,10	0,51	0,03	Не значимо	$y = -0,10x + 1,45$
ЛПОНП	0,20	3,10	0,52	0,009	Не значимо	$y = -0,20x + 1,12$
Триглицерид ы	0,09	1,40	0,70	0,08	Не значимо	Не значимо
НРС	0,80	0,004	0,18	0,92	Не значимо	Не значимо
УЗИ бедренных артерий, % окклюзии	80,20	80,90	<0,0001	<0,0001	$y = 0,05x + 0,25$	$y = 0,06x + 0,19$
УЗИ подколенных артерий, % окклюзии	59,60	82,80	<0,0001	<0,0001	$y = 0,06x + 0,50$	$y = 0,56x + 0,15$
УЗИ передних большеберцо вых артерий, % окклюзии	56,80	65,80	<0,0001	<0,0001	$y = 0,05x + 0,53$	$y = 0,06x + 0,42$
УЗИ задних большеберцо вых артерий, % окклюзии	56,30	53,80	<0,0001	<0,0001	$y = 0,05x + 0,56$	$y = 0,05x + 0,50$

В группе наблюдения суммарное влияние факторов на 87,50% отмечено для следующих параметров: уровни экскурсии гликемии, постпрандиальная гликемия, С-пептид, длительность диабета, ХСН, нефропатия, нейропатия, ретинопатия, уровень холестерина, ЛПОНП, процент окклюзии бедренных, подколенных, передних большеберцовых, задних большеберцовых артерий (Таблица 44).

Таблица 44 – Итоговое влияние факторов на хроническую артериальную недостаточность для группы наблюдения

Факторы, влияющие на ХАН	Значение R^2 в процентах	Уровень значимости (p)	Уравнение линейной регрессии
Экскурсия гликемии (x_1), постпрандиальная гликемия (x_2), С-пептид (x_3), длительность диабета (x_4), ХСН (x_5), нейропатия (x_6), ретинопатия (x_7), нефропатия (x_8), холестерин (x_9), ЛПОНП (x_{10}), % окклюзии задних большеберцовых артерий (x_{11}), % окклюзии передних большеберцовых артерий (x_{12}), % окклюзии бедренных артерий (x_{13}), % окклюзии подколенных артерий (x_{14})	87,50%	<0,0001	$y = 0,04x_1 + 0,03x_2 - 0,04x_3 - x_4 + 0,03x_5 + x_6 + 0,01x_7 + 0,05x_8 + 0,10x_9 - x_{10} - 0,03x_{11} - x_{12} + 0,02x_{13} + 0,02x_{14}$

В группе сравнения суммарное влияние факторов на 84,20% отмечено для следующих параметров: уровни экскурсии гликемии, постпрандиальная гликемия, суточная альбуминурия, длительность диабета, ХСН, ГБ, нефропатия, нейропатия, ретинопатия, процент окклюзии бедренных, подколенных, передних

большеберцовых, задних большеберцовых артерий, показатели ЭхоКГ (фракция выброса, толщина задней стенки левого желудочка, диаметр аорты, толщина межжелудочковой перегородки (Таблица 45).

Таблица 45 – Итоговое влияние факторов на хроническую артериальную недостаточность для группы сравнения

Факторы, влияющие на ХАН	Значение R^2 в процентах	Уровень значимости (p)	Уравнение линейной регрессии
Экскурсия гликемии (x_1), постпрандиальная гликемия (x_2), суточная альбуминурия (x_3) длительность диабета (x_4), ГБ (x_5), ХСН (x_6), нейропатия (x_7), нефропатия (x_8), ретинопатия (x_9), фракция выброса (x_{10}), толщина задней стенки левого желудочка (x_{11}), диаметр аорты (x_{12}), толщина межжелудочковой перегородки (x_{13}), % окклюзии задних большеберцовых артерий (x_{14}), % окклюзии передних большеберцовых артерий (x_{15}), % окклюзии бедренных артерий (x_{16}), % окклюзии подколенных артерий (x_{17})	84,20%	<0,0001	$y = 0,32 - 0,03x_1 + 0,01x_2 + 0,0002x_3 + x_4 - 0,03x_5 + 0,01x_6 + 0,07x_7 - 0,07x_8 + 0,01x_9 - x_{10} - 0,40x_{11} - 0,11x_{12} + 0,52x_{13} + x_{14} - x_{15} + 0,02x_{16} + 0,03x_{17}$

3.1.5.7 Сравнительный анализ прогностических рисков по развитию хронической артериальной недостаточности нижних конечностей при динамическом наблюдении

При динамическом наблюдении прогрессирования ХАН на начальном этапе отмечено, что заболевание отсутствовало у 45,60% пациентов группы сравнения и у 45,30% группы наблюдения ($p = 0,96$); ХАН I встречалась в 11,10% случаев в группе сравнения и 24,80% в группе наблюдения ($p = 0,008$); ХАН IIА более выражена в группе сравнения – 32,20% по сравнению с 28,20% в группе наблюдения ($p = 0,51$); ХАН IIБ чаще встречалась в группе сравнения – 10,00% по сравнению с 1,70% в группе наблюдения ($p = 0,007$); ХАН III встречалась только в группе сравнения – 1,10% случаев. Через 1 год группы различались между собой, сохраняя те же тенденции в прогрессировании ХАН: отсутствие ХАН – у 34,40% пациентов в группе сравнения и у 41,00% в группе наблюдения ($p = 0,31$), что свидетельствует о более медленном прогрессировании ХАН в группе наблюдения; ХАН IIБ была достоверно выше в группе сравнения – 12,20% по сравнению с 2,60% в группе наблюдения ($p = 0,005$). По прогрессированию ХАН I, IIА группы достоверно не отличались, но отмечалось более выраженное проявление в группе сравнения; ХАН III встречалась только в группе сравнения. Через 3 года отмечены те же тенденции: ХАН отсутствовала в группе наблюдения в 31,50% случаев, в группе сравнения – в 20,00% ($p = 0,05$); ХАН I, IIА была недостоверно выше в группе сравнения по сравнению с группой наблюдения; IIБ – достоверно выше в группе сравнения (31,10%) ($p = 0,05$); явления ХСН III отмечены только в группе сравнения (Рисунок 30). Таким образом, ХАН наиболее выражена в группе сравнения.

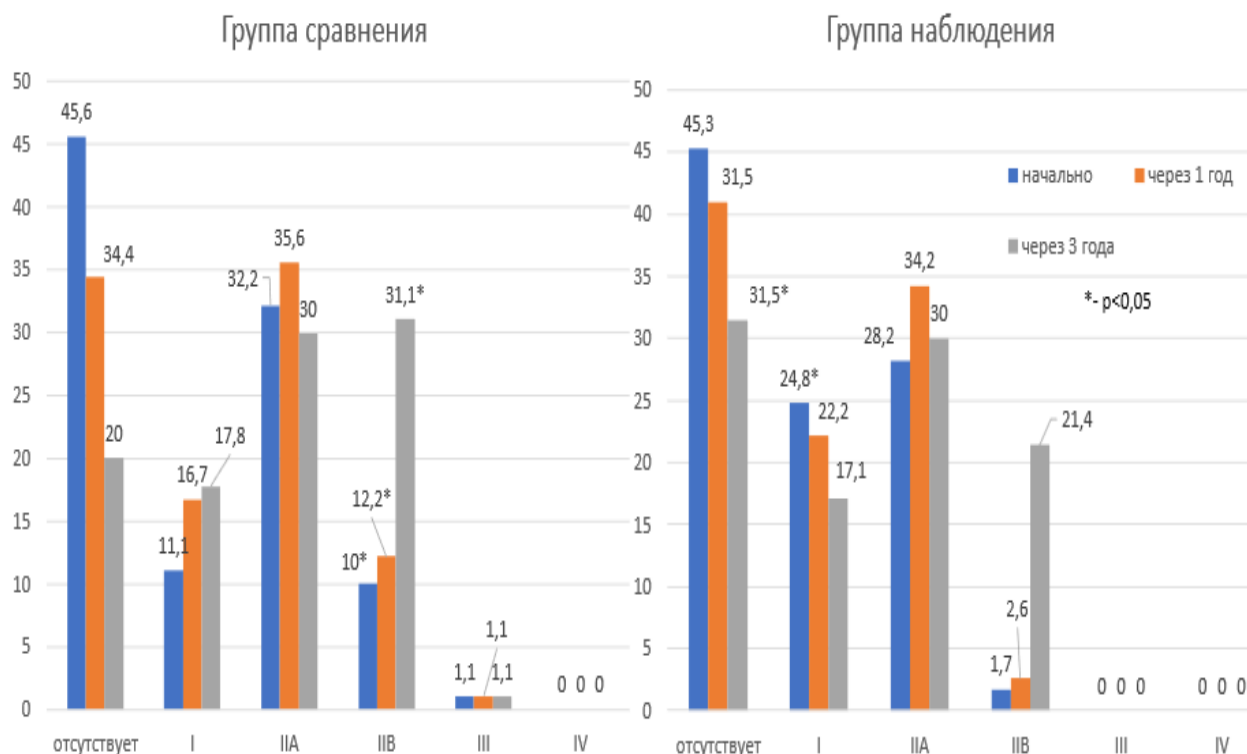


Рисунок 30 – Динамическое наблюдение прогрессирования хронической артериальной недостаточности в исследованных группах

Прогноз через 1 год наблюдения на основании построенных цепей Маркова:

1. У 74,00% пациентов группы сравнения и 84,20% группы наблюдения возможно не появится ХАН ($p = 0,06$).

2. Прогрессирование до I стадии ХАН возможно у 16,10% пациентов группы сравнения и 7,6% наблюдения ($p = 0,05$); 0,80% и 0,70% ($p = 0,93$) соответственно – до IIA стадии ХАН; 1,80% и 0,90% – до IIB стадии ($p = 0,56$); 0,1% в группе сравнения – до III стадии; IV стадии не отмечено в обеих группах.

3. У 52,30% пациентов группы сравнения и 60,30% ($p = 0,23$) группы наблюдения, которые уже имели I стадию ХАН, вероятность прогрессирования низкая; 31,00% и 37,10% ($p = 0,33$) возможно будут иметь IIA стадию; IIB стадию - 16,00% пациентов группы сравнения и 2,00% группы наблюдения ($p = 0,0002$); на III стадии могут находиться 0,70% пациентов группы сравнения.

4. У 56,8% пациентов группы сравнения и 81,30% ($p = 0,0001$) группы наблюдения, которые уже имели стадию IIA стадию ХАН, возможно не будет

прогрессирования ХАН; 42,10% и 18,70% ($p = 0,0001$) могут иметь IIВ стадию; 1,10% пациентов группы сравнения III стадию.

5. У 88,10% пациентов группы сравнения и 93,10% ($p = 0,20$) группы наблюдения, которые уже имели IIВ стадию ХАН, возможен низкий риск прогрессирования; в 11,90% и 6,90% ($p = 0,26$) отмечена вероятность развития III стадии.

6. Все 100% людей обеих групп, которые имели III и IV стадию ХАН, согласно проведенной оценке, сохраняют свои стадии (Рисунок 31).

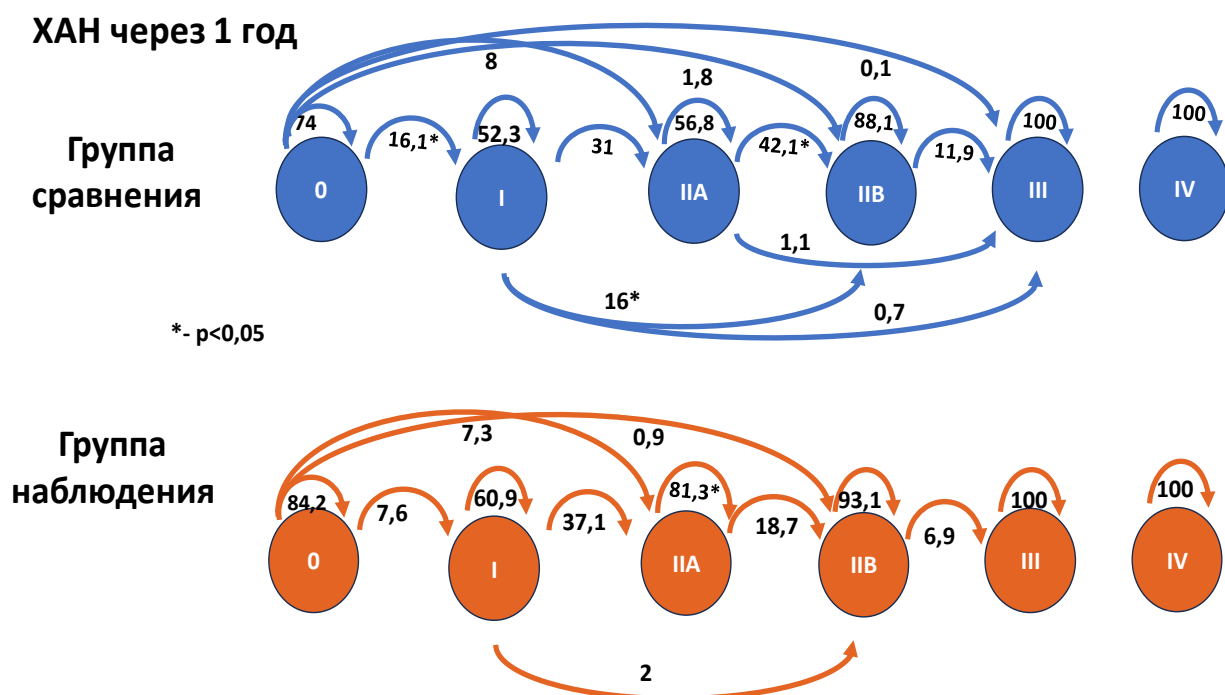


Рисунок 31 – Матрица переходных вероятностей стадий хронической артериальной недостаточности через 1 год

Прогноз через 5 лет на основании построенных цепей Маркова:

1. У 22,20% пациентов группы сравнения и 44,40% группы наблюдения может не появиться ХАН; ($p = 0,0004$).

2. Развитие возможно до I стадии ХАН 13,90% группы сравнения и 10,40% наблюдения ($p = 0,42$); 21,80% и 30,60% ($p = 0,13$) соответственно – до IIА стадии; 40,90% и 14,50% – до IIВ стадии ($p = 0,00001$); до III стадии – 1,10% пациентов в группе сравнения и 0,10% в группе наблюдения ($p = 0,32$); IV стадия возможно будет только в группе сравнения в 0,10% случаев.

3. У 5,80% пациентов группы сравнения и 8,30% ($p = 0,46$) группы наблюдения, которые уже имели I стадию ХАН, возможно не будет прогрессирования; 15,80% и 49,40% ($p = 0,00001$) могут перейти на IIА стадию; на IIВ стадию 69,10% пациентов группы сравнения и 38,10% группы наблюдения ($p = 0,00001$); на III стадию 9,10% пациентов группы сравнения и 4,20% группы наблюдения ($p = 0,14$); на IV стадию – 0,20% пациентов группы сравнения.

4. У 6,10% пациентов группы сравнения и 35,50% ($p = 0,00001$) группы наблюдения, которые уже имели IIА стадию ХАН, вероятен низкий риск прогрессирования; 64,90% и 54,60% ($p = 0,11$) могут перейти на IIВ стадию; 27,70% группы сравнения и 9,90% группы наблюдения на III стадию ($p = 0,0006$); на IV стадии 1,30% пациентов группы сравнения.

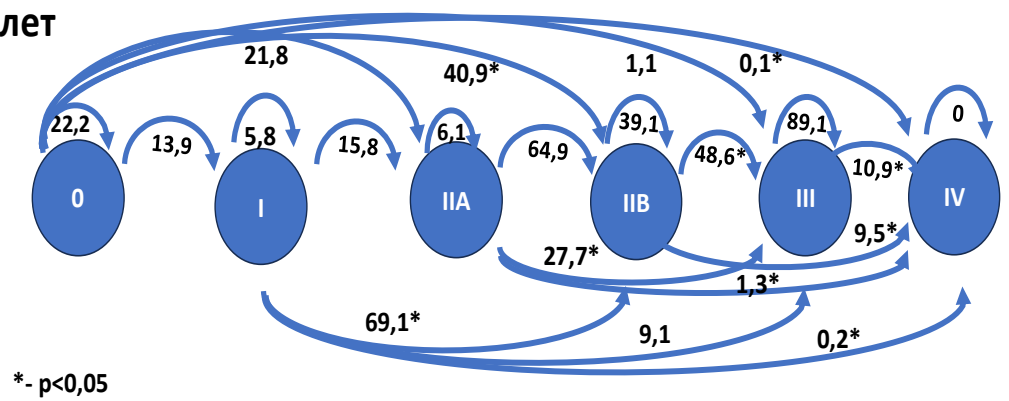
5. У 39,10% пациентов группы сравнения и 69,90% ($p = 0,00001$) группы наблюдения, которые уже имели IIВ стадию ХАН, возможно не будет прогрессирования ХАН; у 48,60% и 28,20% ($p = 0,002$) вероятно развитие до III стадии; до IV стадии 9,50% пациентов группы сравнения и 1,90% группы наблюдения ($p = 0,01$).

6. У 89,1% пациентов группы сравнения и 97,10% ($p = 0,02$) группы наблюдения, которые уже имели III стадию ХАН, вероятен низкий риск прогрессирования; 10,90% и 2,90% ($p = 0,02$) могут перейти на IV стадию.

7. Все 100% людей обеих групп, которые имели IV стадию ХАН, вероятно сохраняют ту же стадию (Рисунок 32).

ХАН через 5 лет

Группа
сравнения



Группа
наблюдения

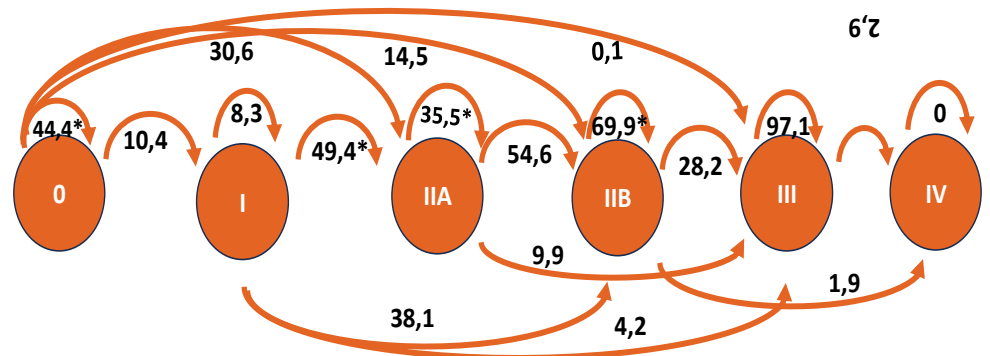


Рисунок 32 – Матрица переходных вероятностей стадий хронической артериальной недостаточности через 5 лет

Клинический пример № 2

Пациент Б., 55 лет, работает- служащий, 2019г.

Поступил в эндокринологическое отделение с диагнозом:

Основное заболевание: Сахарный диабет 2-го типа. Целевой уровень HbA1c- 7,0%.

Осложнения основного заболевания: Диабетическая нейропатия: центральная, вегетативная, дистальная симметричная умеренно-выраженная сенсо-моторная полинейропатия, болевая форма. Диабетические микроангиопатии: диабетическая нефропатия, ХБП-2, (СКФ-61мл/мин/1,73 кв. м по СКD-EPI), Диабетическая непролиферативная ретинопатия OU, макулопатия OS. НАЖБП. Диабетические макроангиопатии: ИБС: Стенозирующий атеросклероз коронарных артерий. БАП и стентирование ПКА (01.06.2011). Прямое стентирование ПНА (16.06.2011). НК II (NYHA). Облитерирующий атеросклероз сосудов нижних конечностей, брахецефальных артерий, ХАН 2А.

Сопутствующие заболевания: Гипертоническая болезнь III ст, риск 4. Хронический пиелонефрит, вне обострения. Хронический простатит, вне обострения. Киста левой почки.

Жалобы при поступлении: на сухость во рту, боли в ногах (ВАШ 6 баллов), повышение сахара крови до 10 ммоль/л натощак и до 11ммоль/л после еды, периодически повышение АД до 180/100 мм рт. ст, тяжесть в области сердца.

Развитие заболевания. Сахарный диабет 2 типа установлен 10 лет назад, при прохождении очередной медкомиссии гликемия - 12,0 ммоль/л утром натощак, в связи с чем был назначен Глюкофаж, через 1 год к терапии добавлен Диабетон МВ 120мг в сутки натощак за 10 минут до еды. В настоящее время терапия: Амарил М 2/500 мг х 2 р в день, Глюкофаж 850 мг в обед, гликемия натощак – 9-10 ммоль/л. Диетрежим соблюдает. Также длительно (около 10 лет) отмечает повышение АД максимально до 190/100 мм.рт.ст. Постоянно получает гипотензивную терапию: Престанс (10+10), бедоп 5 мг, индапамид 1,5 мг. В июле 2011 г проведена балонная ангиопластика и стентирование ПНА, ПКА. С 1988 г — хронический пиелонефрит. Наследственность не отягощена. Аллергоанамнез не отягощен. В 1979 г — перенес

вирусный гепатит А (болезнь Боткина). Бросил курить с 23.02.14, стаж курения — 25 лет. Настоящая госпитализация плановая для обследования, коррекции сахароснижающей терапии при необходимости.

Объективно. При осмотре состояние удовлетворительное, сознание ясное, кожные покровы влажные, чистые. Рост 177 см, вес 88,00 кг, ИМТ -28,40 кг/м². Лимфатические узлы не пальпируются. При осмотре костей черепа, грудной клетки, позвоночника, конечностей болезненность и видимые деформации не отмечаются. Суставы правильной конфигурации, безболезненны. Грудная клетка симметричная, дыхание ритмичное, ЧДД 16 в минуту. Перкуторный звук легочный над всей поверхностью легких. Дыхание везикулярное. Тоны сердца ритмичные, акцент 2 тона над аортой. АД 150/85 мм рт. ст. Пульс-75 в минуту. Язык влажный, обложен белым налетом у корня. Живот мягкий, безболезненный. Отделы кишечника пальпируются без особенностей, печень выступает на 0,5 см из-под правого края реберной дуги. Физиологические отправления в норме.

Эндокринологический статус. Внешний вид соответствует паспортному возрасту. Тип телосложения нормостенический. Кожные покровы влажные, обычной окраски. Щитовидная железа не увеличена. Глазные симптомы отрицательны. Периферическая чувствительность болевая, температурная, вибрационная и тактильная снижена на симметричных участках конечностей по типу «носок». НДС-9 баллов.

Лабораторные данные

ОАК: лейкоциты — $6,90 \times 10^9$ /л, эритроциты — $4,90 \times 10^{12}$ /л, Нв 142,00 г/л, тромбоциты- 290,00, СОЭ — 2 мм/ч. Лейкоцитарная формула: нейтрофилы 65,30%, лимфоциты 25,20%, базофилы 0,30%, эозинофилы 2,00%, моноциты 7,20%.

ОАМ: цвет желтый, плотность 1018, рН 5,0, лейкоциты 4-5 в поле зрения, слизь «+», белок отсутствует, глюкоза «+», кетоны отрицательны.

Суточная экскреция альбумина-10 мг/сут.

Биохимия: холестерин — 4,10 ммоль/л, ЛПВП — 0,80 ммоль/л, ЛПНП — 2,40 ммоль/л, ТГ — 1,90 ммоль/л., креатинин-103,00 мкмоль/л, калий 4,20 ммоль/л. АЛТ-29 ед/л, АСТ-19 ед/л, билирубин -22,00 мкмоль/л.

С-пептид- 1,26 нг/мл, (1,00–4,80), НОМА2-1,70, Т3 свободный-3,50 пмоль/л (3,10-6,80), Т4 свободный-11,60 пмоль/л (9,00-19,05), Тиреотропный гормон-2,20 мкМЕ/мл (0,35-4,30). Антитела к тиреопероксидазе- 0,00 МЕ/мл (0,00-9,00).

Гликированный гемоглобин – НвА1с – 7,80%.

Гликемический профиль при поступлении: 8.00 —9,80; 11.00 —16,70; 13.00 —6,90; 16.00 —10,90; 18.00 —8,40; 21.00 —7,90 ммоль/л.

Инструментальные исследования

*ЭКГ: Синусовый ритм. ЧСС 75 в минуту. Вертикальное положение ЭОС. Неполная блокада ПНПГ. Диффузные изменения миокарда.

*УЗИ щитовидной железы: Щитовидная железа расположена типично. Конфигурация железы: симметричная. Контур: чёткий. Размеры: правая доля 28,50-27,10-52,60 мм, левая доля 29,10-28,20-55,20 мм, перешеек 5.4 мм. Общая эхогенность паренхимы железы: норма. Структура однородная. Объёмные образования не определяются. Регионарные зоны лимфооттока без особенностей.

*ЭНМГ: Заключение: во всех исследованных нервах отмечается снижение амплитуды, имеются электронейрофизиологические признаки аксональной сенсомоторной полиневропатии нижних конечностей.

*УЗИ органов брюшной полости и почек: Заключение: Эхо-признаки гепатомегалии, диффузных изменений паренхимы печени по типу жировой дистрофии, диффузных изменений паренхимы поджелудочной железы, полипов желчного пузыря, кисты левой почки.

*УЗДС БЦСА и артерий нижних конечностей: при исследовании брахиоцефального ствола (БЦС), общих сонных артерий (ОСА), наружных сонных артерий (НСА), внутренних сонных артерий (НСА) с обеих сторон начальные признаки атеросклероза до 20%. При исследовании общей бедренной артерии (ОБА), поверхностной бедренной артерии (ПБА), глубокой бедренной артерии (ГБА), подколенной артерии (ПА), задней большеберцовой артерии (ЗББА) и передней большеберцовой артерии (ПББА) с обеих сторон выявлено: Правая сторона: 1) ОБА, стеноз 30 %, кровоток магистрального типа. 2) ПБА, ПА проходимы, кровоток магистрального типа. 3) ЗББА, ПББА проходимы, кровоток магистрального типа.

Левая сторона: 4) ОБА стеноз до 30%, кровоток магистрального типа. 5) ПБА, ПА проходимы, кровоток магистрального типа. 6) ЗББА, ПББА проходимы, кровоток магистрального типа. Заключение: Атеросклероз артерий обеих нижних конечностей без гемодинамически значимого стенозирующего поражения (стеноз обеих ОБА 30 %). Брахецефальных артерий без гемодинамически значимого стенозирующего поражения (стеноз 20 %) с обеих сторон.

*ЭХО-КГ: Аорта не расширена 3,60 см (N до 4,00 см), стенки уплотнены. Створки аортального клапана: уплотнены. Расхождение в норме 2,10 см (N более 1,50 см). Левое предсердие расширено 4,00 см (N до 4,00 см) V-75 мл., из апикальной позиции 4,20x5,40 см (N 4,00 x 5,00 см). Створки митрального клапана не деформированы, не уплотнены. Движение в противофазе. Задняя створка: подтянута, прогиб в полость левого предсердия в систолу. Левый желудочек не расширен: КСР 3,60см (N до 3,70см), КДО 101 мл, КДР 5,60 см (N до 5,70см), КСО 35 мл, стенки гипертрофированы: ТЗСд 1,25 см (N до 1,10), ТМЖПд1,30-1,44 см (N до 1,10-1,20). Показатели сократительной способности миокарда удовлетворительные. Фракция выброса 65 % (N более 55%). Зоны парадоксального движения миокарда не выявлены. Диаметр ствола легочной артерии 2,60 см. Правый желудочек из парастернальной позиции не расширен 2,60 см (N до 3,00 см). Из апикальной позиции 3,50 см (N до 3,60 см). Правое предсердие расширено 3,80 x5,30 см (N 3,80 x 4,60 см). Створки трикуспидального клапана не деформированы, не уплотнены. При Д-ЭхоКГ патологические турбулентные потоки не выявлены: МР 1ст, ТР 1ст. ЗАКЛЮЧЕНИЕ: уплотнение стенок аорты, створок аортального, митрального клапанов. Расширение левого предсердия, правого - в длину. Гипертрофия миокарда ЛЖ. Систолическая функция миокарда сохранена. Нарушение диастолической функции ЛЖ по 1 типу. Митральная, трикуспидальная 1 ст регургитации.

Хм — ЭКГ: Заключение: Ритм синусовый, ЧСС 47 - 103 в минуту. Пауз нет. Наджелудочковая эктопическая активность представлена 66 НЖЭС, в том числе 4 парные, 1 групповая, 1 эпизод СВТ (начинающийся после единичной ЖЭС) длительностью менее 30 секунд, ВВФСУ — 1968 мс. Желудочковая эктопическая

активность представлена 188 мономорфными ЖЭС, в том числе вставочными. Достоверные ишемические изменения не выявлены.

Таблица 46 – Суточное мониторирование АД

		День			Ночь			Сутки	
	средне е	мин	макс	средне е	мин	макс	средне е	Мин	Макс
САД	134	103	151	131	100	153	133	100	153
ДАД	76	57	99	70	62	84	74	57	99
СрАД	104	81	132	102	75	121	104	75	132
ЧСС	65	56	79	63	52	71	65	52	79

Функциональные резервы по МФИ низкие – 1,20 (МФИ > 1).

Уровень коморбидности по шкале CIRS – 14 баллов.

Консультации специалистов:

Заключение окулиста: VIS: OD =1,0 OS = 1,0. OU спокойные, роговицы прозрачные. Передняя камера средняя, влага чистая. Радужка субатрофичная, кайма сохранена. Хрусталики — факосклероз. Глазное дно: ДЗН бледно-розовый, границы четкие, э/д 0,1 — 0,2, симметричный, МЗ - OD без особенностей, единичные твердые эксудаты по периферии; OS - в макулярной зоне на 2 ч единичное кровоизлияние и концевая микроаневризма. Периферия с единичными эксудатами. Д-з: OU непролиферативная ретинопатия. Макулопатия OS.

Заключение невролога: Диабетическая сенсо-моторная полинейропатия с умеренными нарушениями по аксональному типу, болевая форма. Рекомендовано: прием тиоктовой кислоты 600 мг в/в кап, затем по 600 мг утро-2 мес, Мильгамма 2,0 в/м №10, 100 мг-3 р в день 2 мес. При сохранении выраженного болевого синдрома рассмотреть вопрос о назначении препаратов габапентина или прегабалина.

В процессе стационарного лечения потребовалась коррекция пероральной сахароснижающей терапии: препарат сульфонилмочевины глимепирид 4 мг утро , метформин 1000 мг-2р в день, дапаглифлозин 10 мг вечер для достижения компенсации сахарного диабета по показателям гликемического контроля и профилактики сердечно-сосудистых событий, прогрессирования диабетической нефропатии. В результате чего были достигнуты целевые уровни гликемии в течение дня (6,90 ммоль/л – 10,10ммоль/л – 6,20 ммоль/л – 9,50 ммоль/л – 6,80 ммоль/л – 8,40ммоль/л).

Результаты динамического наблюдения через 3 года

Жалобы при поступлении: на боли в ногах (ВАШ 5 баллов), слабость.

Развитие заболевания. На терапии глимепирид 4 мг утро, дапаглифлозин 10мг вечер, метформин 2000мг в сутки гликемия до 7 ммоль/л натощак, после еды до 10 ммоль/л. Диетрежим соблюдает. 2 раза в год проводит курсы приема тиоктовой кислоты и витаминов группы В. Отмечается стабилизация артериального давления до 130/90 мм рт ст в течение дня, не отмечает кардиальных приступов болей.

Объективно. При осмотре состояние удовлетворительное, сознание ясное, кожные покровы влажные, чистые. Рост 177 см, вес 86 кг, ИМТ -27,50 кг/м². Лимфатические узлы не пальпируются. При осмотре костей черепа, грудной клетки, позвоночника, конечностей болезненность и видимые деформации не отмечаются. Суставы правильной конфигурации, безболезненны. Грудная клетка симметричная, дыхание ритмичное, ЧДД 16 в минуту. Перкуторный звук легочный над всей поверхностью легких. Дыхание везикулярное. Тоны сердца ритмичные, акцент 2 тона над аортой. АД 130/80 мм рт. ст. Пульс-74 в минуту. Язык влажный, чистый. Живот мягкий, безболезненный. Отделы кишечника пальпируются без особенностей, печень выступает на 0,5 см из-под правого края реберной дуги. Физиологические отправления в норме.

Эндокринологический статус. Внешний вид соответствует паспортному возрасту. Тип телосложения нормостенический. Кожные покровы влажные, обычной окраски. Щитовидная железа не увеличена. Глазные симптомы

отрицательны. Периферическая чувствительность болевая, температурная, вибрационная и тактильная снижена на симметричных участках конечностей по типу «носок». НДС-9 баллов.

Лабораторные данные

ОАК: лейкоциты – $6,50 \times 10^9/\text{л}$, эритроциты – $4,80 \times 10^{12}/\text{л}$, Нв 144,00 г/л, тромбоциты- 300, СОЭ – 4,00 мм/ч. Лейкоцитарная формула: нейтрофилы 56,30%, лимфоциты 22,20%, базофилы 0,50%, эозинофилы 4,00%, моноциты 17,00%.

ОАМ: цвет желтый, плотность 1016, рН 5,0, лейкоциты 1-2 в поле зрения, белок, глюкоза отсутствуют, кетоны отрицательны.

Суточная экскреция альбумина-12,00 мг/сут.

Биохимия: холестерин – 4,00 ммоль/л, ЛПВП – 0,80 ммоль/л, ЛПНП – 1,40 ммоль/л, ТГ – 1,70 ммоль/л., креатинин-108,00 мкмоль/л, калий 4,10 ммоль/л. АЛТ- 22 ед/л, АСТ-24 ед/л, билирубин -18,00 мкмоль/л.

С-пептид- 1,30 нг/мл, (1,00–4,80), НОМА2-1,50, Т3 свободный-3,30 пмоль/л (3,10-6,80), Т4 свободный-12,60 пмоль/л (9,00-19,05), Тиреотропный гормон-2,30 мкМЕ/мл (0,35-4,30).

Гликированный гемоглобин – НвА1с – 7,0%.

Гликемический профиль при поступлении: 8.00 —6,80; 11.00 —10,10; 13.00 —6,90; 16.00 —9,90; 18.00 —6,40; 21.00 —7,90 ммоль/л.

Инструментальные исследования

*ЭКГ: Синусовый ритм. ЧСС 74 в минуту. Вертикальное положение ЭОС. Неполная блокада ПНПГ. Диффузные изменения миокарда.

*УЗИ щитовидной железы: Щитовидная железа расположена типично. Конфигурация железы: симметричная. Контур: чёткий. Размеры: правая доля 27,50-27,10-51,60 мм, левая доля 26,10-27,20-54,20 мм, перешеек 5,30 мм. Общая эхогенность паренхимы железы: норма. Структура однородная. Объёмные образования не определяются. Регионарные зоны лимфооттока без особенностей.

*ЭНМГ: Заключение: во всех исследованных нервах отмечается снижение амплитуды, имеются электронейрофизиологические признаки аксональной сенсо-

моторной полиневропатии нижних конечностей без отрицательной динамики от исследования 2019г.

*УЗИ органов брюшной полости и почек: Заключение: Эхо-признаки гепатомегалии, диффузных изменений паренхимы печени по типу жировой дистрофии, диффузных изменений паренхимы поджелудочной железы, полипов желчного пузыря, кисты левой почки.

*УЗДС БЦСА и артерий нижних конечностей: при исследовании брахиоцефального ствола (БЦС), общих сонных артерий (ОСА), наружных сонных артерий (НСА), внутренних сонных артерий (НСА) с обеих сторон начальные признаки атеросклероза до 25%. При исследовании общей бедренной артерии (ОБА), поверхностной бедренной артерии (ПБА), глубокой бедренной артерии (ГБА), подколенной артерии (ПА), задней большеберцовой артерии (ЗББА) и передней большеберцовой артерии (ПББА) с обеих сторон выявлено: Правая сторона: 1) ОБА, стеноз 40 %, кровоток магистрального типа. 2) ПБА, ПА проходимы, кровоток магистрального типа. 3) ЗББА, ПББА проходимы, кровоток магистрального типа. Левая сторона: 4) ОБА стеноз до 30%, кровоток магистрального типа. 5) ПБА, ПА проходимы, кровоток магистрального типа. 6) ЗББА, ПББА проходимы, кровоток магистрального типа. Заключение: атеросклероз артерий обеих нижних конечностей без гемодинамически значимого стенозирующего поражения, брахиоцефальных артерий без гемодинамически значимого стенозирующего поражения (стеноз 25 %) с обеих сторон.

*ЭХО-КГ: Аорта не расширена 3,70 см (N до 4,00 см), стенки уплотнены. Створки аортального клапана: уплотнены. Расхождение в норме 2,10 см (N более 1,50 см). Левое предсердие расширено 4,00 см (N до 4,00 см) V-75,00 мл. Створки митрального клапана не деформированы, не уплотнены. Движение в противофазе. Задняя створка: подтянута, прогиб в полость левого предсердия в систолу. Левый желудочек не расширен: КСР 3,70см (N до 3,70 см), КДО 101 мл, КДР 5,70 см (N до 5,70 см), КСО 35 мл, стенки гипертрофированы: ТЗСд 1,25 см (N до 1,10), ТМЖПд-1,44 см (N до 1,10-1,20), показатели сократительной способности миокарда удовлетворительные. Фракция выброса 64 % (N более 55%). Зоны

парадоксального движения миокарда не выявлены. Диаметр ствола легочной артерии 2,60 см. Правый желудочек из парастернальной позиции не расширен 2,60 см (N до 3,00 см). Из апикальной позиции 3,60 см (N до 3,60 см). Правое предсердие расширено 3,90 x 5,30 см (N 3,80 x 4,60 см). Створки трикуспидального клапана не деформированы, не уплотнены. При Д-ЭхоКГ патологические турбулентные потоки не выявлены: МР 1ст, ТР 1ст. ЗАКЛЮЧЕНИЕ: уплотнение стенок аорты, створок аортального, митрального клапанов. Расширение левого предсердия, правого - в длину. Гипертрофия миокарда ЛЖ. Систолическая функция миокарда сохранена. Нарушение диастолической функции ЛЖ по 1 типу. Митральная, трикуспидальная 1 ст регургитации.

Функциональные резервы по МФИ низкие – 1,20 (МФИ > 1).

Уровень коморбидности по шкале CIRS – 14 баллов.

Консультации специалистов:

Заключение окулиста: VIS: OD =1,0 OS = 0,9. OU спокойные, роговицы прозрачные. Передняя камера средняя, влага чистая. Радужка субатрофичная, кайма сохранена. Хрусталики — факосклероз. Глазное дно: ДЗН бледно-розовый, границы четкие, э/д 0,1 — 0,2, симметричный, МZ-OD без особенностей, единичные твердые эксудаты по периферии; OS - в макулярной зоне единичные кровоизлияния. Периферия с единичными эксудатами. Д-з: OU непролиферативная ретинопатия. Макулопатия OS.

Заключение невролога: Диабетическая сенсо-моторная полинейропатия с умеренными нарушениями по аксональному типу, болевая форма. Рекомендовано: прием тиоктовой кислоты 600 мг в/в кап, затем по 600 мг утро-2 мес, Мильгамма 2,0 в/м №10, 100 мг-3 р в день 2 мес. -курсами 2 раза в год.

В процессе стационарного лечения коррекции пероральной сахароснижающей терапии не потребовалось, гликемия и выявленные ранее транссиндромальные и трансоэнологические осложнения без отрицательной динамики, достигнут целевой уровень ЛПНП, триглицеридов, цифр артериального давления на приеме гипотензивной и дислипидемической терапиях.

Основное заболевание: Сахарный диабет 2-го типа. Целевой уровень HbA1c-7,0%.

Осложнения основного заболевания: Диабетическая нейропатия: центральная, вегетативная, дистальная симметричная умеренно-выраженная сенсо-моторная полинейропатия, болевая форма. Диабетические микроангиопатии: диабетическая нефропатия, ХБП-2, (СКФ-63мл/мин/1,73 кв. м по СКД-EPI), Диабетическая непролиферативная ретинопатия ОУ, макулопатия ОС. НАЖБП. Диабетические макроангиопатии: ИБС: Стенозирующий атеросклероз коронарных артерий. БАП и стентирование ПКА (01.06.2011). Прямое стентирование ПНА (16.06.2011). НК II (NYHA). Облитерирующий атеросклероз сосудов нижних конечностей, брахеоцефальных артерий, ХАН 2А.

Сопутствующие заболевания: Гипертоническая болезнь III ст, риск 4. Хронический пиелонефрит, вне обострения. Хронический простатит, вне обострения. Киста левой почки.

Комментарии. У пациента выявлены при обследовании проявления поздних осложнений сахарного диабета как транснозологической коморбидности (диабетическая нефропатия, диабетическая непролиферативная ретинопатия в сочетании с макулопатией, умеренно-выраженная полинейропатия болевая форма, неалкогольная жировая болезнь печени), так и транссиндромальной коморбидности (ИБС, облитерирующий атеросклероз артерий нижних конечностей, брахеоцефальных артерий, ХАН, гипертоническая болезнь, ХСН). Признаков аутоиммунности сахарного диабета не выявлено, его течение расценено как неиммуногенное дисметаболическое заболевание, не требующее раннего начала инсулинотерапии. В связи с вышеперечисленными факторами, согласно полученным результатам в нашем исследовании уровня С-пептида выше 0,74 нг/мл для профилактики транссиндромальных и транснозологических осложнений и достижения целевых уровней гликемии пациенту рекомендована комбинация пероральных сахароснижающих препаратов: сульфонилмочевины (глимепирид) в сочетании с метформином 2000мг, добавление препарата из группы ингибитора натрий-глюкозного котранспортера 2 типа (SGLT2),

показанного при патологии сердечно-сосудистой системы и наличия диабетической нефропатии. Проведена коррекция кардиальной и дислипидемической терапии. При динамическом наблюдении пациента отмечено стабильное течение сахарного диабета на фоне незначительного прогрессирования облитерирующего атеросклероза артерий нижних и брахиоцефальных артерий. На основании рассчитанных цепей Маркова у пациента отмечались высокие риски прогрессирования макулопатии, болевой формы нейропатии, атеросклеротических проявлений, ИБС, ХСН, ХАН, однако на фоне проводимой сахароснижающей терапии, включающей в себя трехкомпонентную терапию (препарат сульфонилмочевины, бигуанид, ингибитора натрий-глюкозного котранспортера 2 типа) прогрессирования транссиндромальных и транснозологических осложнений выявлено не было через 3 года наблюдения, что подтверждает результаты данной работы.

3.2 Разработка технологического дифференцированного подхода к сахароснижающей терапии исследуемых групп при динамическом наблюдении

Наиболее важными в диабетологии представляются вопросы компенсации СД как наиболее значимого фактора, влияющего на развитие осложнений. Все обследованные пациенты были распределены на 4 группы в зависимости от вида получаемой терапии: 1-я группа – пациенты, получающие метформин; 2-я группа – пациенты, получающие комбинированную пероральную сахароснижающую терапию (метформин, препараты сульфонилмочевины, ингибиторы ДПП-4); 3-я группа – интенсивный режим инсулинотерапии; 4 группа – комбинированная сахароснижающая терапия (пероральные препараты + инсулин пролонгированного действия) (Таблица 47). Все группы были обследованы в начале, через 1 год и через 3 года с оценкой влияния видов сахароснижающей терапии на прогрессирование транссиндромальной и транснозологической коморбидности.

Таблица 47 – Распределение по видам сахароснижающей терапии в исследуемых группах

№ Группы	Вид терапии	Группа сравнения, n	Группа наблюдения, n
1	Метформин	30	29
2	Комбинированная пероральная терапия	28	34
3	Интенсивный режим инсулинотерапии	25	26
4	Комбинированная сахароснижающая терапия	26	28

Во всех исследованных группах были оценены параметры компенсации СД: уровень гликированного гемоглобина, гликемия постпрандиальная, гипогликемические состояния средней степени тяжести, экскурсия гликемии в течение дня. По всем исследованным показателям наблюдаемые пациенты статистически достоверно не различались (Таблица 48). Пациенты были компенсированы по гликированному гемоглобину с достижением целевых уровней в каждой из групп в течение наблюдаемого периода.

Таблица 48 – Показатели компенсации сахарного диабета в зависимости от вида сахароснижающей терапии в обследованных группах

Терапия СД	Группа сравнения				Группа наблюдения			
	HbA _{1c} (SD±m)	Экскурсия гликемии (SD±m)	ППГ (SD±m)	Гипо (n)	HbA _{1c} (SD±m)/ p	Экскурсия гликемии (SD±m)/ p	ППГ (SD±m)/ p	Гипо (n)
1	7,08±1,06	1,16±1,22	7,39±1,27	0,00	6,59±1,32/ 0,07	1,47±1,22/ 0,24	7,25±1,12/ 0,57	0,00
2	8,12±1,56	2,43±1,49	9,92±1,96	25,00	8,50±1,30/ 0,32	2,21±2,52/ 0,69	9,48±2,75/ 0,48	25,00
3	8,62±1,89	2,19±1,68	9,21±1,81	0,00	8,52±1,38/ 0,78	2,28±1,80/ 0,81	9,41±2,07/ 0,64	0,00

4	7,69±1,47	1,7±1,43	8,22±1,67	0,00	7,56±1,69/ 0,49	1,79±1,39/ 0,59	8,1±1,49/ 0,51	0,0 0
---	-----------	----------	-----------	------	---------------------------	------------------------	-----------------------	----------

Примечания: СД – сахарный диабет; 1 – метформин; 2 – комбинированная пероральная терапия; 3 – интенсивный режим инсулинотерапии; 4 – комбинированная сахароснижающая терапия; HbA_{1c} – гликированный гемоглобин; ЭГ – экскурсия гликемии; ППГ – постпрандиальная гликемия; гипо – гипогликемические состояния.

Произведена оценка влияния исследуемых видов сахароснижающей терапии на риск развития суммарного осложнения, включающая оценку прогрессирования ретинопатии, нефропатии, нейропатии, СН, атеросклероза артерий нижних конечностей, ИБС. Были построены уравнения линейной регрессии, позволяющие оценить риски прогрессирования суммарного осложнения для каждой группы по видам терапии. В 1-й группе прием метформина не оказал влияния на развитие суммарного осложнения в обеих исследуемых группах за весь период наблюдения. Во 2-й группе, получавшей пероральную комбинированную терапию, отмечено достоверное влияние в группе сравнения на 11,70 % ($p = 0,05$), через 1 год – на 14,80%, но с низкой достоверностью, через 3 года – на 4,80% недостоверно, то есть прогрессирования осложнений при комбинированной пероральной терапии нет. В группе наблюдения на начальном этапе отмечено влияние на развитие осложнений на 14,60%, через 1 год – на 16,30%, через 3 года – на 27,10% ($p = 0,05$). Таким образом, понятно, что у пациентов группы наблюдения длительное применение комбинированной пероральной сахароснижающей терапии приводит к прогрессированию суммарного осложнения. В 3-й группе интенсивная инсулинотерапия в группе сравнения на момент начала исследования и через год не оказала достоверного влияния на прогрессирование осложнений, однако через 3 года риск прогрессирования составил 72,10% с достоверностью $p = 0,02$. В группе наблюдения рисков прогрессирования суммарного осложнения в течение 3 лет не выявлено, пациенты с аутоиммунной составляющей нуждались в ранней инсулинизации, в отличие от пациентов без признаков АИТ. В 4-й группе, получавшей комбинированную сахароснижающую терапию, в группе сравнения на начальном исследовании и через год достоверное влияние на прогрессирование

осложнений отсутствовало, однако через 3 года риск прогрессирования составил 43,30% с достоверностью $p = 0,05$. В группе наблюдения данная терапия влияла на 42,00% достоверно начально, $p = 0,02$; через 1 год – 17,70% без достоверности; через 3 года – 18,00% без достоверности, то есть прогрессирования суммарного осложнения на комбинированной терапии нет, а отмечается положительная динамика при наличии аутоиммунной составляющей и ухудшение течения без нее (Таблица 49).

Таблица 49 – Динамическое исследование прогрессирования суммарного осложнения по группам лечения

Этапы наблюдения	R^2	p	R^2	p
Метформин				
	Группа сравнения, n = 30		Группа наблюдения, n = 29	
Начальное исследование	13,20	0,71	17,20	0,32
1 год	52,00	0,25	19,10	0,41
3 года	58,00	0,43	28,00	0,42
Комбинированная пероральная сахароснижающая терапия				
	Группа сравнения, n = 28		Группа наблюдения, n = 34	
Начальное исследование	11,70	0,05	14,60	0,05
1 год	14,80	0,28	16,30	0,05
3 года	4,80	0,95	27,10	0,05
Интенсивный режим инсулинотерапии				
	Группа сравнения, n = 25		Группа наблюдения, n = 26	
Начальное исследование	26,40	0,48	25,00	0,42
1 год	61,00	0,28	18,40	0,95
3 года	72,10	0,02	27,00	0,86
Комбинированная сахароснижающая терапия				
	Группа сравнения, n = 26		Группа наблюдения, n = 28	
Начальное исследование	5,50	0,89	42,00	0,02

1 год	21,60	0,63	17,70	0,82
3 года	43,30	0,05	18,30	0,67

Произведена оценка влияния исследуемых видов сахароснижающей терапии на риск развития отдельно транссиндромальной и транснозологической коморбидности. Первоначально оценены параметры, включающие в себя оценку прогрессирования ретинопатии, нефропатии, нейропатии. В 1-й группе, получавшей метформин, влияния на развитие микрососудистых осложнений и нейропатии не отмечено в обеих исследуемых группах за весь период наблюдения. Во 2-й группе пероральная комбинированная терапия в группе сравнения также достоверного влияния не оказала, то есть прогрессирования осложнений нет. В группе наблюдения на начальном этапе отмечено влияние на развитие осложнений на 0,50% недостоверно; через 1 год – 31,20%, $p = 0,05$; через 3 года – 62,50%, $p = 0,002$. Таким образом, понятно, что у пациентов группы наблюдения длительное применение комбинированной пероральной сахароснижающей терапии приводит к прогрессированию микрососудистых осложнений и нейропатии. В 3-й группе интенсивная инсулинотерапия не оказала достоверного влияния на прогрессирование осложнений в группе сравнения на начальном этапе исследования, однако через 1 год риск прогрессирования составил 47,80% с достоверностью $p = 0,05$; через 3 года – 50,50%, $p = 0,02$. В группе наблюдения риск прогрессирования осложнений на начальном этапе 25,00%, $p=0,04$, через 1 год и через 3 года достоверного влияния на прогрессирование исследуемых осложнений не выявлено. У пациентов 4-й группы, получавших комбинированную сахароснижающую терапию, в группе сравнения на начальном исследования достоверного влияния на прогрессирование осложнений не было; через 1 год – 2,60%, $p = 0,05$; через 3 года риск прогрессирования составил 13,60% с достоверностью $p = 0,05$. В группе наблюдения данная терапия не влияет на прогрессирование транссиндромальной коморбидности (Таблица 50).

Таблица 50 – Динамическое исследование прогрессирования по группам лечения суммарно микрососудистых осложнений (нефропатии, ретинопатии) и нейропатии

Этапы наблюдения	R^2	p	R^2	p
Метформин				
	Группа сравнения, n = 30		Группа наблюдения, n = 29	
Начальное исследование	0,80	0,96	2,90	0,79
1 год	2,40	0,83	6,50	0,83
3 года	8,60	0,54	10,90	0,75
Комбинированная пероральная сахароснижающая терапия				
	Группа сравнения, n = 28		Группа наблюдения, n = 34	
Начальное исследование	5,90	0,11	0,50	0,96
1 год	17,80	0,96	32,10	0,05
3 года	22,50	0,07	65,20	0,002
Интенсивный режим инсулинотерапии				
	Группа сравнения, n = 25		Группа наблюдения, n = 26	
Начальное исследование	26,00	0,24	25,00	0,04
1 год	47,80	0,05	22,50	0,23
3 года	50,50	0,02	13,30	0,62
Комбинированная сахароснижающая терапия				
	Группа сравнения, n = 26		Группа наблюдения, n = 28	
Начальное исследование	1,20	0,91	6,50	0,52
1 год	2,60	0,05	6,80	0,83
3 года	13,60	0,05	9,90	0,43

Вторым этапом оценены параметры, включающие в себя оценку суммарного прогрессирования ГБ, ХАН, ХСН, ИБС. В 1-й группе прием метформина не оказал влияния на развитие исследуемых осложнений в обеих исследуемых группах за

весь период наблюдения. Во 2-й группе, получавшей пероральную комбинированную терапию, в обеих группах достоверного влияния не было, то есть прогрессирование осложнений на комбинированной пероральной терапии отсутствует. В 3-й группе интенсивная инсулинотерапия в группе сравнения на начальном этапе исследования и через 1 год достоверного влияния на прогрессирование осложнений не оказала, однако через 3 года риск прогрессирования составил 47,20% с достоверностью $p = 0,05$. В группе наблюдения риск прогрессирования осложнений в течение всего периода наблюдения отсутствовал. У пациентов 4-й группы, получавших комбинированную сахароснижающую терапию, в группе сравнения за 3 года достоверного влияния на прогрессирование осложнений не было. В группе наблюдения данная терапия влияла на прогрессирование в 30,60% случаев с достоверностью $p = 0,02$ на начальном этапе, через 1 год и 3 года достоверного влияния отмечено не было. С учетом полученных данных можно сделать вывод, что инсулинотерапия на прогрессирование трансоэнологической коморбидности не оказывает существенного влияния в обеих группах (Таблица 51).

Таблица 51 – Динамическое исследование прогрессирования по группам лечения суммарно гипертонической болезни, хронической артериальной недостаточности, хронической сердечной недостаточности, ишемической болезни сердца

Этапы наблюдения	R^2	p	R^2	p
Метформин				
	Группа сравнения, n = 30		Группа наблюдения, n = 29	
Начальное исследование	11,00	0,41	11,60	0,24
1 год	12,00	0,59	13,10	0,79
3 года	27,30	0,60	17,80	0,48
Комбинированная пероральная сахароснижающая терапия				
	Группа сравнения, n = 28		Группа наблюдения, n = 34	

Начальное исследование	38,00	0,55	28,00	0,49
1 год	37,00	0,28	17,20	0,59
3 года	17,20	0,59	11,60	0,83
Интенсивный режим инсулинотерапии				
	Группа сравнения, n = 25		Группа наблюдения, n = 26	
Начальное исследование	26,40	0,34	28,00	0,49
1 год	37,00	0,28	17,20	0,59
3 года	47,20	0,05	11,60	0,83
Комбинированная сахароснижающая терапия				
	Группа сравнения, n = 26		Группа наблюдения, n = 28	
Начальное исследование	7,00	0,56	30,60	0,02
1 год	12,00	0,39	19,10	0,09
3 года	17,30	0,08	17,80	0,28

3.3 Оценка прогностических рисков и основы дифференцированного подхода к терапии сахарного диабета 2-го типа в условиях развития проявлений хронологической коморбидности (COVID-19)

В исследование было включено 203 пациента, у которых на фоне СД2 развивался COVID-19. Пациенты были распределены на 2 группы: группу сравнения (с СД) – 102 пациента, среди них 47 мужчин и 55 женщин, и группу наблюдения (СД2 в сочетании с АИТ) – 101 пациент; мужчин – 32, женщин – 69, что достоверно выше по количеству женщин по сравнению с группой сравнения. Пациенты были госпитализированы в специализированный стационар в период с 2021 по 2022 гг.

Критериями исключения являлись: крайне тяжелое состояние пациентов, отсутствие признаков цитокинового шторма, пневмония по данным КТ-4 (более 75% поражения легочной ткани); применение неинвазивной вентиляции легких (НИВЛ) и высокопоточной оксигенотерапии (ВПО).

При поступлении по тяжести состояния группы достоверно не различались. Тяжелое состояние было отмечено у 42,00% пациентов группы наблюдения и у 35,00% пациентов группы сравнения; средней степени тяжести – у 65,00% группы сравнения и 58,00% группы наблюдения. Требуемая респираторная поддержка составляла не более 20 л/мин без реанимационных условий с применением НИВЛ и ВПО.

Основные клинические проявления – лихорадочный синдром и поражение легких – присутствовали у 100% пациентов обеих групп. По данным КТ все пациенты имели признаки двусторонней вирусной пневмонии, характерные для COVID-19, в исследование включены пациенты с поражением легких до 75,00% (стадии КТ-1–3). Степень поражения легких в сравниваемых группах: по КТ-1 – 56,90% в группе сравнения и 55,50% в группе наблюдения, группы не различались; по КТ-2 – 30,40% и 8,90% соответственно, более выражено в группе сравнения; по КТ-3 – 12,70% и 35,60%, статистически достоверно выше в группе наблюдения. Явления надпочечниковой недостаточности в 84,20% случаев встречались в группе наблюдения по сравнению с 44,10% с группой сравнения (Таблица 52).

Группы не различались по возрасту, длительности СД, тяжести состояния при поступлении, ИМТ. В обеих группах отмечалась тенденция к избыточной массе тела и ожирению. Однако группа наблюдения имела статистически достоверно более выраженные индекс коморбидности, степень поражения легких при КТ-исследовании, явления надпочечниковой недостаточности (Таблицы 52 и 53).

Все группы пациентов получали ингибиторы IL-6 (тоцилизумаб, левилимаб, сарилумаб), блокаторы IL-6 (олокизумаб) или антагонист рецептора IL-1 α /IL-1 β (анакинра), а также антикоагулянтную терапию согласно временным клиническим рекомендациям по профилактике, диагностике и лечению новой коронавирусной инфекции COVID-19.

Таблица 52 – Клиническая характеристика пациентов обследованных групп при COVID-19

критерии	Группа сравнения (n=102)	Группа наблюдения (n=101)	p
Возраст, года ($M \pm SD$)	67,09 $\pm$ 12,88	68,85 $\pm$ 11,56	0,31
Пол (муж/жен), n	47/55	32/69	0,03
Длительность СД, года, Me (IQR)	7,00 (5,00;10,00)	5,00(3,00;6,00)	0,51
ИМТ, кг/м ² , ($M \pm SD$)	27,60 $\pm$ 6,80	26,30 $\pm$ 3,80	0,10
Гипертония, стадии, Me (IQR)	2,00(1,00;3,00)	2,00(1,00; 3,00)	0,96
CIRS, ($M \pm SD$)	12,12 $\pm$ 3,80	17,12 $\pm$ 5,80	0,00001

Таблица 53 – Клинические особенности обследованных групп при COVID-19

критерии	Группа сравнения (n=102)	Группа наблюдения (n=101)	p
Тяжесть состояния при поступлении, средняя, n/%	66,00/64,70	59,00/58,40	0,36
Тяжесть состояния при поступлении, тяжелая, n/%	36,00/35,30	42,00/41,60	0,36
Надпочечниковая недостаточность, n/%	45,00/44,10	85,00/84,20	0,00001
Пневмония, КТ стадии, Me (IQR)	1,00 (1,00; 2,00)	1,00(0,00;3,00)	0,001
КТ-1, n	58,00/56,90	56,00/55,50	0,84
КТ-2, n	31,00/30,40	9,00/8,90	0,0001
КТ-3, n	13,00/12,70	36,00/35,60	0,0001

Выраженность лабораторных проявлений имела некоторые различия в сравниваемых группах: в группе наблюдения достоверно ниже был уровень лимфоцитов, выше нейтрофильно-лимфоцитарный индекс, уровень СРБ, ферритин, ниже уровень фибриногена (Таблица 54).

Таблица 54 – Общевоспалительные проявления COVID-19 (по лабораторным данным) у пациентов сравниваемых групп на начало наблюдения

<i>Критерии</i>	Группа сравнения (n=102)	Группа наблюдения (n=101)	<i>P</i>
Лейкоциты, (10^9 /мл), Ме (IQR)	6,50 (5,03;8,50)	6,60(3,40;8,10)	0,77
Лимфоциты, (%), Ме (IQR)	20,25(12,63;27,88)	12,72(8,20;18,70)	0,0001
Нейтрофилы (%), Ме (IQR)	70,65 (62,80;81,10)	67,80(10,00;80,20)	0,0005
Индекс NL, Ме (IQR)	3,55 (2,34;6,21)	4,53 (2,86;9,99)	0,0005
СРБ, мг/л, Ме (IQR)	48,00(21,64; 94,50)	63(26,40; 251,76)	0,04
Д-димер, нг/мл, Ме (IQR)	638,00 (369,00;1216,00)	999,00 (632,00;1608,00)	0,02
Ферритин, мкг/л, Ме (IQR)	340,00 (246,00;502,50)	325,00 (125,00;750,00)	0,0001
Фибриноген, г/л, Ме (IQR)	5,40(4,56;6,89)	4,87(3,76;5,56)	0,002
Креатинин крови, мкмоль/л, Ме (IQR)	94,30 (75,00; 105,55)	89,30 (79,40;115,80)	0,30

Примечания: индекс NL – коэффициент отношения нейтрофилов к лимфоцитам крови

Также в сравниваемых группах были отмечены различия между показателями минерального обмена на начало исследования, проявляющиеся прежде всего в более низком уровне натрия в группе наблюдения, по остальным показателям группы достоверно не отличались (Таблица 55).

Таблица 55 – Метаболические и гормональные показатели (в том числе углеводного обмена) (по лабораторным данным) у пациентов сравниваемых групп с COVID-19 на начало исследования

<i>Критерии</i>	Группа сравнения (n=102)	Группа наблюдения (n=101)	<i>p</i>
Калий, ммоль/л, Ме (IQR)	4,10(3,96;4,49)	3,97(3,86;4,44)	0,05
Натрий ммоль/л, Ме (IQR)	134,00(130,27;139,15)	129,35(122,72;132,45)	0,00001
Кортизол крови, нмоль/л, (176-629), Ме (IQR)	425,13(266,22;695,02)	395(287,79;482,72)	0,72

АКТГ, пг/мл, (7,2-63,3), Ме (IQR)	6,50 (5,15;16,5)	11,80 (9;19,7)	0,14
ТТГ, мкМЕ/мл, (0,35-4,3), Ме (IQR)	0,82 (0,54;1,23)	1,41 (0,46;1,82)	0,14
АТ к ТПО, МЕ/мл, Ме (IQR)	1,15 (0,40;10,00)	0,75 (5,51;46,25)	0,62
Гликемия натощак, ммоль/л, Ме (IQR)	6,10 (5,30;7,30)	7,20 (6,80;8,20)	0,76
Постпрандиальная гликемия, ммоль/л, Ме (IQR)	10,90 (7,80;11,80)	11,10(10,30;12,90)	0,62
Экскурсия гликемии, ммоль/л, Ме (IQR)	3,50 (2,08; 5,08)	4,35 (4,30; 5,40)	0,19

В результате лечения были стабилизированы общевоспалительные проявления в наблюдаемых группах. В группе наблюдения отмечалось достоверно более значимое повышение уровня лимфоцитов на 33,65% (по сравнению с повышением на 12,10% в группе сравнения). Также в группе наблюдения отмечалась стабилизация уровня нейтрофилов (на 10,84%) и нейтрофильно-лимфоцитарного индекса, а также уровня Д-димера (на 34,78%) (Таблица 56).

Таблица 56 – Общевоспалительные проявления COVID-19 (по лабораторным данным) у пациентов сравниваемых групп в конце наблюдения

критерии	Группа сравнения (n=102)	% группы сравнения, по сравнению с началом лечения/р	Группа наблюдения (n=101)	% группы наблюдения, по сравнению с началом лечения /р	Р между группам и
Лейкоциты, (10 ⁹ /мл), Ме (IQR)	7,30 (5,73;9,00)	12,30↑/0,42	7,50 (5,65;8,80)	13,64↑/0,31	0,78
Лимфоциты, (%), Ме (IQR)	22,70 (16,00;34,88)	12,10↑/0,07	17,00 (13,45;29,40)	33,65↑/0,05	0,0003

Нейтрофилы (%), Me (IQR)	65,85 (56,90;75,30)	6,79↓/0,07	75,15(58,70;80,70)	10,84↑/0,02	0,31
Индекс NL, Me (IQR)	2,82(1,61;4,63)	20,56↓/0,04	4,90 (2,11;9,16)	8,17↑/0,001	0,01
СРБ, мг/л, Me (IQR)	5,30(2,70;15,20)	88,96↓/0,001	5,90(2,30;13,70)	90,63↓/0,007	0,69
Д-димер, нг/мл, Me (IQR)	522,00 (261,00;1380,00)	18,18↓/0,07	651,50 (412,50;961,00)	34,78↓/0,05	0,007
Ферритин, мкг/л, Me (IQR)	378,50 (263,00;585,00)	11,32↑/0,71	375,00 (167,50;850,00)	15,38↑/0,98	0,40
Фибриноген, г/л, Me (IQR)	5,12(4,10;6,10)	5,19↓/0,23	4,60 (3,96;5,80)	4,17↓/0,16	0,73
Креатинин крови, мкмоль/л, Me (IQR)	85,00 (72,13;98,25)	9,86↓/0,71	78,2 (70,33;95,25)	12,40↓/0,60	0,57

Параметры гликемического контроля в исследуемых группах были стабилизированы в целевом диапазоне. Достоверных различий между группами не наблюдалось. В группе наблюдения инсулинотерапия применялась в 100% случаев, причем 48,00% пациентов потребовался интенсивный режим, а 52,00 % пациентов были переведены на комбинированный вариант сахароснижающей терапии (инсулин пролонгированного действия в комбинации с препаратами сумонилмочевины). На старте терапии при поступлении в стационар 4,00% пациентов находились на интенсивном режиме инсулинотерапии, 16,00% – на комбинированной терапии; остальные получали пероральную сахароснижающую терапию. В группе сравнения в 68,00% случаев потребовалась инсулинотерапия: 36,00% пациентов получали интенсивный режим инсулинотерапии и 64,00% – комбинированную сахароснижающую терапию. На старте заболевания 30,00%

получали интенсивный режим инсулинотерапии, 17,00% – комбинированную сахароснижающую терапию, 53,00% находились на таблетированной сахароснижающей терапии.

В ходе госпитализации пациентов с коронавирусной инфекцией выявлялись явления вторичной надпочечниковой недостаточности, проявляющиеся прежде всего резким снижением уровней натрия и калия, а также клиническими симптомами: резкой слабостью, низким АД, нарастающей симптоматикой отека мозга. Для коррекции электролитных нарушений при COVID-19 в соответствии с изобретением (Способ коррекции электролитных нарушений у пациентов с коронавирусной инфекцией COVID-19. № №2824450, Опубл. 07.08.24г.) было проведено следующее: при снижении уровня натрия ниже 135 ммоль/л и калия ниже 3,5 ммоль/л осуществлялась коррекция электролитных нарушений внутривенными инфузиями препаратами калия и натрия, при неэффективности их использования применялся гидрокортизон 10 мг перорально в течение 3–7 дней. У всех пациентов определен и оценен уровень кортизола крови, уровень АКТГ крови до начала лечения. Определены корреляционные зависимости уровня натрия от кортизола – 0,19, от АКТГ – 0,44 ($p = 0,05$). Коэффициент корреляции уровня калия по отношению к кортизолу – 0,09 и АКТГ – 0,18 ($p = 0,05$). В результате применения гидрокортизона 10 мг уровень натрия и калия был нормализован до референсных значений ($p = 0,001$), причем в группе наблюдения по уровню натрия нормализация была достоверно более выраженной (Таблица 57).

При статистической обработке полученных данных выявлены параметры, определяющие длительность приема гидрокортизона: начальный уровень АКТГ наиболее значимо (на 19,00%; $r^2 = 0,19$) влияет на количество дней приема препарата ($p < 0,0001$). Использовали следующую расчетную модель сроков приема гидрокортизона (расчетную формулу сроков приема) на основании уравнения линейной регрессии: $y = 2,60 + 0,08x$, где y – количество дней приема гидрокортизона, необходимого для стабилизации (и восстановления) электролитных нарушений, x – уровень АКТГ. Формула рассчитана с точностью 95%. Уровень кортизола менее значимо влияет на время лечения, при этом

возможно использовать следующую расчетную формулу срока приема гидрокортизона: $y = 3,30 + 0,001x$ при $p < 0,0001$, где y – срок приема гидрокортизона, x – уровень кортизола. Остальные параметры, такие как начальные уровни калия ($r^2 = 0,00019$) и натрия ($r^2 = 0,003$), статистически достоверного влияния на сроки приема гидрокортизона не оказывают.

Таблица 57 – Показатели углеводного и минерального обменов (по лабораторным данным) у пациентов сравниваемых групп с COVID-19 в конце исследования

<i>критерии</i>	Группа сравнения (n=102)	% группы сравнения, по сравнению с началом лечения/р	Группа наблюдения (n=101)	% группы наблюдения, по сравнению с началом лечения /р	<i>P</i> <i>между группами</i>
Гликемия натощак, ммоль/л, Ме (IQR)	6,20 (5,70;7,90)	1,64↓/0,06	7,10(6,80;8,10)	1,39↓/0,07	0,88
Постприандиальная гликемия, ммоль/л, Ме (IQR)	10,50 (8,25;12,30)	3,70↓/0,60	10,80 (6,80;12,10)	2,70↓/0,50	0,69
Экскурсия гликемии, ммоль/л, Ме (IQR)	3,90 (2,40;6,50)	11,43↑/0,30	4,70(0,60;4,80)	8,04↑/0,53	0,42
Калий, ммоль/л, Ме (IQR)	4,20 (3,90;4,46)	2,44↑/0,90	4,08(3,65;4,49)	2,77↑/0,91	0,88
Натрий ммоль/л, Ме (IQR)	135,75 (136,48;140,68)	1,31↑/0,07	138,65(135,75;141,48)	7,19↑/0,02	0,04

Клинический пример № 3

Пациент М., 57 лет, частный предприниматель.

Госпитализирован в ГБУЗ ГКБ им. Иноземцева «Сокольники» 10.12.2022г., по экстренным показаниям с диагнозом:

Основное заболевание: Коронавирусная инфекция, вызванная вирусом COVID-19.

Фоновое заболевание: Сахарный диабет 2-го типа. Целевой уровень HbA1c 7,0%. Кетоз от 10.12.2022г. Диабетическая нейропатия: центральная, вегетативная, периферическая. Диабетические микроангиопатии: диабетическая нефропатия. ХБП- 3А (СКФ 55 ml/min/1.73m²). Экзогенно-конституциональное ожирение 1 ст. (ИМТ = 31,17 кг/м²).

Осложнения: Двухсторонняя вирусная пневмония. КТ-2. ДН-1. Вторичная надпочечниковая недостаточность.

Сопутствующие заболевания: Аутоиммунный тиреоидит, первичный гипотиреоз, медикаментозная компенсация. Гипертоническая болезнь II, риск 4. МКБ.

Жалобы при поступлении

Предъявляет жалобы на повышение температуры тела до 40,5, нарастающую слабость, тошноту и рвоту.

Развитие заболевания. Со слов пациента, болен первые сутки. В анамнезе в течение 15 лет сахарный диабет 2 типа, постоянно принимает глимепирид 4 мг утро, метформин 2000 мг в сутки, инсулин длительного действия (гларгин) 22 ед. в 22.00. Гликемия до заболевания натощак до 7 ммоль/л, в течение дня до 10 ммоль/л, диетрежим соблюдает. В течение 10 лет аутоиммунный тиреоидит, получает Л-тироксин 75 мкг в сутки, тироидный статус до данным ЕМИАС от ноября 2022г в норме. Получал гипотензивную терапию лозартан 100мг, адаптирован к АД 130/90 мм.рт.ст..

Анамнез жизни. Из перенесенных заболеваний отмечает ОРВИ, аппендэктомию. *Наследственность* отягощена по сахарному диабету и

артериальной гипертонии. Непереносимости лекарств и продуктов питания не отмечает. Вредные привычки отрицает.

Объективно: состояние тяжелое. Сознание ясное. Питания повышенного. ИМТ- 31,17 кг/м², распределение подкожно-жировой клетчатки по абдоминальному типу. Отеков нет. Кожные покровы гиперемированы, сухие. Грудная клетка симметричная, перкуторный звук легочный. ЧД-20 в мин, находится на НИВЛ с потоком 5 л/мин. Область сердца не изменена. АД-80/50 мм. рт. ст., ЧСС-98 в мин. Живот мягкий, слегка болезненный. Печень выступает из-под края реберной дуги на 1,0 см. Мочеиспускание самостоятельное, симптом Пастернацкого отрицательный с двух сторон.

Лабораторно-инструментальные данные при поступлении:

ОАК от 10.12.22г.: лейкоциты – $11,10 \times 10^9/\text{л}$, эритроциты – $5,40 \times 10^{12}/\text{л}$, Нв 141,00 г/л, тромбоциты- 288,00. Лейкоцитарная формула: нейтрофилы $0,40 \times 10^9/\text{л}$, лимфоциты $0,57 \times 10^9/\text{л}$, базофилы $0,10 \times 10^9/\text{л}$, эозинофилы $0,00 \times 10^9/\text{л}$, моноциты - $0,45 \times 10^9/\text{л}$, индекс NL-0,70.

ОАМ от 10.12.22г.: цвет желтый, плотность 1020, лейкоциты 2-3 в поле зрения, белок 0,30, глюкоза 5,60, кетовые тела «+++».

Биохимия от 10.12.22г.: общий белок-61,60 г/л, хлор-97,90 ммоль/л, калий - 3,42 ммоль/л, натрий-128,10 ммоль/л, билирубин общий-34,40 мкмоль/л, креатинин-160,00 мкмоль/л, СРБ-200,90мг/л, ферритин-563,00 мкг/л, АЛТ-29,10ед/л, АСТ-56,30 ед/л, Д-димер-932,00нг/мл.

Гликированный гемоглобин – НвA1с – 7,1%

Кортизол –129,00 нмоль/л (референсные значения 176,00–629,00 нмоль/л); АКТГ-9,80 пг/мл (7,20-63,30), ТТГ-2,70 мкМЕ/мл (0,35-4,30). Антитела к тиреопероксидазе- 290,00 МЕ/мл (0,00-9,00).

Гликемический профиль при поступлении: 22,30 ммоль/л – 16,90 ммоль/л – 14,10 ммоль/л.

Инструментальные исследования

КТ головного мозга от10.12.22г.: Данных за ОНМК нет.

КТ органов грудной полости от 10.12.22г.: Вирусная двухсторонняя пневмония. КТ-2. Локальный пневмофиброз.

УЗИ органов брюшной полости (комплексное), почек, надпочечников от 10.12.22г.: Диффузные изменения печени, селезенки. Диффузные изменения почек, умеренная каликоэктазии справа, микролит правой почки.

Лабораторные показатели в динамике

ОАК от 13.12.22г.: лейкоциты – $12,10 \times 10^9/\text{л}$, эритроциты – $3,40 \times 10^{12}/\text{л}$, Нв 103,00 г/л, тромбоциты- 288,00. Лейкоцитарная формула: нейтрофилы $7,80 \times 10^9/\text{л}$, лимфоциты $2,21 \times 10^9/\text{л}$, базофилы $0,02 \times 10^9/\text{л}$, эозинофилы $0,06 \times 10^9/\text{л}$, моноциты - $0,90 \times 10^9/\text{л}$.

ОАМ от 13.12.22г.: цвет желтый, плотность 1018, лейкоциты 2-3 в поле зрения, белок 0,10, глюкоза 5,60, кетоновые тела отсутствуют.

Биохимия от 13.12.22г. : общий белок-56,60 г/л, калий -3,52 ммоль/л, натрий 136,00 ммоль/л, билирубин общий-16,40 мкмоль/л, креатинин-122,00 мкмоль/л, СРБ-20,90мг/л, ферритин-343,00мкг/л, АЛТ-22,10ед/л, АСТ-46,30 ед/л, Д-димер-532,00 нг/мл.

Гликемия в динамике от 13.12.22г.: 8,10-10,20-13,40-8,30 ммоль/л.

Биохимия от 18.12.22г.: калий -4,20 ммоль/л, натрий 140,00 ммоль/л, билирубин общий-10,40 мкмоль/л, креатинин-102,00 мкмоль/л, СРБ-4,90 мг/л.

ОАК от 18.12.22г.: лейкоциты – $7,10 \times 10^9/\text{л}$, эритроциты – $4,40 \times 10^{12}/\text{л}$, Нв 109,00 г/л, тромбоциты- 300,00. Лейкоцитарная формула: нейтрофилы $6,80 \times 10^9/\text{л}$, лимфоциты $2,30 \times 10^9/\text{л}$, базофилы $0,01 \times 10^9/\text{л}$, эозинофилы $0,08 \times 10^9/\text{л}$, моноциты - $0,90 \times 10^9/\text{л}$.

В процессе стационарного лечения при поступлении пациенту проводилась дезинтоксикационная терапия, терапия ингибитором IL-6 (левилимаб), антикоагулянтная терапия, переведен на интенсивный режим инсулинотерапии с достижением стабилизации состояния, продолжен прием Л-тироксина, с учетом развившейся вторичной надпочечниковой недостаточности к терапии добавлен гидрокортизон -10мг.

Комментарий

У пациента с учетом аутоиммуности сахарного диабета (сочетание с АИТ) наблюдалось тяжелое течение коронавирусной инфекции в сочетании с выраженной декомпенсацией сахарного диабета с явлениями кетоза, потребовавшими назначения интенсивного режима инсулинотерапии и явлений вторичной надпочечниковой недостаточности. Согласно расчетной формуле количество дней приема гидрокортизона 10 мг составил 3 дня ($3,40 = 2,60 + 0,08 \times 9,80$), при повторном исследовании на фоне приема через 3 дня отмечено восстановление электролитных нарушений, на фоне отмены сохранялась тенденция к подъему уровня калия и натрия, снижение СРБ, нормализация показателей общего анализа крови. Пациент был выписан из стационара без явлений надпочечниковой недостаточности и на прежнем режиме сахароснижающей и тиреоидной терапиях.

ОБСУЖДЕНИЕ

В настоящее время проблема коморбидной патологии привлекает все больше внимания исследователей и практических врачей. Связано это с увеличением продолжительности жизни, изменением экологии и повышением качества диагностики. Среди коморбидных заболеваний эндокринные нарушения встречаются очень часто и особенно в тех случаях, когда речь идет об аутоиммунной патологии.

Долгие годы аутоиммунными заболеваниями в эндокринологии считались АИТ, аутоиммунная надпочечниковая недостаточность, LADA-диабет. Однако, как показывают последние научные данные, некоторые формы диабета имеют аутоиммунный характер, в том числе и СД2, что было абсолютно новым понятием в диабетологии (Itariu B. K., 2014). Система иммунитета как один из возможных участников в патогенезе СД2 стала рассматриваться относительно недавно (Cho K. W., 2014; Guzmán-Flores J. M., 2012). И до сих пор относится к разряду дискуссионных вопрос: аутоиммунный компонент в патогенезе СД2 – это причина заболевания или следствие β -клеточной деструкции? Однако сам факт наличия у пациентов с СД2 аутоиммунных реакций уже не оспаривается, так как полученные доказательства – участие в генезе заболевания как реакций врожденного, так и адаптивного иммунитета у пациентов с СД2 – позволяют рассматривать СД2 как аутоиммунное заболевание (Pearson E. R., 2019; Petrelli A., 2021).

В клинических, преимущественно экспериментальных исследованиях были получены доказательства участия провоспалительных цитокинов в формировании ИР (IL-1 β , IL-6, IFN γ , TNF α) (Mathis D., 2013; Ouchi N., 2011). В эксперименте подавление синтеза IL-6 приводило к снижению ИР в печени несмотря на высокое содержание жира в принимаемой пище (Sabio G., 2008). TNF α непосредственно участвует в формировании ИР: активирует воспаление эндотелия, активирует серинкиназу (таким образом, активирует процессы фосфорилирования) инсулиновых рецепторов, снижает активность тирозинкиназы, усиливает высвобождение из печени жирных кислот, подавляет продукцию адипонектина, и все это приводит к увеличению ИР (Cai D., 2005; Solinas G., 2007).

Нарушения в иммунной системе у пациентов с диабетом наблюдаются так же, как и в любой другой. В случае «сбоя» функционирования генерализованные эндокринные нарушения достаточно быстро приводят к развитию системных (сосудистых, нейропатических) осложнений, даже если имеет место вовлечение в патологический процесс только одного эндокринного органа. Поэтому естественно предположить, что при нарушении функции двух и более эндокринных желез развитие и прогрессирование осложнений только ускорится. Однако, как показали наши исследования, ответ на этот вопрос не так однозначен. В последнее десятилетие увеличилось количество работ, связанных с ролью аутоиммунных механизмов в патогенезе эндокринных заболеваний (Ма Х., 2022). В аспекте нашего исследования интерес представляет влияние аутоиммунных процессов на частоту возникновения, тяжесть и скорость прогрессирования осложнений при СД. СД2, несомненно, относится к числу коморбидных заболеваний с транссиндромальной и транснозологической коморбидностью, и, по данным научной литературы и клинической практики, очень часто в группе сочетанных с СД заболеваний оказываются другие болезни эндокринных органов. Первое место среди них занимают аутоиммунные заболевания ЩЖ (Sotak Š., 2021).

Известно, что существует АИТ и существует СД2, который в настоящее время не относится к аутоиммунным заболеваниям. И они рассматриваются как два разных эндокринных заболевания, хотя СД2 находится под патронажем терапевтов и включает поражение нервной и сосудистой системы (транссиндромальная и транснозологическая коморбидность), но никто не рассматривает среди коморбидных заболеваний, связанных с СД2, другие эндокринопатии (АИТ). Принято считать, что это либо случайное совпадение, либо проявление хронологической коморбидности. Так это или нет – вопрос открытый. А если принять во внимание доказательства влияния аутоиммунных механизмов на развитие СД2, то опять возникает вопрос: СД2 во всех случаях имеет аутоиммунный генез или нет? Для ответа на эти вопросы мы разработали концепцию исследования, целью которого являлось изучение влияния аутоиммунных механизмов на развитие и прогрессирование СД2. В рамках

исследования были сформированы две группы пациентов, в одной из которых аутоиммунный механизм был несомненен – пациенты, у которых одновременно были диагностированы СД2 и ХАИТ; в другой группе пациентов с СД2 не было клинических и лабораторно-инструментальных признаков аутоиммунного поражения других органов. Предполагалось, что в случае получения незначительных расхождений по исследуемым показателям подтверждалась теория аутоиммунного развития СД2. При получении значимых различий планировалось углубленное изучение каждого компонента СД2 (осложнения, сопутствующие заболевания, особенности лечения) и их суммарного влияния с использованием методов математического моделирования для выявления связей именно с аутоиммунным компонентом. В случае получения достоверных данных о различиях в патогенезе (СД2 с аутоиммунным и без аутоиммунного компонента) предусматривался научный анализ результатов лечения с разработкой адаптированных технологий терапии с профилактической в отношении осложнений и сохранности остаточной секреции инсулина направленностью.

Актуальность исследования была обусловлена отсутствием литературных данных о конкретных особенностях течения СД с аутоиммунной составляющей и без нее.

В связи с этим в работе были поставлены следующие вопросы: оказывает ли АИТ влияние на течение СД? Если нет, то коморбидность следует классифицировать как хронологическую. Если да, то взаимодействие между АИТ и СД носит транссиндромальный или транснозологический характер?

В соответствии с поставленными задачами на первом этапе проведен анализ 1 211 историй болезней пациентов, госпитализированных с диагнозом СД2 за период с 2014 по 2017 гг. на базе Центральной клинической больницы № 2 имени Н.А. Семашко ОАО «РЖД». Из них были отобраны и проанализированы по структуре и уровню коморбидности истории болезней 428 пациентов с СД2. Пациенты были разделены на две группы: группа наблюдения (213 человек) с СД2 и аутоиммунным поражением ЩЖ и группа сравнения (215 человек) с СД2 без аутоиммунного поражения ЩЖ. В группе с АИТ преобладали женщины (69%), что

обусловлено более высокой частотой развития АИТ именно у женщин. Этот дисбаланс был учтен как одно из ограничений исследования. Однако многолетними исследованиями установлено, что СД «стирает» гендерные различия при целом ряде заболеваний, и в первую очередь заболеваний сердечно-сосудистой системы. Поэтому и риск развития ИБС у больных СД2 в 2–4 раза выше независимо от половой принадлежности. Также СД увеличивает частоту встречаемости ХСН у мужчин в 4 раза, а у женщин – в 8 раз. Такое выравнивание сердечно-сосудистых рисков позволило нам продолжить рассмотрение пациентов в сформированных группах и сосредоточить внимание на оценке коморбидности. У всех пациентов был отмечен высокий уровень коморбидности (более 11 баллов по CIRS), но в группе наблюдения этот показатель был достоверно выше – более 16 баллов.

На втором этапе исследования отобрано 226 пациентов для проспективного наблюдения с повторным наблюдением через 1 и 3 года на базе Городской клинической больницы имени Ф.И. Иноземцева ДЗМ с 2018 по 2023 гг. В группе наблюдения – 117 человек, в группе сравнения – 109 с оценкой прогрессирования трансозологической и транссиндромальной коморбидности, эффективности лечения. На третьем этапе оценена хронологическая коморбидность у 203 пациентов 2-го типа на фоне COVID-19 на базе ГКБ им. Ф.И. Иноземцева ДЗМ с 2021 по 2023 гг., которые также были распределены в группы в зависимости от наличия других аутоиммунных заболеваний (конкретно АИТ): группа наблюдения – 101 пациент, группа сравнения – 102 пациента.

В рамках исследования пациенты прошли комплексное обследование. Для оценки клинико-морфологических данных осуществлены анамнестические, физикальные методы исследования, оценка ИМТ.

Для оценки общеклинических лабораторных показателей были выполнены общий анализ крови и мочи, определены общий холестерин, триглицериды, ЛПВП, ЛПНП, ЛПОНП, общий белок, трансаминазы, щелочная фосфатаза, билирубин, калий, натрий, кальций. Для оценки тиреоидного статуса определены ТТГ, свободные Т3 и Т4, антиТПО, а также проведено УЗИ ЩЖ. Состояние сердечно-

сосудистой системы оценивалось на основании измерения АД, ЧСС, данных ЭКГ в стандартных отведениях, ЭхоКГ и УЗИ артерий нижних конечностей. Для оценки функции почек определялись уровни мочевины и креатинина, рассчитывалась СКФ, проводилось определение микроальбуминурии в суточной моче и УЗИ почек.

С помощью гликемического профиля с расчетом среднесуточного уровня и вариабельности гликемии, С-пептида, HbA1c, ИР по индексу НОМА 2 оценивали контроль и состояние углеводного обмена. Исследование гемостаза и агрегации: протромбиновый индекс, коагулограмма, время свертывания и время кровотоечения.

Всем пациентам при поступлении в стационар с COVID-19 проводились следующие обследования: определение уровней кортизола, АКТГ, КТ органов грудной клетки. С целью динамического наблюдения за состоянием пациентов и оценки эффективности лечения в течение госпитализации проводились следующие исследования: клинический анализа крови, определение уровней СРБ, фибриногена, Д-димера, АЛТ, АСТ, билирубина общего, оценка гликемического профиля, расчет нейтрофильно-лейкоцитарного индекса.

Для диагностики периферической сенсомоторной нейропатии проводилась стимуляционная электромиография. Оценивались скорость проведения и амплитуда при стимуляции по двум сенсорным и двум моторным нервам с рук и ног. Также проводилась оценка шкалы признаков НДС (Neuropathy Disability Score или нейропатический дисфункциональный счет), которая основывалась на исследовании порогов 4 видов чувствительности (тактильной, болевой, температурной и вибрационной) и исследовании рефлексов (ахилловых и коленных). Болевая нейропатия оценивалась по шкале ВАШ.

Для оценки офтальмологического статуса проводились следующие исследования: визометрия, рефрактометрия, биомикроскопия, прямая и обратная офтальмоскопия (на фоне медикаментозного мидриаза), а также когерентная томография глазного дна.

Тип и уровень коморбидности оценивался посредством определения баллов по кумулятивной шкале рейтинга заболеваний (Cumulative Illness Rating Scale, CIRS).

Также был рассчитан КАП (коэффициент активности аутоиммунного процесса ЩЖ), хотя для сравнительного анализа между группами он не использовался и требовался для оценки влияния активности на скорость прогрессирования только внутри группы наблюдения.

Базовый терапевтический комплекс, в соответствии с Алгоритмами специализированной медицинской помощи больным СД (ФНЦ ЭНЦ, 2018–2022 гг.), включал сахароснижающую и ангиопротекторную терапии.

Все группы пациентов с COVID-19 при наличии показаний получали ингибиторы IL-6 (тоцилизумаб, левилимаб, сарилумаб), блокаторы IL-6 (олокизумаб) или антагонист рецептора IL-1 α /IL-1 β (анакинра), а также антикоагулянтную терапию согласно временным клиническим рекомендациям по профилактике, диагностике и лечению новой коронавирусной инфекции COVID-19 от 2021–2022 гг.

Математико-статистическая обработка данных была проведена при помощи пакета прикладных программ STATISTICA (версия 10.0, StatSoft Inc., США) и SPSS 11.0. Для вариационных рядов с распределением, близким к нормальному, обработка полученных различий средних величин производилась при помощи t-критерия Стьюдента. Различия средних величин и корреляционные связи считались статистически достоверными при двустороннем уровне значимости $p < 0,05$.

В рядах с неправильным распределением данных использовались непараметрические методы: критерий Вилкоксона для связанных выборок и U-критерий Манна – Уитни для независимых выборок. Для расчета групп нормы использовался метод сигмальных отклонений при нормальном распределении и метод персентилей в рядах, отличных от нормального распределения. Для оценки связи между признаками использовался коэффициент корреляции Пирсона и метод множественной линейной регрессии. Рассчитаны и проанализированы парные и множественные коэффициенты корреляции, проверены гипотезы об их значимости; построены парные и множественные линейные регрессионные модели. Для каждой из них установлено их соответствие анализируемым данным с

помощью критерия Фишера. Значимость коэффициентов регрессии бала проверена с помощью критерия Стьюдента. Также для каждой построенной модели был рассчитан коэффициент детерминации (*R-квадрат*). В данном исследовании линейная зависимость (*R-квадрат*) является квадратом так называемого множественного коэффициента корреляции между зависимой переменной и объясняющими переменными. За уровень статистической значимости принимались значения коэффициента достоверности менее 0,05. Для прогноза различных состояний в динамике были построены цепи Маркова.

При оценке исследуемых групп особое внимание уделялось определению типа и уровня коморбидности. Высокий уровень коморбидности (более $11 \pm X$ баллов по CIRS) был отмечен у всех пациентов, но в группе наблюдения значение этого показателя было достоверно выше – более $16 \pm Y$ баллов, что позволяет думать о значении вклада аутоиммунной составляющей в прогрессирование коморбидной патологии.

При оценке транссиндромальной коморбидности проведен анализ состояния ДР, нейропатии, нефропатии. В начале исследования микрососудистые осложнения в обеих группах по степени тяжести достоверно не различались. Однако в дальнейшем АИТ оказывал отрицательное влияние на частоту развития диабетической периферической полинейропатии. Нейропатия у пациентов группы наблюдения встречалась в 90,20 % случаев, а у пациентов группы сравнения – в 82,70%, и уровень достоверности, подтверждающий это влияние, увеличивался параллельно увеличению степени тяжести осложнения ($p < 0,05$). У пациентов с СД + ХАИТ чаще встречались формы с выраженной нейропатией, но реже с болевой. Уменьшение числа пациентов с болевой формой на фоне ХАИТ – показатель неблагоприятный, поскольку свидетельствует о прогрессирующей атрофии нервных волокон, и ее ускорению способствуют аутоиммунный процесс и нестабильная компенсация гипотиреоза. Однако отмечено более медленное прогрессирование нейропатии в группе наблюдения. Это подтверждено динамическим наблюдением: на начальном этапе она отсутствовала у 17,40% пациентов группы сравнения и у 13,70% группы наблюдения, а через 5 лет,

согласно рассчитанным цепям Маркова, 0,10% группы сравнения и 11,70% группы наблюдения не будут иметь проявлений нейропатии ($p = 0,0002$), что свидетельствует о более медленном прогрессировании нейропатии в группе наблюдения.

По нашим предположениям, существенный вклад в быстрое прогрессирование нейропатии в группе сравнения вносят быстро прогрессирующие макро- и микроангиопатии: ГБ (14,50%), ИБС (9,00%), ХАН (14,50%), ретинопатия (11,00%) и нефропатия (8,00%). Стабилизация этих коморбидных заболеваний и компенсация СД приводили к значимому эффекту и замедлению прогрессирования нейропатии. В группе наблюдения, в отличие от группы сравнения, факторами, ассоциированными с прогрессированием нейропатии, были уровень С-пептида (2,20%) и наличие антиТПО (1,70%). Это подчеркивает важность своевременного назначения инсулинотерапии пациентам с аутоиммунной составляющей, учитывая быстрое истощение собственной секреции инсулина. Кроме того, необходима компенсация тиреоидной функции для стабилизации аутоиммунного процесса в ткани ЩЖ, что будет замедлять прогрессирование нейропатии в группе наблюдения.

Оценка данных электромиографии показала, что достоверно выше показатели скорости проведения при стимуляции моторных нервов (*n. medianus* и *n. peroneus*) были в группе сравнения в начале наблюдения. Согласно данным ЭМГ, показатели прогрессирования нейропатии с оценкой скорости СРВ моторной и сенсорной порций *n. medianus*, сенсорной порции *n. suralis*, моторной *n. peroneus* были более выражены в группе сравнения. В группе наблюдения имела большее значение амплитуда М-ответа *n. medianus* (8,90%) и *n. peroneus* (7,00%) и не значимы для прогрессирования данные СРВ по моторному и сенсорному ответу *n. medianus*. Эти же данные были подтверждены при динамическом наблюдении, через 1 год и 3 года отмечена достоверная разница в снижении скорости *n. medianus* и *n. peroneus* в группе сравнения ($p < 0,05$) по сравнению с группой наблюдения. Эти объективные инструментальные показатели свидетельствуют о быстром процессе повреждения миелиновой оболочки нервов в группе пациентов без аутоиммунной составляющей

и прогрессировании болевых форм в данной группе, что подтверждено построенными цепями Маркова. Через 5 лет болевые формы появились у 29,00% пациентов с изначально легкими формами нейропатии в группе сравнения и у 1,40% в группе наблюдения. Среди пациентов с умеренной нейропатией болевые формы развились в 31,40% и 2,20% случаев соответственно ($p = 0,00001$). Среди пациентов с выраженной нейропатией болевые формы появились у 1,80% группы сравнения и у 0,80% группы наблюдения. Учитывая установленную нами закономерность, у пациентов без аутоиммунной составляющей рекомендовано как можно раньше начинать терапию, восстанавливающую миелиновую оболочку нерва. Ярким представителем этой группы препаратов являются жирорастворимые витамины группы В.

При оценке прогрессирования МИАП установлено, что нефропатия и ретинопатия демонстрируют схожие закономерности. Группы не отличались по стадиям в начале наблюдения, однако более выраженные проявления встречались в группе наблюдения. Прогрессирование МИАП было более значимым в группе сравнения. При динамическом наблюдении прогрессирования ДН на начальном этапе отмечено, что она отсутствовала у 71,50% пациентов группы сравнения и у 81,20% группы наблюдения. Через 3 года отмечены те же тенденции: нефропатия отсутствовала в группе наблюдения в 69,20% случаев, в группе сравнения – в 53,30% ($p = 0,01$). Отмечен существенный прирост в группе сравнения микро- и макроальбуминурии и терминальных стадий. Эти же закономерности подтверждены построением цепей Маркова.

Через 5 лет возможно не будет достоверного прогрессирования микроальбуминурии 69,60% пациентов группы сравнения и 42,30% ($p = 0,00001$) группы наблюдения; 6,40% и 43,10% ($p = 0,00001$) могут иметь прогрессирование до стадии макроальбуминурии; 31,10% пациентов группы сравнения и 100% пациентов группы наблюдения ($p = 0,00001$), которые уже имели проявления макроальбуминурии возможно не будут иметь дальнейшего развития; 36,60% в группе сравнения имеют высокую вероятность ухудшения нефропатии до

терминальной стадии, а 32,00% могут улучшить свое состояние и будут иметь проявления микроальбуминурии.

Таким образом, отмечено более быстрое прогрессирование ДН в группе сравнения, однако в этой группе через 5 лет 11,80% пациентов со стадией макроальбуминурии улучшат свое состояние до микроальбуминурии. Таких изменений в группе наблюдения не отмечается, что подтверждает более тяжелое поражение при наличии аутоиммунной составляющей.

Существенное влияние на прогрессирование нефропатии в группе сравнения имели макроангиопатии: ИБС (5,00%), ХАН (7,00%), ГБ (4,00%). Кроме того, выраженность ретинопатии (14,00%), нейропатии (8,00%) и параметры гликемического контроля (по уровню гликированного гемоглобина) также ассоциировались с прогрессированием нефропатии. С целью уменьшения прогрессирования нефропатии и возможного улучшения ее стадийности у пациентов без аутоиммунной составляющей необходимо достижение компенсации проявления микро- и макроангиопатий, а также нейропатии и СД. В группе с АИТ эти параметры имели меньшую выраженность, но имела значение сохранность секреции инсулина по уровню С-пептида на 2,00%, что подтверждает необходимость своевременного назначения инсулина в данной группе для уменьшения прогрессирования ДН, так как у пациентов в группе наблюдения значительно раньше происходит развитие МИАП (нефропатии, ретинопатии) на фоне резкого снижения сывороточной концентрации С-пептида в результате значительного повышения концентрации цитокинов IL-2, IL-4, TNF α (Саприна Т. В., 2014).

При оценке прогрессирования ретинопатии при динамическом наблюдении прогрессирования отмечено, что на начальном этапе ретинопатия достоверно отсутствовала у 56,9% пациентов группы сравнения и у 74,4% группы наблюдения; различные стадии ДР были более выражено представлены в группе сравнения. Макулопатия также достоверно выше была представлена в группе сравнения (31,20%) по сравнению с группой наблюдения (14,50%). Через 3 года наблюдения прогрессирование диабетической макуло- и ретинопатии было более выражено в

группе сравнения: без признаков ретинопатии в группе сравнения – 47,70% пациентов, в группе наблюдения – 68,40%; непролиферативная ретинопатия отмечалась у 32,10% пациентов в группе сравнения и у 17,90% в группе наблюдения; препролиферативная ретинопатия – 7,30% и 3,40%; пролиферативная – 7,30% и 5,10% соответственно. Диабетическая макулопатия в группе сравнения возросла значительно за 3 года – до 41,30% по сравнению с 21,40% в группе наблюдения ($p < 0,05$). Те же тенденции подтверждены построением цепей Маркова. Через 5 лет у 39,50% пациентов группы сравнения и у 49,60% группы наблюдения возможно не появятся явления ретинопатии; из непролиферативной стадии в пролиферативную могут прогрессировать 83,20% группы сравнения и 74,70% группы наблюдения; 98,70% пациентов в группе сравнения и 86,50% ($p = 0,0006$) в группе наблюдения возможно перейдут из препролиферативной на пролиферативную стадию.

Через 5 лет наблюдения прогрессирование макулопатии, являющейся основной причиной слепоты, более выражено в группе сравнения у 44,70% пациентов, в группе наблюдения – у 22,70% ($p = 0,0005$).

Среди исследуемых факторов выделены наиболее значимо влияющие на ее прогрессирование в группе сравнения: длительность диабета, альбуминурия, нейропатия, нефропатия. Показатели транссиндромальной коморбидности имели статистически достоверное влияние только в группе сравнения: ГБ – 2,50%, ИБС – 4,80%, ХАН – 2,80%. Аналогичная тенденция наблюдалась и в отношении ХБП. В группе сравнения она была зарегистрирована у 6% пациентов. С целью замедления прогрессирования ретинопатии и макулопатии у пациентов без аутоиммунной составляющей необходимо компенсировать проявления микро- и макроангиопатий, нейропатии. В группе наблюдения альбуминурия оказывала принципиально более выраженное влияние (11,00%) по сравнению с группой сравнения (3,40%). Также отмечалась связь с уровнем С-пептида. Своевременное назначение инсулинотерапии позволит замедлить прогрессирование ретинопатии в группе пациентов СД + АИТ.

Оценка трансонологической коморбидности включала обследование на наличие ХСН, ХАН, НРС, ИБС, ГБ.

Среди исследуемых факторов, влияющих на прогрессирование ГБ в группе СД выявлены взаимосвязи с ХСН, ИБС, облитерирующим атеросклерозом артерий нижних конечностей, тяжестью нейропатии, нефропатии и ретинопатии. В группе наблюдения выявлена взаимосвязь только с ИБС и НРС. При оценке параметров гликемии гликированный гемоглобин статистически достоверно влиял в обеих группах; постпрандиальная гликемия (2,50%), уровень С-пептида (2,00%) и длительность СД (3,00%) – только в группе сравнения. Таким образом, у пациентов группы сравнения важна хорошая компенсация других макро- и микрососудистых осложнений СД. Среди оценочных параметров ЭхоКГ, которые могут помочь в диагностике ГБ, в группе сравнения следует обращать внимание на фракцию выброса, толщину стенки правого желудочка, задней стенки левого желудочка, толщину межжелудочковой перегородки. В группе наблюдения имеет прогностическое значение оценка только диаметра аорты. Оценивая суммарное влияние значимых параметров на прогрессирование ГБ, в группе наблюдения на 16,00% статистически достоверно влияли только уровень гликированного гемоглобина, ИБС, НРС и размер диаметра аорты по ЭхоКГ.

Таким образом, прогрессирование ГБ в группе сравнения определялось выраженностью атеросклеротических заболеваний (ХСН, ИБС, ХАН), тогда как в группе наблюдения имело значение только наличие ИБС и НРС. Уровень гликированного гемоглобина был значимым параметром гликемии в обеих группах. Тяжесть нейропатии, ретинопатии и нефропатии влияла на ГБ в группе сравнения.

Случаи ИБС более часто встречались в группе наблюдения, несмотря на то, что атеросклеротические осложнения чаще наблюдаются в группе сравнения. Этот же факт подтверждают проведенные оперативные вмешательства: стентирования коронарных артерий, АКШ, которые чаще были проведены в этой же группе. Динамическое наблюдение за прогрессированием ИБС на всех этапах свидетельствовало о более выраженном проявлении ИБС в группе наблюдения:

стенокардия напряжения ФК II и III классов, явления безболевого ишемии и постинфарктного кардиосклероза чаще отмечались в группе наблюдения.

На начальном этапе исследования, по данным ЭхоКГ, группы различались по значениям толщины межжелудочковой перегородки. Этот показатель был выше в группе наблюдения. При этом все пациенты имели сохранную фракцию выброса. Наиболее значимым для прогрессирования ИБС в двух группах явилось наличие ГБ, влияющее более чем на 40%.

При оценке лабораторных показателей обращает на себя внимание, что параметры гликемического контроля, такие как гликированный гемоглобин (3,10%), экскурсия гликемии (1,90%), постпрандиальная гликемия (4,20%), уровень С-пептида (3,50%), а также параметры дислипидемии, такие как ЛПОНП (2,50%) и уровень триглицеридов (1,90%), имели влияние только в группе сравнения. В той же группе имели значения осложнения СД: нейропатия (6,00%), нефропатия (3,10%), ретинопатия (1,70%), длительность диабета (3,00%). Из параметров ЭхоКГ имела значение оценка фракции выброса (2,40%) и толщина межжелудочковой перегородки (2,10%).

В группе наблюдения оказывали влияние ХСН (5,10%), ХАН артерий нижних конечностей (9,50%), НРС (10,10%), из показателей ЭхоКГ важными в оценке являлись: фракция выброса (7,40%), диаметр аорты (2,80%). Таким образом, у пациентов с сочетанной аутоиммунной патологией для прогрессирования ИБС имеют существенное значение макрососудистые изменения, что не характерно для развития других осложнений в этой группе. В результате проведенных исследований можно сделать вывод о том, что ИБС – многофакторное заболевание, в прогрессирование которого существенный вклад вносит воспалительный компонент.

При оценке НРС было выяснено, что они более выражены в группе пациентов с АИТ, несмотря на отсутствие влияния ТГ и уровня антиТПО на прогрессирование НРС. Отмечена большая частота встречаемости различных НРС, в первую очередь фибрилляции предсердий: пароксизмальной формы в 10,30% случаев ($p < 0,0001$),

постоянной формы – в 6,60% ($p < 0,01$) и желудочковых экстрасистол – в 7,00% ($p < 0,05$). В той же группе чаще проводилась установка электрокардиостимулятора.

При оценке параметров влияющих на прогрессирование НРС в обеих группах отмечено значение ХСН: 12,30% в группе наблюдения и 9,20% в группе сравнения ($p < 0,0001$). Для оценки параметров ЭхоКГ значимыми являются толщина стенки правого желудочка и задней стенки левого желудочка, которые вносят больший вклад в группе наблюдения, и только для этой группы имеет значение оценка диаметра аорты. Для пациентов группы СД2 с аутоиммунным компонентом оказывали влияние ИБС, нефропатия, уровень холестерина. Для пациентов с СД2 без АИТ эти факторы значимого влияния на повышение риска развития НРС не имели.

Таким образом, методом построения уравнений линейной регрессии определены параметры, суммарно влияющие на прогрессирование НРС и увеличивающие риск на 18,6% в группе наблюдения: ХСН, ИБС, нефропатия, толщина стенки правого желудочка, задней стенки левого желудочка, диаметр аорты, холестерин.

В группе сравнения параметрами, суммарно влияющими на прогрессирование НРС в 11,60%, являются ХСН, толщина стенки правого желудочка, задней стенки левого желудочка.

Хотелось бы подчеркнуть, что наличие или отсутствие эутиреоза также не оказалось значимым фактором влияния на риск развития НРС у пациентов с СД2 и АИТ, что позволяет рассматривать АИТ не в контексте влияния гипо- или гипертиреоза на функцию сердечно-сосудистой системы, а именно как аутоиммунный процесс системного характера.

В процессе анализа прогностических рисков для развития и прогрессирования ХСН было выявлено, что более выраженное проявление ХСН наблюдается в группе пациентов с АИТ. Степень тяжести диагностированной ХСН в начале исследования по структуре имела значимые отличия только на 2Б стадии. Частота встречаемости ХСН на этой стадии была выше у пациентов группы наблюдения. При динамическом наблюдении за прогрессированием ХСН за весь период

исследования отмечены те же тенденции: ХСН отсутствовала через 3 года в группе наблюдения в 19,70% случаев, в группе сравнения – в 30,80%.

Исходя из прогноза, основанного на цепях Маркова, вероятность отсутствия ХСН через 5 лет составляет 49,80% в группе сравнения и 32,80% в группе наблюдения; ($p = 0,009$), что подтверждает более медленное прогрессирование ХСН в группе сравнения. Однако согласно прогнозу развития, через 5 лет пациенты группы наблюдения, которые уже имели 1-ю стадию ХСН могут прогрессировать до 2А стадию в 75,70% случаев по сравнению с 59,20% в группе сравнения ($p = 0,00001$), а прогрессирование в 2Б и 3-ю стадии ХСН возможно будет выше в группе сравнения. Те же тенденции отмечены при переходе из 2А и 2Б стадий: 65,90% группы сравнения и 81,50% ($p = 0,008$) группы наблюдения, которые уже имели 2А стадию ХСН, возможно не будут иметь прогрессирования; 5,70% и 3,40% ($p = 0,41$) могут иметь 2Б стадию; 28,40% и 15,00% ($p = 0,01$) проявления ХСН 3-й стадии; 68,80% группы сравнения и 76,00% ($p = 0,23$) группы наблюдения, которые уже имели 2Б стадию ХСН, вероятно не будут иметь прогрессирования; 31,20% и 24,00% ($p = 0,23$) возможно перейдут на 3-ю стадию ХСН.

Из данного прогноза можно сделать вывод, что у пациентов с СД с аутоиммунной составляющей прогрессирование ХСН идет быстрее, но тяжесть проявления ХСН остается более выраженной в группе СД без АИТ.

Анализ параметров, влияющих на развитие ХСН, выявил, что в группе наблюдения по сравнению с группой сравнения большее значение имели следующие факторы: уровень гликированного гемоглобина (2,70%), уровень С-пептида (2,20%), уровень холестерина (1,90%), суточная альбуминурия (11,00%), длительность диабета (9,50%), ХБП (7,20%), ГБ (25,70%), нефропатия (4,20%) и НРС (12,30%). В группе сравнения более выраженным было влияние следующих факторов: ГБ (26,00%), ИБС (12,30%), ХАН (7,10%), нейропатия (8,90%), ретинопатия (2,20%), экскурсия гликемии (2,60%).

Параметры ЭхоКГ большее значение имеют для оценки в группе сравнения: толщина стенки правого желудочка – 7,80% и 4,70% соответственно; задней стенки

левого желудочка – 4,70% и 6,50%; диаметр аорты – 4,40% и 3,60%; толщина межжелудочковой перегородки – 7,10% и 3,90%.

Подводя итог, можно отметить, что суммарное влияние факторов на 53,00% отмечено для обеих групп, и различия в параметрах были только по показателям гликемического контроля: в группе сравнения влияла экскурсия гликемии, в группе наблюдения – уровень гликированного гемоглобина и С-пептида. Остальные параметры были схожими, но имели различные проценты влияния.

При проведении исследования выявлено, что явления ХАН наиболее выражены по тяжести состояния и степени прогрессирования в группе сравнения. При оценке инструментальных данных, полученных с помощью УЗИ артерий нижних конечностей в начале исследования, отмечено, что в группе сравнения достоверно чаще наблюдались изменения, затрагивающие только крупные (бедренные и подколенные) артерии. Группы достоверно различались по стадиям. В группе наблюдения легкие нарушения (1-я стадия) встречались чаще (19,20%) по сравнению с группой сравнения (10,70%). Доля выраженной 2Б стадии, напротив, была больше в группе сравнения (10,70%), чем в группе наблюдения (6,10%). Также в группе сравнения было выполнено 3 стентирования артерий нижних конечностей, в то время как в группе наблюдения стентирования не проводились.

При динамическом наблюдении прогрессирования ХАН через 5 лет на начальном этапе отмечено, что заболевание отсутствовало у 45,60% пациентов группы сравнения и у 45,30% группы наблюдения; 1-я стадия ХАН встречалась у 11,1% пациентов группы сравнения и у 24,80% группы наблюдения ($p = 0,008$); 2А стадия ХАН более выражена в группе сравнения (32,20%), чем в группе наблюдения (28,20%) ($p = 0,51$); 2Б стадия также чаще встречалась в группе сравнения (10,00%), чем в группе наблюдения (1,70%) ($p = 0,007$); 3-я стадия встречалась только в группе сравнения в 1,10% случаев. Через 1 год группы различались между собой, сохраняя те же тенденции в прогрессировании ХАН. Через 3 года выявленные закономерности сохранялись: ХАН отсутствовала в группе наблюдения в 31,50% случаев, в группе сравнения – в 20,00% ($p = 0,05$); 1-я, 2А и 2Б стадии были недостоверно выше в группе сравнения по сравнению

с группой наблюдения; 3-я стадия наблюдалась только в группе сравнения. Прогноз ХАН артерий нижних конечностей через 5 лет выявил достоверные различия в сравниваемых группах: вероятность развития ХАН низкая у 22,20% пациентов группы сравнения и 44,40% группы наблюдения ($p = 0,0004$) и прогрессирования стадии ПА 35,50% группы наблюдения и 6,10% группы сравнения; ПВ группы сравнения в 39,10% и группы наблюдения 69,90%; прогноз прогрессирования от полного отсутствия ХАН до стадии ПВ отмечен в группе сравнения в 40,90% и в 14,50% группы наблюдения ($p = 0,00001$) и IV стадия в 0,10% может развиваться только в группе сравнения.

Таким образом, доказано, что тяжесть и степень прогрессирования выше в группе с дисметаболическими нарушениями.

Анализ параметров, влияющих на ХАН, выявил различия между группами в отношении факторов, оказывающих наибольшее значение. В группе сравнения наблюдались только: суточная альбуминурия (2,00%), ГБ (6,10%), параметры ЭхоКГ (фракция выброса (4,80%), толщина задней стенки левого желудочка (4,80%), диаметр аорты (3,00%), толщина межжелудочковой перегородки (3,30%)). В группе наблюдения: С-пептид (3,80%), ИБС (2,60%), уровень холестерина (2,10%), ЛПОНП (3,10%).

Отмечены параметры, влияющие более значимо в группе сравнения: ХСН (7,00%), нейропатия (12,00%), нефропатия (5,90%). В группе наблюдения: экскурсии гликемии (3,20%), постпрандиальная гликемия (4,00%), длительность диабета (9,10%), ретинопатия (4,00%).

При оценке параметров УЗИ артерий нижних конечностей было выявлено, что окклюзии различных артерий имеют существенное значение в диагностике ХАН.

В итоге суммарное влияние факторов в группе наблюдения на 87,50% влияет на прогрессирование ХАН, в группе сравнения – на 84,20%.

Таким образом, учитывая, что ХАН является атеросклеротическим заболеванием, и ее проявления более выражены в группе сравнения, для снижения прогрессирования заболевания необходима коррекция сопутствующей микро- и макрососудистой патологии, а также нейропатии. В группе наблюдения

необходимо своевременно корректировать сахароснижающую терапию, при необходимости назначать инсулинотерапию, а также проводить комплексное лечение ИБС.

При оценке риска развития «суммарных осложнений» в исследуемых группах было выявлено, что пациенты с коморбидной эндокринной патологией в целом имеют несколько меньший риск. Однако у пациентов этой группы имела большое значение функция почек (ХБП, протеинурия).

При изучении микроальбуминурии у пациентов с СД2 в сочетании с АИТ установлено, что наличие альбуминурии более значимо (13,00%) по сравнению с группой СД2 влияет на прогрессирование осложнений. Это подтверждается данными литературы, которые показывают, что пациенты с СД и положительными антиТПО имеют более высокий показатель микроальбуминурии, чем пациенты с СД2 с отрицательными антиТПО (Zhu W., 2020). Данный факт можно объяснить более выраженной проницаемостью сосудистой стенки при СД в сочетании с аутоиммунным поражением ЩЖ. Связь коморбидности с аутоиммунными воспалительными процессами на сегодняшний день находится в стадии изучения, и наши данные позволяют выявить связь между выраженностью воспаления и коморбидностью. Не только АИТ, но и СД2 сегодня рассматривается как воспалительное заболевание.

Воспалительные процессы при СД2 обусловлены активацией макрофагов в различных органах. Эти подмножества макрофагов характеризуются экспрессией маркеров клеточной поверхности, секретируемых цитокинами и хемокинами (Drareni K., 2019). Кроме того, в качестве ключевых событий были признаны окислительный и гиперосмолярный стрессы, а также активация воспалительных путей, вызванных нерегулируемой активацией белков мембранных каналов аквапоринов (Madonna R., 2018).

Таким образом, понятно, что у пациентов с СД и аутоиммунным поражением ЩЖ более выражен воспалительный ответ.

Механизмы развития сосудистых заболеваний при СД2 включают: гликозилирование сыворотки крови и тканевых белков с образованием конечных

продуктов гликации, продукцию супероксида, активацию протеинкиназы С-сигнальной молекулы, которая увеличивает проницаемость сосудов и вызывает ЭД, увеличение скорости гексоаминовых биосинтетических и полиоловых проводящих путей, что приводит к накоплению сорбитола в тканях, гипертензию и дислипидемию, которые обычно сопровождают СД. В нашем исследовании показатели атеросклеротического поражения более выражены в группе с СД: ИБС определялась в 9,00% случаев, артериальная гипертензия – в 12,00%, облитерирующий атеросклероз сосудов нижних конечностей – в 15,00%. Хотя в целом уровень коморбидности у пациентов группы наблюдения был выше. Напротив, в группе СД с аутоиммунным поражением влияние артериальной гипертензии не было статистически значимым (0,20%). В то же время влияние ИБС (11,00%) и облитерирующего атеросклероза нижних конечностей (9,00%) было более выражено, хотя и менее значительно, чем в группе изолированного СД.

В группе пациентов с СД2 и АИТ наблюдался более высокий уровень коморбидности, чем в группе пациентов только с СД, и преобладала транснозологическая коморбидность. У пациентов с СД2 (группа сравнения) отмечалась преимущественно транссиндромальная коморбидность.

Механизмы, связанные с гипергликемией, безусловно, играют важную роль. В нашем исследовании было выявлено, что в группе наблюдения большое значение имели сохранность инсулиновой секреции и вариабельность гликемии, а в группе сравнения – показатели компенсации СД: гликированный гемоглобин и постпрандиальная гликемия. Эти данные согласуются с литературными источниками, которые показывают, что инсулинопродуцирующие и инсулинозависимые ткани, вовлеченные в патогенез СД2, через воспаление интегрируются в патогенетический самоподдерживающийся цикл, который в конечном счете приводит к снижению секреции инсулина, гибели β -клеток поджелудочной железы и развитию инсулиновой резистентности (Юдаева А. Д., 2023).

При рассмотрении влияния параметров компенсации СД одним из самых существенных является постпрандиальный уровень гликемии, причем его влияние

на 11,2% определяет прогрессирование диабетических осложнений при СД без аутоиммунного поражения ЩЖ и на 4,90% с аутоиммунным поражением. Экскурсия гликемии практически в равной степени влияет на развитие осложнений – 5,10% и 5,50% соответственно. Влияние уровня гликированного гемоглобина на прогрессирование осложнений было менее значительным в обеих группах: в группе с СД – на 2,90%, а в группе с АИТ – на 1,30%, причем уровень влияния в этом случае статистически не значим. Значение С-пептида имеет большее влияние в группе с аутоиммунным поражением – 10,00% по сравнению с 3,00% в группе с изолированным СД ($p < 0,05$).

Оценивалось влияние различных видов сахароснижающей терапии на риск развития суммарного осложнения, включающего прогрессирование ретинопатии, нефропатии, нейропатии, СН, атеросклероза артерий нижних конечностей, ИБС. В 1-й группе, принимавшей метформин, влияния на развитие суммарного осложнения не отмечено в обеих исследуемых группах за весь период наблюдения. Во 2-й группе, получавшей пероральную комбинированную терапию, в группе сравнения прогрессирования осложнений терапии не было. В группе наблюдения длительное применение комбинированной пероральной сахароснижающей терапии приводит к прогрессированию суммарного осложнения. В 3-й группе интенсивная инсулинотерапия в группе сравнения ассоциировалась с высоким риском прогрессирования осложнений: через 3 года этот риск достиг 72,10% ($p = 0,02$). В группе наблюдения рисков прогрессирования суммарного осложнения в течение 3 лет не выявлено, пациенты с аутоиммунной составляющей нуждаются в ранней инсулинизации, в отличие от пациентов без признаков АИТ. Пациенты 4-й группы, получавшие комбинированную сахароснижающую терапию, в группе сравнения через 3 года имели высокий риск прогрессирования (43,30%) с достоверностью $p = 0,05$. В группе наблюдения отмечена положительная динамика при наличии аутоиммунной составляющей и ухудшение течения без нее.

Произведена оценка влияния исследуемых видов сахароснижающей терапии на риск развития отдельно транссиндромальной и трансонологической коморбидности. Первоначально оценены параметры, включающие в себя оценку

прогрессирования ретинопатии, нефропатии, нейропатии. В 1-й группе, получавшей метформин, влияния на развитие микрососудистых осложнений и нейропатии не отмечено в обеих исследуемых группах за весь период наблюдения. Во 2-й группе, получавшей пероральную комбинированную терапию, в группе сравнения не было выявлено статистически значимого влияния на прогрессирование осложнений. В группе наблюдения длительное применение комбинированной пероральной сахароснижающей терапии привело к прогрессированию микрососудистых осложнений и нейропатии. В 3-й группе, получавшей интенсивную инсулинотерапию, через 1 год в группе сравнения риск прогрессирования осложнений составил 47,80% ($p = 0,05$), а через 3 года – 50,50% ($p = 0,02$). В группе наблюдения риск прогрессирования осложнений отсутствовал. В 4-й группе, получавшей комбинированную сахароснижающую терапию, через 1 год риск прогрессирования осложнений в группе сравнения составил 2,60% ($p = 0,05$), а через 3 года увеличился до 13,60% ($p = 0,05$). В группе наблюдения данная терапия не оказывала влияния на прогрессирование транссиндромальной коморбидности.

На втором этапе были оценены параметры, включающие в себя оценку суммарного прогрессирования ГБ, ХАН, ХСН, ИБС. В 1-й группе, получавшей метформин, влияния на развитие микрососудистых осложнений и нейропатии не отмечено в обеих исследуемых группах за весь период наблюдения. В 3-й группе, получавшей интенсивную инсулинотерапию, через 3 года риск прогрессирования осложнений в группе сравнения составил 47,20% с достоверностью $p = 0,05$. В группе наблюдения риск прогрессирования осложнений в течение всего периода наблюдения отсутствовал. Пациенты 4-й группы, получавшие комбинированную сахароснижающую терапию, в группе сравнения за 3 года достоверного влияния на прогрессирование осложнений не имели. В группе наблюдения данная терапия влияла на прогрессирование в 30,60% случаев с достоверностью $p = 0,02$ на начальном этапе, через 1 год и 3 года достоверного влияния отмечено не было. С учетом полученных данных можно сделать вывод, что инсулинотерапия на прогрессирование транснозологической коморбидности не оказывает

существенного влияния в обеих группах. Для оценки связи уровня С-пептида (нг/мл, норма 1,1–4,4) с риском развития суммарного осложнения (включающего трансонологические и транссиндромальные компоненты) были построены уравнения линейной регрессии: в группе сравнения $y = 3,00 - 0,74x$; в группе наблюдения $y = 3,65 - 1,21x$, где y – суммарное осложнение, x – уровень С-пептида. На основании этого можно сделать вывод, что минимальный уровень С-пептида перед назначением инсулинотерапии в группе наблюдения – 1,21, в группе сравнения – 0,74. На основании полученных данных разработан алгоритм тактики назначения сахароснижающей терапии в исследуемых группах (рисунок 33).



Рисунок 33 – Алгоритм тактики назначения сахароснижающей терапии в исследуемых группах

В литературных данных много указаний на то, что гипергликемия увеличивает репликацию SARS-CoV-2 (Codo A. C., 2020). СД также является независимым фактором заболеваемости и смертности у пациентов с острым респираторным дистресс-синдромом. Кроме того, пациенты с СД обычно имеют более выраженную тяжесть инфекции, вызванной SARS-CoV-2, чем пациенты без СД (Long H., 2022), а плохой гликемический контроль может повышать смертность (Codo A. C., 2020). В литературных данных не найдено наблюдений за пациентами с СД в сочетании с аутоиммунным поражением ЩЖ, однако есть указания, что наличие аутоантител в первую очередь свидетельствует о срыве толерантности организма к тканевым антигенам собственного органа и формировании «запрещенного» пула лимфоцитов, распознающего аутоантигены. В связи с этим

не вызывает сомнений наличие в кровотоке больных с тиреоидной патологией не только антитиреоидных антител, но и специфически сенсibilизированных к тканям ЩЖ лимфоцитов (Плескановская А. С., 2022).

Для подтверждения выраженной воспалительной реакции на фоне COVID-19 и особенностей течения осложнений у пациентов с СД и аутоиммунным тиреидитом было обследовано 2 группы: с СД и СД в сочетании с аутоиммунным тиреидитом на фоне COVID-19.

Выраженность лабораторных проявлений имела некоторые различия в сравниваемых группах: в группе наблюдения (СД + АИТ на фоне COVID-19) достоверно ниже был уровень лимфоцитов, выше нейтрофильно-лимфоцитарный индекс, уровень СРБ, ферритин, ниже уровень фибриногена по сравнению с группой сравнения (пациенты с СД на фоне COVID-19).

Также на момент начала исследования в сравниваемых группах наблюдались различия в показателях минерального обмена, в частности в группе наблюдения отмечался более низкий уровень натрия. По остальным показателям группы достоверно не отличались, что при дальнейшем наблюдении явилось проявлением вторичной надпочечниковой недостаточности. В результате лечения общевоспалительные проявления были стабилизированы в обеих группах. Однако в группе наблюдения стабилизация была достоверно более значимой. В частности, в группе наблюдения отмечалось более выраженное повышение уровня лимфоцитов (на 33,65% по сравнению с 12,10% в группе сравнения), стабилизация уровня нейтрофилов (на 10,84%) и нейтрофильно-лимфоцитарного индекса, а также уровня Д-димера (на 34,78%). В связи с этим можно сделать вывод, что резервные возможности организма у пациентов с аутоиммунной патологией изначально выше.

В результате лечения параметры гликемического контроля в обеих группах были стабилизированы в целевом диапазоне. При этом статистически значимых различий между группами не выявлено. В группе наблюдения инсулинотерапия применялась в 100% случаев. Интенсивный режим инсулинотерапии потребовался 48,00% пациентов, а 52,00% были переведены на комбинированный вариант

сахароснижающей терапии. В группе сравнения 68,00% пациентов потребовалась инсулинотерапия: из них 36,00% получали интенсивный режим инсулинотерапии и 64,00% – комбинированную сахароснижающую терапию. Полученные результаты подчеркивают важность раннего назначения инсулинотерапии пациентам с аутоиммунной составляющей заболевания, а также необходимость перевода на инсулинотерапию в случае стрессинфекционных осложнений.

Для коррекции электролитных нарушений у пациентов с COVID-19 до начала лечения определялись и оценивались уровни кортизола и АКТГ в крови. Определены корреляционные зависимости уровня натрия от кортизола – 0,19, от АКТГ – 0,44 ($p = 0,05$). Коэффициент корреляции уровня калия по отношению к кортизолу – 0,09 и АКТГ – 0,18 ($p = 0,05$). На основании выявленных зависимостей предложена глюкокортикоидная терапия гидрокортизоном 10 мг в сутки для купирования вторичной надпочечниковой недостаточности. При статистической обработке полученных данных выявлены параметры, определяющие длительность приема гидрокортизона: начальный уровень АКТГ наиболее значимо (на 19%, $r^2 = 0,19$) влияет на количество дней приема препарата ($p < 0,0001$). Использовали следующую расчетную модель сроков приема гидрокортизона (расчетную формулу сроков приема) на основании уравнения линейной регрессии: $y = 2,60 + 0,08x$, где y – количество дней приема гидрокортизона, необходимого для стабилизации (и восстановления) электролитных нарушений; x – уровень АКТГ; формула рассчитана с точностью 95%. Уровень кортизола менее значимо влияет на время лечения, при этом возможно использовать следующую расчетную формулу срока приема гидрокортизона: $y = 3,30 + 0,001x$ при $p < 0,0001$, где y – срок приема гидрокортизона, x – уровень кортизола.

ВЫВОДЫ

1. При ретроспективном анализе данных пациентов, госпитализированных в специализированный эндокринологический стационар с диагнозом «СД2», сочетание этого заболевания с АИТ отмечено у 18,7% пациентов. В процессе сравнительного анализа у пациентов с АИТ чаще встречались другие аутоиммунные заболевания (15,5%) по сравнению с пациентами с СД2 без АИТ (0,5%). У пациентов с аутоиммунной составляющей в патогенезе показатель коморбидности (CIRS) был выше ($16,72 \pm 3,43$ против $11,41 \pm 2,37$, $p = 0,05$).
2. У пациентов с СД2 в сочетании с АИТ преобладало снижение собственной секреции инсулина (уровень С-пептида), что отражено в структуре транссиндромальной коморбидности: выше показатель тяжелых форм нейропатии (за счет влияния С-пептида) – 2,20%, постпрандиальной гликемии – 7,50%, антител к ТПО – 1,70%, длительности диабета – 10,00% ($p < 0,05$) и тяжесть течения микроангиопатии (значимые факторы влияния – С-пептид, альбуминурия, длительность СД, нейропатия). В группе СД2 без АИТ были более выражены дисметаболические нарушения. Тяжесть нейропатии с преобладанием болевых форм в этой группе обусловлена влиянием ХАН – 14,50%, ИБС – 9,00%, длительности диабета – 18,00%, ГБ – 14,50%, постпрандиальной гликемии – 8,70% ($p < 0,05$). На течение диабетической микроангиопатии влияли - ИБС, ХАН, ГБ, уровень гликированного гемоглобина, постпрандиальной гликемии, альбуминурии, длительности СД, нейропатии.
3. Прогрессирование трансонологической коморбидности определяется существенным вкладом длительности СД2, показателей компенсации СД2, микрососудистыми осложнениями, нейропатией и выраженным взаимным влиянием друг на друга ГБ, ХСН, ХАН, ИБС, НРС. В группе СД2 без аутоиммунного компонента в структуре трансонологической коморбидности преобладали на ГБ, ИБС и ХСН. Для развития и прогрессирования ГБ имело значение влияние ИБС (2,70%), НРС (3,90%), уровня гликированного гемоглобина (1,70%) ($p < 0,05$). ИБС, ХСН, ХАН, НРС прогрессируют под

влиянием С-пептида, показателей компенсации СД2, микрососудистых осложнений, нейропатии, длительности СД2, ГБ ($p < 0,01$).

4. В структуре проспективного наблюдения транссиндромальных коморбидность в более тяжелой форме проявлялась в группе СД2 + АИТ, однако скорость прогрессирования была выше в группе СД2 без АИТ. Более быстрое прогрессирование болевых форм нейропатии (27,40%) и диабетической макулопатии (44,70%) выявлено на основании матриц вероятного прогноза через 5 лет в группе без аутоиммунной составляющей ($p < 0,05$). В структуре транснозологической коморбидности тяжесть течения и степень прогрессирования ИБС и НРС была выше в группе СД2+АИТ. ХСН Скорость прогрессирования ХСН оказалась выше у пациентов с аутоиммунной составляющей, а тяжесть течения более выражена в группе с СД2 без АИТ. ХАН сосудов нижних конечностей по тяжести и степени прогрессирования выше у пациентов с СД2 без АИТ.
5. Проявления воспалительных и электролитных нарушений у пациентов с острым инфекционным заболеванием (COVID-19) на фоне СД2 достоверно выше при наличии аутоиммунной составляющей в патогенезе и значимо снижаются ($p < 0,05$) при назначении инсулинотерапии.
6. Режим назначения сахароснижающей терапии должен быть различным в группах с СД2 и СД2+АИТ на основе оценки статистических рисков. Риск прогрессирования микрососудистых осложнений и нейропатии в группе пациентов с СД2 + АИТ, получающих комбинированную пероральную сахароснижающую терапию составил 62,50 ($p < 0,001$), на комбинированной терапии и интенсивном режиме инсулинотерапии (ИИ) повышение риска прогрессирования отмечено не было. У пациентов с СД2, получающих комбинированную сахароснижающую терапию, риск прогрессирования – 13,30% ($p < 0,005$), на ИИ – 50,50% ($p < 0,002$). При оценке трехлетнего риска прогрессирования сердечно-сосудистых заболеваний методом регрессионного анализа установлено, что вариант сахароснижающей терапии не имеет значения

у пациентов с СД2 + АИТ, но повышает риск на 47,20% ($p < 0,05$) у пациентов с СД2, получающих интенсивный режим инсулинотерапии.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Пациентам с СД2 рекомендовано включить в комплексное диагностическое обследование выявление аутоиммунных процессов, в первую очередь АИТ, наличие которого подтверждает наличие аутоиммунной составляющей в патогенезе СД2.
2. Показанием для назначения инсулинотерапии пациентам без аутоиммунного компонента при стабильном течении СД2 и удовлетворительных показателях гликемического контроля является уровень С-пептида ниже 0,74 нг/мл, а с СД2 + АИТ уровень С-пептида ниже 1,21 нг/мл.
3. Для диагностики диабетической нейропатии рекомендовано оценивать данные ЭМГ у пациентов без аутоиммунного компонента как показатели прогрессирования нейропатии с оценкой скорости распространения возбуждения (СРВ) моторной и сенсорной порции нерва *medianus*, сенсорной порции нерва *suralis*, моторной порции нерва *peroneus*. В группе СД2 + АИТ прогностическое значение имеет амплитуда М-ответа нервов *medianus* и *peroneus*.
4. У пациентов с СД2 + АИТ, перенесших COVID-19, рекомендовано обследование на предмет вторичной надпочечниковой недостаточности (АКТГ, кортизол крови утром, кортизол слюны вечером, суточная моча на кортизол). При выявлении вторичной надпочечниковой недостаточности в качестве препарата выбора использовать гидрокортизон в дозе 10 мг в сутки с длительностью приема, определяемого по формуле $y = 2,60 + 0,08x$, где y – количество дней приема гидрокортизона, необходимого для стабилизации (и восстановления) электролитных нарушений, x – уровень АКТГ.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

BDNF	маркер мозгового нейротрофического фактора
CED	индекс сопутствующих заболеваний
CIRS	индекс коморбидности (кумулятивная шкала рейтинга заболеваний)
CIRS-G	кумулятивная шкала рейтинга заболеваний у пожилых
Cis	доверительный интервал
DPP4	ингибиторы дипептидилпептидазы-4
DUSOI Index	индекс степени тяжести заболеваний
FXR	фарнезоидный рецептор X
GLP-1R	агонисты глюкагоноподобного рецептора пептида-1
HGF	фактор роста гепатоцитов
IDF	Международная диабетическая федерация
IFN γ	интерферон-гамма
IL	интерлейкин
KLF5	Krüppel-подобный фактор 5
LPS	липополисахариды
LTA	липотейхоевая кислота
MNSI	мичиганский опросник для скрининга нейропатии
NSS	шкала симптомов нейропатии
PGE2	простагландины
PLA2R	рецептор фосфолипазы A2
PPAR	пролифераторы пероксисом
RRs	расчет коэффициентов риска
SGLT2	ингибиторы натриевого переносчика глюкозы 2-го типа
TCNS	клиническая шкала оценки нейропатии Торонто
TLR	Толл-подобные рецепторы

TNF α	фактор некроза опухоли альфа
Treg	регуляторные Т-лимфоциты
TrkB	тропомозиновый рецептор киназы типа В
TXB ₂	тромбоксан
АД	артериальное давление
АИГ	амиодарон-индуцированный гипотиреоз
АИТ	аутоиммунный тиреоидит
АКТГ	адренкортикотропный гормон
АКШ	аортокоронарное шунтирование
АмИТ	амиодарон-индуцированный тиреотоксикоз
антиТПО	антитела к тиреопероксидазе
БА	бронхиальная астма
БКК	блокаторы кальциевых каналов
БМ	базальная мембрана
БРА	блокаторы рецепторов ангиотензина
ГБ	гипертоническая болезнь
ГМК	гиалуроновая мембрана клетки
ГМКС	гладкомышечные клетки сосудов
ДАД	диастолическое артериальное давление
ДБП	диабетическая болезнь почек
ДИ	доверительный интервал
ДН	диабетическая нефропатия
ДПН	диабетическая полинейропатия
ДР	диабетическая ретинопатия
ЗПТ	заместительная почечная терапия
ИАПФ	ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента
ИБС	ишемическая болезнь сердца
ИЛД	индекс лодыжечного давления
ИМТ	индекс массы тела

ИР	инсулинорезистентность
КМР	конфокальная микроскопия роговицы
КПУГ	конечные продукты ускоренного гликирования
ЛПВП	липопротеины высокой плотности
ЛПНП	липопротеины низкой плотности
ЛПОНП	липопротеины очень низкой плотности
МИАП	микроангиопатия
НАЖБП	неалкогольная жировая болезнь печени
НДС	нейропатический дисфункциональный счет
НРС	нарушения ритма сердца
ОР	относительный риск
РА	ревматоидный артрит
РецКПУГ	рецепторы конечных продуктов ускоренного гликирования
САД	систолическое артериальное давление
свТ3	свободный трийодтиронин
свТ4	свободный тироксин
СД1	сахарный диабет 1-го типа
СД2	сахарный диабет 2-го типа
СДС	синдром диабетической стопы
СН	сердечная недостаточность
СПКЯ	синдром поликистозных яичников
ССЗ	сердечно-сосудистые заболевания
СКФ	скорость клубочковой фильтрации
СРБ	С-реактивный белок
СРВ	скорость распространения возбуждения
ТГ	тиреоидные гормоны
ТЗД	тиазолидиндионы
ТПН	терминальная почечная недостаточность
ТПО	тиреоидная пероксидаза

ТТГ	тиреотропный гормон
УЗДГ	ультразвуковая доплерография
ХАН	хроническая артериальная недостаточность нижних конечностей
ХАИТ	хронический аутоиммунный тиреоидит
ХБП	хроническая болезнь почек
ХСН	хроническая сердечная недостаточность
ЦОГ-2	циклооксигеназа-2
ШК	шванновские клетки
ЩЖ	щитовидная железа
ЧСС	число сердечных сокращений
ЭД	эндотелиальная дисфункция
ЭКГ	электрокардиография
ЭхоКГ	эхокардиография

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом / И. И. Дедов, М. В. Шестакова, А. Ю. Майоров [и др.] // Сахарный диабет. – 2023. – Т. 26. – № 25. – С. 1-157.
2. Антонова, К. В. Поражение центральной и периферической нервной системы у больных сахарным диабетом 2 типа / К. В. Антонова, О. В. Лагода // Эффективная фармакотерапия. – 2019. – Т. 15. – № 12. – С. 22-27.
3. Антонова, К. В. Диабетическая нейропатия как мультисистемный процесс / К. В. Антонова, М. М. Танащян // Эффективная фармакотерапия. – 2022. – № 30. – С. 28-37.
4. Асфандиярова, Н. С. Сахарный диабет 2 типа – аутоиммунное заболевание? / Н. С. Асфандиярова // Российский иммунологический журнал. – 2020. – Т. 23. – № 1. – С. 9-18.
5. Аутоиммунные заболевания щитовидной железы: состояние проблемы / И. И. Дедов, Е. А. Трошина, С. С. Антонова [и др.] // Проблемы эндокринологии. – 2002. – Т. 48. – № 2. – С. 6-13.
6. Ахмадуллина, Г. И. Коморбидная патология у пациентов с сахарным диабетом 2 типа: обсуждаем проблему и пути ее решения / Г. И. Ахмадуллина, И. А. Курникова // Международный научно-исследовательский журнал. – 2022. – Т. 2. – № 116. – С. 77-84.
7. Балаболкин, М. Б. Патогенез ангиопатий при сахарном диабете / М. Б. Балаболкин, Е. М. Клебанова, В. М. Креминская // Сахарный диабет. – 1999. – Т. 2. – № 1. – С. 2-8.
8. Балаболкин, М. И. Роль гликирования белков, окислительного стресса в патогенезе сосудистых осложнений при сахарном диабете / М. И. Балаболкин // Сахарный диабет. – 2002. – № 4.
9. Баллюзек, М. Ф. Особенности кардиальной патологии у пациентов с сахарным диабетом 2 типа при различных заболеваниях щитовидной железы в эутиреоидном статусе / М. Ф. Баллюзек, П. А. Игнатьева // Национальная

ассоциация ученых. – 2021. – Т. 3. – № 73. – С. 17-23.

10. Бирюкова, Е. В. Диабетические микроангиопатии: механизмы развития, подходы к терапии / Е. В. Бирюкова, М. В. Шинкин // Клиническая офтальмология. – 2018. – Т. 18. – № 2. – С. 91-96.

11. Взаимодействие воспаления и инсулиновой резистентности: молекулярные механизмы в инсулинопродуцирующих и инсулинозависимых тканях / А. Д. Юдаева, Ю. С. Стафеев, С. С. Мичурина [и др.] // Сахарный диабет. – 2023. – Т. 26. – № 1. – С. 75-81.

12. Взаимодействие воспаления и инсулиновой резистентности: перспективы иммунорегуляции как потенциального инструмента терапии сахарного диабета 2 типа / Ю. С. Стафеев, А. Д. Юдаева, С. С. Мичурина [и др.] // Сахарный диабет. – 2023. – Т. 26. – № 2. – С. 192-202.

13. Взаимосвязь иммунологических и метаболических факторов в развитии и прогрессировании микроангиопатий при латентном аутоиммунном диабете взрослых (LADA) / Т. В. Саприна, Т. С. Прохоренко, Ф. Э. Лазаренко [и др.] // Бюллетень сибирской медицины. – 2014. – Т. 13. – № 1. – С. 73-78.

14. Взаимосвязь структуры назначаемых препаратов с коморбидностью у пациентов с сахарным диабетом 2 типа на госпитальном этапе / О. В. Руина, М. В. Хазов, В. И. Борисов [и др.] // Современные проблемы науки и образования. – 2019. – Т. 18. – № 1. – С. 4-11.

15. Влияние аутоиммунного тиреоидита и сахарного диабета на клиничко-лабораторные проявления ревматоидного артрита / В. И. Один, А. Э. Дворовкин, В. В. Тыренко [и др.] // Сборник тезисов Всероссийского конгресса с международным участием «Дни ревматологии в Санкт-Петербурге – 2018». – Санкт-Петербург : Всероссийский конгресс с международным участием «Дни ревматологии в Санкт-Петербурге – 2018», 2018. – С. 154-155.

16. Влияние приема тиоктовой кислоты на объем щитовидной железы и титр антител к тиреоидной пероксидазе и тиреоглобулину у женщин с зобом Хашимото / Л. А. Иванова, И. В. Король, Ю. С. Коваленко [и др.] // International Journal of Humanities and Natural Sciences. – 2022. – Т. 9. – № 2. – С. 15-20.

17. Гипотиреоз и неврологические нарушения / К. В. Антонова, М. М. Танащян, Н. Е. Спрышков, А. А. Панина // Эффективная фармакотерапия. – 2023. – № 3. – С. 42-50.
18. Грязнова, М. А. Особенности цитокиновой регуляции при аутоиммунной патологии щитовидной железы (Обзор) / М. А. Грязнова, Л. Ю. Хамнуева // Здоровье и образование в XXI веке. – 2017. – Т. 19. – № 7. – С. 33-39.
19. Денисюкова, А. С. Изменение активности каталазы при диабетической полинейропатии и синдроме диабетической стопы / А. С. Денисюкова // Молодежная наука – первый шаг в науку большую: сборник статей Международной научно-практической конференции, Петрозаводск. – 2022. – С. 10-14.
20. Диабетическая нейропатия у коморбидного больного / А. Л. Верткин, Н. О. Ховасова, А. В. Наумов, Г. Ю. Кнорринг // Терапия. – 2016. – Т. 2. – № 119. – С. 65-69.
21. Диабетическая полинейропатия как осложнение сахарного диабета 2 типа / С. А. Милехина, А. В. Дьякова, Т. С. Бондарь, К. А. Брудер // Сборник научных статей по итогам Международного научного форума «Наука и инновации – современные концепции», Москва. – 2021. – С. 169-174.
22. Динамика эпидемиологических показателей тиреоидной патологии у населения российской федерации: аналитический отчет за период 2009 – 2018 гг. / Е. А. Трошина, Н. М. Платонова, Е. А. Панфилова [и др.] // Проблемы эндокринологии. – 2021. – Т. 67. – № 2. – С. 10-19.
23. Дисфункция щитовидной железы у больных сахарным диабетом 2-го типа / И. В. Терещенко, А. А. Суслина // Терапевтический архив. – 2014. – № 8. – С. 119-123.
24. Жавохир, А. А. Сахарный диабет: эпидемия столетия / А. А. Жавохир, Т. У. Шохрух, Р. С. Одил // Science and Education. – 2023. – Т. 4. – № 5. – С. 555-564.
25. И.А. Бондарь. Маркеры воспаления у больных сахарным диабетом 2 типа с кардиоваскулярной формой диабетической автономной нейропатии / И. А.

- Бондарь, О. Ю. Шабельникова // Сахарный диабет. – 2009. – Т. 4. – С. 52-55.
26. Изучение коморбидной патологии при сахарном диабете 2 типа как осложнение метаболического синдрома / С. П. Мелихов, В. И. Шевцова, А. А. Зуйкова, Ю. А. Котова // Архив внутренней медицины. – 2018. – Т. 5. – С. 366-371.
27. Искра, Д. А. Коморбидность сахарного диабета 2-го типа и боли в спине / Д. А. Искра // Журнал неврологии и психиатрии им С.С. Корсакова. – 2018. – Т. 118. – С. 126-130.
28. Калинин, А. П. Неврологические расстройства при эндокринологических заболеваниях. Руководство для врачей / А. П. Калинин, С. В. Котов, И. Г. Рудакова // Руководство для врачей. – 2009. – С. 1-455.
29. Камчатнов, П. Р. Современные возможности применения а-липоевой кислоты / П. Р. Камчатнов, А. В. Чугунов // Нервные болезни. – 2021. – № 1. – С. 28-33.
30. Качество гликемического контроля в оценке формирования инсулиновой потребности у больных с коморбидной патологией на фоне сахарного диабета 2 типа / И. А. Курникова, А. У. Уалиханова, Т. А. Мелешкевич, Л. В. Кирьянова // Сахарный диабет. – 2018. – Т. 21. – № 2. – С. 118-127.
31. Клинико-лабораторные маркеры ранней диагностики диабетической полинейропатии / Ю. В. Караулова, Д. Ю. Соснин, Т. А. Филимонова, И. В. Некрасова // Пермский медицинский журнал. – 2021. – Т. 38. – № 4. – С. 121-128.
32. Коморбидная патология в клинической практике. Алгоритмы диагностики и лечения / Р. Г. Оганов, В. И. Симаненков, И. Г. Бакулин, Н. В. Бакулина // Клинические рекомендации. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2019. – № 18. – С. 5-66.
33. Коморбидность в клинической медицине / Е. В. Ефремова, А. М. Шутов, В. А. Серов, М. В. Мензоров. – 2016. – С. 1-28.
34. Кондратьева, Л. В. Заболеваемость сахарным диабетом 2-го типа и традиционные факторы риска нарушений углеводного обмена у больных ревматоидным артритом / Л. В. Кондратьева, Т. В. Попкова // Современная ревматология. – 2019. – Т. 3. – № 19. – С. 17-21.

35. Кондратьева, Л. В. Инсулинорезистентность при ревматоидном артрите: взаимосвязь с нарушениями липидного обмена и метаболическим синдромом / Л. В. Кондратьева, Т. В. Попкова, Е. Л. Насонов // Научно-практическая ревматология. – 2019. – Т. 57. – № 3. – С. 280-283.
36. Купцова, Е. Н. Современные представления о патогенезе диабетической нейропатии у пациентов с сахарным диабетом 2 типа. патогенетическое обоснование применения природных лечебных факторов при сахарном диабете / Е. Н. Купцова, Л. А. Ботвинева // Курортная медицина. – 2020. – № 3. – С. 57-68.
37. Ларина, А. А. Аутоиммунные заболевания, ассоциированные с сахарным диабетом 1-го типа: возможное взаимовлияние / А. А. Ларина, Е. А. Трошина // Проблемы эндокринологии. – 2013. – № 1. – С. 35-43.
38. Магомедова, И. М. Взаимосвязь нарушений углеводного обмена и заболеваний щитовидной железы / И. М. Магомедова // Znanstvena misel journal. – 2020. – Т. 48. – С. 19-22.
39. Маркин, С. П. Поражения нервной системы у пациентов с сахарным диабетом / С. П. Маркин // Журнал неврологии и психиатрии. – 2012. – № 5. – С. 77-80.
40. МикроРНК в диагностике сердечно-сосудистых заболеваний, ассоциированных с сахарным диабетом 2-го типа и ожирением / Т. А. Швангидзе, И. З. Бондаренко, Е. А. Трошина, М. В. Шестакова // Терапевтический архив. – 2016. – Т. 88. – № 10. – С. 87-92.
41. Михина, М. С. Особенности углеводного обмена у пациента с сахарным диабетом 1 типа при субклиническом гипотиреозе в исходе хронического аутоиммунного тиреоидита / М. С. Михина, Е. А. Трошина, Т. В. Никонова // Клиническая и экспериментальная тиреоидология. – 2018. – Т. 14. – № 4. – С. 206-209.
42. Некоторые механизмы развития воспаления при сахарном диабете 2 типа / Л. А. Бочкарева, Л. В. Недосугова, Н. А. Петунина [и др.] // Сахарный диабет. – 2021. – Т. 24. – № 4. – С. 334-341.
43. Некоторые механизмы развития воспалительных процессов при сахарном

- диабете 2 типа / Л. В. Бочкарева, Л.А., Н. А. Петунина, М. Э. Тельнова, Е. В. Гончарова // Сахарный диабет. – 2022. – Т. 24. – № 5. – С. 336-342.
44. Нестерова, М. В. Патогенез, классификация, клиника и лечение диабетической полинейропатии / М. В. Нестерова, В. В. Галкин // Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. – 2013. – № 2. – С. 97-105.
45. Нуралиева, Н. Ф. Вторичная надпочечниковая недостаточность – новые аспекты диагностики и лечения / Н. Ф. Нуралиева, М. Ю. Юкина, Е. А. Трощина // Эндокринология. – 2021. – Т. 20. – № 2. – С. 51-59.
46. Оценка риска развития сахарного диабета 2 типа в зависимости от степени активности ревматоидного артрита / А. А. Шалыгина, Д. А. Тургунова, Д. А. Ключев [и др.] // Медицина и экология. – 2019. – № 4. – С. 57-63.
47. Панькив, И. В. Уровень витамина Д у больных с сахарным диабетом 2-го типа в сочетании с аутоиммунной патологией щитовидной железы / И. В. Панькив // Сахарный диабет – пандемия XXI : сборник тезисов VIII (XXV) Всероссийского диабетологического конгресса с международным участием, Москва. – 2018. – Т. 141. – № 2. – С. 241.
48. Плескановская, А. С. Некоторые иммуно-морфологические характеристики тиреопатологии / А. С. Плескановская, А. М. Оразалиева, Д. Б. Ламанова // Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований. – 2022. – Т. 9. – С. 19-23.
49. Путилина, М. В. Диабетическая полинейропатия. Особенности дифференциальной диагностики и терапии / М. В. Путилина // Трудный пациент. – 2020. – Т. 18. – № 3. – С. 8-12.
50. Рожко, В. А. Современное состояние проблемы аутоиммунного тиреоидита / В. А. Рожко // Проблемы здоровья и экологии. – 2019. – Т. 60. – № 2. – С. 4-13.
51. Роль дефицита витамина Д в развитии сахарного диабета 2 типа и диабетической ретинопатии / А. П. Степанова, Т. Л. Каронова, А. А. Быстрова, В. Б. Бреговский // Сахарный диабет. – 2018. – Т. 21. – № 4. – С. 301-306.
52. Роль дистальной полинейропатии в нарушении равновесия при сахарном диабете / О. С. Федорова, И. А. Строков, И. В. Гурьева, Л. Т. Ахмеджанова //

Поликлиника. – 2014. – Т. 1. – № 1. – С. 1-7.

53. Садоха, К. А. Диабетическая полинейропатия: актуальность, патогенез, клиника, дифференциальная диагностика и лечение / К. А. Садоха, А. М. Головкин // Лечебное дело. – 2020. – Т. 2. – № 72. – С. 81-86.

54. Садоха, К. А. Диагностика и патогенетическое лечение диабетической полинейропатии / К. А. Садоха, В. А. Мисникова, М. В. Канунникова // Лечебное дело. – 2019. – Т. 4. – № 68. – С. 61-67.

55. Сахарный диабет 2 типа и ассоциированные заболевания нижних конечностей / К. Г. Корнева, Л. Г. Стронгин, М. С. Пиманкина [и др.]. – 2020. – С. 33-41.

56. Сахарный диабет 2 типа и метаболический синдром: молекулярные механизмы, ключевые сигнальные пути и определения биомаркеров для новых лекарственных средств / И. И. Дедов, А. В. Ткачук, Н. Б. Гусев [и др.] // Сахарный диабет. – 2018. – Т. 21. – № 5. – С. 364-375.

57. Сахарный диабет и диабетическая нейропатия – всемирная эпидемия / А. Л. Верткин, А. Ю. Магомедова, Г. Ю. Кнорринг, З. К. Алиев // Поликлиника. – 2018. – Т. 1. – № 5. – С. 38-42.

58. Сахарный диабет и дисфункция щитовидной железы, в том числе аутоиммунного генеза. Взаимное влияние патологий / А. В. Ткачук, М. С. Михина, Л. И. Ибрагимова [и др.] // Вестник РАМН. – 2020. – Т. 75. – № 6. – С. 647-652.

59. Соловьева, Э. Ю. Клинические маски диабетической невропатии / Э. Ю. Соловьева // Эффективная фармакотерапия. – 2022. – Т. 18. – № 41. – С. 46-49.

60. Соматическая коморбидность пациентов психиатрического отделения принудительного лечения / А. И. Петрова, О. В. Толкушкина, З. В. Кисляк, М. В. Хирвонен // Омский психиатрический журнал. – 2019. – Т. 3. – № 21. – С. 21-24.

61. Суслина, А. А. Сочетание сахарного диабета 2-го типа с гипотиреозом/или с желчекаменной болезнью и сердечно-сосудистые нарушения / А. А. Суслина, И. В. Терещенко, Я. А. Каменских // Сборник тезисов VII Всероссийского конгресса эндокринологов. – Москва : VII Всероссийский конгресс эндокринологов, 2016. – С. 214.

62. Тарасов, А. А. Патогенетическое и прогностическое значение эндотелиальной дисфункции и иммунного воспаления в развитии сосудистых поражений при ишемической болезни сердца и сахарном диабете 2 типа / А. А. Тарасов. – диссертация. – Волгоград: Волгоградский государственный медицинский университет, 2019. – 1-336 с.
63. Уровни цитокинов, альфа-2-макроглобулина и его активной транспортной формы у женщин с бесплодием трубного генеза при экстракорпоральном оплодотворении / В. Н. Зорина, Л. А. Маркина, С. В. Архипова [и др.] // Медицинская иммунология. – 2007. – Т. 9. – № 4-5. – С. 389-396.
64. Ханкишиева, Р. И. Сочетание аутоиммунного тиреоидита и сахарного диабета 2 типа / Р. И. Ханкишиева, Т. С. Куренева // Медико-биологические, клинические и социальные вопросы здоровья и патологии человека : материалы V Всероссийской научной конференции студентов и молодых ученых с международным участием, Иваново. – 2019. – С. 460-461.
65. Хорева, О. В. Диабетическая полинейропатия / О. В. Хорева, Н. А. Артемова, Е. А. Хорева // Современные проблемы науки и образования. – 2017. – № 3. – С. 9-18.
66. Шавловская, О. А. Тактика ведения пациентов с диабетической полинейропатией в постковидный период / О. А. Шавловская // Эффективная фармакотерапия. – 2022. – № 47. – С. 12-18.
67. Шагалова, Н. Я. Особенности патогенеза аутоиммунных тиреопатий / Н. Я. Шагалова // Современные проблемы науки и образования. – 2017. – Т. 1. – С. 1-9.
68. Шишкова, В. Н. Проблемы коморбидного пациента и полипрагмазии в неврологии / В. Н. Шишкова // Фарматека. – 2017. – № 9. – С. 34-43.
69. Шпаков, А. О. Молекулярные механизмы, лежащие в основе взаимосвязи между дисфункциями тиреоидной системы и сахарным диабетом / А. О. Шпаков // Журнал эволюционной биохимии и физиологии. – 2018. – Т. 54. – № 4. – С. 225-233.
70. Эпидемиологические характеристики сахарного диабета в Российской Федерации: клинико-статистический анализ по данным федерального регистра

сахарного диабета на 01.01.2021 / И. И. Дедов, М. В. Шестакова, О. К. Викулова [и др.] // Сахарный диабет. – 2021. – Т. 24. – № 3. – С. 204-221.

71. Юзвенко, Т. Ю. Особенности течения сахарного диабета 2-го типа в сочетании с гипотиреозом / Т. Ю. Юзвенко // Международный эндокринологический журнал. – 2015. – Т. 1. – № 65. – С. 73-77.

72. Юзвенко, Т. Ю. Частота структурных поражений щитовидной железы у больных сахарным диабетом 2 типа / Т. Ю. Юзвенко // Международный эндокринологический журнал. – 2015. – Т. 1. – № 65. – С. 19-22.

73. Юшков, П. В. Морфогенез микроангиопатий при сахарном диабете / П. В. Юшков, К. В. Опаленов // Сахарный диабет. – 2001. – № 1. – С. 53-56.

74. Ярек-Мартынова, И. Р. Сахарный Диабет и Эндотелиальная Дисфункция / И. Р. Ярек-Мартынова, М. В. Шестакова // Сахарный диабет. – 2004. – Т. 2. – С. 48-52.

75. 25-OH Vitamin D blood serum linkage with VDR gene polymorphism (rs2228570) in thyroid pathology patients in the West-Ukrainian population / I. I. Kamyshna, L. B. Pavlovych, I. V. Malyk, A. M. Kamyshnyi // Journal of Medicine and Life. – 2021. – Vol. 14. – № 4. – P. 549-556.

76. A Brief Look at Hashimoto's Disease, Adrenal Incidentalomas, Obesity and Insulin Resistance—Could Endocrine Disruptors Be the Other Side of the Same Coin? / K. Gontarz-Nowak, M. Szklarz, M. Szychlińska [et al.] // Medicina (Lithuania). – 2023. – Vol. 59. – № 7.

77. A manual of guidelines to score the modified Cumulative Illness Rating Scale and its validation in acute hospitalized elderly patients / F. Salvi, M. D. Miller, A. Grilli [et al.] // Journal of the American Geriatrics Society. – 2008. – Vol. 56. – № 10. – P. 1926-1931.

78. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: Development and validation / M. E. Charlson, P. Pompei, K. L. Ales, C. R. MacKenzie // Journal of Chronic Diseases. – 1987. – Vol. 40. – № 5. – P. 373-383.

79. A Novel Inflammatory Marker for the Diagnosis of Hashimoto's Thyroiditis: Platelet-Count-to-Lymphocyte-Count Ratio / E. Erge, C. Kiziltunc, S. B. Balci [et al.] // Diseases. – 2023. – Vol. 11. – № 1. – P. 1-10.

80. A Prospective Study to Evaluate the Possible Role of Cholecalciferol Supplementation on Autoimmunity in Hashimoto's Thyroiditis / B. Bhakat, S. K. Chakraborty, S. Das, S. I. Mallick // Journal of the Indian Medical Association. – 2022. – Vol. 120. – № 7. – P. 21-24.
81. A Stress Signaling Pathway in Adipose Tissue Regulates Hepatic Insulin Resistance / G. Sabio, M. Das, A. Mora [et al.] // Science. – 2008. – Vol. 322. – December. – P. 1539-1543.
82. A Type III Hybrid Effectiveness-Implementation Pilot Trial Testing Dissemination and Implementation Strategies for a Pediatric Weight Management Intervention: The Nebraska Childhood Obesity Research Demonstration Project / J. L. Hill, K. A. Heelan, R. T. Barteel [et al.] // Childhood Obesity. – 2021. – Vol. 17. – № S1. – P. S70-S78.
83. Accili, D. Can COVID-19 cause diabetes? / D. Accili // Author manuscript. – 2021. – Vol. 3. – № 2. – P. 123-125.
84. Adipokines in inflammation and metabolic disease / N. Ouchi, J. L. Parker, J. J. Lugus, K. Walsh // Nature Reviews Immunology. – 2011. – Vol. 11. – № 2. – P. 85-97.
85. Adoptive Cell Transfer of Regulatory T Cells Exacerbates Hepatic Steatosis in High-Fat High-Fructose Diet-Fed Mice / M. A. Van Herck, L. Vonghia, W. J. Kwanten [et al.] // Frontiers in Immunology. – 2020. – Vol. 11. – P. 1-10.
86. Advanced glycation end products and their soluble receptor (sRAGE) in patients with Hashimoto's thyroiditis on levothyroxine substitution / S. Csiha, I. Molnár, S. Halmi [et al.] // Frontiers in Endocrinology. – 2023. – Vol. 14. – May. – P. 1-9.
87. Advances in Screening, Early Diagnosis and Accurate Staging of Diabetic Neuropathy / J. Carmichael, H. Fadavi, F. Ishibashi [et al.] // Frontiers in Endocrinology. – 2021. – Vol. 12. – May. – P. 1-25.
88. Al-Asady, A. M. Catalase gene polymorphism in patient with diabetes disease type 1 in karbala city / A. M. Al-Asady, F. A. Al-Marzook, T. A. Alhamed // Medico-Legal Update. – 2020. – Vol. 20. – № 1. – P. 996-1001.
89. Amiodarone and Thyroid Dysfunction / F. Medić, M. Bakula, M. Alfirević [et al.] // Acta Clinica Croatica. – 2022. – Vol. 61. – № 2. – P. 327-341.
90. An Association Between Subclinical Hypothyroidism and Sight-Threatening

- Diabetic Retinopathy in Type 2 Diabetic Patients / J.-K. Yang, W. Liu, J. Shi, Y.-B. Li.
– Text : electronic // *Diabetes Care*. – 2010. – Vol. 33. – № 5. – P. 1018-1020. – URL:
<http://care.diabetesjournals.org/content/33/5/1018> (date accessed: 11.01.2018).
91. An MHC Class II Dependent Activation Loop Between Adipose Tissue Macrophages and CD4⁺ T cells Controls Obesity-Induced Inflammation / K. W. Cho, D. L. Morris, J. L. DelProposto [et al.] // *NIH Public Access*. – 2014. – Vol. 538. – № 2. – P. 151-169.
 92. Analysis of clinical phenotypes of neuropathic symptoms in patients with type 2 diabetes: A multicenter study / Y. J. Kim, J. M. Lee, C. W. Lee [et al.] // *Journal of Diabetes Investigation*. – 2022. – Vol. 13. – № 11. – P. 1852-1860.
 93. Analysis of inflammatory cytokine and TLR expression levels in Type 2 Diabetes with complications / S. Gupta, A. Maratha, J. Siednienko [et al.] // *Scientific Reports*. – 2017. – Vol. 7. – № 1. – P. 1-10.
 94. Analysis of risk factors for the development of type 2 diabetes mellitus complicated with Hashimoto's thyroiditis / M. Han, H. Wu, W. Yang, J. Chen // *BMC Endocrine Disorders*. – 2022. – Vol. 22. – № 1. – P. 1-7.
 95. Association between chronic immune-mediated inflammatory diseases and cardiovascular risk / J. M. Baena-Díez, M. Garcia-Gil, M. Comas-Cufí [et al.] // *Heart*. – 2018. – Vol. 104. – № 2. – P. 119-126.
 96. Association between subclinical hypothyroidism and diabetic nephropathy in patients with type 2 diabetes mellitus / S. Furukawa, S. Yamamoto, Y. Todo [et al.] // *Endocrine Journal*. – 2014. – Vol. 61. – № 10. – P. 1011-1018.
 97. Association between thyroid function and diabetes peripheral neuropathy in euthyroid type 2 diabetes mellitus patients / Q. He, Z. Zeng, M. Zhao [et al.] // *Scientific Reports*. – 2023. – Vol. 13. – № 1. – P. 1-7.
 98. Association of impaired sensitivity to thyroid hormones with hyperuricemia through obesity in the euthyroid population / Z. Wu, Y. Jiang, P. Li [et al.] // *Journal of Translational Medicine*. – 2023. – Vol. 21. – № 1. – P. 1-10.
 99. Autoimmune comorbidities in Hashimoto's thyroiditis: Different patterns of association in adulthood and childhood/adolescence / R. M. Ruggeri, F. Trimarchi, G.

Giuffrida [et al.] // *European Journal of Endocrinology*. – 2017. – Vol. 176. – № 2. – P. 133-141.

100. Autoimmune Inflammation and Insulin Resistance: Hallmarks So Far and Yet So Close to Explain Diabetes Endotypes / A. Petrelli, A. Giovenzana, V. Insalaco [et al.] // *Current Diabetes Reports*. – 2021. – Vol. 21. – № 12.

101. Autoimmune thyroid disorders / A. Antonelli, S. M. Ferrari, A. Corrado [et al.]. – P. 1-25.

102. Axonal transport deficits in the pathogenesis of diabetic peripheral neuropathy / C. Yang, X. Zhao, X. An [et al.] // *Frontiers in Endocrinology*. – 2023. – Vol. 14. – № 3. – P. 1-15.

103. Azarova, I. Single Nucleotide Polymorphisms of the RAC1 Gene as Novel Susceptibility Markers for Neuropathy and Microvascular Complications in Type 2 Diabetes / I. Azarova, E. Klyosova, A. Polonikov // *Biomedicines*. – 2023. – Vol. 11. – № 3. – P. 1-22.

104. Bellinger, D. L. Sympathetic nerve hyperactivity in the spleen: Causal for nonpathogenic-driven chronic immune-mediated inflammatory diseases (IMIDS)? / D. L. Bellinger, D. Lorton // *International Journal of Molecular Sciences*. – 2018. – Vol. 19. – № 4. – P. 1-33.

105. Biomarkers associated with COVID-19 disease progression / G. Ponti, M. Maccaferri, C. Ruini [et al.] // *Critical Reviews in Clinical Laboratory Sciences*. – 2020. – № 1. – P. 389-399.

106. Blood molecular markers associated with COVID-19 immunopathology and multi-organ damage / Y. Chen, Y. Zheng, Y. Yu [et al.] // *The EMBO Journal*. – 2020. – Vol. 39. – № 24. – P. 1-23.

107. Brain dysfunction and thyroid antibodies: autoimmune diagnosis and misdiagnosis / S. J. Valencia-Sanchez, C. Pittock, C. Mead-Harvey, D. Dubey [et al.] // *Brain Communications*. – 2021. – Vol. 3. – № 2. – P. 1-18.

108. Calcutt, N. A. Diabetic neuropathy and neuropathic pain: A (CoN) fusion of pathogenic mechanisms? / N. A. Calcutt. – 2020. – Vol. 161. – P. 65-86.

109. Casadei, G. Glycated Hemoglobin (HbA1c) as a Biomarker for Diabetic Foot

- Peripheral Neuropathy / G. Casadei, M. Filippini, L. Brognara // Diseases. – 2021. – Vol. 9. – № 1. – P. 1-16.
110. Castelli, G. Peripheral Neuropathy: Evaluation and Differential Diagnosis / G. Castelli, K. M. Desai, R. E. Cantone // American family physician. – 2020. – Vol. 102. – № 12. – P. 732-739.
111. Cellular mechanisms of wound closure under cyclic stretching / J. Xu, Q. Wang, X. Li [et al.] // Biophysical Journal. – 2023. – Vol. 122. – № 12. – P. 2404-2420.
112. Chang, M. C. Diabetic peripheral neuropathy essentials: a narrative review / M. C. Chang, S. Yang // Annals of Palliative Medicine. – 2023. – Vol. 12. – № 2. – P. 390-398.
113. Channappanavar, R. Pathogenic human coronavirus infections: causes and consequences of cytokine storm and immunopathology / R. Channappanavar, S. Perlman // Seminars in Immunopathology. – 2017. – Vol. 39. – № 5. – P. 529-539.
114. Chen, C. H. Association between Hashimoto's thyroiditis and cholelithiasis: a retrospective cohort study in Taiwan / C. H. Chen, C. L. Lin, C. H. Kao // BMJ Open. – 2018. – Vol. 8. – № 9. – P. 1-9.
115. Chronic urticaria and thyroid autoimmunity: a meta-analysis of case-control studies / D. Tienforti, F. Di Giulio, L. Spagnolo [et al.] // Journal of Endocrinological Investigation. – 2022. – Vol. 45. – № 7. – P. 1317-1326.
116. Clinical Characteristics and Risk of Diabetic Complications in Data-Driven Clusters Among Type 2 Diabetes / L. Xing, F. Peng, Q. Liang [et al.] // Frontiers in Endocrinology. – 2021. – Vol. 12. – June. – P. 1-10.
117. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study / F. Zhou, T. Yu, R. Du [et al.] // The Lancet. – 2020. – Vol. 395. – № 10229. – P. 1054-1062.
118. Clinical value of immune-inflammatory parameters to assess the severity of coronavirus disease 2019 / Z. Zhu, T. Cai, L. Fan [et al.] // International Journal of Infectious Diseases. – 2020. – Vol. 95. – P. 332-339.
119. Cole, J. B. Genetics of diabetes mellitus and diabetes complications / J. B. Cole, J. C. Florez // Nature Reviews Nephrology. – 2020. – Vol. 16. – № 7. – P. 377-390.
120. Compared with classic Hashimoto's thyroiditis, chronic autoimmune serum-

negative thyroiditis requires a lower substitution dose of l-thyroxine to correct hypothyroidism / L. Croce, L. De Martinis, S. Pinto [et al.] // *Journal of Endocrinological Investigation*. – 2020. – Vol. 43. – № 11. – P. 1631-1636.

121. Concise Review: Diabetes, the Bone Marrow Niche, and Impaired Vascular Regeneration / G. P. Fadini, F. Ferraro, F. Quaini [et al.] // *Stem Cells Translational Medicine*. – 2014. – Vol. 3. – № 8. – P. 949-957.

122. Correlation between Hashimoto's thyroiditis and polycystic ovary syndrome: A systematic review and meta-analysis / X. Hu, Y. Chen, Y. Shen [et al.] // *Frontiers in Endocrinology*. – 2022. – Vol. 13. – October. – P. 1-10.

123. Costus ignus: Insulin plant and it's preparations as remedial approach for diabetes mellitus / U. Galicia-garcia, A. Benito-vicente, S. Jebari, A. Larrea-sebal // *International Journal of Molecular Sciences*. – 2020. – Vol. 1. – P. 1-34.

124. COVID-19 and ischemic stroke: Mechanisms of hypercoagulability (Review) / S. Zhang, J. Zhang, C. Wang [et al.] // *International Journal of Molecular Medicine*. – 2021. – Vol. 47. – № 3. – P. 1-13.

125. COVID-19 and the role of chronic inflammation in patients with obesity / S. Chiappetta, A. M. Sharma, V. Bottino, C. Stier // *International Journal of Obesity*. – 2020. – Vol. 44. – № 8. – P. 1790-1792.

126. Covid-19 in Critically Ill Patients in the Seattle Region — Case Series / P. K. Bhatraju, B. J. Ghassemieh, M. Nichols [et al.] // *New England Journal of Medicine*. – 2020. – Vol. 382. – № 21. – P. 2012-2022.

127. Current concepts in the management of diabetic polyneuropathy / D. Ziegler, N. Papanas, O. Schnell [et al.] // *Journal of Diabetes Investigation*. – 2021. – Vol. 12. – № 4. – P. 464-475.

128. Daratumumab for treatment-refractory antibody-mediated diseases in neurology / F. Scheibe, L. Ostendorf, H. Prüss [et al.] // *European Journal of Neurology*. – 2022. – Vol. 29. – № 6. – P. 1847-1854.

129. Das, U. N. Molecular biochemical aspects of salt (sodium chloride) in inflammation and immune response with reference to hypertension and type 2 diabetes mellitus / U. N. Das // *Lipids in Health and Disease*. – 2021. – Vol. 20. – № 1. – P. 1-16.

130. Demircioglu, M. K. Is Vitamin D Deficiency Associated with Chronic Lymphocytic Thyroiditis? / M. K. Demircioglu // SiSli Etfal Hastanesi Tip Bulteni / The Medical Bulletin of Sisli Hospital. – 2021. – Vol. 55. – № 4. – P. 510-515.
131. Detection of Alterations in the Gut Microbiota and Intestinal Permeability in Patients With Hashimoto Thyroiditis / L. C. Cayres, L. V. V. de Salis, G. S. P. Rodrigues [et al.] // Frontiers in Immunology. – 2021. – Vol. 12. – March. – P. 1-12.
132. Diabetic ketoacidosis as first presentation of latent autoimmune diabetes in adults in a patient with hashitoxicosis as first presentation of Hashimoto's thyroiditis: a case report / M. Xenou, I. Zoupas, D. Lygnos, E. Fousteris // Journal of Medical Case Reports. – 2022. – Vol. 16. – № 1. – P. 1-7.
133. Diabetic macroangiopathy: Pathogenetic insights and novel therapeutic approaches with focus on high glucose-mediated vascular damage / R. Madonna, D. Pieragostino, C. R. Balistreri [et al.] // Vascular Pharmacology. – 2018. – № 107. – P. 27-34.
134. Diabetic microangiopathy: Pathogenetic insights and novel therapeutic approaches / R. Madonna, C. R. Balistreri, Y. J. Geng, R. De Caterina // Vascular Pharmacology. – 2017. – Vol. 90. – P. 1-7.
135. Diabetic muscle infarction: A systematic review / W. B. Horton, J. S. Taylor, T. J. Ragland, A. R. Subauste // BMJ Open Diabetes Research and Care. – 2015. – Vol. 3. – № 1. – P. 1-8.
136. Diabetic neuropathy / E. L. Feldman, B. C. Callaghan, R. Pop-Busui [et al.] // Nature Reviews Disease Primers. – 2019. – Vol. 5. – № 1. – P. 1-18.
137. Diabetic vascular diseases: molecular mechanisms and therapeutic strategies / Y. Li, Y. Liu, S. Liu [et al.] // Signal Transduction and Targeted Therapy. – 2023. – Vol. 8. – № 1. – P. 1-29.
138. Differences in the contribution of the CTLA4 gene to susceptibility to fulminant and type 1A diabetes in Japanese patients / E. Kawasaki, A. Imagawa, H. Makino [et al.] // Diabetes Care. – 2008. – Vol. 31. – № 8. – P. 1608-1610.
139. Does autoimmune hypothyroidism increase the risk of neurovascular complications in type 1 diabetes? / A. Rogowicz-Frontczak, B. Falkowski, A. Grzelka-Wozniak [et al.] // Journal of Endocrinological Investigation. – 2020. – Vol. 43. – № 6. –

P. 833-839.

140. Effects of Antihypertensive Drugs on Thyroid Function in Type 2 Diabetes Patients With Euthyroidism / L. Yang, X. Sun, Y. Zhao, H. Tao // *Frontiers in Pharmacology*. – 2022. – Vol. 13. – № 3. – P. 1-12.

141. Elevated Glucose Levels Favor SARS-CoV-2 / A. C. Codo, Davanzo G.G., L. B. Monteiro [et al.] // *Cell Metabolism*. – 2020. – Vol. 32. – № 1. – P. 437-446.

142. Eleven-year multimorbidity burden among 637 255 people with and without type 2 diabetes: a population-based study using primary care and linked hospitalisation data / S. S. Zghebi, D. T. Steinke, M. K. Rutter, D. M. Ashcroft // *BMJ open*. – 2020. – Vol. 10. – № 7. – e033866.

143. Eom, Y. S. Links between Thyroid Disorders and Glucose Homeostasis / Y. S. Eom, J. R. Wilson, V. J. Bernet // *Diabetes and Metabolism Journal*. – 2022. – Vol. 46. – № 2. – P. 239-256.

144. Erratum: Expression of thyrotropin and thyroid hormone receptors in the adipose tissue of patients with morbid obesity and/or type 2 diabetes: Effects of weight loss (International Journal of Obesity (2009) 33 (1001-1006) DOI: 10.1038/ijo.2009.140)) / M. Nannipieri, F. Cecchetti, M. Anselmino [et al.] // *International Journal of Obesity*. – 2010. – Vol. 34. – № 1. – P. 215.

145. Erratum: The comorbidity burden of type 2 diabetes mellitus: patterns, clusters and predictions from a large English primary care cohort / M. Nowakowska, S. S. Zghebi, D. M. Ashcroft [et al.] // *BMC Medicine*. – 2020. – Vol. 18. – № 1. – P. 1-10.

146. Etiological Association Between Psoriasis and Thyroid Diseases / S. Eapi, R. Chowdhury, O. S. Lawal [et al.] // *Cureus*. – 2021. – № 1. – P. 2-9.

147. Evolving concepts on the role of dyslipidemia, bioenergetics, and inflammation in the pathogenesis and treatment of diabetic peripheral neuropathy / A. M. S. Stino, B. Kim, A. E. Rumora, E. L. Feldman // *Author manuscript*. – 2020. – Vol. 25. – № 2. – P. 76-84.

148. Excessive intake of sugar: An accomplice of inflammation / X. Ma, F. Nan, H. Liang [et al.] // *Frontiers in Immunology*. – 2022. – Vol. 13. – August. – P. 1-12.

149. Exome sequencing to explore the possibility of predicting genetic susceptibility to the joint occurrence of polycystic ovary syndrome and Hashimoto's thyroiditis / N.

Zeber-Lubecka, K. Suchta, M. Kulecka [et al.] // *Frontiers in Immunology*. – 2023. – Vol. 14. – № 7. – P. 1-17.

150. Exploring the Genetic Link Between Thyroid Dysfunction and Common Psychiatric Disorders: A Specific Hormonal or a General Autoimmune Comorbidity / S. Soheili-Nezhad, E. Sprooten, I. Tendolkar, M. Medici // *Thyroid*. – 2023. – Vol. 33. – № 2. – P. 159-168.

151. Factors associated with COVID-19-related death using OpenSAFELY / E. J. Williamson, A. J. Walker, K. Bhaskaran [et al.] // *Nature*. – 2020. – Vol. 584. – № 7821. – P. 430-436.

152. Ferrari, S. V. The association of other autoimmune diseases in patients with Graves' disease (with or without ophthalmopathy): review of the literature and report of a large series / S. V. Ferrari, P. Fallahi, I. Ruffilli // *Scientific African*. – 2019. – Vol. 1. – P. 1-12.

153. Gene therapy for diabetic peripheral neuropathy: A randomized, placebo-controlled phase III study of VM202, a plasmid DNA encoding human hepatocyte growth factor / J. A. Kessler, A. Shaibani, C. N. Sang [et al.] // *Clinical and Translational Science*. – 2021. – Vol. 14. – № 3. – P. 1176-1184.

154. Global scientific trends update on macrophage polarization in rheumatoid arthritis: A bibliometric and visualized analysis from 2000 to 2022 / J. Yuan, T. Feng, Y. Guo [et al.] // *Heliyon*. – 2023. – Vol. 9. – № 9. – P. 2-16.

155. GLP-1 and calcitonin concentration in humans: Lack of evidence of calcitonin release from sequential screening in over 5000 subjects with type 2 diabetes or nondiabetic obese subjects treated with the human GLP-1 analog, liraglutide / L. Hegedüs, A. C. Moses, M. Zdravkovic [et al.] // *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. – 2011. – Vol. 96. – № 3. – P. 853-860.

156. GLP-1 receptor agonists and the thyroid: C-cell effects in mice are mediated via the GLP-1 receptor and not associated with RET activation / L. W. Madsen, J. A. Knauf, C. Gotfredsen [et al.] // *Endocrinology*. – 2012. – Vol. 153. – № 3. – P. 1538-1547.

157. Glycemic control and risk of infections among people with type 1 or type 2 diabetes in a large primary care cohort study / J. A. Critchley, I. M. Carey, T. Harris [et al.] //

Diabetes Care. – 2018. – Vol. 41. – № 10. – P. 2127-2135.

158. Guzmán-flores, J. M. Células de la inmunidad innata y adaptativa en la diabetes mellitus tipo 2 y obesidad Juan / J. M. Guzmán-flores, S. López-Briones // Gaceta Médica de México. – 2012. – Vol. 148. – № 38. – P. 3-7.

159. Hanewinckel, R. Risk Factors and Consequences of Chronic Polyneuropathy: The Rotterdam Study / R. Hanewinckel. – 2017. – 217 p.

160. Hashimoto's thyroiditis and coexisting disorders in correlation with HLA status—an overview / P. Mikosch, A. Aistleitner, M. Oehrlein, E. Trifina-Mikosch // Wiener Medizinische Wochenschrift. – 2023. – Vol. 173. – № 1-2. – P. 41-53.

161. Hashimoto's thyroiditis might increase polycystic ovary syndrome and associated comorbidities risks in Asia / C. Ho, H. Chen, M. Hsieh [et al.] // Annals of Translational Medicine. – 2020. – Vol. 8. – № 11. – P. 684-684.

162. Hashimoto, K. Update on subclinical thyroid dysfunction / K. Hashimoto // Endocrine Journal. – 2022. – Vol. 69. – № 7. – P. 725-738.

163. Hepatic thyroid hormone signalling modulates glucose homeostasis through the regulation of GLP-1 production via bile acid-mediated FXR antagonism / Y. Yan, Z. Niu, C. Sun [et al.] // Nature Communications. – 2022. – Vol. 13. – № 1.

164. High Prevalence of Obesity in Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus-2 (SARS-CoV-2) Requiring Invasive Mechanical Ventilation / A. Simonnet, M. Chetboun, J. Poissy [et al.] // Obesity. – 2020. – Vol. 28. – № 7. – P. 1195-1199.

165. Hu, Y. Associations of thyroid hormone levels and macrovascular complications in euthyroid type 2 diabetic patients / Y. Hu, Z. Yan, C. Pan // Diabetes, Metabolic Syndrome and Obesity. – 2021. – № 14. – P. 2683-2691.

166. Hyperthyroidism, Hypothyroidism, and Cause-Specific Mortality in a Large Cohort of Women / N. M. Y. Journy, M. O. Bernier, M. M. Doody [et al.] // Thyroid. – 2017. – Vol. 27. – № 8. – P. 1001-1010.

167. Identification of independent risk factors for diabetic neuropathy progression in patients with type 2 diabetes mellitus / L. Huang, X. Shen, L. Huang [et al.] // Journal of International Medical Research. – 2021. – Vol. 49. – № 9. – P. 1-10.

168. Identification of multiple novel susceptibility genes associated with autoimmune

thyroid disease / X. Liu, Y. Miao, C. Liu [et al.] // *Frontiers in Immunology*. – 2023. – Vol. 14. – № 5. – P. 1-13.

169. Identifying and visualising multimorbidity and comorbidity patterns in patients in the English National Health Service: a population-based study / V. Kuan, S. Denaxas, P. Patalay [et al.] // *The Lancet Digital Health*. – 2023. – Vol. 5. – № 1. – P. e16-e27.

170. IDF Clinical Practice Recommendations for Managing Type 2 Diabetes in Primary Care / P. Aschner, A. Adler, C. Bailey [et al.]. – 2017. – 43 p.

171. Immunomodulatory Function of Vitamin D and Its Role in Autoimmune Thyroid Disease / R. Zhao, W. Zhang, C. Ma [et al.] // *Frontiers in Immunology*. – 2021. – Vol. 12. – February. – P. 1-6.

172. Impact of individual microvascular disease on the risks of macrovascular complications in type 2 diabetes: a nationwide population-based cohort study / F. S. Yen, J. C. C. Wei, Y. H. Shih [et al.] // *Cardiovascular Diabetology*. – 2023. – Vol. 22. – № 1. – P. 1-9.

173. Incidence and Risk Factors for Acute Kidney Injury and Its Effect on Mortality in Patients Hospitalized From COVID-19 / A. Nimkar, A. Naaraayan, A. Hasan [et al.] // *Mayo Clinic Proceedings: Innovations, Quality & Outcomes*. – 2020. – Vol. 4. – № 6. – P. 687-695.

174. Independent Association of Thyroid Dysfunction and Inflammation Predicts Adverse Events in Patients with Heart Failure via Promoting Cell Death / Y. Shen, G. Chen, S. Su [et al.] // *Journal of Cardiovascular Development and Disease*. – 2022. – № 9. – P. 1-14.

175. Inflammatory mechanisms in the pathophysiology of diabetic peripheral neuropathy (DN)—New aspects / P. Baum, K. V. Toyka, M. Blüher [et al.] // *International Journal of Molecular Sciences*. – 2021. – № 22. – P. 1-11.

176. Insulin resistance and adiposity correlate with acute-phase reaction and soluble cell adhesion molecules in type 2 diabetes / E. Leinonen, E. Hurt-Camejo, O. Wiklund [et al.] // *Atherosclerosis*. – 2003. – Vol. 166. – № 2. – P. 387-394.

177. Itariu, B. K. Autoimmune aspects of type 2 diabetes mellitus – A mini-review / B. K. Itariu, T. M. Stulnig // *Gerontology*. – 2014. – Vol. 60. – № 3. – P. 189-196.

178. JNK1 in Hematopoietically Derived Cells Contributes to Diet-Induced Inflammation and Insulin Resistance without Affecting Obesity / G. Solinas, C. Vilcu, J. G. Neels [et al.] // *Cell Metabolism*. – 2007. – Vol. 6. – № 5. – P. 386-397.
179. Kazamel, M. Metabolic syndrome and peripheral neuropathy / M. Kazamel, A. M. Stino, A. G. Smith // *Muscle and Nerve*. – 2021. – Vol. 63. – № 3. – P. 285-293.
180. Kostov, K. Elevated IgG and IgM Autoantibodies to Advanced Glycation End Products of Vascular Elastin in Hypertensive Patients with Type 2 Diabetes: Relevance to Disease Initiation and Progression / K. Kostov, A. Blazhev // *Pathophysiology*. – 2022. – Vol. 29. – № 3. – P. 426-434.
181. Kostov, K. Use of glycated hemoglobin (A1c) as a biomarker for vascular risk in type 2 diabetes: Its relationship with matrix metalloproteinases-2, -9 and the metabolism of collagen IV and elastin / K. Kostov, A. Blazhev // *Medicina (Lithuania)*. – 2020. – Vol. 56. – № 5. – P. 1-15.
182. Laakso, M. Biomarkers for type 2 diabetes / M. Laakso // *Molecular Metabolism*. – 2019. – Vol. 27. – P. S139-S146.
183. Leea, B. Cellular and Molecular Players in Adipose Tissue Inflammation in the Development of Obesity-induced Insulin Resistance / B. Leea, J. Lee // *NIH Public Access Author Manuscript*. – 2014. – Vol. 1842. – № 3. – P. 446-462.
184. Leptin levels in SARS-CoV-2 infection related respiratory failure: A cross-sectional study and a pathophysiological framework on the role of fat tissue / P. H. J. van der Voort, J. Moser, D. F. Zandstra [et al.] // *Heliyon*. – 2020. – Vol. 6. – № 8. – e04696.
185. Levothyroxine treatment of subclinical hypothyroidism, fatal and nonfatal cardiovascular events, and mortality / S. Razvi, J. U. Weaver, T. J. Butler, S. H. S. Pearce // *Archives of Internal Medicine*. – 2012. – Vol. 172. – № 10. – P. 811-817.
186. Li, J. Mechanism of Schwann cells in diabetic peripheral neuropathy: A review / J. Li, R. Guan, L. Pan // *Medicine (United States)*. – 2023. – Vol. 102. – № 1. – P. 1-5.
187. Local and systemic insulin resistance resulting from hepatic activation of IKK- β and NF- κ B / D. Cai, M. Yuan, D. F. Frantz [et al.] // *Nature Medicine*. – 2005. – Vol. 11. – № 2. – P. 183-190.
188. Low-grade systemic inflammation causes endothelial dysfunction in patients with

Hashimoto's thyroiditis / S. Taddei, N. Caraccio, A. Viridis [et al.] // *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. – 2006. – Vol. 91. – № 12. – P. 5076-5082.

189. Luzi, L. Influenza and obesity: its odd relationship and the lessons for COVID-19 pandemic / L. Luzi, M. G. Radaelli // *Acta Diabetologica*. – 2020. – Vol. 57. – № 6. – P. 759-764.

190. Madonna, R. Cellular and molecular basis of the imbalance between vascular damage and repair in ageing and age-related diseases: As biomarkers and targets for new treatments / R. Madonna, G. Novo, C. R. Balistreri // *Mechanisms of Ageing and Development*. – 2016. – Vol. 159. – P. 22-30.

191. Managing hyperglycemia in the COVID-19 inflammatory storm / R. Gianchandani, N. H. Esfandiari, L. Ang [et al.] // *Diabetes*. – 2020. – Vol. 69. – № 10. – P. 2048-2053.

192. Marassi, M. The cardio-renal-metabolic connection: a review of the evidence / M. Marassi, G. P. Fadini // *Cardiovascular Diabetology*. – 2023. – Vol. 22. – № 1. – P. 1-12.

193. Mathis, D. Immunological goings-on in visceral adipose tissue / D. Mathis // *Cell Metabolism*. – 2013. – Vol. 17. – № 6. – P. 851-859.

194. Matsunaga, A. Hashimoto encephalopathy / A. Matsunaga, M. Ikawa, M. Yoneda // *Clinical and Experimental Neuroimmunology*. – 2019. – Vol. 10. – № 4. – P. 226-233.

195. Mechanism of inflammatory response in associated comorbidities in COVID-19 / T. M. C. de Lucena, A. F. da Silva Santos, B. R. de Lima [et al.] // *Diabetes and Metabolic Syndrome: Clinical Research and Reviews*. – 2020. – Vol. 14. – № 4. – P. 597-600.

196. Melatonin ameliorates high glucose-induced autophagy in Schwann cells / H. Mohamed, A. Salem, K. C. Chok [et al.] // *Int J Biochem Mol Biol*. – 2023. – Vol. 14. – № 3. – P. 25-31.

197. Metformin and low levels of thyroid-stimulating hormone in patients with type 2 diabetes mellitus / J. P. Fournier, H. Yin, O. H. Y. Yu, L. Azoulay // *Cmaj*. – 2014. – Vol. 186. – № 15. – P. 1138-1145.

198. Metformin Attenuates Inflammation and Fibrosis in Thyroid-Associated Ophthalmopathy / Z. Xu, H. Ye, W. Xiao [et al.] // *International Journal of Molecular Sciences*. – 2022. – Vol. 23. – № 24. – P. 1-17.

199. Microbiota Alterations in Patients with Autoimmune Thyroid Diseases: A Systematic Review / N. Sawicka-Gutaj, D. Gruszczyński, N. Zawalna [et al.] // *International Journal of Molecular Sciences*. – 2022. – Vol. 23. – № 21.
200. Microvascular reactivity to thermal stimulation in patients with diabetes mellitus and polyneuropathy / Z. Stoyneva, I. Velcheva, N. Antonova, E. Titianova // *Clinical Hemorheology and Microcirculation*. – 2017. – Vol. 65. – № 1. – P. 67-75.
201. Morbid obesity as a risk factor for hospitalization and death due to 2009 pandemic influenza A(H1N1) disease / O. W. Morgan, A. Bramley, A. Fowlkes [et al.] // *PLoS ONE*. – 2010. – Vol. 5. – № 3. – P. 1-6.
202. Morbidity and Mortality Weekly Report Risk for Newly Diagnosed Diabetes >30 Days After SARS-CoV-2 Infection Among Persons Aged <18 Years-United States / C. E. Barrett, A. K. Koyama, P. Alvarez [et al.] // *Morbidity and Mortality Weekly Report*. – 2022. – Vol. 71. – № 2. – P. 59-65.
203. Multimorbidity in general practice: Prevalence, incidence, and determinants of co-occurring chronic and recurrent diseases / M. Van den Akker, F. Buntix, J. F. M. Metsemakers [et al.] // *Journal of Clinical Epidemiology*. – 1998. – Vol. 51. – № 5. – P. 367-375.
204. Nerve impulse transmission pathway-focused genes expression analysis in patients with primary hypothyroidism and autoimmune thyroiditis / I. I. Bilous, M. M. Korda, I. Y. Krynytska, A. M. Kamyshnyi // *Endocrine Regulations*. – 2020. – Vol. 54. – № 2. – P. 109-118.
205. Neutrophil-to-lymphocyte ratio as an independent risk factor for mortality in hospitalized patients with COVID-19 / Y. Liu, X. Du, J. Chen [et al.] // *Journal of Infection*. – 2020. – Vol. 81. – № 1. – P. e6-e12.
206. Neutrophil-to-lymphocyte ratio predicts critical illness patients with 2019 coronavirus disease in the early stage / J. Liu, Y. Liu, P. Xiang [et al.] // *Journal of Translational Medicine*. – 2020. – Vol. 18. – № 1. – P. 1-12.
207. Neutrophil to Lymphocyte Ratio: An Emerging Marker of the Relationships between the Immune System and Diseases / A. Buonacera, B. Stancanelli, M. Colaci, L. Malatino // *International Journal of Molecular Sciences*. – 2022. – Vol. 23. – № 7. – P. 1-

10.

208. Neutrophil to Lymphocyte Ratio in Castration-Resistant Prostate Cancer Patients Treated With Daily Oral Corticosteroids / N. Mehra, A. Sharp, D. Lorente [et al.] // *Clinical Genitourinary Cancer*. – 2017. – Vol. 15. – № 6. – P. 678-684.e1.

209. Nikolov, A. Relationship between Lipid Indices, Type IV Collagen Turnover and the Development of Microvascular Complications in Diabetic Patients with Arterial Hypertension / A. Nikolov, M. Tzekova, A. Blazhev // *Folia medica*. – 2019. – Vol. 61. – № 2. – P. 231-239.

210. Novel biomarkers for glycaemic deterioration in type 2 diabetes: an IMI RHAPSODY study / R. C. Slieker, L. A. Donnelly, L. Lopez-Noriega [et al.] // *Endocrinology*. – 2021. – P. 1-45.

211. Novel subgroups of adult-onset diabetes and their association with outcomes: a data-driven cluster analysis of six variables / E. Ahlqvist, P. Storm, A. Käräjämäki [et al.] // *The Lancet Diabetes and Endocrinology*. – 2018. – Vol. 6. – № 5. – P. 361-369.

212. Obesity-induced changes in T-cell metabolism are associated with impaired memory T-cell response to influenza and are not reversed with weight loss / J. Rebeles, W. D. Green, Y. Alwarawrah [et al.] // *Journal of Infectious Diseases*. – 2019. – Vol. 219. – № 10. – P. 1652-1661.

213. Obesity and COVID-19: Immune and metabolic derangement as a possible link to adverse clinical outcomes / E. Korakas, I. Ikonomidis, F. Kousathana [et al.] // *American Journal of Physiology – Endocrinology and Metabolism*. – 2020. – Vol. 319. – № 1. – P. E105-E109.

214. Obesity and mortality among patients diagnosed with COVID-19: Results from an integrated health care organization / S. Y. Tartof, L. Qian, V. Hong [et al.] // *Annals of Internal Medicine*. – 2020. – Vol. 173. – № 10. – P. 773-781.

215. Okdahl, T. Molecular Aspects in the Potential of Vitamins and Supplements for Treating Diabetic Neuropathy / T. Okdahl, C. Brock // *Current Diabetes Reports*. – 2021. – Vol. 21. – № 9.

216. Omidan, N. Cytological and Pathological Evaluation of Hashimoto's Thyroiditis. / N. Omidan, S. T. Zahir, A. Fateh // *Maedica*. – 2019. – Vol. 14. – № 2. – P. 98-103.

217. Optimized diagnosis-based comorbidity measures for all-cause mortality prediction in a national population-based ICU population / A. Aronsson Dannewitz, B. Svennblad, K. Michaëlsson [et al.] // *Critical Care*. – 2022. – Vol. 26. – № 1. – P. 1-11.
218. Painful and painless neuropathies are distinct and largely undiagnosed entities in subjects participating in an educational initiative (PROTECT study) / D. Ziegler, R. Landgraf, R. Lobmann [et al.] // *Diabetes Research and Clinical Practice*. – 2018. – Vol. 139. – P. 147-154.
219. Painful proximal diabetic neuropathy: Inflammatory nerve lesions and spontaneous favorable outcome / G. Said, F. Elgrably, C. Lacroix [et al.] // *Annals of Neurology*. – 1997. – Vol. 41. – № 6. – P. 762-770.
220. Patients with Autoimmune Thyroiditis Show Diminished Levels and Defective Suppressive Function of Tr1 Regulatory Lymphocytes / M. Vitales-Noyola, A. Serrano-Somavilla, R. Martínez-Hernández [et al.] // *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. – 2018. – Vol. 103. – № 9. – P. 3359-3367.
221. Pearson, E. R. Type 2 diabetes: a multifaceted disease / E. R. Pearson // *Diabetologia*. – 2019. – Vol. 62. – № 7. – P. 1107-1112.
222. Plasma glucose levels and diabetes are independent predictors for mortality in patients with COVID-19 / H. Long, J. Li, R. Li [et al.] // *Cambridge university press*. – 2022. – Vol. 1. – P. 1-8.
223. Polineuropatia hipotireóidea em um paciente com síndrome poliglandular autoimune tipo 2: Relato de caso / A. G. Pascoal, E. L. Moreira, A. G. de Faria [et al.] // *Arquivos Brasileiros de Endocrinologia e Metabologia*. – 2014. – Vol. 58. – № 3. – P. 308-312.
224. Potential role of IL-37 signaling pathway in feedback regulation of autoimmune Hashimoto thyroiditis / C. P. Ren, L. Sun, F. C. Liu [et al.] // *Histochemistry and Cell Biology*. – 2019. – Vol. 152. – № 6. – P. 467-473.
225. Prediction models constructed for Hashimoto's thyroiditis risk based on clinical and laboratory factors / P. Li, F. Liu, M. Zhao [et al.] // *Frontiers in Endocrinology*. – 2022. – Vol. 13. – August. – P. 1-11.
226. Prevalence, clinical manifestations, and biochemical data of type 2 diabetes

mellitus versus nondiabetic symptomatic patients with COVID-19: A comparative study / A. Soliman, A. P. Nair, M. S. Al Masalamani [et al.] // *Acta Biomedica*. – 2020. – Vol. 91. – № 3. – P. 1-9.

227. Prevalence of cardiovascular disease in type 2 diabetes: A systematic literature review of scientific evidence from across the world in 2007-2017 / T. R. Einarson, A. Acs, C. Ludwig, U. H. Panton // *Cardiovascular Diabetology*. – 2018. – Vol. 17. – № 1. – P. 1-19.

228. Prevalence of peripheral neuropathy defined by monofilament insensitivity in middle-aged and older adults in two US cohorts / C. W. Hicks, D. Wang, B. G. Windham [et al.] // *Scientific Reports*. – 2021. – Vol. 11. – № 1. – P. 1-11.

229. Prevention and Management Strategies for Diabetic Neuropathy / S. Smith, P. Normahani, T. Lane [et al.] // *Life*. – 2022. – Vol. 12. – № 8. – P. 1-28.

230. Progress in the treatment of diabetic peripheral neuropathy / K. Yang, Y. Wang, Y. Li [et al.] // *Biomedicine and Pharmacotherapy*. – 2022. – Vol. 148. – P. 1-10.

231. Proinflammatory cytokines predict the incidence and progression of distal sensorimotor polyneuropathy: KORA F4/FF4 study / C. Herder, J. M. Kannenberg, C. Huth [et al.] // *Diabetes Care*. – 2017. – Vol. 40. – № 4. – P. 569-576.

232. Protein pyrrole adducts are associated with elevated glucose indices and clinical features of diabetic diffuse neuropathies / X. Chen, Z. Jiang, L. Zhang [et al.] // *Journal of Diabetes*. – 2022. – Vol. 14. – № 10. – P. 646-657.

233. Psaltis, P. J. Vascular wall progenitor cells in health and disease / P. J. Psaltis, R. D. Simari // *Circulation Research*. – 2015. – Vol. 116. – № 8. – P. 1392-1412.

234. Radzyukevich, Y. V. Impact of Comorbidity of Bronchial Asthma and Type 2 Diabetes Mellitus on the Expression and Functional Activity of TLR2 and TLR4 Receptors / Y. V. Radzyukevich, N. I. Kosyakova, I. R. Prokhorenko // *Life*. – 2023. – Vol. 13. – № 2. – P. 1-12.

235. Rayman, M. P. Symposium 2: Nutrient interactions and their role in protection from chronic diseases: Multiple nutritional factors and thyroid disease, with particular reference to autoimmune thyroid disease / M. P. Rayman // *Proceedings of the Nutrition Society*. – 2019. – Vol. 78. – № 1. – P. 34-44.

236. Recent advances in understanding the biochemical and molecular mechanism of diabetic cardiomyopathy / J. W. Liu, D. Liu, K. Z. Cui [et al.] // Biochemical and Biophysical Research Communications. – 2012. – Vol. 427. – № 3. – P. 441-443.
237. Reference values for white blood-cell-based inflammatory markers in the Rotterdam Study: A population-based prospective cohort study / J. Fest, R. Ruiter, M. A. Ikram [et al.] // Scientific Reports. – 2018. – Vol. 8. – № 1. – P. 1-7.
238. Relations of Postload and Fasting Glucose With Incident Cardiovascular Disease and Mortality Late in Life: The Cardiovascular Health Study / E. F. Brutsaert, S. Shitole, M. Lou Biggs [et al.] // Journals of Gerontology – Series A Biological Sciences and Medical Sciences. – 2016. – Vol. 71. – № 3. – P. 370-377.
239. Relationship between Diabetic Retinopathy and Subclinical Hypothyroidism: A meta-analysis / J. Wu, S. Yue, J. Geng [et al.] // Scientific Reports. – 2015. – Vol. 5. – P. 1-6.
240. Relationship between metabolic syndrome and thyroid nodules in healthy Koreans / J. Shin, M. H. Kim, K. H. Yoon [et al.] // Korean Journal of Internal Medicine. – 2016. – Vol. 31. – № 1. – P. 98-105.
241. Relationship between subclinical hypothyroidism and distal-symmetric diabetic polyneuropathy in type 2 diabetes mellitus referred to Kosar Hospital in Semnan and related indicators in 2019–2020 / S. Reshdar, M. Mehri, S. Pourkalhor [et al.] // Journal of Family Medicine and Primary Care. – 2022. – Vol. 11. – № 4. – P. 1361-1368.
242. Remodeling of retinal architecture in diabetic retinopathy: Disruption of ocular physiology and visual functions by inflammatory gene products and pyroptosis / R. P. Homme, M. Singh, A. Majumder [et al.] // Frontiers in Physiology. – 2018. – Vol. 9. – Sep. – P. 1-18.
243. Replication and cross-validation of type 2 diabetes subtypes based on clinical variables: an IMI-RHAPSODY study / R. C. Slieker, L. A. Donnelly, H. Fitipaldi [et al.] // Diabetologia. – 2021. – Vol. 64. – № 9. – P. 1982-1989.
244. Rheumatic associations of autoimmune thyroid disease: a systematic review / C. E. Tagoe, T. Sheth, E. Golub, K. Sorensen // Clinical Rheumatology. – 2019. – Vol. 38. – № 7. – P. 1801-1809.

245. Risks of and from sars-cov-2 infection and covid-19 in people with diabetes: A systematic review of reviews / J. Hartmann-Boyce, K. Rees, J. C. Perring [et al.] // *Diabetes Care*. – 2021. – Vol. 44. – № 12. – P. 2790-2811.
246. Ruxolitinib in treatment of severe coronavirus disease 2019 (COVID-19): A multicenter, single-blind, randomized controlled trial / Y. Cao, J. Wei, L. Zou [et al.] // *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. – 2020. – Vol. 146. – № 1. – P. 137-146.e3.
247. Rzepecka, A. IgG4-related disease in endocrine practice / A. Rzepecka, A. Babińska, K. Sworczak // *State of the art paper*. – 2019. – Vol. 15. – № 1. – P. 55-64.
248. Selmi, C. Current trends in autoimmunity and the nervous system / C. Selmi, J. G. Barin, N. R. Rose // *Journal of Autoimmunity*. – 2016. – № 3. – P. 1-16.
249. Serum Antithyroglobulin Antibody Levels Are Associated with Diabetic Retinopathy among Euthyroid Type 2 Diabetes Patients: A Hospital-Based, Retrospective Study / X. Gao, X. Wang, Y. Zhong [et al.] // *Journal of Diabetes Research*. – 2022. – Vol. 1. – P. 1-10.
250. Severe Hypothyroidism Complicated by Myopathy and Neuropathy with Atypical Demyelinating Features / M. M. Brzozowska, S. Banthia, S. Thompson [et al.] // *Case Reports in Endocrinology*. – 2021. – Vol. 2021.
251. Sex-, species-, and tissue-specific metabolism of empagliflozin in male mouse kidney forms an unstable hemiacetal metabolite (M466/2) that degrades to 4-hydroxycrotonaldehyde, a reactive and cytotoxic species / M. E. Taub, E. Ludwig-Schwellinger, N. Ishiguro [et al.] // *Chemical Research in Toxicology*. – 2015. – Vol. 28. – № 1. – P. 103-115.
252. Seyedizadeh, S. H. The Effects of Combined Exercise Training (Resistance-Aerobic) on Serum Kinesin and Physical Function in Type 2 Diabetes Patients with Diabetic Peripheral Neuropathy (Randomized Controlled Trials) / S. H. Seyedizadeh, S. Cheragh-Birjandi, M. R. Hamedia Nia // *Journal of Diabetes Research*. – 2020. – Vol. 1. – P. 1-7.
253. Significance of thyroid dysfunction in the patients with primary membranous nephropathy / Q. Gu, X. Cao, X. Mao [et al.] // *BMC Nephrology*. – 2022. – Vol. 23. – № 1. – P. 1-11.

254. Subclinical hypothyroidism and type 2 diabetes: A systematic review and meta-analysis / C. Han, X. He, X. Xia [et al.] // PLoS ONE. – 2015. – Vol. 10. – № 8. – P. 1-22.
255. Subclinical hypothyroidism is a risk factor for nephropathy and cardiovascular diseases in Type 2 diabetic patients / H.-S. Chen, T.-E. J. Wu, T.-S. Jap [et al.] // Diabetic Medicine. – 2007. – Vol. 24. – № 12. – P. 1336-1344.
256. Subclinical thyroid dysfunction and cardiovascular consequences: An alarming wake-up call? / A. A. Manolis, T. A. Manolis, H. Melita, A. S. Manolis // Trends in Cardiovascular Medicine. – 2020. – Vol. 30. – № 2. – P. 57-69.
257. Subclinical thyroid dysfunction is associated with adverse prognosis in heart failure patients with reduced ejection fraction / G. Yang, Y. Wang, A. Ma, T. Wang // BMC Cardiovascular Disorders. – 2019. – Vol. 19. – № 1. – P. 1-11.
258. Successful Integration of Nonclinical and Clinical Findings in Interpreting the Clinical Relevance of Rodent Neoplasia with a New Chemical Entity / K. Ways, M. D. Johnson, R. N. V. S. Mamidi [et al.] // Toxicologic Pathology. – 2015. – Vol. 43. – № 1. – P. 48-56.
259. Szcześniak, G. Does concomitance of Hashimoto's disease and type 1 diabetes affect diabetes control and development of its complications? / G. Szcześniak, P. Kozak-Nurczyk, P. Dziemidok // Archives of Medical Science. – 2021. – Vol. 17. – № 4. – P. 900-904.
260. The association between albuminuria and thyroid antibodies in newly diagnosed type 2 diabetes mellitus patients with Hashimoto's thyroiditis and euthyroidism / W. Zhu, X. Dong, Q. Pan [et al.] // BMC Endocrine Disorders. – 2020. – Vol. 20. – № 1. – P. 1-5.
261. The Association Between Three Adipocytokines (Adiponectin, Resistin and Visfatin) And Thyroid Status in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus and Autoimmune Thyroiditis / Š. Sotak, Z. Schroner, I. Lazúrová [et al.] // Physiological Research. – 2021. – Vol. 70. – № 6. – P. 865-874.
262. The association of interleukin-6 polymorphism (rs1800795) with microvascular complications in Type 2 diabetes mellitus / J. Cui, X. Zhang, C. Guo, L. Zhang // Bioscience Reports. – 2020. – Vol. 40. – № 10. – P. 1-9.

263. The Effect of Exenatide on Thyroid-Stimulating Hormone and Thyroid Volume / M. E. Sencar, D. Sakiz, M. Calapkulu [et al.] // *European Thyroid Journal*. – 2019. – Vol. 8. – № 6. – P. 307-311.
264. The Effects of Type 2 Diabetes Mellitus on Organ Metabolism and the Immune System / G. Daryabor, M. R. Atashzar, D. Kabelitz [et al.] // *Frontiers in Immunology*. – 2020. – Vol. 11. – July. – P. 1-22.
265. The Impact of Hypothyroidism on Diabetes Mellitus and Its Complications: A Comprehensive Review / S. L. Vemula, S. Aramadaka, R. Mannam [et al.] // *Cureus*. – 2023. – Vol. 15. – № 6. – P. 1-7.
266. The Prevalence of Associated Autoimmune Diseases Among Adults With Type 1 Diabetes Mellitus: A Cross-Sectional Study / A. R. Alibrahim, Y. M. Al-Saleh, T. O. Basahih [et al.] // *Cureus*. – 2022. – Vol. 14. – № 7. – P. 1-12.
267. The prevalence of type 2 diabetes mellitus in patients with autoimmune thyroiditis in hypothyroid stadium / Š. Sotak, I. Lazurova, M. Felšoci [et al.] // *Vnitřní Lekarství*. – 2018. – Vol. 64. – № 3. – P. 232-235.
268. The relationship between exacerbated diabetic peripheral neuropathy and metformin treatment in type 2 diabetes mellitus / M. M. Hashem, A. Esmael, A. K. Nassar, M. El-Sherif // *Scientific Reports*. – 2021. – Vol. 11. – № 1. – P. 1-9.
269. The Role of Exposomes in the Pathophysiology of Autoimmune Diseases II: Pathogens / A. Vojdani, E. Vojdani, A. Z. Rosenberg, Y. Shoenfeld // *Pathophysiology*. – 2022. – Vol. 29. – № 2. – P. 243-280.
270. The role of gut microbiota in T cell immunity and immune mediated disorders / J. A. Shim, J. H. Ryu, Y. Jo, C. Hong // *International Journal of Biological Sciences*. – 2023. – Vol. 19. – № 4. – P. 1178-1191.
271. The systemic inflammation index on admission predicts in-hospital mortality in COVID-19 patients / A. G. Fois, P. Paliogiannis, V. Scano [et al.] // *Molecules*. – 2020. – Vol. 25. – № 23. – P. 1-13.
272. Thyreotropin levels in diabetic patients on metformin treatment / C. Cappelli, M. Rotondi, I. Pirola [et al.] // *European Journal of Endocrinology*. – 2012. – Vol. 167. – № 2. – P. 261-265.

273. Thyroid Autoimmunity and SARS-CoV-2 Infection / P. Fallahi, G. Elia, F. Ragusa [et al.] // *Clinical Medicine*. – 2023. – № 12. – P. 1-12.
274. Thyroid diseases increased the risk of type 2 diabetes mellitus: A nation-wide cohort study / R. H. Chen, H. Y. Chen, K. M. Man [et al.] // *Medicine (United States)*. – 2019. – Vol. 98. – № 20. – P. 1-8.
275. Thyroid function and risk of type 2 diabetes: A population-based prospective cohort study / L. Chaker, S. Ligthart, T. I. M. Korevaar [et al.] // *BMC Medicine*. – 2016. – Vol. 14. – № 1. – P. 1-8.
276. Thyroid gland dysfunction and its effect on the cardiovascular system: A comprehensive review of the literature / N. Ahmadi, F. Ahmadi, M. Sadiqi [et al.] // *Endokrynologia Polska*. – 2020. – Vol. 71. – № 5. – P. 466-478.
277. Toronto Clinical Neuropathy Score is valid for a wide spectrum of polyneuropathies / A. Abraham, C. Barnett, H. D. Katzberg [et al.] // *European Journal of Neurology*. – 2018. – Vol. 25. – № 3. – P. 484-490.
278. Trovato, M. Medical Applications of Molecular Biotechnologies in the Context of Hashimoto's Thyroiditis / M. Trovato, A. Valenti // *Diagnostics*. – 2023. – Vol. 13. – № 12.
279. TSH-receptor autoantibodies in patients with chronic thyroiditis and hypothyroidism / M. Giannone, M. Dalla Costa, C. Sabbadin [et al.] // *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine*. – 2022. – Vol. 60. – № 7. – P. 1020-1030.
280. Turashvili, N. "vitamin D Deficiency Is More Common in Women with Autoimmune Thyroiditis: A Retrospective Study" / N. Turashvili, L. Javashvili, E. Giorgadze // *International Journal of Endocrinology*. – 2021. – Vol. 2021. – P. 1-6.
281. Type 2 diabetes: How much of an autoimmune disease? / P. De Candia, F. Prattichizzo, S. Garavelli [et al.] // *Frontiers in Endocrinology*. – 2019. – Vol. 10. – July.
282. Unmar, Y. Factors associated with peripheral neuropathy in type 2 diabetes: Subclinical versus confirmed neuropathy / Y. Unmar, M. I. Zafar, F. Gao // *Journal of Huazhong University of Science and Technology – Medical Science*. – 2017. – Vol. 37. – № 3. – P. 337-342.
283. Use of GLP-1 Receptor Agonists and Occurrence of Thyroid Disorders: a Meta-

Analysis of Randomized Controlled Trials / W. Hu, R. Song, R. Cheng [et al.] // *Frontiers in Endocrinology*. – 2022. – Vol. 13. – № 7. – P. 1-11.

284. Vascular complications in patients with type 2 diabetes: Prevalence and associated factors in 38 countries (the DISCOVER study program) / M. Kosiborod, M. B. Gomes, A. Nicolucci [et al.] // *Cardiovascular Diabetology*. – 2018. – Vol. 17. – № 1. – P. 1-13.

285. Virus-Induced Interferon- γ Causes Insulin Resistance in Skeletal Muscle and Derails Glycemic Control in Obesity / M. Šestan, S. Marinović, I. Kavazović [et al.] // *Immunity*. – 2018. – Vol. 49. – № 1. – P. 164-177.

286. Vitamin D in the Prevention and Treatment of Diabetic Neuropathy / Z. Putz, D. Tordai, N. Hajdú [et al.] // *Clinical Therapeutics*. – 2022. – Vol. 44. – № 5. – P. 813-823.

287. Wang, C. The Relationship between Type 2 Diabetes Mellitus / C. Wang // *Journal of Diabetes Research*. – 2013. – Vol. 2013. – № Article ID 390534. – P. 1-9.

288. Weetman, A. P. An update on the pathogenesis of Hashimoto's thyroiditis / A. P. Weetman // *Journal of Endocrinological Investigation*. – 2021. – Vol. 44. – № 5. – P. 883-890.

289. What is the normal value of the neutrophil-to-lymphocyte ratio? / P. Forget, C. Khalifa, J. P. Defour [et al.] // *BMC Research Notes*. – 2017. – Vol. 10. – № 1. – P. 1-4.

290. Wu, L. COVID-19 and diabetes: Insulin requirements parallel illness severity in critically unwell patients / L. Wu, C. M. Girgis, N. W. Cheung // *Clinical Endocrinology*. – 2020. – Vol. 93. – № 4. – P. 390-393.

291. Yoo, W. S. Subclinical hypothyroidism: Prevalence, health impact, and treatment landscape / W. S. Yoo, H. K. Chung // *Endocrinology and Metabolism*. – 2021. – Vol. 36. – № 3. – P. 500-513.

292. Zhou, F. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study / F. Zhou, T. Yu, R. Du // *The lancet*. – 2020. – № 20. – P. 1-6.

293. Zilliox, L. A. Diabetes and Peripheral Nerve Disease / L. A. Zilliox // *Clinics in Geriatric Medicine*. – 2021. – Vol. 37. – № 2. – P. 253-267.