

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

ВЫПУСКНАЯ КВАЛИФИКАЦИОННАЯ РАБОТА
НА ТЕМУ:
«ИНСУЛИНОРЕЗИСТЕНТНОСТЬ У БОЛЬНЫХ С
АУТОИММУННЫМ ТИРОИДИТОМ»

Выполнила студентка
16.С06-м (604) группы
Липская Ирина Леонидовна
Научный руководитель:
профессор кафедры патологии,
к.м.н., доцент
Строев Юрий Иванович

Санкт-Петербург
2022 год

ОГЛАВЛЕНИЕ

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ	3
ВВЕДЕНИЕ	5
Глава I. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ.....	8
1.1. Инсулинорезистентность	8
1.2. Современные представления об АИТ Хасимото	11
1.3. АИТ и нарушения углеводного обмена	14
1.4. COVID-19, аутоиммунная и эндокринная системы	17
1.5. COVID-19 и патология щитовидной железы	22
1.6. COVID-19 и патология углеводного обмена.	25
ГЛАВА II. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	31
2.1. Общая характеристика обследованных пациентов	31
2.2. Методы исследования	33
2.3. Методы статистической обработки результатов	35
ГЛАВА III. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ	37
3.1. Общая характеристика пациентов	37
3.2. Анализ инсулинорезистентности у лиц с АИТХ.	38
3.3. Анализ показателей углеводного обмена у пациентов с АИТХ после COVID-19.	43
ЗАКЛЮЧЕНИЕ	46
ВЫВОДЫ.....	48
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ	50
ПРИЛОЖЕНИЯ.....	66

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

Кириллические

АГ – антигены

АИЗ – аутоиммунное заболевание

АИТ – аутоиммунный тиреоидит

АИТ– аутоиммунный тиреоидит

АИТХ – аутоиммунный тиреоидит Хасимото

АМС – антимикросомальные

АПК – антигенпрезентирующие клетки

АПФ – ангиотензинпревращающий фермент

АТ – антитела

ГИ – гиперинсулинемия

ГСПП – гипоталамический синдром пубертатного периода

ДНК – дезоксирибонуклеиновая кислота

ИЛ – интерлейкин

ИМТ – индекс массы тела Кетле

ИР – инсулинорезистентность

МДА – Международная Диабетическая Ассоциация

МДФ – Международная Диабетическая Федерация

МС – метаболический синдром

МТ – масса тела

НКИ – новая коронавирусная инфекция

ОТ – окружность талии

ОХ – общий холестерин

РААС – ренин-ангиотензин-альдостероновая система

Св.Т3 – свободный трийодтиронин

Св.Т4 – свободный тироксин

СД – сахарный диабет

СД 2-го типа – инсулиннезависимый сахарный диабет

СИР – синдром инсулинорезистентности

СРБ – С-реактивный белок

Т3 – трийодтиронин

Т4 – тироксин

ТГ – тироглобулин

ТГЦ – триглицериды

ТПО – тиропероксидаза

ТТГ – тиротропный гормон

ФНО- α – фактор некроза опухолей- α

ЩЖ – щитовидная железа

Латинические

ACE2 – ангиотензинпревращающий фермент.

COVID-19 – инфекция, вызванная новым коронавирусом SARS-CoV-2

HLA – главный комплекс гистосовместимости

HOMA-IR – Homeostasis Model Assessment of Insulin Resistance (индекс инсулинорезистентности)

IL – интерлейкин

SARS – COV-2 – новый коронавирус, вызвавший пандемию COVID-19

SARS – тяжелый острый респираторный синдром

Th – Т-хелперы

TNF – фактор некроза опухоли

УВЕДОМЛЕНИЕ

Работа поддержана Грантом РНФ № 22-15-00113 «Иммунонейроэндокринные звенья патогенеза COVID-19 и пост-ковидного синдрома».

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность исследования

Сахарный диабет (СД) - заболевание и международная угроза здоровью, тяжесть которого значительно возросла за последние двадцать лет [1].

Так, в 1985 году на планете СД страдало 30 млн. человек, а к 2010 году эта цифра увеличилась до 285 миллионов (т.е. почти в 10 раз!). Согласно последним глобальным оценкам МДФ, число больных СД в 2019 году составляло 463 млн., а к 2045 году СД будут страдать около 700 млн. человек [2,3].

По данным МДФ, в России насчитывается 9 624 900 больных СД (из них 90% страдает инсулиннезависимым СД 2-го типа). Диабет является основной причиной терминальной стадии почечной недостаточности, слепоты у взрослых и нетравматических ампутаций нижних конечностей [4]. Осложнения диабета чаще приводят к инвалидности, а в крайних случаях — к опасным для жизни расстройствам [5]. По мнению экспертов МДА, «битва по защите людей от диабета и его инвалидизирующих и жизнеугрожающих осложнений проиграна», так как СД остаётся пока неизлечимым заболеванием.

Аутоиммунный тиреоидит (АИТ) Хасимото — наиболее частое аутоиммунное заболевание щитовидной железы (ЩЖ), которое является основной причиной гипотироза в не йододефицитных регионах мира. Около 20—30% пациентов страдают АИТ, причиной которого считают сочетание генетической предрасположенности и факторов окружающей среды, что вызывает потерю иммунологической толерантности с последующей аутоиммунной атакой на ткань ЩЖ и развитием заболевания. Примерно у 20% пациентов аутоиммунное заболевание ЩЖ ассоциировано с другими аутоиммунными заболеваниями, исследования продемонстрировали взаимосвязь между папиллярным раком ЩЖ и АИТ [6].

АИТ более чем в 50% случаев [7] сопутствует такая социальная патология, как метаболический синдром (МС) — сочетание ожирения, гиперинсулинизма (ГИ), инсулинорезистентности (ИР), СД 2-го типа, артериальной гипертензии, атеросклероза, подагры, гипофункции ЩЖ и ряда других нарушений обмена, которые, несомненно, могут быть причиной угрожающих жизни состояний во время заболевания таких лиц с перечисленной патологией различными вирусными инфекциями, в частности, COVID-19. COVID-19 породил перед врачами всех специальностей массу проблем, на которые еще не получено окончательных ответов. Так, на сегодняшний день нет комплексных исследований, направленных на объяснение взаимосвязи между АИТ, СД и COVID-19 [8].

Однако именно СД рассматривается как один из основных факторов риска неблагоприятных исходов при COVID-19.

Цель исследования

Изучить особенности нарушений углеводного обмена у лиц, страдающих верифицированным АИТ Хасимото.

Задачи исследования

Исследовать функциональное состояние ЩЖ железы и углеводного обмена у пациентов с АИТ и выявить особенности их взаимосвязи.

Изучить функциональное состояние ЩЖ и углеводного обмена у пациентов с АИТ, перенёсших коронавирусную инфекцию, в динамике: до и после болезни COVID-19.

Научная новизна

Установлена частота МС и синдрома инсулинорезистентности (СИР) у лиц г. Санкт-Петербурга, страдающих АИТ Хасимото, на современном этапе.

Впервые изучена клиника расстройств углеводного обмена у пациентов г. Санкт-Петербурга с АИТ, переносящих новую коронавирусную инфекцию — COVID-19.

Практическая значимость

Полученные данные обнаружили прямую связь ожирения, избыточной массы тела и СИР у пациентов, страдающих АИТ Хасимото.

Всем пациентам с АИТ необходимо проводить мониторинг ИМТ в целях своевременной диагностики расстройств углеводного обмена и предотвращения их прогрессирования у лиц, страдающих COVID-19.

Глава I. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1. Инсулинорезистентность

Сочетание СД и ожирения является серьезной проблемой в наше время. По некоторым данным свыше 1,9 млрд. людей в популяции имеют избыточную массу тела, при этом более 650 млн. из них живут с ожирением [9].

Основным фундаментом для разнообразных метаболических нарушений, которые были объединены учеными в понятие «метаболический синдром», при нарушении чувствительности к инсулину является неконтролируемая глюкозотоксичность. Длительно существующая глюкозотоксичность на фоне генетических особенностей в совокупности с факторами окружающей среды может трансформироваться в СД2. В связи с этим назначение терапии СД2 не совпадает с началом отрицательных воздействий нарушения углеводного обмена на организм [10].

СД2 типа является венцом двух одновременно протекающих процессов: инсулинорезистентности на уровне тканей и дисфункции β -клеток.

Развитие такого комплекса нарушений может начинаться еще в период внутриутробного развития. При этом, как избыточная, так и недостаточная масса тела плода при рождении является фактором риска инсулинорезистентности и СД в будущем [11].

Диета с пониженным содержанием белка и пониженной калорийностью у матери, внутриутробное артериальное лигирование, ожирение [12,13], материнская диета с избыточным содержанием жиров также могут быть факторами риска СД [14].

Распространённость ожирения резко возросла в последние годы. Ожирение в свою очередь ассоциировано с развитием дислипидемии, артериальной гипертензии и СД2, а также комбинацией этих заболеваний –

метаболическим синдромом, который связан с атеросклерозом. Ожирению также нередко сопутствуют поражения печени, онкологический заболевания, болезнь Альцгеймера [15–17].

Термином инсулинорезистентность обозначается состояние, при котором уровень инсулина превышает норму, достаточную для поддержания адекватного гомеостаза глюкозы. В стремлении компенсировать состояние нарушенной чувствительности к инсулину, в организме повышается секреция инсулина, что в конечном итоге приводит к гиперинсулинемии. Таким образом, инсулинорезистентность и гиперинсулинемия сосуществуют при ожирении.

Нарушение адекватного ответа на воздействие инсулина в условиях инсулинорезистентности приводит к ряду процессов со стороны различных органов. Ингибирование глюконеогенеза в печени становится недостаточным. Уменьшается утилизация глюкозы скелетными мышцами. Нарушается гликемия натощак. Формируется СД2 типа и образуется «порочный круг».

Избыток инсулина способствует пролиферации клеток, увеличивает клеточный стресс, включая окислительный стресс. При избытке инсулина происходит эктопическое накопление жира в гладкомышечных клетках сосудов, гепатоцитах, нейронах и раковых клетках, что приводит к атеросклерозу, способствует раку, дислипидемии печени и болезни Альцгеймера. Также происходит формирование хронического воспаления в жировой ткани, повышение секреции адипокинов. Адипоцит, как секреторная клетка, выделяет различные адипокины: лептин, адипонектин, резистин, IL-6, ФНО- α и др. [18]. При ожирении снижаются эффекты адипонектина. Висцеральное ожирение при метаболическом синдроме опосредует эффект липотоксичности в тканях, которые не предназначены для хранения жирных кислот. Особая роль «связующего звена» между клетками поджелудочной железы и адипоцитами приписывается лептину [19]. В норме

лептин информирует центральную нервную систему о наличии запасов энергии в организме и при ее достаточном количестве способствует уменьшению аппетита. Существуют данные о воздействии лептина на секрецию инсулина поджелудочной железой при ИР и ожирении. Демонстрируется положительная корреляция степени выраженности ИР и гиперлептинемии в зависимости от ИМТ [19].

Симптомы ИР неспецифичны, в основном они являются проявлениями многочисленных метаболических нарушений в организме. Артериальная гипертензия, избыточное накопление жировой ткани в области талии, депрессивные расстройства, астенический синдром, кожная пигментация в виде черного акантоза являются наиболее часто встречающимися признаками ИР.

В связи с широкой распространенностью данного состояния и неблагоприятным влиянием на весь организм, способы диагностики ИР представляют особый интерес.

Инсулиновый тест толерантности предназначен для определения чувствительности рецепторов инсулина всего организма путем измерения изменений уровня глюкозы в крови до и после введения инсулина. Это стандартный тест для определения состояния резистентности к инсулину у людей и экспериментальных животных.

Инсулиновый супрессивный тест, или тест на подавление инсулина, проводится путем непрерывного внутривенного введения глюкозы, а также адреналина, для исключения ответа клеток поджелудочной железы на гипергликемию и пропранолола для подавления продукции эндогенной глюкозы под действием адреналина. Эпинефрин и пропранолол подавляют высвобождение эндогенного инсулина, и по равновесному уровню экзогенного инсулина и глюкозы в плазме судят о чувствительности тканей к инсулину [20].

Эугликемический гиперинсулинемический клэмп считается «золотым стандартом» для оценки действия инсулина *in vivo*. При проведении теста обеспечивается устойчивый уровень экзогенной гиперинсулинемии с помощью подготовленной и непрерывной инфузии инсулина. Глюкозу также вводят с переменной скоростью, достаточной для предотвращения индуцированного инсулином падения концентрации глюкозы, а количество глюкозы, необходимое для поддержания базального уровня глюкозы в плазме, обеспечивает оценку резистентности к инсулину. Следствием ИР может быть отсутствие ингибирования глюконеогенеза в печени или пониженный захват глюкозы периферическими тканями. Клэмп-тест позволяет сделать выводы о том, какой из этих механизмов преобладает [20].

Пероральный тест на толерантность к глюкозе является скрининговым методом. Пациенты натощак перорально получают болюсную дозу глюкозы. Уровни глюкозы в плазме затем отслеживают в несколько моментов времени после введения глюкозы, что формирует кривую реакции на глюкозу [21].

Также существует внутривенный глюкозотолерантный тест, его преимуществом является отсутствие зависимости результатов исследования от состояния кишечной стенки и ее способности всасывать углеводы.

Ранняя диагностика инсулинорезистентности может помочь, на ранних этапах выявить нарушения углеводного обмена и своевременно принять меры по предотвращению развития осложнений СД и метаболического синдрома.

1.2. Современные представления об АИТ Хасимото

Аутоиммунным тиреоидитом, называется хроническое воспаление ЩЖ, обусловленное аутоиммунными нарушениями и специфическими изменениями ее морфологии в виде диффузной лимфоплазмочитарной инфильтрации [22].

Тиреоидит Хасимото, широко распространенное заболевание ЩЖ аутоиммунной природы. Однако на удивление мало известно о его первооткрывателе Хакару Хасимото, который впервые описал болезнь в 1912 г. Он представил четырех пациентов с хроническим заболеванием щитовидной железы, которое назвал «лимфоматозным зобом», характеризующимся диффузной лимфоцитарной инфильтрацией с зародышевыми центрами, фиброзом, паренхиматозной атрофией и эозинофильными изменениями в некоторых фолликулярных клетках ЩЖ [23].

АИТХ является наиболее распространенным заболеванием ЩЖ и одновременно с этим предрасполагающим фактором развития папиллярного рака ЩЖ [24].

Хотя точная этиология заболевания до сих пор не известна, считается, что АИТХ возникает в результате взаимодействия факторов генетической предрасположенности и различных экологических триггеров (например, йод, инфекция). Патологические признаки лимфоцитарной инфильтрации, особенно Т-клетками, и разрушение фолликулов являются гистологическими признаками аутоиммунного тиреоидита (АИТ), которые постепенно приводят к атрофии и фиброзу [25]. АИТХ является непрерывно (с периодами «затихания» и обострения) прогрессирующим заболеванием с параллельным развитием гиперчувствительности немедленного и замедленного типов против антигенов ЩЖ с преобладанием клеточной аутоагрессии. Цитотоксические лимфоциты и аутоантитела постепенно разрушают ЩЖ, способствуя развитию гипотироза. Повышение титра АТ к ТГ и ТПО обнаруживаются уже вначале болезни, так как при АИТ Хасимото развитие гуморальных проявлений аутоиммунитета имеет опережающий характер к клеточным цитотоксическим механизмам и гипотирозу [22].

В ходе своего развития заболевания ЩЖ может пребывать в различных функциональных состояниях. При инициации заболевания и в периоды

ремиссии аутоиммунного воспаления функциональное состояние может характеризоваться как эутироз. В момент манифестации заболевания из-за аутоиммунной деструкции тканей ЩЖ в кровь может поступать большое количество ранее синтезированных тиреоидных гормонов, что клинически будет проявляться картиной гипертироза (Хаситоксикоз). При дальнейшем повреждении ЩЖ ее функция неуклонно снижается с исходом в гипотироз.

Такая неоднородность функционального состояния на разных этапах заболевания обуславливает широкий диапазон заболеваний для дифференциальной диагностики. Тироидит Хасимото дифференцируют с диффузным токсическим зобом, с подострым тироидитом, с безболевым («молчащим») тироидитом, послеродовым тироидитом, острым тироидитом, тироидитом Риделя, цитокин-индуцированным тироидитом, амиодарон-индуцированными тиропатиями и пальпаторным тироидитом.

Японская тиреодологическая ассоциация предлагает диагностировать АИТ Хасимото согласно следующим критериям:

По результатам клинических исследований:

– Диффузный отек щитовидной железы без какой-либо другой причины

По результатам лабораторных данных:

– Положительный результат на АМС-АТ или АТ к ТПО.

– Положительный результат на АТ к ТГ.

– Лимфоцитарная инфильтрация щитовидной железы, подтвержденная цитологическим исследованием

Считается, что у пациента хронический АИТ, если он удовлетворяет клиническому критерию и хотя бы одному лабораторному критерию. Кроме того, следует подозревать хронический тироидит, если у пациента наблюдается первичный гипотироз без какой-либо другой явной причины, если выявляются АМС-АТ и/или АТ-ТГ без дисфункции щитовидной железы

и формирования зоба, если у пациента с новообразованиями щитовидной железы случайно обнаруживаются антитироидные АТ. У больного также следует подозревать хронический тиреоидит, если при УЗИ ЩЖ наблюдается гипоэхогенная и/или негетомогенная картина.

Российская ассоциация эндокринологов по диагностике и лечению аутоиммунного тиреоидита у взрослых, в свою очередь, выделяет «большие» диагностические признаки для установления данного диагноза. К таким признакам относятся: первичный (стойкий субклинический или манифестный) гипотироз, наличие специфических АТ и ультразвуковая картина, характерная для АИТ.

Симптомами АИТ являются слабость, утомляемость, сонливость, депрессивность, набор веса, отеки, брадикардия, нарушение трофики ногтей и волос, сухость кожи, чувство зябкости, нарушение менструального цикла.

Лечение гипотироза при АИТ осуществляется с помощью гормональной терапии L – тироксином. Особое значение терапия гипотироза при АИТ приобретает при планировании женщиной беременности [26].

1.3. АИТ и нарушения углеводного обмена

Как сахарный диабет, так и заболевания щитовидной железы очень распространены в эндокринологической практике. Часто наблюдается сосуществование сахарного диабета и заболеваний щитовидной железы. При этом сообщается о более высокой распространенности дисфункции щитовидной железы при диабете как 1-го, так и 2-го типа по сравнению с людьми, не страдающими диабетом [27,28]. Аутоиммунитет является ключом к пониманию связи между диабетом 1 типа и аутоиммунными заболеваниями щитовидной железы. И эта комбинация аутоиммунных заболеваний признана вариантом аутоиммунного полигландулярного синдрома 3 типа. Тесная связь между этими двумя заболеваниями во многом объясняется общим генетическим фоном. Наиболее распространенным типом

аутоиммунной полиэндокринопатии является ассоциация заболеваний СД1 и АИТХ или болезни Грейвса у одного и того же человека, определяемая как вариант подтипа Ша [29,30]. Как СД1, так и АИТ являются многофакторными аутоиммунными эндокринными заболеваниями, в этиологию которых вносят вклад несколько генов предрасположенности (области HLA, включая DR3, DR4, в сочетании с DQ2 и DQ8) и факторы окружающей среды [31]. Генетический скрининг может быть полезен у пациентов с моногландулярным аутоиммунитетом, а также у их ближайших родственников. Ввиду, возможного длительного интервала между первым проявлением аутоиммунного полигландулярного синдрома и последующим развитием в дальнейшем аутоиммунных эндокринопатий необходимо регулярное и длительное наблюдение за больными [29].

С другой стороны, связь между функцией щитовидной железы и сахарным СД2 типа более сложная. Как гипертиреоз, так и гипотироз могут быть факторами риска нарушения толерантности к глюкозе.

При тиреотоксикозе чаще встречается СД2, чем в общей популяции. Гормоны щитовидной железы опосредованно влияют на метаболизм глюкозы, воздействуя на разные органы. Избыток гормонов щитовидной железы вызывает быстрое повышение уровня глюкозы в крови после пероральной нагрузки глюкозой за счет повышения подвижности желудочно-кишечного тракта и всасывания глюкозы. Гормоны щитовидной железы также увеличивают глюконеогенез в печени. В жировой ткани гормон щитовидной железы стимулирует липолиз и повышает уровень свободных жирных кислот в сыворотке крови, что способствует формированию инсулинорезистентности. При гипотирозе происходит увеличение экспрессии GLUT4 и поглощение глюкозы скелетными мышцами. В бета-клетках поджелудочной железы гормон щитовидной железы стимулирует секрецию инсулина, при этом деградация инсулина также усиливается гормоном щитовидной железы. В альфа-клетках поджелудочной железы

гормон щитовидной железы усиливает секрецию глюкагона. Благодаря сумме этих воздействий на метаболизм глюкозы, избыток гормонов щитовидной железы способствует формированию толерантности к глюкозе или СД [32].

Гипотироз представляет собой риск не только ожирения и дислипидемии, но метаболического синдрома и сахарного диабета. Подтверждением того, что недостаток гормонов ЩЖ может быть ассоциирован с ИР и нарушенной толерантностью к глюкозе, можно считать сообщения о том, что лечение гипотироза повышает чувствительность к инсулину [27,28,33]. Кроме того, сообщаются данные о том, что у пациентов с СД 2 чаще обнаруживается субклинический гипотироз по сравнению с пациентами без СД [34,35]. При оценке взаимодействия жировой ткани и тиреоидных гормонов было замечено, что этот процесс не является односторонним. Также отмечалось, что гипотироз не приводит к выраженному ожирению, так как увеличение массы тела в значительной степени происходит благодаря отеку, но гипотироз может осложнять течение уже имеющегося алиментарного ожирения [36]. При этом существуют исследования демонстрирующие прямую зависимость уровня ТТГ и ИМТ [37].

Отечественными авторами была отмечена высокая коморбидность АИТ, обязательным компонентом которого является аутоиммунное воспаление с деструкцией ткани ЩЖ, образованием фиброза и формированием гипотироза, с метаболическим синдромом, при котором сочетаются гиперинсулинизм, ожирение, атеросклероз, инсулинорезистентность, СД 2-го типа, подагра, артериальная гипертензия, и ряд других обменных нарушений [7].

Особое значение АИТ с гипотирозом совместно с избыточным действие некоторых цитокинов приобретает в контексте трансформации ГСПП в МС на фоне дисплазии соединительной ткани [38]. Относительно

недавно была озвучена новая теория патогенетической связи АИТХ и ГСПП, согласно которой ожирение с розовыми стриями у лиц молодого возраста и подростков имеет в своей основе аутоиммунную патологию гипофиза, обусловленную аутоиммунным гипофизитом на фоне АИТХ, а не функциональную, как считалось ранее.

Гиперпродукция кортизола, АКТГ, повышение активности РААС являются одной из ведущих причин артериальной гипертензии у подростков, страдающих болезнью Симпсона-Пейджа. Другим важным эффектом кортизола, как контринсулярного гормона, при данном синдроме является формирование инсулинорезистентности, признаком которой является черный акантоз (*acanthosis nigricans*) [39]. Еще одним важным признаком данного состояния, который отражен в другом его названии «ожирение с розовыми стриями», является ожирение, как правило, не связанное с лептиновой недостаточностью. Описанный симптомокомплекс при ГСПП ставит это заболевание в ряды главных факторов риска ювенильного МС [38].

1.4. COVID-19, аутоиммунная и эндокринная системы

В настоящее время продолжается пандемия новой коронавирусной инфекции (COVID 19). Всемирная организация здравоохранения сообщает о более чем 495 млн. подтвержденных случаев и более 6 млн. смертей на момент 9 апреля 2022 года с клиническим спектром течения заболевания от бессимптомного и легкого до летального исхода[40].

Пандемия вируса тяжелого острого респираторного синдрома 2 (SARS-CoV-2, коронавирус, вызывающий COVID-19) оказала значимое влияние на социально-экономические процессы и системы общественного здравоохранения во всем мире. В начале пандемии основной задачей было уменьшение количества летальных исходов, но со временем стали очевидны более отдаленные последствия и проявления нового заболевания, которые на настоящем этапе требуют особого внимания [41].

Иммунный ответ организма хозяина на SARS-CoV-2, по-видимому, играет решающую роль в патогенезе и клинических проявлениях заболевания. SARS-CoV-2 не только активирует противовирусные иммунные ответы, но также вызывает избыточное системное действие провоспалительных медиаторов, включая выброс цитокинов, у пациентов с тяжелой формой коронавирусной болезни-2019 (COVID-19), что сопровождается лимфопенией, дисфункцией лимфоцитов, а также аномалией гранулоцитов и моноцитов [42]. В случае плохо регулируемого иммунного ответа вирусная инфекция может прогрессировать до SARS и синдрома системного воспалительного ответа с высокими показателями смертности [43].

По мере развития пандемии COVID-19 поступали разные сообщения о развитии аутоиммунных заболеваний после того, как инфекция была взята под контроль. Уже долгое время учеными отмечается взаимосвязь между некоторыми вирусными инфекциями и аутоиммунными заболеваниями, такими примерами служат: цитомегаловирусная инфекция с иммунной тромбоцитопенической пурпурой и СКВ, вирусная инфекция Эпштейна-Барр с СКВ и ревматоидным артритом [44–47].

В основе патогенеза аутоиммунных заболеваний лежит процесс распознавания собственных антигенов организма как чужеродных и формирование на них аномального иммунного ответа. Высказываются предположения о том, что вирусные инфекции могут способствовать развитию аутоиммунной патологии наряду с генетической предрасположенностью, возрастом, факторами окружающей среды [48].

Иммунная система представляет собой высокоспециализированный механизм, основная роль которого заключается в распознавании и устранении инородных агентов, таких как инфекционные агенты и опухолевые клетки [47]. Эффекторными клетками приобретенного (адаптивного) иммунитета являются Т и В - лимфоциты. Они экспрессируют

на своей поверхности специализированные рецепторы, распознающие специфические области антигенов - эпитопы [47,49]. Основой клеточного иммунного ответа является активация Т-лимфоцитов (цитотоксических лимфоцитов), которые узнают и разрушают клетки-мишени.

В-клетки, как представители гуморального иммунитета, специализируются на распознавании свободных антигенов. Основой клеточного иммунного ответа является активация Т-лимфоцитов при распознавании пептидных фрагментов антигена, представленных в других клетках (макрофагами, дендритными клетками) в ассоциации с МНС.

Формирование иммунного ответа при распознавании чужеродных для организма структур (например, SARS-CoV-2) и его отсутствие на собственные антигены является важной особенностью адаптивного иммунитета [47,50,51]. Важным фактором для предотвращения иммунного ответа на аутоструктуры организма является толерантность к аутоантигенам, поэтому несмотря на то, что аутореактивные иммунные клетки присутствуют в кровотоке, они обычно подавлены регуляторными механизмами [47,52–54]. В условиях воспалительного процесса может произойти нарушение механизмов иммунной толерантности, отражением этих нарушений является возникновение аутоиммунных заболеваний, таких как, например, рассеянный склероз, системная красная волчанка [47,55–57].

Пусковые факторы, которые способствуют разнообразию аутоиммунитета, многочисленны и включают факторы окружающей среды, иммунные дефекты и генетическую предрасположенность.

Многочисленные исследования не дают однозначного ответа о причине развития аутоиммунных процессов, но наиболее обсуждаемыми теориями являются теория наследственной предрасположенности, теория расстройств иммунологической регуляции с участием регуляторных Т-клеток, теория сетевой регуляции, инфекционная теория развития АИЗ [58].

В настоящее время отсутствует универсальная классификация механизмов, посредством которых патогены могут инициировать АИЗ, но наиболее часто выделяют следующие механизмы:

- молекулярной мимикрии
- активация в присутствии свидетеля
- распространение эпитопов и доступность криптоических эпитопов

Реже обсуждаются такие механизмы как эффект адьюванта и механизм активации иммунной системы бактериальными суперантигенами [59].

Механизм «молекулярной мимикрии» является антиген-специфическим, остальные-антиген-неспецифическими.

Концепция «молекулярной мимикрии» основывается на том, что существует структурное сходство между собственным белком и чужеродным антигеном, и оба они распознаются одними и теми же рецепторами лимфоцитов, что приводит к перекрестной реактивности [47]. В случае инфекции COVID-19 подразумевается наличие схожего иммунологического эпитопа у вируса и человека, то есть структурное сходство антигенов вируса с собственными антигенами организма, что приводит к активации Т- и В-клеток и перекрестному реактивному ответу организм против вирусов и собственных антигенов [48,60,61].

Некоторые исследования показали сходство между последовательностями SARS-CoV-2 и последовательностями человека, обнаруженных во многих органах и тканях (нервной, сосудистой и сердечной), что демонстрирует потенциал перекрестной иммунной реактивности в этих областях для распознавания в качестве эпитопов вируса В - и Т-клетками [60–62].

При реализации механизма «активация в присутствии свидетеля» в месте локализации патогена формируется воспалительный очаг, в который мигрирует множество иммунных клеток. Среди этих клеток могут оказаться аутореактивные Т- и В-клетки, наличие которых в крови здоровых людей

является подтвержденным фактом [63–66]. В данном случае инфекционный агент играет роль свидетеля событий, развивающихся благодаря «случайной встрече» неспецифически активированного (в отсутствии аутоантигена или антигенамиметика и без участия В-клеточных рецепторов и TCR) потенциально аутореактивного Т-лимфоцита с ткань-мишенью [59,67–70].

Врожденная иммунная система, являющаяся первой линией защиты, реагирует на инфекцию SARS CoV-2 увеличением продукции провоспалительных цитокинов и хемокинов, а «цитокиновый шторм» инициирует повреждение собственных тканей, которое генерирует собственные тканевые антигены, которые могут имитировать антигены COVID-19 [71].

«Распространение эпитопов и предоставление иммунной системе крипточеских эпитопов» — это два взаимосвязанных механизма. В основе этих механизмов лежит понятие иерархичности эпитопов аутоантигенов - от доминирующих до субдоминантных (в том числе крипточеских, т.е. скрытых) [59]. Вирусная инфекция вызывает повреждения тканей, в результате чего внутриклеточные аутоантигены становятся доступными АПК и предъявляются CD4⁺-Т-лимфоцитам в виде комплексов с МНС II. В результате этого процесса формируется аутоиммунная реакция, которая может стать началом аутоиммунного заболевания. Механизм распространения эпитопов как механизм предоставления иммунной системе крипточеских эпитопов вторичны по отношению к механизму молекулярной мимикрии. Крипточеским эпитопом называют такой эпитоп, который только в результате протеолиза аутоантигена становится доступным иммунной системе [48].

При COVID-19 хемотаксический призыв лимфоцитов к легочной ткани в сочетании с усилением апоптоза в периферической крови и депрессией костного мозга приводит к транзиторной лимфопении и иммуносупрессии с потерей толерантности к некоторым аутоантигенам [72]. Эти колебания

иммунных клеток также касаются врожденных компонентов иммунитета, таких как дендритные клетки, моноциты и макрофаги, которые выполняют функцию постоянного сканирования тканей для выявления чужеродных структур, против которых может быть запущен воспалительный ответ, не реагируя при этом на собственные структуры [73]. Повреждение, перераспределение компонентов иммунной системы и абберрантное восстановление иммунитета в фазе реконвалесценции после вирусного заболевания, когда уровень лимфоцитов снова увеличивается в контексте отклоненной иммунной реконструкции, могут привести к нерегулируемому ответу с недостаточностью или плохим распознаванием некоторых аутоантигенов, что может привести к запуску явлений аутоиммунитета на фоне иммунодефицита, затрагивающего как врожденный, так и приобретенный иммунитет [72,74].

1.5. COVID-19 и патология щитовидной железы

Интересно, что как в острый период болезни COVID-19, так и после разрешения заболевания у пациентов наблюдались симптомы крайней усталости, миалгии, боли в суставах, которые, в свою очередь, нередко сопровождают системные аутоиммунные процессы [75]. Также были отмечены и другие проявления аутоиммунного процесса: выработка анти-ДНК антител, антинуклеарных антител, формирование иммунных циркулирующих комплексов, их отложение, сопровождающееся потреблением комплемента [76,77].

К настоящему времени опубликованы данные клинических наблюдений, свидетельствующие о дисфункции щитовидной железы (ЩЖ) во время и после перенесенного COVID-19. Однако до сих пор вопрос о том, может ли COVID-19 привести к нарушению функции ЩЖ *de novo* или же он способствует усугублению уже существующей патологии остается дискуссионным [78].

Сегодня почти все аутоиммунные заболевания ЩЖ (болезнь Грейвса, АИТ Хасимото, подострый тиреоидит Де Кервена, безболезненный и послеродовой тиреоидит) рассматриваются как осложнения COVID-19 [79].

Растет доказательная база, касающаяся поздних осложнений COVID-19. По имеющимся данным фиксируется рецидив болезни Грейвса уже через 1 месяц после инфекции SARS-CoV-2. Риск того, что дисфункция ЩЖ повышает восприимчивость к инфекции COVID-19, требует дальнейшего исследования [80,81]. Оценка функции ЩЖ при новой коронавирусной инфекции ВОЗ, к сожалению, не предписана [82].

Ряд статей свидетельствует о наличии взаимосвязи между COVID-19 и ЩЖ [80,81,83–87]. Уровни гормонов ТТГ, Т3 и Т4 у лиц с SARS-CoV — обычно ниже контроля. Было отмечено, что чем тяжелее протекала инфекция SARS-CoV, тем ниже были значения Т3 [88]. В тоже время уровень ТТГ и св.Т3 был ниже у умерших от COVID-19, чем у выздоровевших [84].

Во время течения COVID-19 могут произойти не только функциональные, но и структурные нарушения ЩЖ в результате прямого или косвенного воздействия на нее этой инфекции. С одной стороны, SARS-CoV-2 задействует ACE2 рецепторы, которые высоко экспрессируются фолликулярными клетками ЩЖ. С другой стороны, COVID-19 ассоциируется с системным воспалительным и иммунным ответом.

Патология ЩЖ, связанная с COVID-19, включает деструктивный тиреоидит, а также появление или рецидив аутоиммунных болезней, сопровождающихся её дисфункций от тиротоксикоза до гипотироза, что в свою очередь, может способствовать ухудшению клинического течения COVID-19 и влиять на его прогноз [85].

Результаты одного, недавно опубликованного, исследования указывают на то, что первичное повреждение самой ЩЖ способно занять ведущее место в патогенезе её заболеваний у пациентов с НКИ. Являясь осложнениями COVID-19, подострый тиреоидит, АИТ и атипичная форма тиреоидита,

провоцируют дисфункцию гормонов ЩЖ, тем самым влияя на неблагоприятный исход COVID-19. Инфекция COVID-19 фактор риска плохо контролируемого гипертиреоза. Что в свою очередь способствует риску смертности, связанной с этой инфекцией [89].

Boelaert K. et al., полагает, что аутоиммунные заболевания ЩЖ не связаны с повышенным риском COVID-19, а неконтролируемый тиреотоксикоз может привести к более серьезным осложнениям от инфекции SARS-CoV-2, включая заболевание ЩЖ [83].

Иммунные реакции и цитокиновые взаимодействия, описанные при COVID-19, в некоторых аспектах схожи с иммунной активацией, происходящей при иммуноопосредованных заболеваниях щитовидной железы. Сдвиги функциональных тестов щитовидной железы, довольно часто встречающиеся при COVID-19, могут стать следствием: синдрома «эутиреоидной патологии», поражения щитовидной железы в ходе цитокинового шторма (подострый тиреоидит) или аутоиммунитета, запускаемого Т-лимфоцитами (безболевого тиреоидит). Прямое действия вируса SARS-CoV-2 на клетки щитовидной железы через рецептор ACE2 также может приводить к воспалению и повреждению щитовидной железы.

В настоящий момент нет убедительных данных, позволяющих предположить, что пациенты с АИТ подвержены более высокому риску заражения COVID-19. Высока вероятность, что большинство пациентов с бессимптомной формой и пациенты с легким течением заболевания требуют лечения как в обычное время.

Пациенты имеющие тяжелое течение COVID-19 могут иметь изменения функции щитовидной железы связанные с синдромом «эутиреоидной патологии», однако, могут появляться и специфические повреждения щитовидной железы, требующие дальнейшего изучения [81].

В одном из последних систематических обзоров авторы изучили литературу, чтобы дать оценку распространенности, клиническим

особенностям и исходам аутоиммунных заболеваний щитовидной железы, вызванных COVID-19. Были проанализированы отчеты о случаях АИТ (болезнь Грейвса, АИТХ и немой тиреоидит), выявленных у пациентов с COVID-19. Выделено 20 зарегистрированных случаев: четырнадцать случаев болезни Грейвса, 5 случаев гипотиреоза вследствие АИТХ и один случай послеродового тиреоидита. У пациентов АИТ диагностировался либо во время болезни COVID-19, либо через 7-90 дней после заражения. В одном из 5 случаев АИТХ ранее был установлен гипотироз. Большинство больных достигли ремиссии в течение 3 мес. [90].

Полученные данные свидетельствуют о том, что COVID-19 может спровоцировать аутоиммунное заболевание щитовидной железы, либо усугубить течение заболевания щитовидной железы в стадии ремиссии.

Для своевременного выявления патологии щитовидной железы и начала терапии, особенно у пациентов с ранее существовавшими аутоиммунными заболеваниями щитовидной железы, целесообразно рутинно оценивать функцию щитовидной железы как в острой фазе, так и в период выздоровления [90].

1.6. COVID-19 и патология углеводного обмена.

В течении болезни COVID-19 в дополнение к полиорганному повреждению и осложнениям у пациентов с тяжелым течением сообщается о случаях аутоиммунных поражений, что предполагает возможное участие иммунной системы в патогенезе данного заболевания [47].

Такие заболевания, как артериальная гипертензия, сахарный диабет, ожирение могут свидетельствовать о провоспалительном статусе до заражения SARS-CoV-2, что становится благоприятной основой для развития цитокинового шторма [91–93].

Текущая пандемия новой коронавирусной инфекции ставит перед медиками множество вопросов относительно влияния COVID-19 на течение

уже имеющихся патологий или возникновение новых. Одним из наиболее обсуждаемых моментов в данном контексте стал вопрос, подаривший название одной из статей, опубликованной в журнале Nature: «Может ли COVID-19 способствовать развитию сахарного диабета?» [94].

Люди, страдающие СД, имеют повышенный риск тяжелого течения COVID-19, а также риск ухудшения симптомов диабета [95]. На 7 января 2022 г. на веб-сайте MMWR [96] был опубликован отчет, в котором в дополнение к уже имеющимся сведениям были добавлены данные о том, что дети, перенесшие COVID-19, имеют более высокий риск развития диабета по сравнению с теми, кто не был инфицирован [97]. Данные других исследований также подтверждают рост числа случаев диагностированного СД1 у детей после болезни [98,99]. Однако данные о связи между инфекцией SARS-CoV-2 и вновь диагностированными случаями диабета 1 типа остаются неоднозначными. В нескольких исследованиях [100–102] не было обнаружено никаких доказательств того, что это заболевание вызывает всплеск случаев диабета 1 типа у людей молодого возраста или детей.

Широко сообщалось о диабете и других гликометаболических нарушениях (ИР, гипергликемии) в период острой фазы COVID-19 [103–109], меньше известно о вероятности возникновения диабета после перенесенной НКИ. В другом исследовании были получены результаты, свидетельствующие о том, что у людей, переболевших COVID-19, вероятность развития СД в течение года после выздоровления была примерно на 40% выше, чем у участников контрольной группы [110]. В ретроспективном когортном анализе был выявлен повышенный риск развития СД 2 у лиц переносящих НКИ, но не других видов СД [111]. В другой статье поднимается вопрос о длительности сохранения метаболических изменений, наблюдаемых у переболевших [112].

Для установления масштабов и характеристик впервые возникшего диабета, связанного с COVID-19, для изучения особенностей его патогенеза,

наблюдения за исходами и разработки лечения международной группой ведущих исследователей в области СД был создан «Глобальный реестр диабета, связанного с COVID-19» — CoviDiab. Также, целью исследования является наблюдение за клиническим течением и исходами диабета у пациентов с ранее существовавшим заболеванием, у которых остро развиваются тяжелые метаболические осложнения во время COVID-19, такие как диабетический кетоацидоз и гиперосмолярное гипергликемическое состояние [113–115].

СД и COVID-19, как правило, оказывают «двунаправленное неблагоприятное воздействие» друг на друга. Подверженность пациентов с СД более тяжелому течению COVID-19 объясняется следующими возможными причинами [116]:

Влияние гипергликемии на взаимодействие вируса и рецептора

Влияние гипергликемии на особенности иммунного ответа

Общее состояние здоровья у больных СД

Гипергликемия, вероятно, способствует повышению чувствительности больных СД к атаке SARS-COV-2, так как в условиях гипергликемии в некоторых органах и тканях мышей (печень, поджелудочная железа, почки) наблюдается увеличение экспрессии ACE2 [117]. Данную идею подкрепляют предположения о том, что гипергликемическое состояние в легочной ткани запускает процесс связывания рецептора ACE2 с глюкозой (т.е. гликозилирование), приводящий к повышению аффинности рецепторов к вирусу вызывающему COVID-19 [118].

Сывороточные уровни биомаркеров, связанных с воспалением, таких как ИЛ-6, С-реактивный белок, фибриноген, ферритин, D-димер, были значительно выше у пациентов с диабетом по сравнению с пациентами без СД. Это позволяет предположить, более высокую подверженность пациентов с диабетом реализации «цитокинового шторма», что в конечном итоге приводит к быстрому ухудшению течения заболевания [119]. При

исследовании моноцитов у людей с нормальным и повышенным уровнем глюкозы были получены данные, которые указывают на то, что повышенные уровни глюкозы непосредственно способствуют репликации вируса и экспрессии цитокинов [120]. В соответствии с этими данными гипергликемия или наличие в анамнезе СД1 и СД2 могут расцениваться как независимые предикторы заболеваемости и смертности у пациентов с SARS [121,122].

Важно помнить, что СД2 обычно является заболеванием пожилого возраста, и, следовательно, у таких пациентов возрастает вероятность наличия большего количества сопутствующих заболеваний. Согласно эпидемиологическому исследованию, проведенному в Китае, по показателю летальности при оценке сопутствующих патологий диабет уступал только сердечно-сосудистым заболеваниям [123], а то, что диабет является установленным фактором риска сердечно-сосудистых заболеваний, хорошо известно [124,125]. Стоит также отметить, что значительная часть людей страдающих СД имеют избыточную массу тела и ожирение [126]. При ретроспективном анализе данных пациентов моложе 50 лет, госпитализированных в крупную академическую больницу Нью-Йорка по поводу НКИ, морбидное ожирение было определено как независимый фактор риска смертности [127]. Ряд других статей также подтверждает роль ожирения в качестве фактора риска тяжелого течения COVID-19 [116,128,129].

Менее очевидным оказывается влияние вируса SARS-CoV-2 на организм в отношении развития СД. Условно можно выделить следующие клинические формы впервые выявленных нарушений углеводного обмена на фоне COVID-19 [125]:

Ранее существовавший диабет, который проявился под воздействием такого стрессового события как COVID-19, и который останется даже после того, как болезнь утихнет.

Стрессовая гипергликемия, которая может развиваться в течение болезни COVID-19 и регрессировать после выздоровления.

К ее развитию может приводить несколько механизмов:

активация контринсулярных гормонов (кортизола, катехоламинов, глюкагона, гормона роста)

выработка при воспалении провоспалительных цитокинов, ФНО α

нарушение инсулиновой рецепции из-за воспаления, нарушение секреторной функции β -клеток [130–133].

Стероид-индуцированная гипергликемия у лиц, склонных к развитию СД.

Глюкокортикоиды, используемые для лечения COVID-19, могут вызывать гипергликемию у людей, уже склонных к развитию СД из-за генетических и экологических факторов риска [134]. Эта гипергликемия может сохраняться после окончания курса стероидов или возвращаться к норме.

Выделяют также «Новый диабет при COVID-19» индуцированный вирусом SARS-CoV-2, который возник «de novo» из-за гипотетического диабетогенного эффекта SARS-CoV-2. Эта новая форма СД представляет наибольший научный интерес и является наименее изученной. В научной литературе приводятся следующие вероятные патогенетические механизмы, объясняющие это явление [94].

ACE2 экспрессируется во многих клетках и тканях человека, включая островки поджелудочной железы [135]. Некоторые данные свидетельствуют о связи между ACE2 и регуляцией уровня глюкозы. Например, было обнаружено, что мыши с неактивными ACE2 более восприимчивы, чем мыши дикого типа, к дисфункции β -клеток поджелудочной железы, вызванной диетой с высоким содержанием жиров [136]. Кроме того, заражение SARS-CoV может вызвать гипергликемию у людей без ранее существовавшего СД [137]. Это открытие и локализация экспрессии ACE2 в

эндокринной части поджелудочной железы позволяют предположить, что коронавирусы могут специфически повреждать островки, потенциально приводя к гипергликемии [137]. Следует отметить, что гипергликемия сохранялась в течение 3 лет после выздоровления от атипичной пневмонии, что, возможно, указывает на длительное повреждение β -клеток поджелудочной железы [137]. Эти данные свидетельствуют о том, что ACE2 как часть РААС может быть вовлечен в связь между COVID-19 и СД [122]. Возможно прямое цитотоксическое действие вируса на β -клетки поджелудочной железы [138]

Остается открытым вопрос о типе СД после данной инфекции. Доказана роль некоторых вирусных инфекций в модуляции аутоиммунного процесса и развитии СД1 [139][59]. Как и после других вирусных инфекций, нельзя исключить риск развития аутоиммунного СД1 после COVID-19.

На данный момент остается невыясненным, будут ли изменения метаболизма глюкозы, остро возникающие при тяжелом течении COVID-19, сохраняться после выздоровления или исчезнут. Повышает ли транзиторное нарушение углеводного обмена риск развития диабета или диабетического кетоацидоза в будущем? Представляет ли это явление манифестацию классического СД 1, 2 типа, или это новый тип диабета? Ответы на эти вопросы являются актуальными для клинического ведения, последующего наблюдения и мониторинга пациентов с НКИ.

Важно отметить, что COVID-19 может косвенно повышать риск возникновения диабета за счет увеличивающегося в период пандемии индекса массы тела [140], который при значительном повышении становится предиктором тяжелого течения инфекции.

ГЛАВА II. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1. Общая характеристика обследованных пациентов

Материалом для исследования стали данные катамнеза 138 пациентов, страдающих АИТХ и обратившихся по эндокринологическому профилю в Санкт-Петербургский Центр семейной медицины «БалтМед Гавань». Из общего числа пациентов, обратившихся за медицинской помощью, доля женщин составила 71,01%, доля мужчин 28,99% (Рис.1).

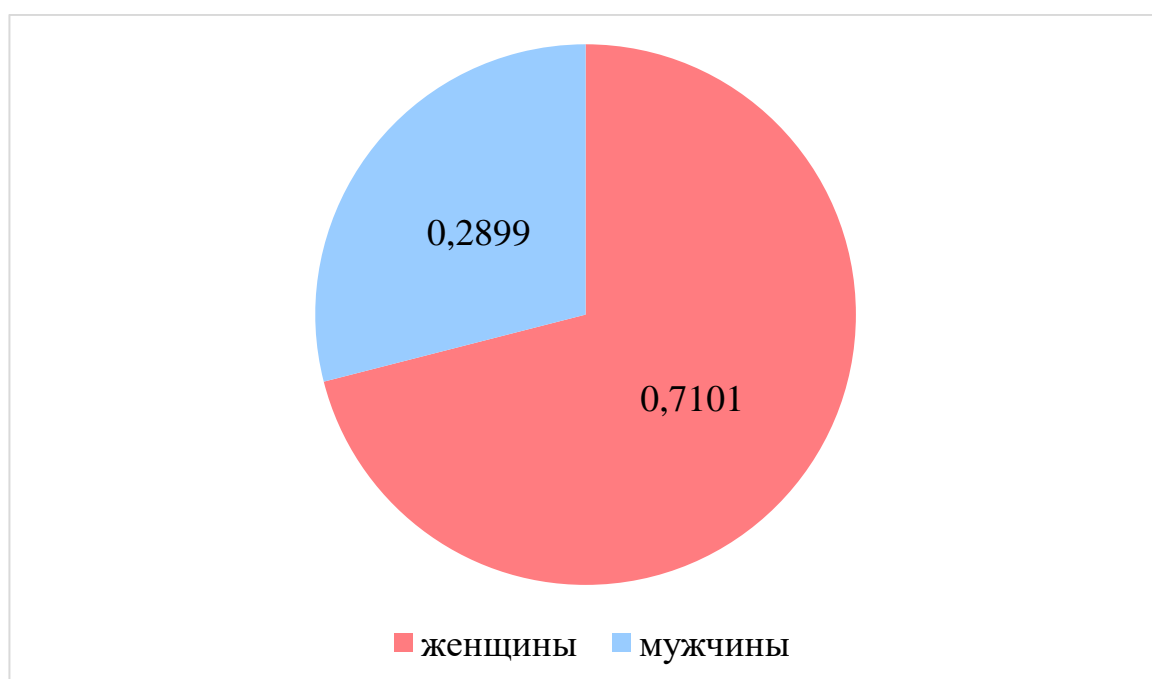


Рисунок 1 – Распределение первично обратившихся пациентов с АИТХ по полу.

Средний возраст пациентов составил $36,53 \pm 1,58$ (Рис.2).

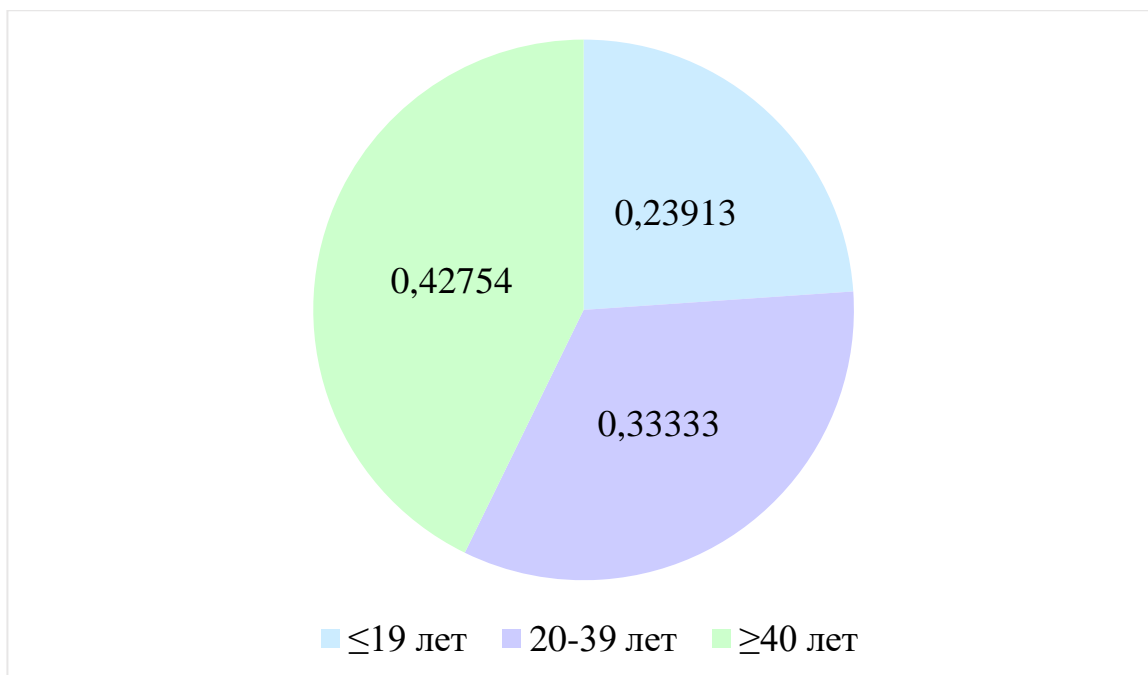


Рисунок 2 – Распределение первично обратившихся пациентов с АИТХ по возрасту.

У обследуемых был диагностирован АИТ, согласно критериям, представленным в гайдлайнах Japan Thyroid Association. Большинство пациентов предъявляли жалобы на повышенную сонливость, быструю утомляемость, сухость кожных покровов, пастозность лица и конечностей, гиперкератоз в области подошв и локтей, зябкость. При внешнем осмотре были заметны признаки микседемной отечности слизистых: большой с отпечатками зубов язык и следы прикусов отечных щек (симптом Ю.И. Строева) и языка. У всех пациентов выяснялась отягощенная по СД наследственность.

Группа пациентов с АИТ, перенесших новую коронавирусную инфекцию, состояла из 75 человек, 63 из которых были женщины, остальные 12 — мужчины. Средний возраст пациентов составил $47,83 \pm 1,69$ года. Подавляющее большинство обследованных перенесло COVID-19 в легкой форме тяжести без госпитализации в стационар. В таких случаях глюкокортикоиды в их лечении не использовались.

При формировании группы пациентов для исследования, было проведено изучение архива данных более 20000 пациентов за период с 2014 по 2022 год. Вначале из всего массива данных было отобрано 450 человек, которые имели результаты лабораторных анализов углеводного обмена (инсулина, глюкозы). Далее происходил отбор пациентов с наличием клинических, лабораторных и инструментальных, подтверждающих АИТХ. Также была сформирована группа из 75 пациентов, которые перенесли COVID-19 и имели результаты лабораторных исследований (углеводного обмена, гормонов щитовидной железы, антитироидного иммунитета) до и после болезни (Рис.3).

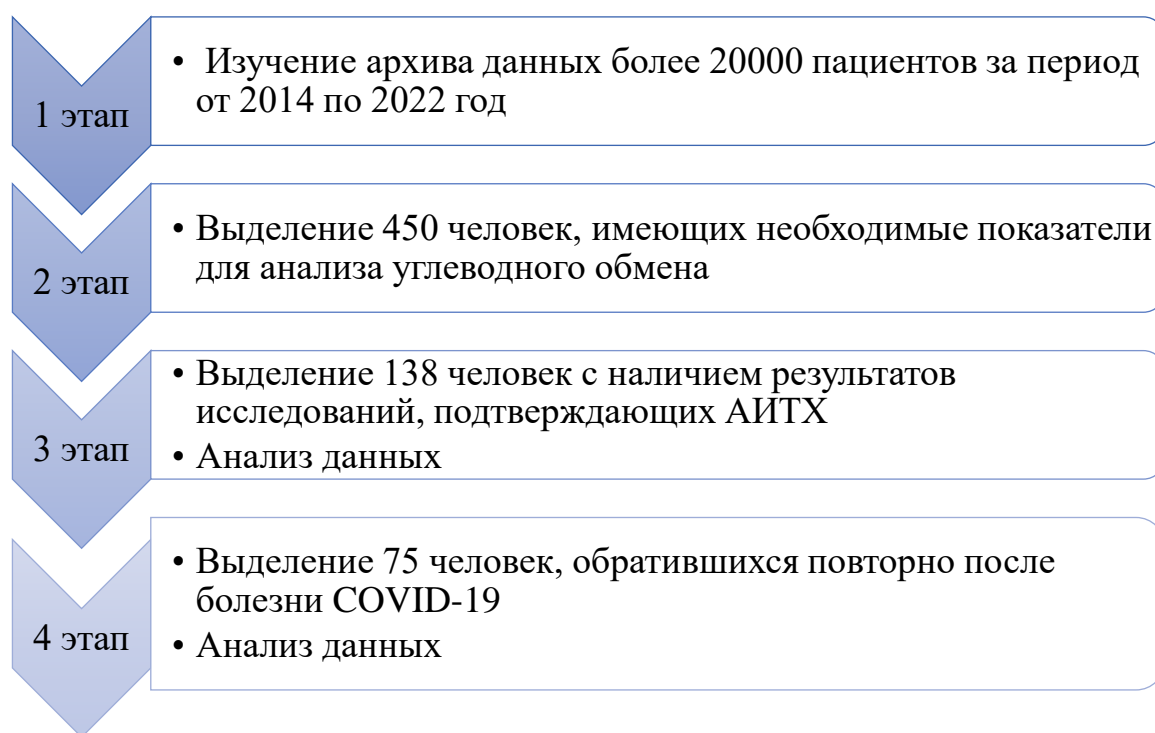


Рисунок 3 – Последовательность формирования групп пациентов.

2.2 Методы исследования

На основании амбулаторных историй болезни, где были указаны все необходимые для работы сведения, проанализирован катамнез пациентов с аутоиммунным тиреоидитом.

У всех пациентов проводилась оценка антропометрических показателей: массы тела, роста, окружности талии, рассчитывался индекс массы тела Кетле.

Особое внимание обращалось на наличие отягощенного семейного анамнеза по СД.

Проводилась оценка состояния углеводного обмена. Определялся уровень глюкозы крови натощак, инсулин.

Homeostasis Model Assessment of Insulin Resistance (НОМА-IR) рассчитывался по эмпирической формуле

– **уровень глюкозы (в ммоль/л) × уровень инсулина (в мкЕ/мл): 22,5.**

Его значение у взрослых в норме не должно превышать 2,7. В настоящее время НОМА-IR используется как ранний дополнительный диагностический тест возникновения и развития метаболического синдрома. Рост его значений отмечается при повышении уровней глюкозы или инсулина натощак, что свидетельствует о повышении резистентности клеток и тканей организма к инсулину и повышенному риску развития сахарного диабета 2-го типа и сердечно-сосудистых заболеваний.

Также проводилась оценка функционального состояния щитовидной железы путем измерения св. Т3, св. Т4, ТТГ и состояния антитироидного иммунитета путем измерения антител к ТПО и ТГ, УЗИ ЩЖ.

Все пациенты перенесшие COVID-19 были опрошены в отношении жалоб ассоциированных с вирусом SARS-COV-2.

Проводился анализ субъективного отношения пациентов к степени выраженности своего аппетита и синдрома «ночной еды», оцененного с помощью специальных критериев (таблица 1) [141].

Таблица 1.

Предложенные диагностические критерии синдрома «ночной еды».

А. Повышение вечернего и/или ночного потребления пищи, что

проявляется одним или обоими признаками:

1. Потребление не менее 25% суточной калорийности после ужина.
2. Наличие не менее двух эпизодов ночного приема пищи в неделю.

В. Эпизоды вечернего и ночного приема пищи являются осознанными и воспоминания о них могут быть воспроизведены.

С. В клинической картине присутствуют не менее чем три из следующих признаков:

1. Отсутствие желания принимать пищу с утра и/или отказ от завтрака четыре или более дней в неделю
2. Наличие тяги к приему пищи между ужином и отходом ко сну и/или ночью.
3. Трудность в засыпании и/или сохранении сна в течение четырех или более ночей в неделю.
4. Убеждение, что нужно поесть, чтобы заснуть или вернуться ко сну.
5. Настроение часто подавлено и/или настроение ухудшается по вечерам.

Д. Симптомы связаны с нарушением качества жизни.

Е. Неупорядоченный режим питания сохраняется в течение не менее 3 месяцев.

Ф. Расстройство не является вторичным по отношению к злоупотреблению психоактивными веществами, приему лекарственных средств или другому психическому или соматическому расстройству.

2.3 Методы статистической обработки результатов

Накопление, редактирование, систематизация и графическая обработка данных осуществлялась при помощи Microsoft Office Excel 2019.

Статистическая обработка данных, полученных во время исследования, производилась с помощью программы IBM SPSS Statistics v.26.

Проверка количественных показателей на соответствие нормальному распределению производилась с помощью критериев: Колмогорова-

Смирнова с поправкой Лиллиефорса (при количестве пациентов >50) и Шапиро-Уилка (при количестве пациентов <50).

При нормально распределении переменные описывались с помощью средней арифметической (M) и средней ошибки (m). Для анализа использовался метод параметрической статистики: t-критерий Стьюдента. Для графического представления результатов использовались столбчатые диаграммы.

При распределении отличном от нормального переменные описывались с помощью медианы (Me) и интерквартильного размаха ($Q1-Q3$). Для анализа использовались методы непараметрической статистики: критерий Манна-Уитни (когда группирующая переменная имела только 2 значения) и критерий Краскела-Уоллиса с поправкой на множественность сравнений Бонферрони (когда группирующая переменная имела более 2 значений). Для графического представления результатов использовались «ящичные диаграммы» (box plot).

При сравнении связанных совокупностей применялся парный t-критерий Стьюдента.

Анализ номинальных переменных был выполнен с помощью критерия χ -квадрат Пирсона. Оценка силы связи между признаками осуществлялась по V Крамера (таблица 2) [142].

Таблица 2.

Интерпретация значения V Крамера.

Значение V Крамера	Сила взаимосвязи
$<0,1$	Несущественная
$0,1-0,2$	Слабая
$0,2-0,4$	Средняя
$0,4-0,6$	Относительно сильная
$0,6-0,8$	Сильная
$0,8-1,0$	Очень сильная

ГЛАВА III. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

3.1. Общая характеристика пациентов

Профиль пациентов по основным оцениваемым показателям приводится в Таблице 3. В группе обследуемых пациентов большую часть составляли женщины 71,01%. Медиана ИМТ составила Ме 27,45 [22,68-33,46], что свидетельствует об избыточной массе тела у большинства пациентов. Размеры окружности талии у женщин Ме 87 см [77-102] и мужчин Ме 91 см [74-107,5] были выше нормальных значений (женщины-80 см, мужчины 94 см), что свидетельствует о висцеральном типе ожирения и риске формирования МС. Показатели инсулина были в пределах референсных значений. Уровень глюкозы венозной крови натощак приближался к верхней границе нормы Ме 5,32 ммоль/л [4,8-6]. Медиана значений ТТГ, св. Т3, св. Т4 была в пределах референсных значений, что при наличии клинических признаков гипотироза может свидетельствовать о «сублабораторном гипотирозе» [22]. У пациентов также определялись уровни АТ к ТПО Ме 6,19 Ед/мл [3-22,11], АТ к ТГ Ме 7,6 Ед/мл [3-30,6].

Таблица 3.

Значения основных показателей пациентов, включенных в исследование.

Показатель	Все пациенты	Мужчины (n=40)	Женщины (n=98)
Возраст, гг.	Ме 36 [21-48]	Ме 29 [12,5-49,5]	Ме 38 [27-48]
ИМТ	Ме 27,45 [22,68-33,46]	Ме 27,97 [20,25-32,98]	Ме 27,35 [23,5-33,79]
Окружность талии, см	Ме 88 [75-103]	Ме 91 [74-107,5]	Ме 87 [77-102]
Инсулин,	Ме 11	Ме 9,44 [5,59-	Ме 11,04

мкЕд/мл	[7,1-16,2]	18,45]	[8,08-15,5]
Глюкоза, ммоль/л	Ме 5,32 [4,8-6]	Ме 5,22 [4,52-5,86]	Ме 5,38 [4,09-6,01]
ТТГ, мкМЕ/мл	Ме 1,78 [1,13-3,13]	Ме 1,83 [1,1-3,32]	Ме 1,77 [1,18-2,7]
Св.Т3, пмоль/л	Ме 4,7 [4,17-5,41]	Ме 5,13 [4,71-5,9]	Ме 4,5 [4-5,12]
Св. Т4, пмоль/л	Ме 13,12 [11,46-15,22]	Ме 13,46 [12,4-15,68]	Ме 12,93 [11,08-14,8]
АТ к ТПО, Ед/мл	Ме 6,19 [3-22,11]	Ме 5,44 [2,35-12,74]	Ме 7 [3-34,92]
АТ к ТГ, Ед/мл	Ме 7,6 [3-30,6]	Ме 10 [3-14,5]	Ме 5,66 [3-54,49]

3.2. Анализ инсулинорезистентности у лиц с АИТХ.

Особый интерес в контексте сложных патогенетических взаимодействий углеводного обмена и щитовидной железы представляет оценка инсулинорезистентности у лиц с АИТХ, которая представлена в таблице 4.

Таблица 4.

Зависимость индекса инсулинорезистентности у лиц с аутоиммунным тиреоидитом от возраста, пола, индекса массы тела.

Показатель	Число больных	НОМА-IR-test	p
Женщины	98	Ме 2,71 [1,72-3,89]	p=0,412
Мужчины	40	Ме 2,2 [1,2-4,7]	
≤19 лет	33	Ме 2,54 [1,72-3,35]	p=0,484
20-39 лет	46	Ме 2,51 [1,59-4,58]	
е. ≥40 лет	59	Ме 3,02 [1,67-4,09]	
Дефицит массы тела	10	Ме 2,09	p=0,001

		[1,05-3,28]	p ₁₋₅ =0,029
Нормальная масса тела	37	Me 1,72 [1,39-2,59]	p ₁₋₆ =0,012
Избыточная масса тела	39	Me 2,22 [1,46-3,86]	p ₂₋₅ =0,001
Ожирение I степени	27	Me 3,25 [1,92-3,93]	p ₂₋₆ =0,001
Ожирение II степени	17	Me 4,17 [3,6-5,89]	p ₃₋₅ =0,010
Ожирение III степени	8	Me 5,50 [4,31-7,2]	p ₃₋₆ =0,008

*-различия показателей статистически значимы (p < 0,05)

На основании полученных данных, представленных в таблице, можно отметить, что медиана НОМА-IR-теста у женщин Me 2,71 [1,72-3,89] и мужчин Me 2,2 [1,2-4,7] была в пределах нормы, при этом статистически значимых различий найдено не было (p > 0,05). Показатели НОМА-IR-теста практически не зависели от возраста. Так, у пациентов в возрасте до 19 лет НОМА-IR-тест составил Me 2,54 [1,72-3,35], от 29 до 39 лет - Me 2,51 [1,59-4,58], старше 40 Me 3,02 [1,67-4,09] (p > 0,05).

При ИМТ (<18,5), соответствующему дефициту массы тела, нормальному ИМТ (18,5-24,99) и избыточному ИМТ (25-29,99) медиана НОМА-IR-тест составила Me 2,09 [1,05-3,28], Me 1,72 [1,39-2,59] и Me 2,22 [1,46-3,86] соответственно и не превышала значение нормы (2,7). Показатель медианы НОМА-IR-тест также существенно нарастал с увеличением степени ожирения. Так, у 27 человек с ожирением I степени (ИМТ=30-34,99) он составил Me 3,25 [1,92-3,93]; у 17 человек с ожирением II степени (ИМТ=35-39,99)- Me 4,17 [3,6-5,89], а у 8 лиц с ожирением III степени (ИМТ ≥40) НОМА-IR-тест был самым высоким-Me 5,50 [4,31-7,2].

Было выявлено, что НОМА-IR-тест имеет статистически значимые различия в зависимости от степени ИМТ. При сравнении групп попарно было установлено статистически значимое увеличение результатов НОМА-

IR-теста у пациентов с ожирением II и III степени, по сравнению с пациентами как дефицитом или нормальной, так и с избыточной массой тела (рис.4).

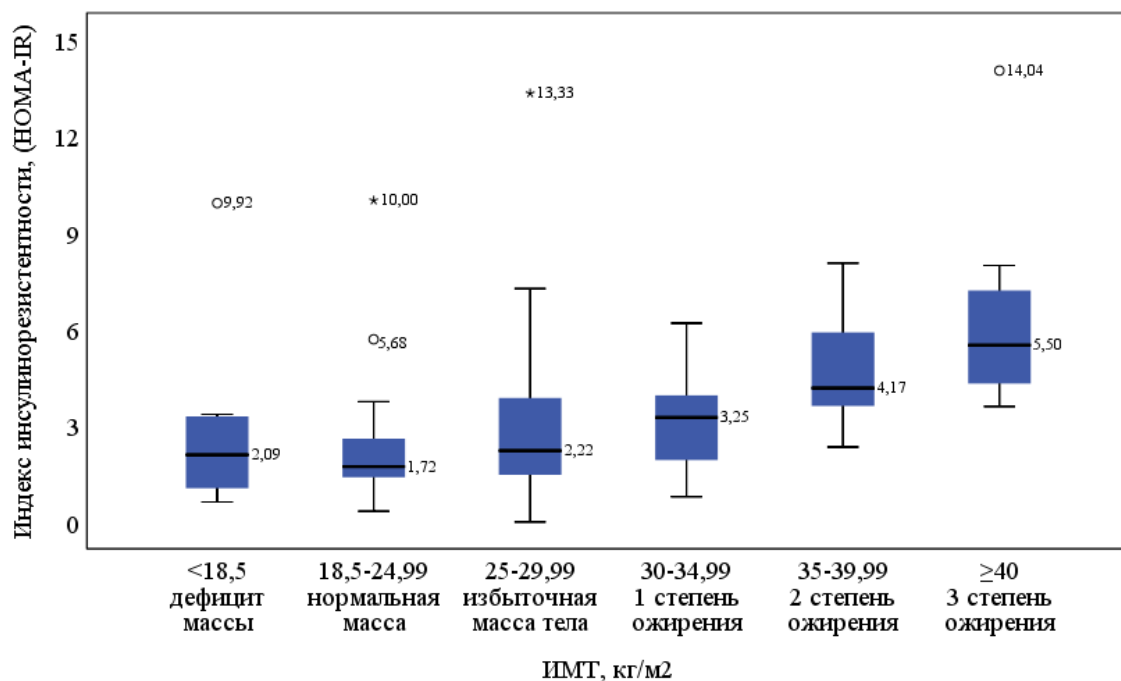


Рисунок 4 – Взаимосвязь ИМТ и ИР у лиц с АИТХ.

Инсулинорезистентность – это состояние, которое без должного к нему внимания со стороны пациентов и врачей с высокой вероятностью прогрессирует до СД, поэтому важно на ранних этапах уметь распознать его первые проявления. К симптомам, которые пациент может обнаружить у себя самостоятельно без обращения в медицинское учреждение, относят: набор лишнего веса, повышенный аппетит, черный акантоз, сложности с похудением, несмотря на соблюдение диеты [22].

На аппетит влияет центр голода, контролируя начало приема пищи, при его повреждении может развиваться афагия. Стресс, согласно современным исследованиям, может также влиять на формирование пищевых аддикций. Важную роль в регуляции аппетита играет лептин, секретируемый клетками жировой ткани. Концентрация лептина находится в прямой зависимости от объема жировой ткани. В норме лептин обеспечивает чувство насыщения.

Экспрессия лептина увеличивается после приема пищи и снижается в условиях недостатка пищи.

Повышенный аппетит также наблюдается при подростковом ожирении с розовыми стриями или синдроме «Симпсона-Пейджа». Ожирение в детском возрасте значительно повышает риск развития МС во взрослом возрасте [143]. При данном синдроме наблюдается гиперфункция ГГНС с повышенной продукцией КРГ в гипоталамусе, АКТГ в аденогипофизе кортикостероидов в коре надпочечников, что проявляется гиперпродукцией кортизола и дегидроэпиандростерона. Кортизол в свою очередь является сильным контринсулярным гормоном, вызывая развитие инсулинорезистентности и гиперинсулинизма. Чрезмерный аппетит особенно выражен у таких пациентов в вечернее время суток (следовательно, возможна оценка по критериям синдрома «ночной еды»), что объясняется гиперинсулинизмом вследствие повышения активности вагуса, стимулирующего продукцию инсулина [144]. Согласно последним данным, в большинстве случаев ожирение с розовыми стриями у лиц молодого возраста и подростков имеет в своей основе аутоиммунную, а не функциональную патологию гипофиза, обусловленную аутоиммунным гипофизитом на фоне АИТХ [145].

Повышенный аппетит также может быть вызван гипогликемией. Когда уровень глюкозы в крови падает ниже 4 ммоль/л, организм обычно реагирует, высвобождением накопленной глюкозы из печени, чтобы поднять уровень глюкозы до нормального уровня. Полифагия при неконтролируемом сахарном диабете не избавляет от чувства голода, так как прием пищи только повышает и без того высокий уровень глюкозы в крови либо из-за недостатка инсулина, либо из-за резистентности к инсулину, в связи с чем организм не может адекватно усваивать глюкозу и восполнять энергетические потребности организма, что является примером повышенного аппетита в условиях гипергликемии [144].

Таким образом, в здоровом организме повышение секреции инсулина поджелудочной железой сопровождается снижением аппетита, при этом такие состояния как инсулинорезистентность и гиперинсулинизм часто сопровождаются повышенным чувством голода, также известно, что одним из симптомов гипотироза, который нередко является исходом прогрессирующего АИТХ, является плохой аппетит. В связи с этим стало обоснованным решение, оценить взаимосвязь повышенного аппетита, синдрома «ночной еды» и инсулинорезистентности у лиц с АИТХ. Результаты оценки представлены в таблицах 5, 6, 7.

Таблица 5.

Аппетит и инсулинорезистентность у лиц с АИТХ

			Повышенный аппетит		Всего
			Нет	Есть	
ИР	Нет	Число лиц	37	26	63
		%	58,7%	41,3%	100,0%
	Есть	Число лиц	21	36	57
		%	36,8%	63,2%	100,0%
Всего		Число лиц	58	62	120
		%	48,3%	51,7%	100,0%

Частота встречаемости повышенного аппетита среди пациентов без ИР составила 41,3%, среди пациентов с ИР – 63,2%.

Таблица 6.

Синдром «ночной еды» и инсулинорезистентность у лиц с АИТХ.

			синдром «ночной еды»		Всего
			Нет	Есть	
ИР	Нет	Число лиц	39	33	72
		%	54,2%	45,8%	100,0%
	Есть	Число лиц	29	34	63
		%	46,0%	54,0%	100,0%
Всего		Число лиц	68	67	135
		%	50,4%	49,6%	100,0%

Частота встречаемости синдрома «ночной еды» среди пациентов с ИР составила 45,8%, среди пациентов с ИР – 54,0%.

Таблица 7.

Итоговая таблица по оценке частоты встречаемости повышенного аппетита и синдрома «ночной еды» у лиц с АИТХ, имеющих ИР.

Показатель	Частота инсулинорезистентности				p	ОШ; 95% ДИ
	Наличие		Отсутствие			
	Абс.	%	Абс.	%		
Повышенный аппетит	36	63,2%.	26	41,3%,	0,017*	2,44; 1,17-5,09
Синдром «ночной еды»	34	54,0%.	33	45,8%,	0,346	1,39; 0,7-2,7

*-различия показателей статистически значимы ($p < 0,05$)

При сравнении частоты встречаемости жалоб на повышенный аппетита в зависимости от наличия ИР были получены статистически значимые различия ($p=0,017$).

Шансы выявления повышенного аппетита среди пациентов с ИР в 2,44 раза выше, чем среди пациентов без ИР (95% ДИ: 1,17-5,09).

Между сопоставляемыми признаками отмечается средняя сила взаимосвязи ($V=0,219$).

При сравнении частоты встречаемости синдрома «ночной еды» в зависимости от наличия ИР не было получено статистически значимых различий ($p=0,346$).

3.3. Анализ показателей углеводного обмена у пациентов с АИТХ после COVID-19.

В период болезни COVID-19 у пациентов могут наблюдаться симптомы поражения различных органов (желудочно-кишечного тракта) и систем (дыхательной, центральной нервной системы). Основные жалобы, которые были собраны путем опроса 75 пациентов, перенесших COVID-19, представлены на рис.5.

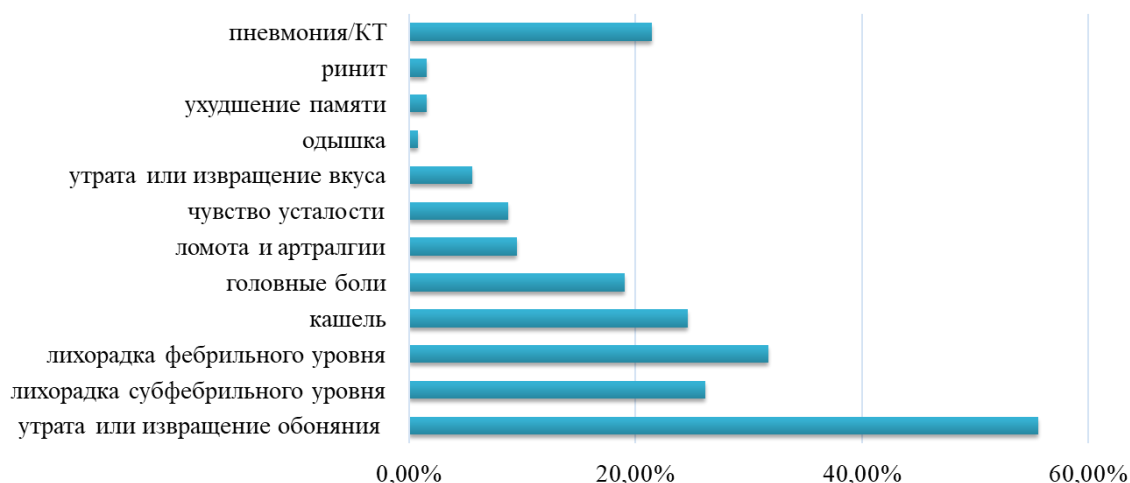


Рисунок 5 - Частота встречаемости основных жалоб при COVID-19 у лиц с АИТХ.

В острой фазе COVID-19 пациенты наиболее часто предъявляли следующие жалобы: утрата или извращение обоняния (55,56%), лихорадка — от малой субфебрильной (26,19%) до фебрильной (31,75%) и кашель (24,6%). У 21,43% пациентов была выявлена пневмония по результатам КТ.

С целью оценить риск формирования инсулинорезистентности, СД и его осложнений у пациентов с АИТХ нами было проведено сравнение показателей углеводного обмена, гормонов щитовидной железы и антитиреоидного иммунитета у пациентов до и после болезни COVID-19. Результаты представлены в таблице 8.

Таблица 8.

Сравнение основных показателей у лиц с АИТХ до и после COVID-19.

Показатель	М ± m (до)	М ± m (после)	p
инсулин, мкЕд/мл	16,97±4,71	12,76±4,14	p>0,05
глюкоза, ммоль/л	5,59±0,26	5,49±0,22	
ИМТ	26,74±1,09,	26,7±1,05	
НОМА-IR	4,32±1,25	3,06±1,2	
АТ-ТГ, МЕ/л	5,55±3,44	4±2,31	
АТ-ТПО, МЕ/л	8,67±2,94	6,47±3,06	
ТТГ, мкМЕ/мл	2,3±1,34	1,45±0,3	
Св.Т3, пМ/л	4,43±0,24	4,47±0,28	

Св.Т4, пМ/л	14,36±1,39	14,09±1,4	
-------------	------------	-----------	--

*-различия показателей статистически значимы ($p < 0,05$)

При сравнении показателей углеводного обмена, показателей функции щитовидной железы и показателей антитироидного иммунитета до и после болезни COVID-19 не было выявлено статистически значимых различий (рис.6, 7, 9). При этом можно отметить небольшую тенденцию к снижению показателей антитироидного иммунитета (рис.8).

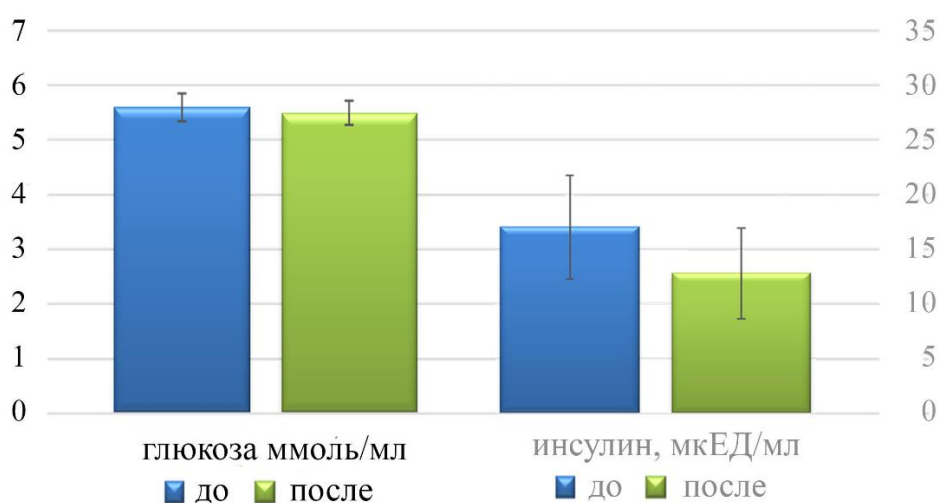


Рисунок 6 - Уровни глюкозы и инсулина до и после болезни COVID-19.

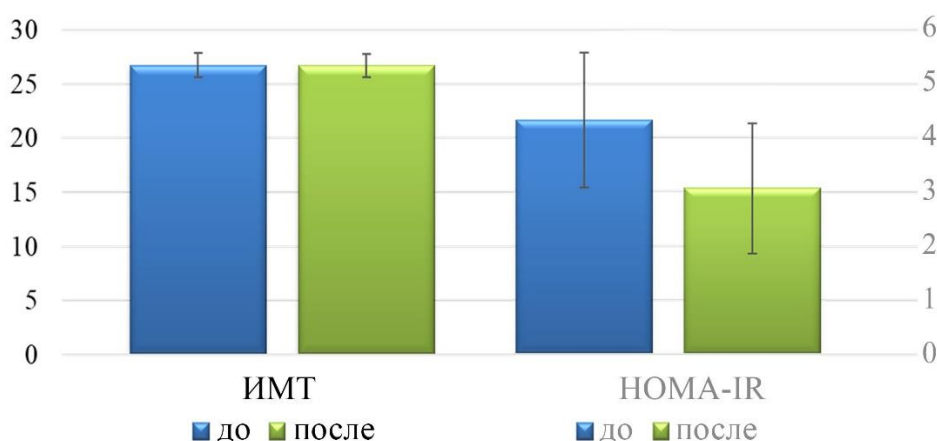


Рисунок 7 - Уровни ИМТ и НОМА-IR до и после болезни COVID-19.

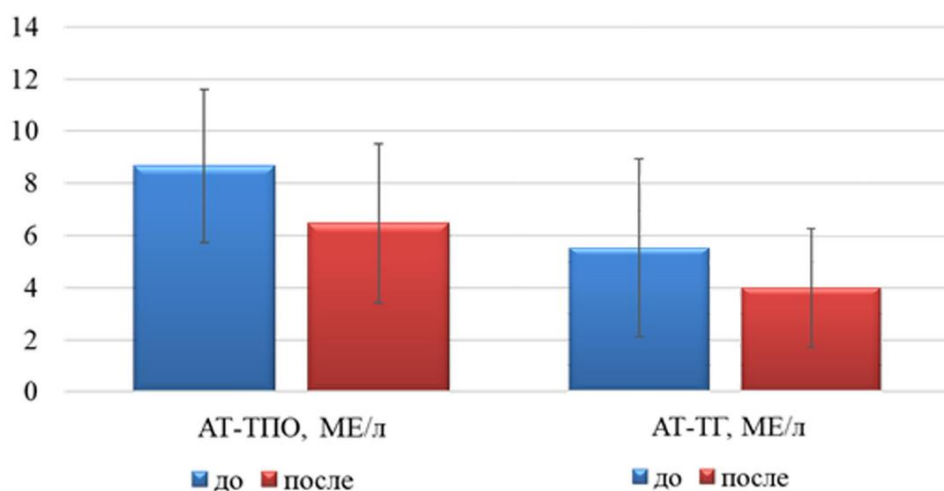


Рисунок 8 - Уровни АТ-ТПО и АТ-ТГ до и после болезни COVID-19.

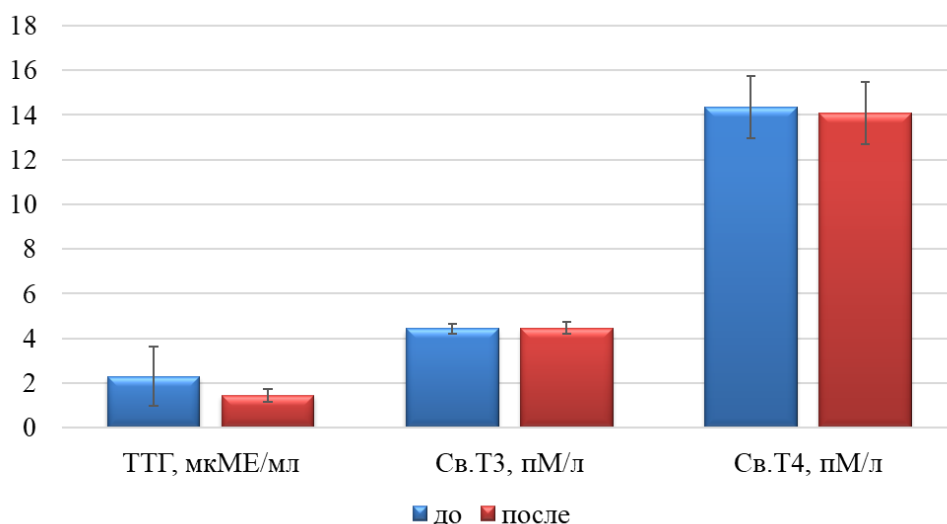


Рисунок 9 - Уровни гормонов щитовидной железы до и после болезни COVID-19

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

При АИТХ была выявлена прямая связь НОМА-IR-теста с ИМТ и ожирением, что значительно повышает риск конверсии АИТХ в метаболический синдром. Несмотря на то, что в группе лиц до 19 лет индекс инсулинорезистентности не превышал нормального значения НОМА-IR-теста (2,7), в ряде статей отмечается наличие физиологической резистентности к инсулину у детей в подростковом возрасте [146,147].

Принимая во внимание современную эпидемию детского ожирения, инсулинорезистентность у детей является важной проблемой, с которой сталкиваются медицинские работники, согласно результатам ряда исследований COVID-19 может усугубить данную проблему. При этом до сих пор не разработаны четкие критерии для определения инсулинорезистентности у детей, а суррогатные маркеры, такие как инсулин натощак, не являются достоверными показателями чувствительности к инсулину [147].

Была выявлена взаимосвязь наличия инсулинорезистентности (НОМА-IR-тест $>2,7$) и повышенного аппетита у пациентов с АИТХ, при этом не было выявлено взаимосвязи индекса инсулинорезистентности с синдромом «ночной еды». Нельзя исключить, что такие результаты являются лишь следствием субъективной оценки пациентами данных состояний [148].

В ходе исследования показателей углеводного обмена, показателей функции щитовидной железы и показателей антитироидного иммунитета до и после болезни COVID-19 не было выявлено статистически значимых различий. При этом отмечалась небольшая тенденция к снижению показателей АТ к ТГ и ТПО. Причиной таких изменений, возможно, является применение у некоторых из них ГКС, обладающих иммуносупрессивным и противовоспалительным действием в качестве патогенетического лечения [149]. Большинство пациентов включенных в группу обследования легкое или среднетяжелое течение заболевания, при этом согласно временным методическим рекомендациям по профилактике, диагностике и лечению новой коронавирусной инфекции (версия 15), не рекомендуется назначать ГКС при лечении легких форм COVID-19.

Несмотря на то, что во многих исследованиях обнаруживается значимое влияние COVID-19 на формирование нарушений углеводного обмена, некоторые из этих исследований имеют ряд недостатков. Во-первых, определение наличия у пациентов диабета в некоторых проанализированных

в ходе литературного обзора исследованиях может иметь низкую специфичность, так для этого использовался единый код МКБ 10, без учета лабораторных данных на момент постановки диагноза и без возможности достоверно отличить диабет 1-го и 2-го типа. Во-вторых, пациенты, инфицированные SARS-CoV-2 без диагноза COVID-19 или документально подтвержденного положительного результата теста, могли быть ошибочно классифицированы как не имеющие COVID-19. В-третьих, во многих исследованиях отсутствовала информация о коморбидной патологии, которая могла повлиять на связь между COVID-19 и возникшим диабетом. Большинство статей не учитывали расовую/этническую принадлежность и степень ожирения. Наконец, оценочные взаимосвязи некоторых исследований были репрезентативны только для лиц в возрасте до 18 лет, обращающихся за медицинской помощью в медицинские центры, включенные в базы данных коммерческих страховых организаций, куда не включены дети с инфекцией SARS-CoV-2, не имеющие коммерческой медицинской страховки или не обращающиеся за медицинской помощью. СД2 обычно является заболеванием пожилого возраста, и, следовательно, в настоящее время неизвестно, является ли сахарный диабет фактором риска COVID-19 сверх пожилого возраста.

ВЫВОДЫ

Пациенты, страдающие АИТ Хасимото и ожирением имеют повышенный риск прогрессирования инсулинорезистентности до СД с дальнейшим формированием метаболического синдрома.

Убедительных данных в пользу влияния COVID-19 на развитие СД 2-го типа при АИТ не получено.

Практические рекомендации

Рекомендуется всем пациентам с АИТ и повышенным ИМТ проходить обследования по контролю уровня глюкозы и гликированного гемоглобина.

Рекомендуется всем пациентам с АИТ и повышенным ИМТ соблюдать режим физической активности, так как это способствует улучшению утилизации глюкозы тканями.

Рекомендуется всем пациентам с АИТ и повышенным ИМТ придерживаться принципов рационального питания.

Рекомендуется всем пациентам с АИТ и повышенным ИМТ контролировать уровень артериального давления, показатели липидного обмена в целях профилактики формирования метаболического синдрома.

Рекомендуется всем пациентам с АИТ и повышенным ИМТ, контролировать функциональное состояние щитовидной железы в целях своевременной диагностики гипотиреоза и назначения заместительной гормональной терапии.

Рекомендуется всем лицам с АИТ, перенесшим COVID-19, проходить постковидного мониторинга факторов риска сахарного диабета 2-го типа в целях предотвращения его возможных осложнений.

Рекомендуется всем лицам АИТ определять НОМА-IR-тест, так как инсулинорезистентность и гиперинсулинемия способствуют формированию патологически повышенного аппетита.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Ramachandran A. Trends in prevalence of diabetes in Asian countries // World J. Diabetes. Baishideng Publishing Group Inc., 2012. Vol. 3, № 6. P. 110.
2. Shaw J.E., Sicree R.A., Zimmet P.Z. Global estimates of the prevalence of diabetes for 2010 and 2030 // Diabetes Research and Clinical Practice. Elsevier, 2010. Vol. 87, № 1. P. 4–14.
3. Webber S. International Diabetes Federation // Diabetes Res. Clin. Pract. 2013. Vol. 102, № 2. P. 147–148.
4. Whiting D.R. et al. IDF Diabetes Atlas: Global estimates of the prevalence of diabetes for 2011 and 2030 // Diabetes Res. Clin. Pract. Elsevier, 2011. Vol. 94, № 3. P. 311–321.
5. Hamano K. et al. N-terminal fragment of probrain natriuretic peptide is associated with diabetes microvascular complications in type 2 diabetes // Vasc. Health Risk Manag. 2014. Vol. 10. P. 585–589.
6. Ragusa F. et al. Hashimotos' thyroiditis: Epidemiology, pathogenesis, clinic and therapy // Best Practice and Research: Clinical Endocrinology and Metabolism. Baillière Tindall, 2019. Vol. 33, № 6. P. 101367.
7. Строев Ю.И., Чурилов Л.П. Аутоиммунный тиреоидит Хасимото, его последствия и коморбидность // Руководство по аутоиммунным заболеваниям для врачей общей практики / Под ред. П.Л. Шенфельда, Л.П. Чурилова. СПб.: Медкнига «ЭЛБИ», 2017. С. 298-325.
8. Abdi A. et al. Diabetes and COVID-19: A systematic review on the current evidences // Diabetes Research and Clinical Practice. Elsevier, 2020. Vol. 166. P. 108347.
9. Obesity and overweight [Electronic resource]. URL: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight> (accessed: 25.05.2022).

10. Kawahito S., Kitahata H., Oshita S. Problems associated with glucose toxicity: Role of hyperglycemia-induced oxidative stress // *World Journal of Gastroenterology*. Baishideng Publishing Group Inc, 2009. Vol. 15, № 33. P. 4137–4142.
11. Jornayvaz F.R. et al. Low birth weight leads to obesity, diabetes and increased leptin levels in adults: The CoLaus study // *Cardiovasc. Diabetol.* BioMed Central Ltd., 2016. Vol. 15, № 1. P. 1–10.
12. Catalano P.M. et al. Fetuses of obese mothers develop insulin resistance in utero // *Diabetes Care*. American Diabetes Association, 2009. Vol. 32, № 6. P. 1076–1080.
13. Li J. et al. Roles of insulin resistance and beta cell dysfunction in macrosomia among Chinese women with gestational diabetes mellitus // *Prim. Care Diabetes*. NIH Public Access, 2018. Vol. 12, № 6. P. 565–573.
14. Parlee S.D., MacDougald O.A. Maternal nutrition and risk of obesity in offspring: The Trojan horse of developmental plasticity // *Biochimica et Biophysica Acta - Molecular Basis of Disease*. NIH Public Access, 2014. Vol. 1842, № 3. P. 495–506.
15. Assumpção J.A.F. et al. The ambiguous role of obesity in oncology by promoting cancer but boosting antitumor immunotherapy // *Journal of Biomedical Science*. BioMed Central Ltd, 2022. Vol. 29, № 1. P. 1–27.
16. Lloret A. et al. Obesity as a risk factor for Alzheimer's disease: Implication of leptin and glutamate // *Front. Neurosci.* Frontiers Media S.A., 2019. Vol. 13, № MAY. P. 508.
17. Del Gaudio A. et al. Liver damage in obese patients // *Obes. Surg.* Springer, 2002. Vol. 12, № 6. P. 802–804.
18. Sivasubramaniyam S. Adipose tissue as an endocrine organ // *CPD Bulletin Clinical Biochemistry*. 2012. Vol. 11, № 2. P. 60–69.
19. Yang R., Barouch L.A. Leptin signaling and obesity: Cardiovascular consequences // *Circulation Research*. Circ Res, 2007. Vol. 101, № 6. P. 545–559.

20. Greenfield M.S. et al. Assessment of insulin resistance with the insulin suppression test and the euglycemic clamp // *Diabetes*. Diabetes, 1981. Vol. 30, № 5. P. 387–392.
21. Инсулинорезистентность и методы ее диагностики. - *Лабораторная медицина №6* - публикации РАМЛД [Electronic resource]. URL: <http://www.ramld.ru/articles/article.php?id=20> (accessed: 25.05.2022).
22. Строев Ю.И., Чурилов Л.П. Эндокринология подростков. СПб.: ЭЛБИ-СПб., 2004. 384 с.
23. Hiromatsu Y., Satoh H., Amino N. Hashimoto's thyroiditis: History and future outlook // *Hormones*. 2013. Vol. 12, № 1. P. 12–18.
24. Lai X. et al. A meta-analysis of Hashimoto's thyroiditis and papillary thyroid carcinoma risk // *Oncotarget*. Impact Journals, LLC, 2017. Vol. 8, № 37. P. 62414–62424.
25. Ragusa F. et al. Hashimotos' thyroiditis: Epidemiology, pathogenesis, clinic and therapy // *Best Practice and Research: Clinical Endocrinology and Metabolism*. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab, 2019. Vol. 33, № 6.
26. Tsakiridis I. et al. Thyroid Disease in Pregnancy: A Descriptive Review of Guidelines // *Obstet. Gynecol. Surv.* Lippincott Williams and Wilkins, 2022. Vol. 77, № 1. P. 45–62.
27. Duntas L.H., Orgiazzi J., Brabant G. The interface between thyroid and diabetes mellitus // *Clinical Endocrinology*. Clin Endocrinol (Oxf), 2011. Vol. 75, № 1. P. 1–9.
28. Chaker L. et al. Thyroid function and risk of type 2 diabetes: A population-based prospective cohort study // *BMC Med*. BMC Med, 2016. Vol. 14, № 1.
29. Frommer L., Kahaly G.J. Type 1 Diabetes and Autoimmune Thyroid Disease—The Genetic Link // *Frontiers in Endocrinology*. Frontiers Media S.A., 2021. Vol. 12. P. 23.
30. Panevin T.S. et al. Autoimmune polyglandular syndrome of adults: current ideas about predictors development of damage of a myocardium and diagnostics of

- components of a disease // Clin. Exp. Thyroidol. Endocrinology Research Centre, 2018. Vol. 14, № 2. P. 92–99.
31. Dittmar M., Kahaly G.J. Polyglandular autoimmune syndromes: immunogenetics and long-term follow-up // J. Clin. Endocrinol. Metab. J Clin Endocrinol Metab, 2003. Vol. 88, № 7. P. 2983–2992.
32. Lambadiari V. et al. Thyroid hormones are positively associated with insulin resistance early in the development of type 2 diabetes // Endocrine. Endocrine, 2011. Vol. 39, № 1. P. 28–32.
33. Joffe B.I. Diabetes mellitus and hypothyroidism: Strange bedfellows or mutual companions? // World J. Diabetes. Baishideng Publishing Group Inc, 2014. Vol. 5, № 6. P. 901.
34. Han C. et al. Subclinical hypothyroidism and type 2 diabetes: A systematic review and meta-analysis // PLoS One. PLoS One, 2015. Vol. 10, № 8.
35. Nishi M. Diabetes mellitus and thyroid diseases // Diabetology International. Springer, 2018. Vol. 9, № 2. P. 108–112.
36. Zakharova S.M., Savelieva L. V, Fadeeva M.I. Obesity and hypothyroidism // Obe. Metab. Endocrinology Research Centre, 2013. Vol. 10, № 2. P. 54–58.
37. Svare A. et al. Serum TSH related to measures of body mass: Longitudinal data from the HUNT Study, Norway // Clin. Endocrinol. (Oxf). Clin Endocrinol (Oxf), 2011. Vol. 74, № 6. P. 769–775.
38. Строев Ю.И., Чурилов Л.П., Кононова Ю.А. и др. Клиническая патофизиология ювенильного метаболического синдрома: роль юношеского диспитуитаризма, дисплазии соединительной ткани и аутоиммунного тиреоидита // Патологическая физиология и экспериментальная терапия. 2011. № 3. С. 3-14.
39. Reinehr T. Type 2 diabetes mellitus in children and adolescents WJD 5 th Anniversary Special Issues (2): Type 2 diabetes rent healthcare practices // World J. Diabetes. 2013. Vol. 4, № 6. P. 270–281.

40. Crook H. et al. Long covid - Mechanisms, risk factors, and management // BMJ. BMJ Publishing Group, 2021. Vol. 374.
41. Lledó G.M. et al. Post-acute COVID-19 syndrome: a new tsunami requiring a universal case definition // Clin. Microbiol. Infect. Elsevier BV, 2022. Vol. 28, № 3. P. 315–318.
42. Churilov, L.P.; Kanduc, D.; Ryabkova V.A.C.-19: A. response and molecular mimicry. COVID-19: adrenal response and molecular mimicry // Aging Heal. Res. 2021. Vol. 1, № 1. P. 100001.
43. Cañas C.A. The triggering of post-COVID-19 autoimmunity phenomena could be associated with both transient immunosuppression and an inappropriate form of immune reconstitution in susceptible individuals // Med. Hypotheses. Churchill Livingstone, 2020. Vol. 145. P. 110345.
44. Moon U.Y. et al. Patients with systemic lupus erythematosus have abnormally elevated Epstein-Barr virus load in blood. // Arthritis Res. Ther. BioMed Central, 2004. Vol. 6, № 4. P. 1–8.
45. Chen J. et al. Correlation between systemic lupus erythematosus and cytomegalovirus infection detected by different methods // Clin. Rheumatol. Springer, 2015. Vol. 34, № 4. P. 691–698.
46. DiMaggio D., Anderson A., Bussel J.B. Cytomegalovirus can make immune thrombocytopenic purpura refractory // Br. J. Haematol. John Wiley & Sons, Ltd, 2009. Vol. 146, № 1. P. 104–112.
47. Moody R. et al. Adaptive immunity and the risk of autoreactivity in covid-19 // International Journal of Molecular Sciences. Int J Mol Sci, 2021. Vol. 22, № 16.
48. Smatti M.K. et al. Viruses and autoimmunity: A review on the potential interaction and molecular mechanisms // Viruses. Viruses, 2019. Vol. 11, № 8.
49. Sanchez-Trincado J.L., Gomez-Perosanz M., Reche P.A. Fundamentals and Methods for T- and B-Cell Epitope Prediction // Journal of Immunology Research. J Immunol Res, 2017. Vol. 2017.

50. Xing Y., Hogquist K.A. T-Cell tolerance: Central and peripheral // Cold Spring Harb. Perspect. Biol. Cold Spring Harb Perspect Biol, 2012. Vol. 4, № 6. P. 1–15.
51. Nemazee D. Mechanisms of central tolerance for B cells // Nature Reviews Immunology. Nat Rev Immunol, 2017. Vol. 17, № 5. P. 281–294.
52. Maeda Y. et al. Detection of self-reactive CD8+ T cells with an anergic phenotype in healthy individuals // Science (80-.). Science, 2014. Vol. 346, № 6216. P. 1536–1540.
53. Richards D.M. et al. The Contained Self-Reactive Peripheral T Cell Repertoire: Size, Diversity, and Cellular Composition // J. Immunol. J Immunol, 2015. Vol. 195, № 5. P. 2067–2079.
54. Meffre E., Wardemann H. B-cell tolerance checkpoints in health and autoimmunity // Current Opinion in Immunology. Curr Opin Immunol, 2008. Vol. 20, № 6. P. 632–638.
55. Makkouk A., Weiner G.J. Cancer immunotherapy and breaking immune tolerance: New approaches to an old challenge // Cancer Research. Cancer Res, 2015. Vol. 75, № 1. P. 5–10.
56. Ohashi P.S., DeFranco A.L. Making and breaking tolerance // Current Opinion in Immunology. Curr Opin Immunol, 2002. Vol. 14, № 6. P. 744–759.
57. Jackson S.R. et al. Inflammation programs self-reactive CD8 + T cells to acquire T-box-mediated effector function but does not prevent deletional tolerance // J. Leukoc. Biol. J Leukoc Biol, 2014. Vol. 96, № 3. P. 397–410.
58. Кравченко П.Н., Олейник Е.К. Обзорные статьи. 2015. P. 3–22.
59. Kiseleva E.P. et al. Molecular mechanisms of induction and acceleration of autoimmunity by microorganisms // Pediatr. Hematol. Immunopathol. D. Rogachev NMRCPHOI, 2021. Vol. 20, № 1. P. 99–113.
60. Marino Gammazza A. et al. Human molecular chaperones share with SARS-CoV-2 antigenic epitopes potentially capable of eliciting autoimmunity against

- endothelial cells: possible role of molecular mimicry in COVID-19 // *Cell Stress Chaperones*. *Cell Stress Chaperones*, 2020. Vol. 25, № 5. P. 737–741.
61. Kanduc D. From Anti-SARS-CoV-2 Immune Responses to COVID-19 via Molecular Mimicry // *Antibodies*. *Antibodies (Basel)*, 2020. Vol. 9, № 3. P. 33.
62. Angileri F. et al. Is molecular mimicry the culprit in the autoimmune haemolytic anaemia affecting patients with COVID-19? // *British Journal of Haematology*. *Br J Haematol*, 2020. Vol. 190, № 2. P. e92–e93.
63. Lee S., Ko Y., Kim T.J. Homeostasis and regulation of autoreactive B cells // *Cellular and Molecular Immunology*. *Nature Publishing Group*, 2020. Vol. 17, № 6. P. 561–569.
64. Danke N.A. et al. Autoreactive T Cells in Healthy Individuals // *J. Immunol.* *J Immunol*, 2004. Vol. 172, № 10. P. 5967–5972.
65. Koelsch K. et al. Mature B cells class switched to IgD are autoreactive in healthy individuals // *J. Clin. Invest.* 2007. Vol. 117, № 6. P. 1558–1565.
66. Wardemann H. et al. Predominant autoantibody production by early human B cell precursors // *Science (80-.)*. *Science*, 2003. Vol. 301, № 5638. P. 1374–1377.
67. Pacheco Y. et al. Bystander activation and autoimmunity // *Journal of Autoimmunity*. *Academic Press*, 2019. Vol. 103. P. 102301.
68. Fujinami R.S. et al. Molecular mimicry, bystander activation, or viral persistence: Infections and autoimmune disease // *Clinical Microbiology Reviews*. *Clin Microbiol Rev*, 2006. Vol. 19, № 1. P. 80–94.
69. Ercolini A.M., Miller S.D. The role of infections in autoimmune disease // *Clinical and Experimental Immunology*. *Clin Exp Immunol*, 2009. Vol. 155, № 1. P. 1–15.
70. Kivity S. et al. Infections and autoimmunity - friends or foes? // *Trends in Immunology*. *Trends Immunol*, 2009. Vol. 30, № 8. P. 409–414.

71. Gupta M., Weaver D.F. COVID-19 as a Trigger of Brain Autoimmunity // ACS Chemical Neuroscience. ACS Chem Neurosci, 2021. Vol. 12, № 14. P. 2558–2561.
72. Cañas C.A. The triggering of post-COVID-19 autoimmunity phenomena could be associated with both transient immunosuppression and an inappropriate form of immune reconstitution in susceptible individuals // Med. Hypotheses. Med Hypotheses, 2020. Vol. 145.
73. Banchereau J., Steinman R.M. Dendritic cells and the control of immunity // Nature. Nature, 1998. Vol. 392, № 6673. P. 245–252.
74. Stoian A. et al. Autoimmune Encephalitis in COVID-19 Infection: Our Experience and Systematic Review of the Literature // Biomedicines. MDPI AG, 2022. Vol. 10, № 4. P. 774.
75. Carfi A., Bernabei R., Landi F. Persistent symptoms in patients after acute COVID-19 // JAMA - Journal of the American Medical Association. American Medical Association, 2020. Vol. 324, № 6. P. 603–605.
76. Li Y.C., Bai W.Z., Hashikawa T. The neuroinvasive potential of SARS-CoV2 may play a role in the respiratory failure of COVID-19 patients // Journal of Medical Virology. J Med Virol, 2020. Vol. 92, № 6. P. 552–555.
77. Kichloo A. et al. COVID-19 and Acute Lupus Pneumonitis: Diagnostic and Treatment Dilemma // J. Investig. Med. High Impact Case Reports. SAGE Publications, 2020. Vol. 8.
78. Czarnywojtek A. et al. Influence of SARS-CoV-2 infection on thyroid gland function: The current knowledge // Advances in Clinical and Experimental Medicine. Adv Clin Exp Med, 2021. Vol. 30, № 7. P. 747.
79. Inaba H., Aizawa T. Coronavirus Disease 2019 and the Thyroid - Progress and Perspectives // Frontiers in Endocrinology. Frontiers Media S.A., 2021. Vol. 12.
80. Duntas L.H., Jonklaas J. COVID-19 and Thyroid Diseases: A Bidirectional Impact // Journal of the Endocrine Society. Endocrine Society, 2021. Vol. 5, № 8.

81. Dworakowska D., Grossman A.B. Thyroid disease in the time of COVID-19 // *Endocrine*. Springer, 2020. Vol. 68, № 3. P. 471–474.
82. Organization W.H. Clinical management of severe acute respiratory infection (SARI) when COVID-19 disease is suspected. Interim guidance // *Pediatrics i Medycyna Rodzinna*. 2020. Vol. 16, № 1. P. 9–26.
83. Boelaert K. et al. ENDOCRINOLOGY in the TIME of COVID-19: Management of hyperthyroidism and hypothyroidism // *European Journal of Endocrinology*. Bioscientifica Ltd, 2020. Vol. 183, № 1. P. G33–G39.
84. Chen T. et al. Clinical characteristics of 113 deceased patients with coronavirus disease 2019: Retrospective study // *BMJ. British Medical Journal Publishing Group*, 2020. Vol. 368.
85. Ruggeri R.M. et al. SARS-COV-2-related immune-inflammatory thyroid disorders: facts and perspectives // *Expert Review of Clinical Immunology*. Taylor and Francis Ltd., 2021. Vol. 17, № 7. P. 737–759.
86. Speer G., Somogyi P. Thyroid complications of sars and coronavirus disease 2019 (Covid-19) // *Endocr. J.* 2021. Vol. 68, № 2. P. 129–136.
87. Yazdanpanah N., Rezaei N. Autoimmune complications of COVID-19 // *Journal of Medical Virology*. John Wiley and Sons Inc, 2022. Vol. 94, № 1. P. 54–62.
88. Wei L. et al. Pathology of the thyroid in severe acute respiratory syndrome // *Hum. Pathol.* 2007. Vol. 38, № 1. P. 95–102.
89. Kahaly G.J. Management of graves thyroidal and extrathyroidal disease: An update // *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 2020. Vol. 105, № 12.
90. Tatal E., Ozaras R., Leblebicioglu H. Systematic review of COVID-19 and autoimmune thyroiditis // *Travel Medicine and Infectious Disease. Travel Med Infect Dis*, 2022. Vol. 47.

91. Devaraj S., Dasu M.R., Jialal I. Diabetes is a proinflammatory state: A translational perspective // *Expert Review of Endocrinology and Metabolism*. 2010. Vol. 5, № 1. P. 19–28.
92. Tanase D.M. et al. Arterial Hypertension and Interleukins: Potential Therapeutic Target or Future Diagnostic Marker? // *International Journal of Hypertension*. 2019. Vol. 2019.
93. Ferrante A.W. Obesity-induced inflammation: A metabolic dialogue in the language of inflammation // *Journal of Internal Medicine*. 2007. Vol. 262, № 4. P. 408–414.
94. Accili D. Can COVID-19 cause diabetes? // *Nature Metabolism*. 2021. Vol. 3, № 2. P. 123–125.
95. Systematic Review Process: CDC-led Investigations of Underlying Medical Conditions [Electronic resource]. URL: <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/science/science-briefs/systematic-review-process.html> (accessed: 03.05.2022).
96. Morbidity and Mortality Weekly Report // *MMWR Surveillance Summaries*. 2021. Vol. 70, № 8. P. 293.
97. Barrett C.E. et al. Risk for Newly Diagnosed Diabetes >30 Days After SARS-CoV-2 Infection Among Persons Aged <18 Years — United States, March 1, 2020–June 28, 2021 // *MMWR. Morb. Mortal. Wkly. Rep. Centers for Disease Control MMWR Office*, 2022. Vol. 71, № 2. P. 59–65.
98. Vlad A. et al. Increased incidence of type 1 diabetes during the COVID-19 pandemic in Romanian children // *Med. Medicina (Kaunas)*, 2021. Vol. 57, № 9.
99. Unsworth R. et al. New-onset type 1 diabetes in children during COVID-19: Multicenter regional findings in the U.K. // *Diabetes Care*. *Diabetes Care*, 2020. Vol. 43, № 11. P. e170–e171.
100. Salmi H. et al. New-onset type 1 diabetes in Finnish children during the COVID-19 pandemic // *Arch. Dis. Child. Arch Dis Child*, 2022. Vol. 107, № 2. P. 180–185.

101. Messaaoui A., Hajselova L., Tenoutasse S. Anti-SARS-CoV-2 antibodies in new-onset type 1 diabetes in children during pandemic in Belgium // *J. Pediatr. Endocrinol. Metab.* J Pediatr Endocrinol Metab, 2021. Vol. 34, № 10. P. 1319–1322.
102. McKeigue P.M. et al. Relation of incident Type 1 diabetes to recent COVID-19 infection: cohort study using e-health record linkage in Scotland // *medRxiv*. Cold Spring Harbor Laboratory Press, 2022. P. 2022.02.11.22270785.
103. Montefusco L. et al. Acute and long-term disruption of glycometabolic control after SARS-CoV-2 infection // *Nat. Metab.* Nature Publishing Group, 2021. Vol. 3, № 6. P. 774–785.
104. Xie Y. et al. Comparative evaluation of clinical manifestations and risk of death in patients admitted to hospital with covid-19 and seasonal influenza: cohort study // *BMJ*. 2020. Vol. 371. P. 4677.
105. Accili D. Can COVID-19 cause diabetes? // *Nature Metabolism*. Nature Publishing Group, 2021. Vol. 3, № 2. P. 123–125.
106. Sathish T. et al. Proportion of newly diagnosed diabetes in COVID-19 patients: A systematic review and meta-analysis // *Diabetes, Obesity and Metabolism*. Blackwell Publishing Ltd, 2021. Vol. 23, № 3. P. 870–874.
107. Rubino F. et al. New-Onset Diabetes in Covid-19 // *N. Engl. J. Med.* Massachusetts Medical Society, 2020. Vol. 383, № 8. P. 789–790.
108. Steenblock C. et al. COVID-19 and metabolic disease: mechanisms and clinical management // *The Lancet Diabetes and Endocrinology*. Elsevier Ltd, 2021. Vol. 9, № 11. P. 786–798.
109. Khunti K. et al. Covid-19, hyperglycemia, and new-onset diabetes // *Diabetes Care*. American Diabetes Association, 2021. Vol. 44, № 12. P. 2645–2655.
110. Xie Y., Al-Aly Z. Risks and burdens of incident diabetes in long COVID: a cohort study // *Lancet Diabetes Endocrinol*. Elsevier, 2022. Vol. 10, № 5. P. 311–321.

111. Rathmann W., Kuss O., Kostev K. Incidence of newly diagnosed diabetes after Covid-19 // *Diabetologia*. 2022.
112. Watson C. Diabetes risk rises after COVID, massive study finds // *Nature*. 2022.
113. Ren H. et al. Association of the insulin resistance marker TyG index with the severity and mortality of COVID-19 // *Cardiovasc. Diabetol.* BioMed Central Ltd., 2020. Vol. 19, № 1. P. 1–8.
114. Li J. et al. COVID-19 infection may cause ketosis and ketoacidosis // *Diabetes, Obes. Metab. Diabetes Obes Metab*, 2020. Vol. 22, № 10. P. 1935–1941.
115. Chee Y.J., Ng S.J.H., Yeoh E. Diabetic ketoacidosis precipitated by Covid-19 in a patient with newly diagnosed diabetes mellitus // *Diabetes Research and Clinical Practice. Diabetes Res Clin Pract*, 2020. Vol. 164.
116. Shestakova M. V., Mokrysheva N.G., Dedov I.I. Course and treatment of diabetes mellitus in the context of COVID-19 // *Diabetes Mellit. Russian Association of Endocrinologists*, 2020. Vol. 23, № 2. P. 132–139.
117. Roca-Ho H. et al. Characterization of ACE and ACE2 expression within different organs of the NOD mouse // *Int. J. Mol. Sci. Multidisciplinary Digital Publishing Institute*, 2017. Vol. 18, № 3. P. 563.
118. Brufsky A. Hyperglycemia, hydroxychloroquine, and the COVID-19 pandemic // *Journal of Medical Virology. John Wiley & Sons, Ltd*, 2020. Vol. 92, № 7. P. 770–775.
119. Guo W. et al. Diabetes is a risk factor for the progression and prognosis of COVID-19 // *Diabetes. Metab. Res. Rev. John Wiley & Sons, Ltd*, 2020. Vol. 36, № 7. P. e3319.
120. Codo A.C. et al. Elevated Glucose Levels Favor SARS-CoV-2 Infection and Monocyte Response through a HIF-1 α /Glycolysis-Dependent Axis // *Cell Metab. Cell Press*, 2020. Vol. 32, № 3. P. 437-446.e5.

121. Yang J.K. et al. Plasma glucose levels and diabetes are independent predictors for mortality and morbidity in patients with SARS // *Diabet. Med.* Diabet Med, 2006. Vol. 23, № 6. P. 623–628.
122. Lim S. et al. COVID-19 and diabetes mellitus: from pathophysiology to clinical management // *Nature Reviews Endocrinology*. Nature Publishing Group, 2021. Vol. 17, № 1. P. 11–30.
123. CDC Weekly C. The Epidemiological Characteristics of an Outbreak of 2019 Novel Coronavirus Diseases (COVID-19) — China, 2020 // *China CDC Wkly*. Chinese Center for Disease Control and Prevention, 2020. Vol. 2, № 8. P. 113–122.
124. Dal Canto E. et al. Diabetes as a cardiovascular risk factor: An overview of global trends of macro and micro vascular complications // *Eur. J. Prev. Cardiol.* SAGE Publications Inc., 2019. Vol. 26, № 2_suppl. P. 25–32.
125. Bronson S.C. Practical scenarios and day-to-day challenges in the management of diabetes in COVID-19 — Dealing with the ‘double trouble’ // *Primary Care Diabetes*. Elsevier, 2021. Vol. 15, № 4. P. 737–739.
126. Daousi C. et al. Prevalence of obesity in type 2 diabetes in secondary care: Association with cardiovascular risk factors // *Postgrad. Med. J.* Postgrad Med J, 2006. Vol. 82, № 966. P. 280–284.
127. Klang E. et al. Severe Obesity as an Independent Risk Factor for COVID-19 Mortality in Hospitalized Patients Younger than 50 // *Obesity*. Wiley-Blackwell, 2020. Vol. 28, № 9. P. 1595–1599.
128. Yates T. et al. Obesity, walking pace and risk of severe COVID-19 and mortality: analysis of UK Biobank // *Int. J. Obes.* Nature Publishing Group, 2021. Vol. 45, № 5. P. 1155–1159.
129. Fresán U. et al. Independent Role of Severe Obesity as a Risk Factor for COVID-19 Hospitalization: A Spanish Population-Based Cohort Study // *Obesity*. John Wiley & Sons, Ltd, 2021. Vol. 29, № 1. P. 29–37.

130. Marik P.E., Raghavan M. Stress-hyperglycemia, insulin and immunomodulation in sepsis // *Intensive Care Medicine*. Intensive Care Med, 2004. Vol. 30, № 5. P. 748–756.
131. Dungan K.M., Braithwaite S.S., Preiser J.C. Stress hyperglycaemia // *The Lancet*. Lancet, 2009. Vol. 373, № 9677. P. 1798–1807.
132. Deane A.M., Horowitz M. Dysglycaemia in the critically ill - significance and management // *Diabetes, Obesity and Metabolism*. Diabetes Obes Metab, 2013. Vol. 15, № 9. P. 792–801.
133. Исачкина О., Данилова Л. Дисгликемия критических состояний. 2018.
134. Li G. Inpatient use of glucocorticoids may mediate the detrimental effect of new-onset hyperglycemia on COVID-19 severity // *Diabetes Research and Clinical Practice*. Elsevier, 2020. Vol. 168. P. 108441.
135. Wang L., Liang J., Leung P.S. The ACE2/Ang-(1-7)/Mas axis regulates the development of pancreatic endocrine cells in mouse embryos // *PLoS One*. Public Library of Science, 2015. Vol. 10, № 6. P. e0128216.
136. Lu C.L. et al. The angiotensin-converting enzyme 2/angiotensin (1-7)/Mas axis protects the function of pancreatic β cells by improving the function of islet microvascular endothelial cells // *Int. J. Mol. Med*. Int J Mol Med, 2014. Vol. 34, № 5. P. 1293–1300.
137. Yang J.K. et al. Binding of SARS coronavirus to its receptor damages islets and causes acute diabetes // *Acta Diabetol*. Acta Diabetol, 2010. Vol. 47, № 3. P. 193–199.
138. Kalmykova Z.A. et al. Hyperglycemia and possible mechanisms of β -cell damage in patients with covid-19 // *Diabetes Mellitus*. Russian Association of Endocrinologists, 2020. Vol. 23, № 3. P. 229–234.
139. Pane J.A., Coulson B.S. Lessons from the mouse: potential contribution of bystander lymphocyte activation by viruses to human type 1 diabetes // *Diabetologia*. Diabetologia, 2015. Vol. 58, № 6. P. 1149–1159.

140. Lange S.J. et al. Longitudinal Trends in Body Mass Index Before and During the COVID-19 Pandemic Among Persons Aged 2–19 Years — United States, 2018–2020 // MMWR. Morb. Mortal. Wkly. Rep. Centers for Disease Control MMWR Office, 2021. Vol. 70, № 37. P. 1278–1283.
141. Allison K.C. et al. Proposed diagnostic criteria for night eating syndrome // Int. J. Eat. Disord. Int J Eat Disord, 2010. Vol. 43, № 3. P. 241–247.
142. Kotrlik J., Williams H., Jabor K. Reporting and Interpreting Effect Size in Quantitative Agricultural Education Research // J. Agric. Educ. 2011. Vol. 52, № 1. P. 132–142.
143. Строев Ю.И., Чурилов Л.П. Подростковое ожирение с розовыми стриями как предтеча раннего метаболического синдрома // Трансляционная медицина. 2014. № 1. С. 27.
144. Чурилов Л.П., Строев Ю.И., Крук Л.П. и др. Патопфизиология булимии или, когда пищевой центр страдает бессонницей // Психофармакотерапия в детской психиатрической практике: достижения, перспективы, проблемы. СПб.: ОфсетПринт, 2021. С. 127-141.
145. Строев Ю.И., Бельгов А.Ю., Чурилов Л.П. и др. Состояние щитовидной железы у подростков с гипоталамическим синдромом пубертатного периода // Актуальные проблемы диагностики, лечения и профилактики заболеваний. Труды Мариинской больницы. СПб, 2002. С. 49-51
146. Levy-Marchal C. et al. Insulin resistance in children: Consensus, perspective, and future directions // J. Clin. Endocrinol. Metab. J Clin Endocrinol Metab, 2010. Vol. 95, № 12. P. 5189–5198.
147. Vasyukova O. V., Vitebskaya A. V. Insulin resistance in obese children: debate on assessment // Probl. Endocrinol. Endocrinology Research Centre, 2009. Vol. 55, № 3. P. 8–12.
148. Липская И.Л. Инсулинорезистентность и булимия при тиреоидите Хасимото // Фундаментальная наука и клиническая медицина: XXIV Международная медико-биологическая конференция молодых

исследователей, Санкт-Петербург, 24 апреля 2021 года. СПб.: Издательский дом «Сциентиа», 2021. С. 644-645.

149. Стронгин Л.Г. et al. Дисгликемия при COVID-19 и сахарном диабете 2 типа: особенности гликемического профиля у госпитализированных пациентов и роль стероид-индуцированных нарушений // Проблемы Эндокринологии. 2022. Vol. 68, № 2. P. 56–65.

ПРИЛОЖЕНИЯ

Список опубликованных печатных работ

Липская И.Л. Инсулинорезистентность и булимия при тироидите Хасимото // Фундаментальная наука и клиническая медицина: XXIV Международная медико-биологическая конференция молодых исследователей, Санкт-Петербург, 24 апреля 2021 года. СПб.: Издательский дом «Сциентиа», 2021. С. 644-645.

Липская И.Л. Инсулинорезистентность и булимия при тироидите Хасимото // Фундаментальная наука и клиническая медицина: XXIV Международная медико-биологическая конференция молодых исследователей, Санкт-Петербург, 16 апреля 2022 года. СПб.: Издательский дом «Сциентиа», 2022. С. 218-219.

Липская И.Л. Факторы риска сахарного диабета 2-го типа у лиц с тироидитом Хасимото и COVID-19 // Актуальные проблемы биомедицины - 2022: Материалы XXVIII Всероссийской конференции молодых учёных с международным участием, Санкт-Петербург, 24–26 марта 2022 года. СПб.: Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. академика И.П. Павлова, 2022. С. 86-87.

Липская И.Л., Строев Ю.И., Чурилов Л.П. К патогенезу булимии при аутоиммунном тироидите // Здоровье основа человеческого потенциала: проблемы и пути их решения. 2021. Т. 16, № 2. С. 654-662.

Чурилов Л.П., Строев Ю.И., Крук Л.П. и др. Патофизиология булимии или, когда пищевой центр страдает бессонницей // Психофармакотерапия в детской психиатрической практике: достижения, перспективы, проблемы. СПб.: ОфсетПринт, 2021. С. 127-141.



УДК 616(082)
ББК 53.0я43
Ф94

Ф94 XXIV Международная медико-биологическая конференция молодых исследователей «Фундаментальная наука и клиническая медицина – человек и его здоровье» : материалы научной конференции / Санкт-Петербургский гос. ун-т. — СПб. : Сциентиа, 2021. — 979 с.
ISBN 978-5-6045762-2-9

*Проведение конференции поддержано
внутренним грантом СПбГУ NM_2021 от 22.07.2020.*

© Санкт-Петербургский государственный университет, 2021
© Оформление ООО Издательский дом «Сциентиа», 2021

ИНСУЛИНОРЕЗИСТЕНТНОСТЬ И БУЛИМИЯ ПРИ ТИРОИДИТЕ ХАСИМОТО

Липская И.Л., студ.

Санкт-Петербургский государственный университет,

Санкт-Петербург, Россия

Научный руководитель: Строев Ю.И., к.м.н., доц., проф. каф. патологии

Введение. Постоянная булимия (Б) — проявление в основном органической патологии ЦНС. Суть преходящей Б — в гиперинсулинизме (ГИ) различного генеза. В психиатрии Б — заболевание, когда больные бесконтрольно едят и, озабоченные своим весом, вырывают съеденную пищу. Ожирение (О) у них — редкость. О — фактор риска метаболического синдрома (МС), который имеют 50,5% лиц с тиреоидитом Хасимото (Строев Ю.И. с соавт., 2017). Яркий пример — ожирение с розовыми стриями (ОРС) — аутоиммунный гиперпролактинемический тиреоидно-гипофизарный синдром (Строев Ю.И., Липская И.Л., Гончарова Е.С., Крук Л.П., Чурилов Л.П., 2021) с Б в результате ГИ и инсулинорезистентности (ИР), выявляемой индексом «НОМА-IR-тест» по формуле: уровень глюкозы (в ммоль/л) × уровень инсулина (в мкЕД/мл) / 22,5. В норме он не превышает 2,7.

Цель. Изучить НОМА-IR-тест у лиц, страдающих тиреоидитом Хасимото (ТХ).

Материалы и методы. Обследовано 80 лиц с ТХ с исходом в гипотироз (мужчин — 16, женщин — 64). Определялись глюкоза, инсулин и НОМА-IR-тест. Результаты сравнивались с полом, возрастом и ИМТ.

Результаты. В общей группе лиц с ТХ НОМА-IR-тест превышал норму (3,25±0,22). У мужчин он был слегка выше (3,46±0,63), чем у женщин (3,2±0,26); $p>0,05$. Показатели НОМА-IR-теста практически не зависели от возраста. Так, у пациентов в возрасте до 19 лет НОМА-IR-тест составил 3,37±0,4 (что было, по-видимому, обусловлено преобладанием в этой группе 29 подростков с ОРС), от 29 до 39 лет — 3,38±0,46, старше 40 лет — 3,1±0,38. При нормальном ИМТ (18,5-24,99) НОМА-IR-тест был самым низким — 3,02±0,58,

644

хотя и превышал значения нормы. Однако он существенно нарастал с увеличением степени О. Так, у 27 человек с избыточной массой тела (ИМТ= 25-29,99) он составил 2,96±0,33; у 19 человек с О I ст. (ИМТ=30-34,99) — 3,13±0,26; у 6 человек с О II ст. (ИМТ=35-39,99) — 3,53±0,64, а у 5 лиц с О III ст. (ИМТ ≥40) НОМА-IR-тест был самым высоким — 5,21±1,27.

Выводы. При ТХ имеется прямая связь НОМА-IR-теста с О и ИМТ, что существенно повышает риск конверсии ТХ в МС. У всех лиц с ТХ необходимо определять НОМА-IR-тест, ибо ГИ и ИР порождают у них физиологическую булимию с нарастанием ИМТ, дополняемым микседемным «гипотиреоидным ожирением».

*Поддержано грантом Правительства РФ
(договор № 14.W03.31.0009 от 13.02.2017 г.).*



Санкт-Петербургский
государственный
университет
www.spbu.ru



**ФУНДАМЕНТАЛЬНАЯ НАУКА
И КЛИНИЧЕСКАЯ МЕДИЦИНА —
ЧЕЛОВЕК И ЕГО ЗДОРОВЬЕ**

Материалы
XXV Международной медико-биологической
конференции молодых исследователей

16 апреля 2022 года
Санкт-Петербургский государственный университет



УДК 616(082)
ББК 53.0843
Ф94

Главный редактор:
И.Ю. Пчелин — к.м.н., и.о. декана медицинского факультета СПбГУ.

Редакторы:
И.М. Акулин, И.В. Астратева, И.В. Гайворонский,
Е.А. Добрынина, Н.П. Ерофеев, Г.К. Жукова, Н.В. Жукова,
В.А. Капченко, А.Е. Коровин, К.В. Ленская, С.О. Мазуренко,
Д.А. Инаури, Г.И. Начипорук, Р.В. Орлова, Н.Н. Петрова,
О.В. Рыбалченко, Н.А. Соколович, Т.В. Федоткина,
Л.П. Чурилов, А.Н. Шивкин.

Ф94 **Фундаментальная наука и клиническая медицина — человек и его здоровье** [Электронный ресурс] : материалы XXV Международной медико-биологической конференции молодых исследователей (16 апреля 2022 года) / под ред. И. Ю. Пчелина [и др.] ; Санкт-Петербургский государственный университет. — Электронные данные. — Санкт-Петербург : Сциентиа, 2022. — Том XXV. — 2,91 Мб ; 725 с. — Режим доступа: <https://scientia-pub.org/index.php/Sci/catalog/book/25> — Загл. с экрана. — ISBN 978-5-6045762-9-8.

Опубликованы тезисы 347 работ молодых исследователей и лекций ведущих ученых из более чем 55 городов России, а также Азербайджана, Армении, Белоруссии, Германии, ДНР, Индии, Италии, Казахстана, Кыргызстана, ЛНР, Норвегии, Таджикистана, Украины и Узбекистана.

Работы посвящены актуальным фундаментальным и прикладным вопросам экспериментальной, клинической, профилактической медицины и смежных медико-биологических наук.

УДК 616(082)
ББК 53.0843

Поддержано внутренним грантом СПбГУ на основании результатов конкурсного отбора научных мероприятий 2022 г. и Приказа № 11006/1 от 15.11.2021.

© Коллектив авторов, 2022 г.
© Санкт-Петербургский государственный университет, 2022 г.
ISBN 978-5-6045762-9-8 © Оформление. ООО ИД «Сциентиа», 2022 г.

АУТОИММУННЫЙ ТИРОИДИТ, САХАРНЫЙ ДИАБЕТ 2-ГО ТИПА И COVID-19

Липская И.Л., студ.

Санкт-Петербургский государственный университет,

Санкт-Петербург, Россия

Научный руководитель: Строев Ю.И., к.м.н., проф.

Введение. После COVID-19 в мире участились случаи развития СД 1-го типа. Однако роль COVID-19 в развитии и течении СД 2-го типа изучена еще недостаточно. Аутоиммунный тиреоидит (АИТ) и метаболический синдром (МС), в частности, СД 2-го типа сочетаются более чем в 50% случаев, что может определять у них исход COVID-19.

Цель. Изучить динамику стигм СД 2-го типа у лиц с АИТ, болевших COVID-19.

Материалы и методы. Изучены катamnезы 75 лиц (Ж — 63, М — 12; ср. возраст — $47,83 \pm 1,69$ г.) с АИТ и их клинико-лабораторные данные: ИМТ, стигмы СД 2-го типа, гормоны (ТТГ, FT3, FT4, инсулин), АТ к ТГ, АТ к ТПО, холестерин (ХОЛ), триглицериды (ТГ), глюкоза, инсулинорезистентность (НОМА-IR) до и после COVID-19.

Результаты. В острой фазе COVID-19 у пациентов отмечены: утрата или извращение обоняния (55,56%), лихорадка — от малой субфебрильной (26,19%) до фебрильной (31,75%), кашель (24,6%), головные боли (19,05%), ломота и артралгии (9,52%), чувство усталости (8,73%), утрата или извращение вкуса (5,56%), одышка (0,79%), ухудшение памяти (1,59%), ринит (1,59%). По данным КТ, пневмония была у 21,43%. ИМТ в динамике COVID-19 существенно не изменился: до него — $26,74 \pm 1,09$, после — $26,7 \pm 1,05$ ($p > 0,1$). Уровни ТТГ, FT3, и FT4 в динамике COVID-19 практически не различались и составили соответственно: $2,3 \pm 1,34 \rightarrow 1,45 \pm 0,3$ мкМЕ/мл, $4,43 \pm 0,24 \rightarrow 4,47 \pm 0,28$ пМ/л, $14,36 \pm 1,39 \rightarrow 14,09 \pm 1,4$ пМ/л. Титр антитироидных аутоантител также не различался: АТ к ТГ до COVID-19 — $5,55 \pm 3,44$ МЕ/л, после — $4 \pm 2,31$ МЕ/л ($p > 0,1$), АТ к ТПО составили соответственно $8,67 \pm 2,94$ МЕ/л $\rightarrow 6,47 \pm 3,06$ ($p > 0,05$). Гликемия до COVID-19 была $5,59 \pm 0,26$ мм/л, после — $5,49 \pm 0,22$ мм/л ($p > 0,05$). Инсулин показал даже тенденцию к снижению: $16,97 \pm 4,71 \rightarrow 12,76 \pm 4,14$ мкЕд/мл ($p > 0,05$), обратно коррелирующую с уровнем гликемии. Не изменялись и уровни ХОЛ ($5,59 \pm 0,23$ мм/л $\rightarrow 5,57 \pm 0,29$ мм/л; $p > 0,05$) и ТГ ($1,68 \pm 0,66 \rightarrow 1,73 \pm 0,87$ мм/л; $p > 0,05$). Более значимо изменились цифры НОМА-IR (норма — $\leq 2,7$): до COVID-19 он составил $4,32 \pm 1,25$, после — $2,08 \pm 0,6$.

Заключение. Убедительных данных в пользу влияния COVID-19 на развитие СД 2-го типа при АИТ не получено. Однако коморбидность АИТ и МС требует при COVID-19 динамического мониторинга факторов риска СД 2-го типа.

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации

АКТУАЛЬНЫЕ ПРОБЛЕМЫ БИМЕДИЦИНЫ – 2022

МАТЕРИАЛЫ
XXVIII ВСЕРОССИЙСКОЙ КОНФЕРЕНЦИИ
МОЛОДЫХ УЧЁНЫХ С МЕЖДУНАРОДНЫМ УЧАСТИЕМ

24-26 марта 2022 года



Санкт-Петербург
РИЦ ПСПбГМУ
2022

УДК 616-092.18
ББК 48
А43

Редакционная коллегия:

д.м.н., профессор *Т.Д. Власов* (ответственный редактор)
д.м.н., профессор *В.И. Николаев*
д.м.н., профессор *В.Л. Быков*
к.б.н., доцент *М.А. Корженевская*
д.м.н., профессор *Е.В. Лопаткина*
д.х.н., профессор *К.Н. Семенов*
к.б.н., доцент *И.Л. Соловцова*
к. ф.-м. н., доцент *А.В. Тишков*
д.б.н., профессор *В.В. Шаройко*

Рецензент:

А.И. Тюкавин – д.м.н., профессор, заведующий кафедрой физиологии и патологии ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет» Минздрава России

Актуальные проблемы биомедицины – 2022: Материалы XXVIII Всероссийской конференции молодых учёных с международным участием, Санкт-Петербург, 24-26 марта 2022 г. / Отв. ред. Т.Д. Власов. – СПб.: РИЦ ПСПбГМУ, 2022. – 446 с. – 1 электрон. опт. диск (CDROM). – Мин. систем. требования: Pentium 100 МГц; 16 Мб RAM; Windows XP; дисковод CD-ROM, Adobe Reader 7.0. – ISBN 978-5-88999-775-7

В сборнике представлены материалы докладов участников конференции молодых ученых из медицинских ВУЗов и научно-исследовательских институтов Санкт-Петербурга и других городов Российской Федерации и СНГ, посвященные изучению патогенеза различных заболеваний.

Редакторы не несут ответственности за точку зрения авторов, оригинальную терминологию и несоответствие цифровых данных в отдельных текстах.

ISBN 978-5-88999-775-7

© Коллектив авторов, 2022
© РИЦ ПСПбГМУ, 2022

Липская И.Л.

ФАКТОРЫ РИСКА САХАРНОГО ДИАБЕТА 2-ГО ТИПА У ЛИЦ С ТИРОИДИТОМ ХАСИМОТО И COVID-19

(Научный руководитель – к.м.н., доц. Строев Ю.И.)

Санкт-Петербургский государственный университет
Санкт-Петербург, Российская Федерация

Введение. В 2020-21 гг. появились сообщения о росте сахарного диабета (СД) после перенесенного COVID-19. Уже создан глобальный регистр (CoviDiab) для сбора данных о таких пациентах. COVID-19, как и любая другая инфекция, может «запустить» СД и обострить другие заболевания, которые ухудшают прогноз COVID-19. Первое место среди сопутствующих СД эндокринопатий занимает

86

• Секция «ПАТОФИЗИОЛОГИЯ»

аутоиммунный тиреоидит (АИТ) Хасимото. АИТ более чем в 50% случаев сопутствует метаболический синдром (МС), формирующий при нем ожирение, инсулинорезистентность, артериальную гипертензию, атеросклероз, подагру и ряд других заболеваний, которые, несомненно, могут быть причиной угрожающих жизни состояний у больных COVID-19.

Цель. Изучить в динамике функциональное состояние щитовидной железы и углеводного обмена у пациентов с АИТ, переносящих коронавирусную инфекцию.

Материал и методы. Проанализирован анамнез 50 пациентов (Ж – 45, М – 5; средний возраст – $45,36 \pm 2,17$ года) с АИТ, перенёвших COVID-19. Изучены анамнез, жалобы, клинико-лабораторные данные: ИМТ Кетле, стигмы МС, антитиреоидный аутоиммунитет (АТ к ТГ, АТ к ТПО), состояние углеводного обмена (уровни глюкозы, инсулина), вычислялся индекс инсулинорезистентности (НОМА-IR-тест; норма – $\leq 2,7$) до и в реабилитационном периоде. Полученные данные обработаны с помощью программы IBM SPSS Statistics.

Результаты. В острой фазе COVID-19 на фоне общей разной степени слабости отмечались: утрата или извращение обоняния (30,23%), снижение аппетита и «синдрома ночной еды» (24%), лихорадка – от малой субфебрильной до фебрильной (24,42%), кашель (12,79%), сильные головные боли (10,47%), ломота и артралгии (3,49%), утрата или извращение вкуса (2,32%), одышка (1,16%), усталость (1,16%), ухудшение памяти (1,16%), ринит (1,16%). По данным КТ признаки пневмонии имели 11,63% пациентов. ИМТ в динамике болезни существенно не изменился: до COVID-19 он составлял $26,57 \pm 1,44$, после – $26,3 \pm 1,39$ ($p > 0,1$). Титр антитиреоидных аутоантител до и после COVID-19 достоверно не различался. Так, уровень АТ к ТГ до COVID-19 составил $6 \pm 5,1$ МЕ/л, в периоде реабилитации – $5,3 \pm 3,06$ МЕ/л ($p > 0,1$), уровень АТ к ТПО соответственно – $8,9 \pm 7,1$ МЕ/л и $6,4 \pm 4,57$ ($p > 0,1$). Уровень глюкозы в крови до COVID-19 равнялся в среднем $5,72 \pm 0,22$ мм/л, после болезни он имели незначительную тенденцию к росту и составил $5,96 \pm 0,26$ мм/л ($p > 0,05$). Уровень инсулина до COVID-19 составил $16,97 \pm 4,71$ мкЕд/мл, после – $12,08 \pm 3,08$ мкЕд/мл ($p > 0,05$), то есть имел небольшую тенденцию к снижению, реципрокную по отношению к показателям глюкозы. Более значимо, хотя статистически и недостоверно менялись показатели COVID-19. Так, до COVID-19 индекс НОМА-IR составил $4,32 \pm 1,25$, в периоде реабилитации – $3,06 \pm 0,98$. Любопытно, что в периоде реабилитации у 35% лиц возвратился «синдром ночной еды».

Заключение. Все данные 2020-2021 гг. показывают высокий риск смертности у пациентов с сахарным диабетом и COVID-19 по сравнению с лицами без сахарного диабета. При COVID-19 высокая коморбидность СД 2-го типа и АИТ требует особого внимания к таким пациентам. При АИТ необходим постковидный мониторинг факторов риска СД 2-го типа в целях предотвращения диабетических осложнений.

Медико-социальный
научно-практический журнал

**ЗДОРОВЬЕ – ОСНОВА
ЧЕЛОВЕЧЕСКОГО ПОТЕНЦИАЛА:
ПРОБЛЕМЫ И ПУТИ ИХ РЕШЕНИЯ**

Том 16

№ 2



Посвящен лидерствам России в мире

Журнал

"Здоровье – основа человеческого потенциала:
проблемы и пути их решения"

Журнал основан в 2006 г.

ISSN 2076-4618

Журнал входит в РИНЦ

Главный редактор

Варзин С.А., д-р мед. наук, проф.

Редакционная коллегия

Бубнова Н.А., д-р мед. наук, проф.;

Васильев Ю.С., д-р техн. наук, проф.,

академик РАН.

Воронцов А.В., д-р философ. наук, проф.;

Глазьев С.Ю., д-р экон. наук, проф., академик
РАН (Москва);

Горбанёв С.А., д-р мед. наук, проф.;

Еремин Г.Б., канд. мед. наук, доцент;

Иванова Н.В., д-р мед. наук, проф. (Псков);

Иорданишвили А.К., д-р мед. наук, проф.;

Косачев И.Д., д-р мед. наук, проф.;

Лаптев Г.Ю., д-р биол. наук;

Мазуренко С.О., д-р мед. наук, проф.;

Макаренко С.В., канд. мед. наук, доцент;

Мальцев С.Б., канд. мед. наук, доцент;

Матвеев А.В., канд. техн. наук, доцент;

Матвеев В.В., д-р техн. наук, д-р филос. наук,

канд. экон. наук, проф.;

Мирошников Б.И., д-р мед. наук, проф.;

Мозжухина Н.А., д-р мед. наук, проф.;

Осинов А.И., д-р с.-х. наук, проф.;

Петрова Н.Н., д-р мед. наук, проф.;

Пискун О.Е., канд. пед. наук, доцент;

Пчелин И.Ю., канд. мед. наук, доцент;

Редько А.А., д-р мед. наук, проф.;

Строев Ю.И., канд. мед. наук, проф.;

Сулакшин С.С., д-р физ.-мат. и полит. наук,
проф. (Москва);

Ткачук С.П., канд. экон. наук. (Москва);

Чурилов Л.П., канд. мед. наук, ведущий

научный сотрудник, доцент;

Шницкин А.Н., д-р мед. наук, проф.;

Шумяцкий В.Р., канд. мед. наук, доцент;

Эрман М.В., д-р мед. наук, проф.;

van Zwieten K.J., д-р мед. наук, проф. (Бельгия);

Schmidt K.P., д-р мед. наук, проф. (Бельгия).

УВАЖАЕМЫЕ АВТОРЫ!

Редакция оставляет за собой право на стилистические
правки и сокращение присланных материалов.
Мнение редакции может не совпадать с мнением автора.

Том 16, № 2, 2021

Тираж 500 экз.

Подписано в печать 25.12.2021 г.

Формат 70x100/16.

Печать цифровая.

Усл. печ. л. 130,3. Уч.-изд. л. 121,8.

Заказ № 534.

Адрес редакции:

195271, г Санкт-Петербург,

проспект Кондратьевский, дом 72,

литера А, офис 619. каб.702.

E-mail: human-potential@mail.ru

© Санкт-Петербургский

государственный университет, 2021

© Санкт-Петербургский

политехнический университет Петра

Великого, 2021

© Санкт-Петербургский медико-

социальный институт, 2021

© Варзин С.А., Дюдорова Т.И.,

логотип, 2012

© Варзин С.А., Дюдорова Т.И.,

логотип 2, 2017

К ПАТОГЕНЕЗУ БУЛИМИИ ПРИ АУТОИММУННОМ ТИРОИДИТЕ

Аннотация. Обследовано 217 лиц (женщин – 161, мужчин – 56), страдающих верифицированным аутоиммунным тиреоидитом (АИТ) Хасимото с исходом в гипотироз. Вычислялся индекс массы тела (ИМТ) Кетле. В плазме крови, взятой натощак, определялись уровни глюкозы и инсулина, на основании которых вычислялся индекс инсулинорезистентности (НОМА-IR-тест). Результаты НОМА-IR-теста сравнивались с полом, возрастом, ИМТ, наличием булимии и синдрома «ночной еды». Обнаружена прямая связь ИМТ и ожирения с НОМА-IR-тестом. Стимулируя физиологическую булимию, переходящую в гиперфагию с прогрессирующими ожирением и инсулинорезистентностью, гиперинсулинемия существенно повышает риск конверсии АИТ Хасимото в метаболический синдром (Библ.18; Рис.1; Табл.4).

Ключевые слова: аутоиммунный тиреоидит (тиреоидит) булимия, гиперинсулинизм, голод, ИМТ, инсулин, индекс инсулинорезистентности, инсулинорезистентность, метаболический синдром, ожирение, сахарный диабет.

Lipskaya I.L., Stroeve Yu.I., Churilov L.P.

THE PATHOGENESIS OF BULIMIA IN AUTOIMMUNE THYROIDITIS

Abstract. 217 persons (women — 161, men — 56) suffering from verified Hashimoto's autoimmune thyroiditis (AIT) with an outcome of hypothyroidism were examined. Quetelet's body mass index (BMI) was calculated. In the fasting blood plasma, glucose and insulin levels were determined, on the basis of which the insulin resistance index

(НОМА-IR test) was calculated. The results of the HOMA-IR test were compared with sex, age, BMI, the presence of bulimia and the syndrome of "night eating". A direct correlation of BMI and obesity with the HOMA-IR test was found. Stimulating physiological bulimia, which turns into hyperphagia with progressive obesity and insulin resistance, hyperinsulinemia significantly increases the risk of conversion of AIT Hashimoto's into metabolic syndrome (Bibliography 17 references; 1 Figure; 4 Tables).

Keywords: autoimmune thyroiditis bulimia, hyperinsulinism, hunger, BMI, insulin, insulin resistance index, insulin resistance, metabolic syndrome, obesity, diabetes mellitus.

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ
 КОМИТЕТ ПО ЗДРАВООХРАНЕНИЮ ПРАВИТЕЛЬСТВА САНКТ-ПЕТЕРБУРГА
 СПб ГКУЗ «ЦЕНТР ВОССТАНОВИТЕЛЬНОГО ЛЕЧЕНИЯ
 «ДЕТСКАЯ ПСИХИАТРИЯ» ИМЕНИ С.С. МНУХИНА»
 САНКТ-ПЕТЕРБУРГСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ ПЕДИАТРИЧЕСКИЙ
 МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ

XVIII МНУХИНСКИЕ ЧТЕНИЯ

«Психофармакотерапия в детской психиатрической практике: достижения, перспективы, проблемы»

Научная конференция с международным участием
 ПОСВЯЩАЕТСЯ
 памяти профессора Самуила Семеновича Мнухина

СБОРНИК СТАТЕЙ
 Под общей редакцией Ю.А. Фесенко

Санкт-Петербург
 2021

ББК
 М

XVIII МНУХИНСКИЕ ЧТЕНИЯ. Научная конференция с международным участием «Психофармакотерапия в детской психиатрической практике: достижения, перспективы, проблемы», 26 марта 2021 года. Сборник статей: Под общ. ред. Ю.А. Фесенко. СПб: OffsetPrint, 2021. – с.

Оргкомитет конференции:

Бизина Л.Н., главный врач ЦВЛ «Детская психиатрия» имени С.С. Мнухина, к.м.н.;
 Фесенко Ю.А., главный детский специалист-психиатр КЗ Санкт-Петербурга, зам. гл. врача ЦВЛ «Детская психиатрия» имени С.С. Мнухина, д.м.н., профессор кафедры клинической психологии СПб ГПМУ, заслуженный деятель науки и образования, Академик РАН;

Шигапов Д.Ю., зам. гл. врача ЦВЛ «Детская психиатрия» имени С.С. Мнухина, к.м.н.;
 Краснов Б.Ю., зам. гл. врача ЦВЛ «Детская психиатрия» имени С.С. Мнухина;

Гречаный С.В., д.м.н., профессор, зав. каф. психиатрии и наркологии СПб ГПМУ;

Программный комитет:

Бизина Л.Н., главный врач ЦВЛ «Детская психиатрия» имени С.С. Мнухина, к.м.н.;
 Фесенко Ю.А., главный детский специалист-психиатр КЗ Санкт-Петербурга; зам. гл. врача ЦВЛ «Детская психиатрия» имени С.С. Мнухина; д.м.н., профессор кафедры клинической психологии СПб ГПМУ;

Макаров И.В., д.м.н., профессор, руководитель отделения детской психиатрии НИЦ НП им. В.М. Бехтерева, главный детский психиатр СЗФО Минздрава России, председатель детской секции РОП;

Пашковский В.Э., д.м.н., ведущий сотрудник ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии им. В.М. Бехтерева» Минздрава России; профессор кафедры психиатрии и наркологии Санкт-Петербургского государственного университета;

Краснов Б.Ю., зам. гл. врача по медицинской части ЦВЛ «Детская психиатрия» имени С.С. Мнухина;

Воронков Б.В., к.м.н., консультант ЦВЛ «Детская психиатрия» имени С.С. Мнухина.

При поддержке Российского общества психиатров

Сборник содержит статьи и тезисы научной конференции с международным участием, посвященной памяти профессора С.С. Мнухина.

Издание будет интересно врачам-психиатрам, психотерапевтам, неврологам и всем тем, кто в своей деятельности использует психофармакотерапию у детей, руководствуясь «Законом о психиатрической помощи и гарантиях прав граждан при ее оказании». В сборнике представлены работы исследователей и практиков, использующих психотропные лекарственные препараты в комплексном лечении детей с психическими и нервными расстройствами, из различных регионов Российской Федерации, а также из других стран, что подчеркивает актуальность психофармакотерапии в современной детской психоневрологии и психиатрии.

ISBN

*Строев Ю.И. *, Липская И.Л. *,
Гончарова Е.С. **, Крук Л.П. ***, Чурилов Л.П. **

Патофизиология булимии или, когда пищевой центр страдает бессонницей

*Санкт-Петербургский государственный университет, Санкт-Петербург
**Санкт-Петербургская городская поликлиника № 98 ГБУЗ Санкт-Петербург
***ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России, Москва

Ощущение потребности в еде – чувство голода – относится к основным биологическим мотивациям, обеспечивающим сохранение дальнейшего существования жизни как отдельного организма, так и вида в целом. По сути, это – вегетативное ощущение, формируемое при участии гипоталамуса и всей лимбической системы и отрицательно эмоционально окрашенное. К чувствам мощнее голода по силе и непреодолимости можно отнести, по-видимому, только жажду, удушье и боль. Голод в здоровом организме возникает при длительном отсутствии пищи в результате возбуждения пищевого центра – латеральных ядер гипоталамуса, что связано с поступления нервных импульсов с от различных периферических рецепторов, в частности, от рецепторов пищеварительного тракта, а также с действием гуморальных стимулов, определяемых составом крови, но в особенности зависящих от уровня глюкозы и инсулина [27].

В 1935 г. И. П. Чукичев разработал теорию «голодной крови», суть которой подтверждалась тем, что при переливании крови голодного животного сытому даже у сытого возникает пищедобывающее поведение (и наоборот – оно подавляется у голодного сытой кровью). Очевидно, «голодная кровь» способна активировать нейроны гипоталамуса за счет низких уровней глюкозы, ряда аминокислот, жирных кислот, гормонов и т. д. [18].

Пищевой рефлекс, как и оборонительный, половой, как рефлекс, связанные с одышкой, – относится к безусловным, элементам постоянной и врожденной естественной реакции организма на определенные воздействия внешнего мира [1].

Булимия (bulimia, греч. bu[s] бык + limos голод) – патологически повышенное чувство голода со слабостью и нередко с болевыми ощущениями в подложечной области. Она, может сочетаться со снижением чувства насыщения (акорией), что приводит к потреблению чрезмерных количеств пищи (полифагия). Резко выраженная постоянная булимия является наряду с полифагией проявлением, главным образом, органических поражений ЦНС [1]. В основе же непостоянной булимии чаще лежат дисрегуляторные расстройства: гиперинсулинизм и гипогликемия различного происхождения. Булимия в таких случаях – закономерный ответ на гипогликемию, объяснимый с точки зрения патофизиологии



Санкт-Петербургский
государственный
университет
www.spbu.ru

ДИПЛОМ

II СТЕПЕНИ

Награждается

**ЛИПСКАЯ
ИРИНА ЛЕОНИДОВНА**

за устный доклад в секции

"ПАТОФИЗИОЛОГИЯ И ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ БИОЛОГИЯ"

**"МЕЖДУНАРОДНАЯ МЕДИКО-БИОЛОГИЧЕСКАЯ
КОНФЕРЕНЦИЯ. ФУНДАМЕНТАЛЬНАЯ НАУКА И
КЛИНИЧЕСКАЯ МЕДИЦИНА –
ЧЕЛОВЕК И ЕГО ЗДОРОВЬЕ"**

Н.П. ВЕСЕЛКИН

академик РАН, д.м.н.,
профессор,
заведующий кафедрой
физиологии
медицинского
факультета СПбГУ

П.К. ЯБЛОНСКИЙ

д.м.н., профессор,
первый проректор по
медицине,
заведующий кафедрой
госпитальной хирургии
медицинского
факультета СПбГУ

Ю.В. НАТОЧИН

академик РАН, д.б.н.,
профессор кафедры
физиологии
медицинского
факультета СПбГУ

16 апреля 2022



Первый Санкт-Петербургский
государственный медицинский университет
имени академика И.П.Павлова

ДИПЛОМ

III степени

награждается автор:

Липская И.Л.

за доклад

**«ФАКТОРЫ РИСКА САХАРНОГО ДИАБЕТА 2-ГО ТИПА У ЛИЦ С
ТИРОИДИТОМ ХАСИМОТО И COVID-19»**

на студенческой секции:

«Студенческая секция: актуальные вопросы клинической
патофизиологии, №1»


**XXVIII ВСЕРОССИЙСКОЙ КОНФЕРЕНЦИИ МОЛОДЫХ УЧЁНЫХ
С МЕЖДУНАРОДНЫМ УЧАСТИЕМ**

«АКТУАЛЬНЫЕ ПРОБЛЕМЫ БИОМЕДИЦИНЫ – 2022»

24–26 МАРТА 2022 ГОДА,
г. САНКТ-ПЕТЕРБУРГ

Директор Научно-образовательного института биомедицины
ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова,
профессор



 Т.Д. Власов

Заведующий кафедрой патологической физиологии и
СЗГМУ им. И.И. Мечникова,
профессор

 В.И. Николаев