

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение  
«Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии»  
Министерства здравоохранения Российской Федерации

*На правах рукописи*

**Старостина Евгения Александровна**

**ФУНКЦИОНАЛЬНОЕ СОСТОЯНИЕ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ  
У ПАЦИЕНТОВ С COVID-19, ПОЛУЧАВШИХ  
ГЕННО-ИНЖЕНЕРНУЮ ТЕРАПИЮ**

3.1.19. Эндокринология

Диссертация  
на соискание ученой степени  
кандидата медицинских наук

Научный руководитель:  
**Трошина Екатерина Анатольевна,**  
доктор медицинских наук, профессор.  
член-корреспондент РАН

Москва – 2023

## ОГЛАВЛЕНИЕ

<b>ВВЕДЕНИЕ.....</b>	<b>4</b>
<b>Глава 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ.....</b>	<b>8</b>
1.1. Генетическая вариабельность и патогенез действия коронавирусов .....	8
1.2. Цитокиновый шторм при COVID-19 и возможное влияние на щитовидную железу (ЩЖ).....	15
1.3. Возможные нарушения функции ЩЖ при COVID-19.....	23
1.3.1. Заболевания ЩЖ, остро возникающие на фоне COVID-19.....	25
1.3.2. Заболевания ЩЖ, дебютировавшие в отсроченном периоде COVID-19 .....	33
1.3.3. Синдром эутиреоидной патологии.....	42
<b>Глава 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ .....</b>	<b>44</b>
2.1. Дизайн исследования .....	44
2.2. Условия проведения.....	45
2.3. Критерии соответствия.....	47
2.3.1. Изучение базы данных пациентов с COVID-19 среднетяжёлого и тяжёлого течения.....	47
2.3.2. Определение влияния проводимой терапии COVID-19 на развитие тиреопатий, а также оценка динамических изменений иммунологических маркеров .....	49
2.3. Методы исследования.....	50
2.3.1. Лабораторные методы.....	51
2.3.2. Инструментальные методы.....	53
2.4. Этическая экспертиза.....	53
2.5. Статистическая обработка данных.....	54
<b>Глава 3. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ.....</b>	<b>55</b>
3.1. Острый период COVID-19.....	55
3.1.1. Клиническая характеристика группы пациентов в остром периоде COVID-19.....	55
3.1.2. Уникальные нарушения функции ЩЖ в остром периоде COVID-19 .....	56
3.1.3. Гендерные различия пациентов с COVID-19 .....	59
3.1.4. Синдром эутиреоидной патологии у пациентов с COVID-19.....	60
3.1.5. Ассоциации изменений тиреоидного профиля и исходов COVID-19 .....	61
3.1.6. Анализ ассоциаций показателей функции ЩЖ и маркеров воспаления.....	62
3.1.7. Биологическая терапия COVID-19 и дисфункция ЩЖ .....	66
3.2. Изучение отсроченных последствий перенесенной COVID-19 .....	66
3.2.1. Характеристика группы пациентов.....	66

3.2.2. <i>Нарушение функции ЩЖ через 6 месяцев после дебюта COVID-19</i> .....	67
3.2.2. <i>Изучение особенностей иммунного ответа у пациентов, перенесших COVID-19</i> .....	73
3.2.4. <i>Влияние биологической терапии в остром периоде COVID-19 на иммунный ответ и особенности тиреоидного профиля</i> .....	79
<b>Глава 4. ОБСУЖДЕНИЕ</b> .....	<b>81</b>
4.1. SARS-CoV-атипичный тиреоидит .....	81
4.2. Гендерные различия пациентов с COVID-19 .....	82
4.3. Связь изменений тиреоидного профиля и исходов COVID-19 .....	83
4.4. Анализ ассоциаций нарушений функции ЩЖ в остром периоде COVID-19 и маркеров воспаления .....	84
4.5. Дебют аутоиммунного заболевания ЩЖ в отсроченном периоде COVID-19 .....	84
4.6. Особенности иммунного ответа у пациентов, перенесших COVID-19...	85
4.7. Биологическая терапия COVID-19 и дисфункция ЩЖ .....	88
4.8. Синдром эутиреоидной патологии у пациентов с COVID-19 .....	90
<b>ЗАКЛЮЧЕНИЕ</b> .....	<b>92</b>
ОГРАНИЧЕНИЯ ИССЛЕДОВАНИЯ .....	94
ВЫВОДЫ .....	95
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	96
<b>СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ</b> .....	<b>97</b>
<b>СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ</b> .....	<b>100</b>

## **ВВЕДЕНИЕ**

### **Актуальность темы исследования**

Изучение нарушений функции щитовидной железы (ЩЖ), ассоциированных с новой коронавирусной инфекцией SARS-CoV-2 (COVID-19), в условиях пандемии коронавирусной инфекции является актуальной проблемой. С одной стороны, COVID-19 нередко сопровождается массивной гиперпродукцией цитокинов, вследствие чего можно ожидать их воздействия на ЩЖ, а с другой стороны, не исключено, что терапия тоцилизумабом, имеющим мощный иммуносупрессивный эффект, играет протекторную роль в отношении развития тиреопатий вследствие COVID-19.

До сих пор не изучены особенности иммунного ответа при среднетяжелом и тяжелом течениях COVID-19, а также особенности адаптации самой ЩЖ к новой инфекции.

Результаты исследования могут стать начальным этапом для понимания механизмов вероятной компрометации тиреоидной функции у лиц с COVID-19, а также для оценки непосредственных и отдаленных влияний проводимой терапии на ЩЖ.

### **Цель исследования**

Исследование направлено на изучение патогенетических ассоциаций между нарушением функции ЩЖ и новой коронавирусной инфекцией, а также на оценку частоты развития и характеристик, ассоциированных с COVID-19 тиреопатий.

### **Задачи исследования**

1. Оценить функцию ЩЖ у пациентов с COVID-19 в остром периоде инфекционного заболевания и выявить потенциальные связи изменений показателей функции ЩЖ с исходами COVID-19.
2. Изучить связь маркеров тяжести COVID-19 с показателями функции ЩЖ в острой фазе заболевания и в динамике.
3. Провести оценку динамических изменений иммунологических маркеров основных сигнальных молекул цитокинов и функционального состояния ЩЖ.

4. Проанализировать взаимосвязь получаемой терапии COVID-19 в остром периоде болезни (симптоматическую или генно-инженерную биологическую терапию тоцилизумабом) с изменениями показателей функции ЩЖ через полгода после дебюта инфекционного заболевания.

5. Проанализировать риски появления/роста антитиреоидных антител и выявить возможные ассоциации данных изменений с титром провоспалительных цитокинов через полгода после дебюта COVID-19.

### **Научная новизна исследования**

Впервые на основании комплексного обследования пациентов, перенесших COVID-19, получена информация о частоте и характере развития патологии ЩЖ или транзиторных нарушениях ее функции.

Впервые в мире получены новые данные о влиянии биологической терапии на функцию ЩЖ, также выявлены особенности иммунного ответа при COVID-19 на основании оценки динамических изменений иммунологических маркеров – полного спектра цитокинов и хемокинов в остром периоде болезни и в динамике через полгода.

Впервые в мире определен потенциальный предиктор отсутствия появления антитиреоидных антител после COVID-19.

### **Теоретическая и практическая значимость**

1. Результаты исследования могут стать начальным этапом для понимания механизмов вероятной компрометации тиреоидной функции у лиц с COVID-19, а также для оценки непосредственных и отдаленных влияний биологической терапии на ЩЖ.

2. Результаты работы могут послужить основой для разработки и (или) дополнения алгоритма динамического наблюдения за пациентами после выздоровления от COVID-19.

### **Личный вклад автора в проведенное исследование**

Автор, Старостина Е. А., в период с 5 мая по 5 июня 2020 года работала врачом в инфекционном отделении для пациентов со среднетяжелым течением коронавирусной инфекции ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России –

COVID-5 (заведующая отделением – член-корр. РАН Трошина Е. А.), лично вела пациентов с коронавирусной инфекцией, организовывала и проводила сбор биологического материала для будущих исследований, а также консультировала пациентов с проведением соответствующего обследования через полгода после их выздоровления от COVID-19.

Автор лично провела анализ состояния научной проблемы в мире на основании литературных данных, сформулировала цель, задачи и дизайн диссертационной работы. Основной объем работы по сбору клинико-анамнестических данных, подготовке базы пациентов, статистической обработке данных и интерпретации полученных результатов, подготовке публикаций и докладов по теме работы выполнены лично автором.

### **Основные положения, выносимые на защиту**

1. Функциональные нарушения ЩЖ имеют ассоциацию с COVID-19 как в остром, так и в отсроченном периодах заболевания. В остром периоде заболевания развивается атипичный тиреоидит.

2. После перенесенной COVID-19 развивается стойкое снижение функции ЩЖ, а также наблюдается сдвиг в концентрации провоспалительных цитокинов, что в комбинации с ростом антитиреоидных антител свидетельствует о потенциальном развитии аутоиммунного тиреоидита (АИТ).

3. У пациентов с тяжелым течением и развитием цитокинового шторма (ЦШ) биологическая терапия тоцилизумабом предотвращает рост антитиреоидных антител в отсроченном периоде COVID-19.

### **Степень достоверности и апробация полученных результатов**

Официальная апробация диссертационной работы состоялась 28.03.2023 на расширенном заседании межотделенческой научной конференции ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России.

Результаты работы представлены на IV (XXVII) Национальном конгрессе эндокринологов с международным участием «Инновационные технологии в эндокринологии (Москва, Россия, 2021 г.), на ежегодном конгрессе ENDO 2022 Американской эндокринологической ассоциации (Атланта, США, 2022 г.), на ежегодном

конгрессе ESE 2023 Европейского общества эндокринологов (Стамбул, Турция, 2023 г.), на ежегодном конгрессе X (XXIX) Национальном конгрессе эндокринологов с международным участием «Персонализированная медицина и практическое здравоохранение» (НКЭ 2023) (Москва, Россия, 2023 г.).

### **Публикации**

По теме диссертации опубликовано 7 печатных работ, в том числе: 3 полнотекстовые рукописи в рецензируемых научных изданиях, включенных в перечень изданий ВАК, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук, тезисы в сборниках российских конференций, зарубежные тезисы.

### **Объем и структура диссертации**

Диссертация изложена на 124 страницах, состоит из введения, 4 глав, выводов, практических рекомендаций, списка сокращений и условных обозначений и списка литературы. Библиография включает 223 источника зарубежной литературы. Диссертация иллюстрирована 21 таблицей и 14 рисунками.

## Глава 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

### 1.1. Генетическая вариабельность и патогенез действия коронавирусов

За последние 20 лет человечество стало свидетелем растущего числа пандемий, которые привели к гибели сотен тысяч людей и беспрецедентным глобальным социально-экономическим кризисам [1]. Пандемия тяжелого острого респираторного синдрома, вызванная SARS-CoV (от англ. Severe acute respiratory syndrome) в 2002 году, эпидемия ближневосточного респираторного синдрома в 2012 году, этиологической причиной которой стал MERS-CoV (от англ. Middle East respiratory syndrome), а совсем недавно одна из самых смертоносных пандемий в истории человечества – коронавирусная инфекция 2019 года – COVID-19 (от англ. Coronavirus Disease 2019) вызваны близкородственными коронавирусами (CoV) [1]; [2]. Эпизодическое появление CoV сделало данное семейство вирусов угрозой для общества и экономики.

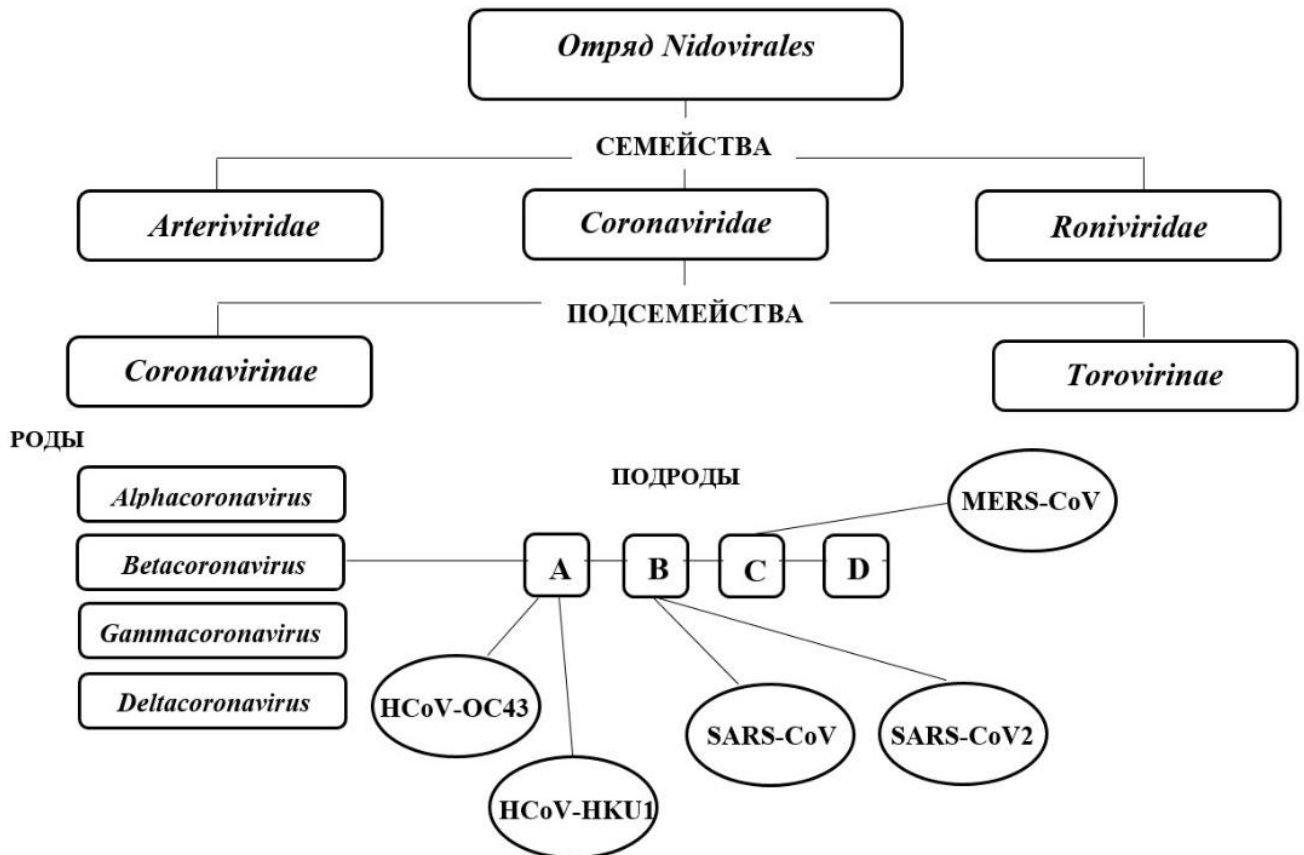
Первые представители семейства *Coronaviridae* из отряда *Nidovirales*, а именно подсемейства *Orthocoronavirinae*, были открыты приблизительно 60 лет назад. Название этого семейства происходит от латинского слова «corona», которое переводится как «веночек». Такое название объясняется особым внешним видом вирусной оболочки с шипами гликопротеина, напоминающими корону при микроскопическом изучении. Важно отметить, что описание человеческих коронавирусов, включая предложение названия, является значимым вкладом микробиологов и вирусологов Джуны Алмейды и Дэвида Тиррелла [3]; [4].

В связи с увеличивающимся интересом к CoV было обнаружено значительное количество новых видов в семействе *Coronaviridae*, что требовало пересмотра таксономической структуры данного семейства [5] (Рисунок 1).

Подсемейство CoV – *Coronavirinae* – включает четыре рода: *Alpha-*, *Beta-*, *Gamma-*, *Delta-coronavirus*. Роды *Delta-* и *Gamma-coronavirus* вызывают инфекции только у птиц [2]. CoV, патогенные для людей, принадлежат к родам *Alpha-* и *Beta-coronavirus*. К *Alphacoronavirus*, поражающим человека, относят HCoV-229E и



HCoV NL63, а к *Betacoronavirus* – HCoV-HKU1, HCoV-OC43, MERS-CoV, SARS-CoV и SARS-CoV-2 (Рисунок 1) [6]; [12]; [13].



**Рисунок 1** – Таксономия коронавирусов [6]; [7]; [8]; [9]; [10]; [11]; [12].

HCoV-NL63, HCoV-229E, HCoV-OC43 и HKU1 вызывают легкие инфекции дыхательных путей [14]. HCoV-229E опасен только для индивидуумов с ослабленным иммунитетом [15]. SARS-CoV, MERS-CoV, SARS-CoV-2 являются высокопатогенными CoV человека и этиологическими причинами нескольких пандемий [16].

Было установлено, что *Betacoronavirus*, прежде чем стать патогенным для людей, прошел через несколько этапов рекомбинации, подтвержденных рядом исследований [17]; [18]; [19]; [20].

Во время первой пандемии коронавируса, SARS-CoV, были обнаружены антитела к вирусу у пальмовых цветков (*Paguma larvata*), а также у первых инфицированных, занимавшихся разведением этих животных [21]; [22]. Однако дальнейшие обширные научные исследования подтвердили, что основным резервуаром SARS-CoV являются летучие мыши подсемейства *Rhinolophus*, в то время как пальмовые цветки выступают промежуточными хозяевами [23]. В рамках пятилетнего

исследования было выявлено многообразие штаммов SARS-CoV в популяциях летучих мышей, обитающих в провинциях Китая [24].

Во время эпидемии SARS-CoV было зарегистрировано, что средняя смертность составляла 9%, а среди пожилого населения старше 60 лет этот показатель превышал 50%. Вследствие первой пандемии коронавирусной инфекции наблюдались не только высокие показатели смертности, но и значительное экономическое падение с общими потерями в размере около 40 миллиардов долларов по всему миру. Особенно ощутимые потери отмечались в Канаде и странах Юго-Восточной Азии [25].

В 2012 году в Саудовской Аравии возникла эпидемия MERS-CoV, представляющая следующую эпидемическую вспышку инфекции, вызванной CoV [26]. В начале эпидемии MERS-CoV летальность составляла около 50%, но в 2013 году отмечалось уменьшение распространения вируса, и в течение этого периода было зафиксировано лишь несколько спорадических случаев заражения [26]. В соответствии с актуальными данными, представленными Всемирной организацией здравоохранения (ВОЗ), общее число зарегистрированных случаев MERS-CoV составило 2519, из которых 866 закончились летальным исходом, что приводит к коэффициенту смертности в размере 34,4%. Существует предположение о том, что летучие мыши также являются естественным резервуаром MERS-CoV, аналогично SARS-CoV. Результаты некоторых исследований свидетельствуют о наличии серологических доказательств наличия антител к MERS-CoV у одnogорбых верблюдов в странах Ближнего Востока, что позволяет предположить, что эти животные могут выступать в качестве промежуточных хозяев данного вируса [27].

Последняя эпидемия CoV связана с возникновением SARS-CoV-2. В декабре 2019 года из провинции Ухань (Китай) поступили сообщения о случаях атипичной пневмонии [28]. До сих пор остается неясным, осуществляется ли передача SARS-CoV-2 напрямую от летучих мышей или существуют промежуточные хозяева вируса. Некоторые исследования предполагают, что в качестве промежуточных хозяев SARS-CoV-2 могут выступать змеи или норки [29]; [30]. С момента регистра-

ции первых случаев заражения SARS-CoV-2 было замечено резкое распространение вируса за пределы Китая, что привело к тому, что 30 января 2020 года ВОЗ присвоила данной вспышке статус пандемии [31]; [32].

CoV имеют самые большие РНК-геномы среди РНК-содержащих вирусов (от 27 до 32 тысяч пар нуклеотидов). Геном CoV кодирует вирусные белки, участвующие в репликации вирусной РНК: S (от англ. spike), E (от англ. envelope), M (от англ. membrane), N (от англ. nucleocapsid) и белки гемагглютинин-эстеразы (HE, от англ. hemagglutinin esterase proteins) [6].

Геном SARS-CoV-2, SARS-CoV, HCoV-229E и HCoV-NL63 содержит четыре гена, экспрессирующих структурные белки S, M, N и E. HCoV-OC43 и HCoV-NKU1 имеют дополнительный ген, который экспрессирует белок HE [6]. Белок S представляет собой N-гликозилированный белок массой 150 килодальтон (кДа), тримеры которого образуют на поверхности вируса своеобразную шиповидную структуру [33]; [34]. Тримерный S-белок является гибридным белком класса I и отвечает за присоединение к рецептору клетки-хозяина [35]; [36]; [37]. Белок M, массой 25–30 кДа, имеющий N-концевой экто- и C-концевой эндо- домены, ответственен за поддержание кривизны мембраны и связывание с нуклеокапсидом [38]; [39]. Белок E представляет собой трансмембранный белок с N-концевым экто- и C-концевым эндодоменами с молекулярной массой 8–12 кДа и играет важную роль в сборке и высвобождении вируса [40]; [41]; [42]; [43]; [44]. Белок HE обнаружен только у некоторых Beta-CoV и облегчает проникновение вируса в клетку-хозяина, опосредованное S-белком [44]. Белки HE также способствуют распространению вируса через слизистые оболочки хозяина [45].

SARS-CoV-2 является CoV с наибольшим геномом РНК. Общее число кодируемых белков в геноме SARS-CoV-2 составляет 29 [46]. Нуклеотидный состав SARS-CoV-2 на 79% совпадает с последовательностью SARS-CoV. Аналогично SARS-CoV, SARS-CoV-2 использует ангиотензинпревращающий фермент 2-го типа (АПФ2) в качестве рецептора для проникновения в клетки хозяина [5]; [47];

[48]; [49]. MERS-CoV, принадлежащий тому же роду, что и SARS-CoV-2, использует фермент дипептидилпептидазу-4 (ДПП-4) для связывания, который играет важную роль в метаболизме глюкозы [50].

Рецепторы вирусов – ключевые факторы, определяющие характер течения болезни. Геномная изменчивость специфических белков, таких как АПФ2, может влиять на взаимодействие рецептора с S-белком SARS-CoV-2, что объясняет разнообразие клинических проявлений COVID-19 [51]; [52]; [53]; [54].

Анализ экспрессии АПФ2 на экспериментальных моделях и в транскриптоме человека выявил высокие уровни экспрессии АПФ2 в кишечнике, яичках, почках, сердце, ЩЖ и в альвеолярных эпителиальных клетках II типа [55]; [56]; [57]; [58]. Данные находки объясняют разнообразные экстралегочные проявления COVID-19 [59]; [60]; [61]; [62]; [63].

В начале пандемии COVID-19 возникала гипотеза о возможном влиянии ингибиторов АПФ2 и блокаторов рецепторов ангиотензина (БРА), которые широко используются в терапии гипертонической болезни и сахарного диабета, на экспрессию АПФ2. Считалось, что повышенная экспрессия АПФ2 может увеличить риск развития тяжелого течения COVID-19 [64]. Однако данное утверждение было быстро опровергнуто в результате проведения нескольких когортных исследований [65]; [66]. Интересно отметить, что никогда не сообщалось о связи между бронхиальной астмой и риском развития тяжелого течения COVID-19. Исследования показали, что интерлейкин (IL) 13, активность которого повышается при астме, фактически снижает уровни экспрессии АПФ2 [67].

Для проникновения SARS-CoV-2 требуется праймирование S-белка клеточными протеазами, что влечет за собой расщепление S-белка и делает возможным слияние вирусной и клеточной мембран. SARS-S в качестве входного рецептора использует АПФ2, а для праймирования S-белка – клеточную сериновую протеазу – TMPRSS2 [68]. Результаты исследований свидетельствуют о решающей роли TMPRSS2, фактора клетки-хозяина, в распространении различных вирусов, включая вирусы гриппа и CoV, и поэтому TMPRSS2 рассматривается как потенциальная мишень для терапевтического вмешательства [68].

Существующие представления о первом этапе проникновения SARS-CoV-2 в клетки позволяют идентифицировать потенциальные мишени для противовирусного лечения и служат отправной точкой для исследования эффектов ингибиторов сериновой протеазы. Например, камостат мезилат, ингибитор сериновой протеазы с 15-летним клиническим опытом применения в Японии, недавно был включен в двойное слепое рандомизированное контролируемое клиническое исследование с целью проверки гипотезы о том, что данный препарат, подавляя репликацию SARS-CoV-2 на ранних стадиях заболевания, может предотвратить развитие осложнений, вызванных SARS-CoV-2 [68].

Одними из первых лекарственных препаратов (ЛП), применяемых для лечения COVID-19, были хлорохин и его производное – гидроксихлорохин, противовирусные средства широкого спектра действия [69]; [70].

Механизм действия данных препаратов основывается на повышении рН эндосом, ингибировании гликозилирования АПФ2 и иммуносупрессии в умеренной степени [70]; [71]. Однако со временем, по мере распространения SARS-CoV-2, научное сообщество опровергло клиническую эффективность этих широко рекламируемых ЛП, и они были исключены из большинства клинических рекомендаций по лечению COVID-19 [72]; [73]; [74]; [75].

Присоединение S-белка SARS-CoV-2 к АПФ2 инициирует сложные молекулярные нарушения в системах ренин-ангиотензин-альдостерон (РААС) и калликреин-кинин (ККС). АПФ2 играет важную роль в уравнивании РААС, центрального регулятора объема циркулирующей крови, системного сосудистого сопротивления, электролитного и кислотно-основного равновесия, а также реабсорбции натрия [76]; [77]. Биологическая функция АПФ2 заключается в преобразовании ангиотензина II в ангиотензин 1-7 (см. Рисунок 2). Подавление активности АПФ2 во время COVID-19 приводит к снижению способности АПФ2 гидролизовать ангиотензин II, что ведет к увеличению концентрации ангиотензина II и его взаимодействию с рецептором ангиотензина типа 1 (AT1R, от англ. angiotensin II receptor type 1). Это приводит к вазоконстрикции и активации окислительного стресса (см. Рисунок 2) [76]; [77]. Накопление ангиотензина II ведет к дисфункции

эндотелия путем активации циклооксигеназы-2 (ЦОГ-2), которая участвует в образовании вазоактивных простагландинов и активных форм кислорода (АФК) [78]. Экссессивное образование данных молекул может привести к апоптозу путем высвобождения цитохрома С из поврежденных митохондрий [78]. Кроме того, накопление ангиотензина II активирует другие воспалительные механизмы, такие как транскрипция провоспалительных цитокинов, включая интерлейкин-6 (IL-6), интерлейкин-1 $\beta$  (IL-1 $\beta$ ) и фактор некроза опухоли- $\alpha$  (TNF $\alpha$ ) (см. Рисунок 2) [79]. Следовательно, избыточная активация иммунного ответа в сочетании с накоплением ангиотензина II приводит к развитию системного гипервоспаления в случае COVID-19 (см. Рисунок 2).



**Рисунок 2** – Опосредованные SARS-CoV-2 нарушения в РААС

ККС тесно связана с РААС и играет важную роль в регуляции свертывания крови, фибринолиза и развитии воспалительных процессов. ККС включает в себя фермент калликреин, который превращает кининоген в биологически активные кинины, такие как брадикинин. Кинины являются мощными медиаторами воспаления, влияют на проницаемость сосудистой стенки, свертываемость крови и множество других биологических процессов. В контексте COVID-19, нарушение ККС может привести к дисбалансу между противовоспалительными и противосвертывающими механизмами, что может способствовать развитию тромбоза, гиперкоагуля-

ции и другим осложнениям [80]; [81]. Чрезмерная активация рецептора брадикинина 1 типа (B1R) при связывании с АПФ2 может потенцировать развитие гиперкоагуляции. Брадикинин, биологически активный продукт ККС, выполняет разнообразные функции в организме, включая регуляцию проницаемости сосудистой стенки и участие в иммунном ответе. При чрезмерной активации B1R в результате дисбаланса между брадикинином и его метаболитами возникает неправильная регуляция гемостаза и повышенная активация свертывающей системы крови. Это может способствовать тромбообразованию, что является одним из факторов риска развития осложнений при COVID-19 [82]; [83]; [84]; [85].

Гиперактивация B1R может вызывать дальнейшее высвобождение провоспалительных цитокинов и способствовать инфильтрации нейтрофилов. При чрезмерной активации B1R возникает усиленный сигнальный каскад, в результате чего стимулируется высвобождение цитокинов, таких как IL-6 и TNF- $\alpha$ . Инфильтрация нейтрофилов может усилить воспаление и привести к повреждению тканей. Таким образом, гиперактивация B1R может способствовать развитию воспалительных процессов и нейтрофильной инфильтрации, что играет роль в патогенезе различных заболеваний, включая COVID-19 [82]. Неконтролируемые и чрезмерные иммунные реакции организма часто становятся фатальными для пациентов с COVID-19 [86]. Поэтому контроль и управление иммунной реакцией становятся важной стратегией в лечении тяжелых случаев COVID-19, и исследования направлены на разработку методов сдерживания гиперинфламации и предотвращения серьезных осложнений.

## **1.2. Цитокиновый шторм при COVID-19 и возможное влияние на щитовидную железу (ЩЖ)**

Пандемия SARS-CoV-2 подчеркнула решающую роль иммунного ответа и разрушительные последствия иммунной дисрегуляции при тяжелых соматических заболеваниях. Недавно исполнилось десять лет с момента первого описания цитокинового шторма (ЦШ), который развился после Т-клеточной терапии с использованием химерного антигенного рецептора (CAR) (CAR, от англ. Chimeric antigen

receptor) [87]; [88]. Термин «синдром высвобождения цитокинов» был введен незадолго до этого для описания патологии, возникшей после инфузии мышинных моноклональных антител к CD3 (CD3 – субпопуляционный состав Т-лимфоцитов), известного как муромонаб-CD3.

Оба этих события привлекли внимание к роли иммунной активации и связанных с ней цитокиновых откликов в возникновении тяжелых осложнений и органов у человека. Они также подчеркнули важность понимания и контроля иммунного статуса пациентов при проведении иммунотерапии и лечении тяжелых инфекций [89].

Введение рекомбинантных цитокинов в экспериментальных моделях на животных и их использование в лечении онкологических заболеваний у людей может вызывать серьезные токсические эффекты [87]; [88]; [89]. Это соответствует центральной роли цитокинов в качестве медиаторов гипервоспаления. Цитокины играют важную роль в активации и координации иммунного ответа и репарации тканей. Однако избыточная или неконтролируемая продукция цитокинов может привести к гипервоспалению, что может негативно сказаться на органах и тканях.

Несколько десятилетий назад была введена новая классификационная единица – **цитокин-индуцированные тиреопатии (ЦИТ)**. Это группа заболеваний ЩЖ, которые развиваются при приеме цитокинов, в частности интерферона- $\alpha$  (IFN- $\alpha$ ), в процессе лечения вирусных, онкологических и ревматологических заболеваний [90]. В большинстве случаев клиническая картина ЦИТ характеризуется развитием деструктивного тиреоидита, который возникает в результате приема IFN- $\alpha$ . Таким образом, известные научному сообществу связи между нарушениями функции ЩЖ и гиперцитокинемией стимулируют исследователей изучать изменения функции этого органа при COVID-19 [90]. Пандемия COVID-19 подчеркнула важность понимания механизмов иммунного ответа и его связи с различными патологическими процессами. Исследования, направленные на выявление взаимосвязей между гиперактивацией иммунной системы, цитокиновыми сигнальными путями и дисфункцией органов, в том числе ЩЖ, могут способствовать разработке новых стратегий диагностики и лечения COVID-19, а также других заболеваний, связанных с иммунной дисрегуляцией.



ЦШ является общим термином, объединяющим несколько форм иммунной дисрегуляции, характеризующихся системным гипервоспалением и многоорганной дисфункцией. Время начала и продолжительность развития ЦШ могут различаться в зависимости от причин, лежащих в основе этого состояния, а также от проводимого лечения [91]. Несмотря на различные факторы, приводящие к развитию ЦШ, клиническая картина на поздних стадиях обычно одинакова: у большинства пациентов с ЦШ наблюдаются стойкая гипертермия, артралгии, миалгии и психоневрологические нарушения. Эти симптомы являются характерными проявлениями ЦШ независимо от его этиологии. [92]; [93]. Начальные проявления ЦШ могут быстро прогрессировать, приводя к развитию синдрома диссеминированного внутрисосудистого свертывания (ДВС-синдром). В этом случае возникают острые сердечно-сосудистые катастрофы, гипоксемия, гипотензия, нарушение гемостаза, вазодилататорный шок и даже смерть [92]; [93]. Респираторные симптомы могут прогрессировать до развития острого респираторного дистресс-синдрома (ОРДС), сопровождающегося гипоксемией и требующего применения искусственной вентиляции легких (ИВЛ). Комбинация гипервоспаления, нарушений свертываемости крови и тромбоцитопении представляет высокий риск спонтанных внутренних кровотечений у пациентов с ЦШ [92]; [93]. В тяжелых случаях ЦШ могут развиваться острая почечная или печеночная недостаточность, а также кардиомиопатии и синдром Такоцубо [92]; [93].

В случае подозрения на развитие ЦШ при COVID-19 необходимо провести дифференциальную диагностику с другими нарушениями, которые могут имитировать ЦШ. Также требуется оценка степени тяжести состояния пациента и определение соответствующей клинической тактики. Хотя определение уровней цитокинов может быть полезным для прогнозирования течения заболевания, в настоящее время измерение уровней цитокинов в крови является сложной процедурой и не входит в рутинную практику [94]. При лабораторном обследовании пациентов с подозрением на цитокиновый шторм (ЦШ) при COVID-19 часто наблюдаются следующие изменения:

1. Лейкопения и тромбоцитопения, что может быть обусловлено гиперпродукцией и мобилизацией клеток из костного мозга под воздействием провоспалительных цитокинов, а также иммуноопосредованной деструкцией и миграцией клеток под воздействием хемокинов.

2. Ферритинемия, которая может быть связана с активацией макрофагов и воспалительным ответом.

3. Возможна гипертриглицеридемия, хотя этот признак может быть неспецифичным и наблюдаться также при других состояниях [94].

ЦШ не является диагнозом исключения. У пациентов с COVID-19 может развиваться одновременно с сепсисом. При сепсис-индуцированном ЦШ часто наблюдаются высокие уровни циркулирующего IL-1 $\beta$  и прокальцитонина, которые могут служить дополнительными маркерами этого состояния. Однако следует отметить, что диагноз ЦШ основывается на комплексном обследовании пациента, включая клинические симптомы, лабораторные данные и другие характеристики, и требует учета контекста заболевания и исключения других возможных причин сходных проявлений [94].

Действительно, существуют различные системы классификации и шкалы, которые используются для прогнозирования и оценки тяжести ЦШ в зависимости от его этиологической причины. Некоторые из них включают:

1. MS score: используется для оценки и прогнозирования тяжести ЦШ, ассоциированного с гемофагоцитарным лимфогистиоцитозом (HLH). Она включает различные клинические и лабораторные показатели, такие как показатели работы свертывающей системы крови, печеночной функции и др.

2. HScore: ещё одна система оценки тяжести ЦШ, связанного с гемофагоцитарным лимфогистиоцитозом. Она основана на клинических и лабораторных показателях, включая возраст, количество лейкоцитов, тромбоцитов, печеночные ферменты и другие параметры.

3. CTCAE (от англ. Common Terminology Criteria for Adverse Events): шкала используется для оценки тяжести ЦШ, вызванного различными причинами, кроме

гемофагоцитарного лимфогистиоцитоза. Она представляет собой стандартизированную классификацию нежелательных событий, включая различные аспекты состояния пациента [95].

Установление синдрома ЦШ обычно основывается на следующих критериях [96]; [97]:

- гиперцитокинемия: выявление повышенных уровней цитокинов в крови пациента является одним из ключевых критериев для диагностики ЦШ. Однако определение точных уровней цитокинов может быть затруднено из-за их короткого периода полураспада, недоступности лабораторной диагностики и возможного несоответствия между уровнями в крови и в тканях;

- клинические проявления острого системного воспаления: пациенты с ЦШ обычно проявляют симптомы острого системного воспаления, такие как гипертермия, тахикардия, гипотония, респираторные расстройства и другие признаки органной дисфункции;

- наличие вторичной органной дисфункции: может проявляться, например, в виде острой почечной недостаточности, острой печеночной недостаточности или острой респираторной недостаточности.

Однако, как упоминалось ранее, точная диагностика ЦШ и определение его тяжести могут быть вызовом из-за ограничений в доступности лабораторных тестов и отсутствия установленных референсных интервалов. В связи с этим дальнейшие исследования и разработка стандартов для оценки и классификации ЦШ остаются важными направлениями работы в этой области медицины.

В развитии ЦШ играют важную роль Th-иммунные ответы, особенно Th1-тип (от англ. T-helpers type 1). Th1-иммунный ответ характеризуется гиперпродукцией интерферона- $\gamma$  (IFN- $\gamma$ ), который является центральным цитокином в активации макрофагов и иммунного ответа против инфекций [98]. Уровень IFN- $\gamma$  может быть высоким во время ЦШ, что способствует гиперсекреции цитокинов [98]. Избыток IL-6, который является одним из ведущих медиаторов воспаления, также может быть связан с нарушением функции естественных киллеров (NK-клеток, от

англ. NK cells – Natural killer cells). Увеличение уровня IL-6 может снижать продукцию перфорины и гранзима, что приводит к снижению цитолитической активности NK-клеток. Снижение цитолитической функции NK-клеток может приводить к пролонгированной активации антигенов и продолжительному воспалительному процессу, что является ключевым аспектом ЦШ [99]; [100].

IFN- $\gamma$ , IL-1, IL-6, TNF и IL-18 являются ключевыми цитокинами, играющими центральную роль в иммунопатологии ЦШ. Эти цитокины вовлечены в регуляцию воспалительных и иммунных процессов [101].

IL-6, в частности, является важным медиатором воспаления и имеет плеiotропное действие, то есть способность влиять на различные типы клеток. Он может передавать сигналы как в рамках цис-активации (от англ. *in cis*, когда активатор находится на той же хромосоме), так и в рамках транс-активации (когда активатор находится на другой хромосоме, от англ. *in trans*) [102]. Это позволяет IL-6 оказывать разнообразное воздействие на иммунные и неиммунные клетки. Цис-активация IL-6 приводит к системному гипервоспалению, усиливая выработку воспалительных медиаторов, таких как моноцитарный хемотаксический протеин 1 (MCP-1), IL-8 и фактор роста эндотелия сосудов (VEGF). Это также может привести к снижению экспрессии E-кадгерина, что способствует повышенной проницаемости сосудов и развитию легочной дисфункции [102].

IL-1 $\beta$  и IL-18 являются мощными индукторами секреции IL-6 макрофагами. Эти цитокины играют важную роль в патогенезе ЦШ и имеют прямую связь с тяжестью течения заболевания. Их повышенные уровни в сыворотке крови могут коррелировать с более тяжелым и прогрессирующим состоянием пациента [103]. С другой стороны, IL-10 выполняет противовоспалительную функцию и служит в качестве буфера для системных патологических эффектов, подавляя продукцию воспалительных цитокинов, таких как TNF, IL-1, IL-6 и IL-12. Исследования на экспериментальных моделях показали, что при инфицировании мышей, у которых отсутствует IL-10, развивается ЦШ. Эти факты подтверждают важную роль различных цитокинов, включая IL-1 $\beta$ , IL-18, IL-6 и IL-10, в патогенезе ЦШ. Понимание

взаимодействия между этими цитокинами и их регуляцией может быть полезным для прогнозирования тяжести заболевания и разработки стратегий лечения [104].

Признание факта, что именно иммунный ответ на патоген, а не сам патоген, является причиной развития полиорганной дисфункции, привело научное сообщество к активному изучению иммуномодуляторов [91]; [105]. Терапия ингибитором IL-6, таким как тоцилизумаб, стала одним из первых патогенетических методов лечения синдрома цитокинового шторма (ЦШ) при COVID-19. Тоцилизумаб, изначально разработанный для лечения болезни Кастлемана, является гуманизированным моноклональным антителом, специфическим к рецептору IL-6 [91]. Использование цитокин-специфических иммуномодулирующих агентов вызвало повышенный интерес к использованию ингибиторов интерлейкинов для лечения ЦШ при COVID-19 [95]. Мета-анализ 71 публикации из баз данных MEDLINE и EMBASE, включавших 22 058 пациентов с COVID-19, из которых 7328 (33%) получали терапию ингибиторами IL6, показал, что применение тоцилизумаба связано с улучшением исходов болезни и снижением летальности на 17% у пациентов, получавших тоцилизумаб [106]. В исследовании, проведенном на базе больницы Вашингтонского университета, показано статистически значимое снижение уровня воспалительных маркеров крови на фоне терапии тоцилизумабом [107]. Доказано, что терапия тоцилизумабом улучшает показатели лабораторных и радиологических исследований у пациентов с тяжелым течением COVID-19 [108]; [109]; [110]; [111]; [112]; [113]; [114].

IL-1 является важным провоспалительным цитокином и терапевтической мишенью при синдроме ЦШ. IL-1 состоит из двух типов лигандов – IL-1 $\alpha$  и IL-1 $\beta$ , причем IL-1 $\beta$  играет главную роль в патогенезе ЦШ. IL-1 оказывает провоспалительное действие, стимулируя рекрутирование иммунных клеток и индуцируя вторичную продукцию цитокинов. Это приводит к усилению иммунного ответа и развитию реакций острой фазы. В свете этого, ингибирование действия IL-1 стало одним из подходов к лечению ЦШ.

Одним из примеров такого лечения является использование антагониста рецептора IL-1 (IL-1RA) или антитела против IL-1 $\beta$ . Эти препараты могут уменьшить воспалительный ответ и симптомы, связанные с ЦШ [115].

Препаратами, направленными на ингибирование действия IL-1, являются Анакинра и Канакинумаб. Анакинра – это рекомбинантный антагонист рецептора IL-1. Канакинумаб, в свою очередь, является человеческим моноклональным анти-телом, специфическим к IL-1 $\beta$  [116]; [117]. Имеются данные из рандомизированных контролируемых исследований, которые показывают потенциальную пользу от использования Анакинры. Например, Анакинра была показана в снижении смертности у пациентов с сепсисом, связанным с ЦШ. [118]. Также проводились проспективные когортные исследования, в которых было продемонстрировано снижение потребности в ИВЛ и снижение уровня смертности у пациентов с тяжелым течением COVID-19 при использовании Анакинры [119].

Ещё один подход к лечению ЦШ – использование низкомолекулярных ингибиторов Янус-киназы (JAK-ингибиторов, от англ. Jakinibs), таких как Руксолитиниб и Барицитиниб. Янус-киназы (JAK) – это внутриклеточные тирозинкиназы, которые играют роль в передаче сигналов от различных цитокинов, гормонов и факторов роста. Они участвуют в активации сигнальных путей, регулирующих иммунные и воспалительные процессы в организме. Ингибиторы JAK препятствуют активации и последующей сигнальной каскадной реакции, тем самым снижая воспаление и иммунную активацию [120]; [121]. Ингибирование JAK при COVID-19 дает два клинических преимущества. Ингибиторы JAK блокируют передачу сигналов цитокинов, тем самым уменьшая гипервоспалительные реакции, а также блокируют проникновение SARS-CoV-2 на ранней стадии инфекции [122]. У пациентов с COVID-19 было отмечено более быстрое клиническое улучшение течения болезни на фоне терапии ингибиторами JAK [121]. Кроме того, результаты многоцентрового ретроспективного исследования свидетельствуют о снижении частоты госпитализаций в ОРИТ и смертности при использовании барицитиниба [123].

Несмотря на отсутствие исследований, изучающих взаимосвязь между развитием тиреопатий, индуцированных COVID-19, и проводимой терапией в острой

фазе инфекционного заболевания, можно предположить некоторые возможные сценарии и механизмы влияния. Во-первых, известно, что COVID-19 может вызывать иммунологические нарушения и провоцировать воспалительные ответы в организме. При нарушении иммунной регуляции возможно возникновение аутоиммунных реакций, включая реакции, направленные на ЩЖ. Ингибирование системных воспалительных реакций с использованием препаратов для лечения ЦШ может способствовать снижению интенсивности иммунных ответов и предотвращению развития или смягчению аутоиммунных процессов в ЩЖ.

Во-вторых, тиреопатии, связанные с COVID-19, могут быть результатом непосредственного воздействия вируса на ЩЖ. Инфекция SARS-CoV-2 может вызывать воспаление в тканях и нарушать ее нормальную функцию. Терапия, направленная на ингибирование системных воспалительных реакций, может снизить инфекционную нагрузку на ЩЖ и уменьшить воспалительные процессы, что в конечном итоге может снизить риск развития тиреопатий.

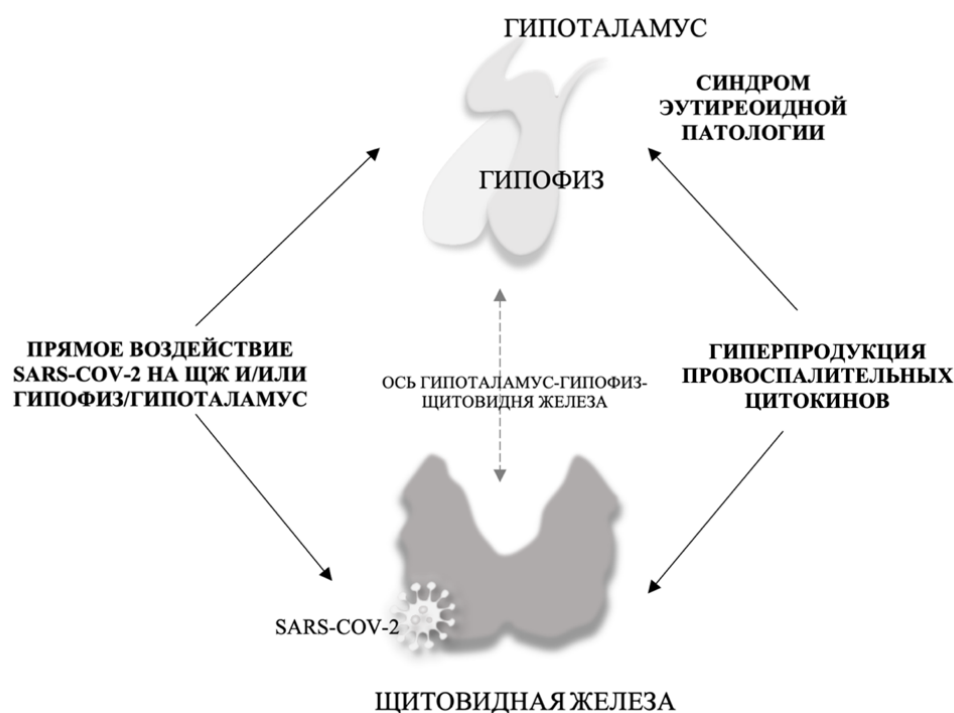
Однако необходимы дальнейшие исследования для более глубокого понимания взаимосвязи между COVID-19-индуцированными тиреопатиями и терапией в острой фазе инфекционного заболевания. Это позволит определить эффективность и безопасность применения препаратов, используемых для ингибирования системных воспалительных реакций, в контексте предотвращения или управления тиреопатиями при COVID-19.

### **1.3. Возможные нарушения функции ЩЖ при COVID-19**

На данный момент недостаточно исследований для полного понимания механизмов повреждения щитовидной железы (ЩЖ) при коронавирусной инфекции, а также для изучения отдаленных последствий после выздоровления от COVID-19. Вместе с тем, существуют несколько гипотез, которые могут объяснить нарушения функции ЩЖ как в остром периоде инфекции, так и в отсроченном периоде [124]; [125].

Одна из гипотез предполагает прямое повреждение ЩЖ через АПФ2 [126];

[127]. Также была выдвинута гипотеза о развитии ЦИТ при терапии ЦШ [128]. Другие гипотезы связаны с дисфункцией гипоталамус-гипофиз-ЩЖ оси, которая может привести к развитию центрального гипотиреоза, а также с возможным развитием синдрома эутиреоидной патологии (СЭП) [129]; [130]. Кроме того, COVID-19 может быть связан с дебютом аутоиммунных заболеваний (АИЗ) ЩЖ, ассоциированных с вирусом SARS-CoV-2. Однако необходимы дополнительные исследования, чтобы полностью разъяснить эти гипотезы и установить точные механизмы влияния COVID-19 на функцию ЩЖ и возможные последствия после выздоровления от инфекции. Рисунок 3 представляет схематическое изображение связей между различными факторами компрометации функции ЩЖ [131]; [132]; [133]; [134]; [135]; [136]; [137]; [138].



**Рисунок 3** – Возможные причины нарушения функции ЩЖ при COVID-19

В остром периоде COVID-19 наблюдаются нарушения функции ЩЖ, которые могут быть связаны с развитием нескольких состояний, таких как SARS-CoV-2-атипичный тиреоидит, подострый тиреоидит и вторичный гипотиреоз. Эти нарушения могут быть результатом непосредственного воздействия вируса на орган или следствием воспалительной реакции организма. В отсроченном периоде после выздоровления от COVID-19 также описаны случаи дебюта АИЗ ЩЖ. Кроме того,



наблюдается появление или повышение титра антитиреоидных антител, которые могут быть связаны с развитием АИЗ в будущем. Механизмы, лежащие в основе этих нарушений, требуют дальнейшего исследования. Необходимо установить точные причины и орган и развитием аутоиммунных нарушений.

### ***1.3.1. Заболевания ЩЖ, остро возникающие на фоне COVID-19***

SARS-CoV-2-атипичный тиреоидит представляет собой специфическое нарушение функции ЩЖ, которое не наблюдалось ранее при других вирусных инфекциях, отличается от классических нарушений функции органа, которые часто встречаются при инфекционных заболеваниях, включая COVID-19. Классическими нарушениями острой фазы инфекционного заболевания являются подострый тиреоидит (ПТ) и вторичный гипотиреоз. Важно отметить, что развитие SARS-CoV-2-атипичного тиреоидита при COVID-19 является отдельным и уникальным нарушением функции ЩЖ, которое может иметь свои особенности и механизмы развития. Дальнейшие исследования необходимы для более полного понимания этих нарушений и их влияния на здоровье пациентов с COVID-19.

Углубленное изучение SARS-CoV-2-атипичного тиреоидита, подострого тиреоидита и вторичного гипотиреоза при COVID-19 позволит лучше понять механизмы их развития и последствия для пациентов. Может привести к разработке более эффективных стратегий диагностики, лечения и управления нарушениями функции ЩЖ у пациентов с COVID-19.

## **A. SARS-CoV-2-атипичный тиреоидит**

### ***A.1. Определение***

SARS-CoV-2-атипичный тиреоидит представляет собой уникальное нарушение функции ЩЖ в острой фазе COVID-19 [139]; [140]; [141].

### ***A.2. Этиология и патогенез***

Была установлена прочная связь между развитием SARS-CoV-2-атипичного тиреоидита и избыточной продукцией цитокинов у пациентов с COVID-19. Результаты исследования «THYRCOV» показали, что появление тиреотоксикоза в

острой фазе инфекционного заболевания коррелирует с высокими уровнями IL-6. Эти результаты подтверждают гипотезу о повреждении ткани ЩЖ в результате воспалительных процессов, вызванных гиперактивацией иммунной системы во время коронавирусной инфекции [142].

#### *А.3. Эпидемиология в условиях пандемии COVID-19*

Впервые Миланский эндокринологический научный центр обнаружил развитие атипичного тиреоидита у пациентов с COVID-19. В их исследовании были выявлены субклинический тиреотоксикоз у 20,2% больных (58/287), а манифестный – у 10,8% пациента [142]. Аналогичные данные представлены в работе Muller и соавторов от 2020 года: у 15% пациентов с COVID-19, преимущественно у мужчин (68%), находящихся в ОРИТ, развился тиреотоксикоз с отрицательными антителами к рецептору тиреотропного гормона (ТТГ) (АТ рецТТГ) [141]. Исследователи из Первой клинической больницы Чжэцзянского университета Китая также наблюдали развитие атипичного тиреоидита у 56% (28 из 50) пациентов в остром периоде болезни [143]. У всех изучаемых пациентов с низким уровнем ТТГ были выявлены нормальные или повышенные значения тиреоидных гормонов, что исключает развитие синдрома эутиреоидной патологии (СЭП) [143]. Эти результаты исследований подтверждают наличие атипичного тиреоидита как одного из нарушений функции ЩЖ, связанных с COVID-19. Развитие тиреотоксикоза у пациентов с COVID-19 может быть вызвано гиперактивацией иммунной системы и повышенной продукцией цитокинов в остром периоде инфекционного заболевания. Более подробное изучение этого явления поможет нам лучше понять его механизмы и разработать оптимальные стратегии диагностики и лечения атипичного тиреоидита у пациентов, перенесших COVID-19.

#### *А.4. Особенности клинического течения SARS-CoV-2-атипичного тиреоидита и отличия от подострого тиреоидита*

Одним из характерных проявлений SARS-CoV-2-атипичного тиреоидита является манифестация тиреотоксикоза в острой фазе инфекционного заболевания.

Также в отличие от классического ПТ уровень антитиреоидных антител будет отрицательным при атипичном тиреоидите COVID-19.

Следует отметить, что атипичный тиреоидит, связанный с COVID-19, может иметь серьезные последствия для сердечно-сосудистой системы. В группе пациентов с SARS-CoV-2-атипичным тиреоидитом были обнаружены высокие показатели распространенности фибрилляции предсердий, госпитальной летальности и продолжительности госпитализации по сравнению с пациентами без нарушений функции ЩЖ [14]; [25]; [24]; [26]. Согласно оценкам, у 16% пациентов с манифестным тиреотоксикозом наблюдалось в два раза больше тромбоэмболических осложнений, чем у пациентов с COVID-19, госпитализированных в отделения реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ), но без атипичного тиреоидита [142].

Полученные результаты свидетельствуют о жизненно важной клинической значимости развития атипичного тиреоидита у пациентов с COVID-19 и подчеркивают необходимость своевременной диагностики данного состояния. Это подчеркивает важность учета функции ЩЖ при ведении пациентов с COVID-19 с целью предотвращения сердечно-сосудистых осложнений и улучшения исходов.

#### *А.5. Диагностика и лечение*

На сегодняшний день существует недостаточная ясность относительно оптимальных подходов к коррекции атипичного тиреоидита в контексте COVID-19. Однако определение уровня ТТГ в остром периоде COVID-19 рекомендуется в качестве прогностического маркера для оценки госпитальной летальности и высокого риска тромбоэмболических катастроф. Исследования показали, что пациенты с атипичным тиреоидитом и низким уровнем ТТГ имеют более высокую госпитальную летальность и повышенные риски развития тромбоэмболических осложнений. Выявление низкого уровня ТТГ может служить предупреждающим сигналом о серьезности состояния пациента и необходимости более интенсивного медицинского наблюдения. Следует отметить, что определение ТТГ является лишь одним из аспектов оценки состояния пациента, индивидуальный подход к

диагностике и лечению должен быть определен врачом на основе клинической оценки пациента и доступных рекомендаций.

Дальнейшие исследования помогут более четко определить оптимальные стратегии коррекции атипичного тиреоидита при COVID-19.

## **Б. Подострый тиреоидит**

### *Б.1. Определение*

ПТ представляет собой воспалительное заболевание ЩЖ вирусной этиологии, которое протекает в течение периода продолжительностью от нескольких недель до нескольких месяцев [144].

### *Б.2. Этиология и патогенез*

В последние годы наблюдается значительный прогресс в понимании патогенеза, эпидемиологии, клинического течения и лечения ПТ. Этот прогресс является результатом увеличения распространенности ПТ в контексте текущей пандемии COVID-19 и повышенного интереса со стороны научного сообщества к данной проблеме [145].

Считается, что ПТ возникает в результате воздействия триггера, такого как вирусная инфекция, произошедшая за 2–6 недель до появления первых симптомов ПТ, у лиц, имеющих генетическую предрасположенность. Существует доказанная связь между развитием ПТ и такими вирусами, как вирусы Коксаки, аденовирусы, вирусы гриппа, паротита, ортомиксовирусы, вирусы Эпштейна – Барр, гепатита Е и кори [146].

Интересно, что до текущей пандемии о CoV, как о возможных причинах ПТ, не сообщалось [147].

С 1975 года было известно, что наличие определенных генетических вариантов антигенов главного комплекса гистосовместимости (HLA) связано с повышенной восприимчивостью к ПТ. Особенно заметная связь была обнаружена с аллелью HLA-B\*35, которая присутствовала у 70% пациентов с ПТ [148]; [149]; [150]. Однако, в контексте пандемии COVID-19, были сделаны новые открытия относительно связи ПТ и генетическими вариантами HLA.

В европеоидной популяции была обнаружена связь между распространенностью ПТ и аллелями HLA-B\*18:01, HLA-DRB1\*01 и HLA-C\*04:01. Эти генетические варианты были более часто выявлены у пациентов с ПТ во время пандемии COVID-19 [131].

### *Б.3. Эпидемиология в условиях пандемии COVID-19*

Согласно официальной статистике, ПТ является наиболее распространенным осложнением ЩЖ при COVID-19 [145]; [151]; [152]. В результате проспективного исследования, проведенного в 2022 году, было обнаружено, что ПТ развился у 18,8% индивидов, инфицированных SARS-CoV-2 [153].

Временной интервал между появлением респираторных симптомов и постановкой диагноза ПТ составлял в среднем 26 дней. ПТ чаще встречается у женщин (до 80% всех случаев) среднего возраста 39 лет [154]; [155]; [156].

### *Б.4. Особенности клинического течения и диагностики*

Исследования показывают, что клиническое течение ПТ претерпевает изменения со временем, и некоторые ранее считавшиеся характерными признаки сейчас не так явно выражены [145].

Клиническая картина ПТ с появлением SARS-CoV-2 существенно изменилась. Появление SARS-CoV-2 привело к существенным изменениям в клинической картине ПТ. Сообщается о значительном увеличении числа случаев бессимптомной формы ПТ, частота которой возросла с 6,25% в 2019 году до почти 99% с начала пандемии [141]. Эти изменения в клиническом течении ПТ могут быть объяснены широким использованием анальгетиков, нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) и глюкокортикостероидов (ГКС) [141].

В свете увеличения распространенности ПТ, были предложены диагностические критерии, которые были адаптированы к новым данным о нарушении функции ЩЖ при коронавирусной болезни (см. Таблицу 1) [145].

В соответствии с предложением авторов, диагноз может быть установлен при наличии двух основных критериев и по меньшей мере одного дополнительного критерия (см. Таблицу 1) [145].

**Таблица 1** – Диагностические критерии подострого тиреоидита и атипичного тиреоидита на фоне COVID-19 [145]; [157]

<i>Главные критерии установки диагноза «подострый тиреоидит»</i>	<i>Дополнительные критерии установки диагноза «подострый тиреоидит»</i>
1. Лабораторное обследование: повышение уровня СОЭ и/или СРБ;	1. Боль в области ЩЖ;
2. УЗИ: гипоехогенные зоны, сниженная васкуляризация.	2. Трудности и/или боль при глотании
	3. Лабораторно: повышение уровня тироксина свободного (Т4 св.) и снижение уровня ТТГ;
	4. Сцинтиграфия ЩЖ: низкий захват радиоактивного йода
<i>Дополнительные аспекты диагностики, которые необходимо учитывать на фоне продолжающейся пандемии COVID-19:</i>	
1. Диагноз «ПТ»/« SARS-CoV-2-атипичный тиреоидит» должен быть исключен у всех пациентов после инфицирования SARS-CoV-2, если: – впервые выявлена тахикардия или аритмия во время / после COVID-19; – отмечается ухудшение течения имеющейся тахикардии или аритмии при COVID-19; – отмечаются выраженные утомляемость и/или слабость	
2. Для ПТ, ассоциированного с SARS-CoV-2, характерна безболевая форма течения заболевания, соответственно, наличие боли в области шеи не должно рассматриваться в качестве основного диагностического критерия в группе пациентов с COVID-19	
3. ПТ может быть единственным проявлением COVID-19, следовательно, исключение SARS-CoV2 должно выполняться у всех пациентов с ПТ во время пандемии	

Описанный случай 5-летнего мальчика представляет собой редкое, но впечатляющее проявление ПТ после инфицирования SARS-CoV-2. Мальчик имел серьезные симптомы, такие как лихорадка, болезненный отек шеи, дисфагия и охриплость, которые продолжались несколько недель и требовали госпитализации. Дальнейшая диагностика, включая ультразвуковое исследование (УЗИ) и тонкоигольную аспирационную биопсию (ТАБ), подтвердила наличие ПТ у ребенка, а магнитно-резонансная томография (МРТ) выявила компрессию трахеи. Лечение ГКС привело к полному выздоровлению ребенка и исчезновению симптомов. Этот случай подчеркивает важность учета возможности развития ПТ и необходимость своевременной диагностики и лечения при инфекции COVID-19 [158].

### *Б.5. Лечение*

Течение ПТ может быть разделено на четыре стадии. Первая стадия – тиреотоксическая, связана с высвобождением тиреоидных гормонов из разрушенных фолликулов тиреоцитов. В этой фазе обычно наблюдается снижение уровня ТТГ и повышение уровней тиреоидных гормонов, причем трийодтиронин часто нахо-

дится в пределах нормальных значений. Длительность первой фазы обычно составляет от 4 до 10 недель, за которой следует эутиреоидная фаза (1–3 недели), которая может перейти в гипотиреоидную фазу.

Гипотиреоз при ПТ обычно является временным и может продолжаться до полугода, после чего наступает фаза выздоровления. Стойкий гипотиреоз встречается крайне редко [137]; [159]; [160]; [161]; [162].

Для лечения ПТ обычно используются ГКС и НПВП, Бета-адреноблокаторы применяются в качестве симптоматической терапии для управления тахикардией при тиреотоксикозе [144].

ПТ характеризуется рецидивирующим течением, и для врачей часто вызывает трудности найти баланс между риском рецидива при снижении дозы ГКС и риском осложнений при продолжительной терапии ГКС [163].

В июне 2020 года были опубликованы результаты рандомизированного контролируемого исследования (РКИ), проведенного с целью сравнительного анализа эффективности различных режимов лечения ГКС у пациентов с ПТ среднетяжелого и тяжелого течения. В данном исследовании первая группа пациентов получала преднизолон в дозировке 30 мг в сутки в течение недели, после чего им был назначен НПВП. Вторая группа пациентов получала ГКС в течение 6 недель, начиная с дозы 30 мг [164].

Наблюдалась значительно высокая частота рецидивов в обеих группах, составляющая 30,8% и 25,0% соответственно, однако группа пациентов, получавших преднизолон в течение недели, испытывала меньшее количество побочных эффектов от лечения ГКС [164].

Недавно были описаны случаи успешного лечения, рецидивирующего ПТ с использованием колхицина в дозировке 1 мг в сутки в течение 2 месяцев. Однако необходимо тщательно оценить потенциальный риск токсичности данного препарата, а для более точной оценки эффективности и безопасности такой терапии требуются крупномасштабные рандомизированные контролируемые исследования [163].

## **В. Вторичный гипотиреоз вследствие нарушения регуляции гипоталамус-гипофизарной системы при COVID-19**

### *В.1. Определение*

Вторичный гипотиреоз представляет собой клиническое состояние, возникающее в результате дефицита тиреоидных гормонов в организме, вызванного нарушениями синтеза или высвобождения ТТГ. Это приводит к снижению уровня активных тиреоидных гормонов, что проявляется характерными клиническими признаками и нарушениями функций организма [165].

### *В.2. Этиология и патогенез*

Эффективность функционирования оси гипоталамус-гипофиз-ЩЖ системы зависит от уровня организации афферентных компонентов данной гормональной оси, которая работает на основе механизма обратной связи. Тиреотропин-релизинг-гормон (ТРГ) присутствует в различных областях гипоталамуса, однако его максимальное содержание обнаруживается в срединном возвышении и паравентрикулярных ядрах [166].

Следовые количества ТРГ обнаруживаются и в других частях центральной нервной системы, а также в гипофизе, желудочно-кишечном тракте, панкреатических островках и репродуктивном тракте, однако функция ТРГ в этих тканях неизвестна [166].

Пульсирующая секреция ТРГ способствует увеличению синтеза и гликозилированию ТТГ путем активации С-фосфоинозитидного пути [166].

В свою очередь, ТТГ стимулирует каждый этап синтеза и высвобождения тиреоидных гормонов, а также влияет на метаболизм и экспрессию различных генов в ткани ЩЖ [167].

Тиреоидные гормоны подавляют синтез и высвобождение как ТТГ, так и ТРГ путем ингибирования транскрипции генов, кодирующих субъединицы ТТГ [168].

Длительная стресс-индуцированная секреция ГКС при COVID-19 может играть роль в развитии вторичного гипотиреоза. Это связано с угнетением выработки ТРГ в гипоталамусе, что приводит к недостаточному высвобождению ТТГ и развитию вторичного гипотиреоза [169].



Кроме того, сниженная секреция ТТГ может быть обусловлена ингибированием ее выработки соматостатином, который в избыточных количествах вырабатывается при стресс-индуцированной гиперпродукции кортикотропин-рилизинг-гормона (КРГ) [169].

Одной из возможных причин нарушений функции ЩЖ является развитие вторичного гипотиреоза в результате прямого повреждения гипоталамус-гипофизарной системы SARS-CoV-2. Экспрессия АПФ2 на клетках гипоталамуса и гипофиза, а также неврологические симптомы у пациентов с COVID-19 указывают на возможное повреждение центральной нервной системы и развитие гипопизитов. Присутствие SARS-CoV-2 в спинномозговой жидкости у инфицированных пациентов также подтверждает данную теорию [170]; [171]; [172]; [173]; [174].

### *В.3. Эпидемиология в условиях пандемии COVID-19*

На данный момент не проводилось крупных исследований, посвященных оценке частоты развития вторичного гипотиреоза в остром периоде коронавирусной болезни. Однако результаты некоторых публикаций указывают на то, что в примерно 5% случаев заболевания COVID-19 возникает центральный гипотиреоз [175].

## ***1.3.2. Заболевания ЩЖ, дебютировавшие в отсроченном периоде COVID-19***

### **А. Аутоиммунные заболевания, дебютировавшие после COVID-19**

#### *А.1. Введение*

Принимая во внимание дисрегуляцию иммунной системы у пациентов, инфицированных SARS-CoV-2, и иммунологические сходства течения АИЗ и COVID-19, можно предположить возможное возникновение аутоиммунного процесса в ходе заболевания COVID-19 [176]; [177]; [54]; [55]; [56] (см. Таблицу 2). Существующие работы о развитии аутоиммунных патологий после заражения другими CoV, такими как SARS-CoV и MERS-CoV, с которыми SARS-CoV-2 идентичен на 79% и 50%, соответственно, согласуются с мнением, что SARS-CoV-2 может быть триггером АИЗ [178]; [179].

**Таблица 2** – Родство иммунопатогенеза АИЗ и COVID-19 [180]

<i>Параметр</i>	<i>Родство иммунопатогенеза COVID-19 и патогенеза АИЗ</i>
Иммунные клетки	– Гиперактивация моноцитов; – Гиперактивация макрофагов; – Гиперактивация тучных клеток; – Гиперактивация нейтрофилов; – Увеличение доли зрелых NK-клеток; – Измененные субпопуляции В-клеток
Цитокины и хемокины	Гиперцитокинемия: IL1, IL2, IL6, IL8, IL10, IL17, IL18, увеличение количества IFN $\gamma$ -индуцируемого белка 10 (или (IP-10, CXCL10) и моноцитарного хемотаксического протеина-1 (MCP-1)
Клинические проявления	– Иммуноопосредованный гемолиз; – Лейкопения; – Синдром активации макрофагов
Патогенез действия	Молекулярная мимикрия

Гипотезу о возможном развитии аутоиммунитета в контексте COVID-19 подтверждают случаи появления следующих АИЗ: аутоиммунной гемолитической анемии, болезни Кавасаки, синдрома Гийена – Барре, синдрома Миллера – Фишера, аутоиммунной тромбоцитопенической пурпуры, аутоиммунного тиреоидита, Болезни Грейвса, а также появления аутоантител после коронавирусной инфекции [131]; [132]; [133]; [181]; [182]; [183]; [184]; [185]; [186]. Таким образом, SARS-CoV-2 может способствовать нарушению иммунологической толерантности к собственным антигенам и в дальнейшем приводить к развитию АИЗ [187]. Описанные АИЗ, дебютировавшие после COVID-19, а также аутоантитела, появившиеся после перенесенного инфекционного заболевания, представлены в Таблице 3.

**Таблица 3** – АИЗ и аутоантитела, ассоциированные с COVID-19 [188]

<i>АИЗ, дебютировавшие на фоне COVID-19</i>
– Синдром Гийена – Барре
– Синдром Милера – Фишера
– Антифосфолипидный синдром
– Иммунная тромбоцитопеническая пурпура
– Системная красная волчанка
– Болезнь Кавасаки
– Холодовая аутоиммунная гемолитическая анемия и аутоиммунная гемолитическая анемия
– Оптиконейромиелит

## Продолжение таблицы 3

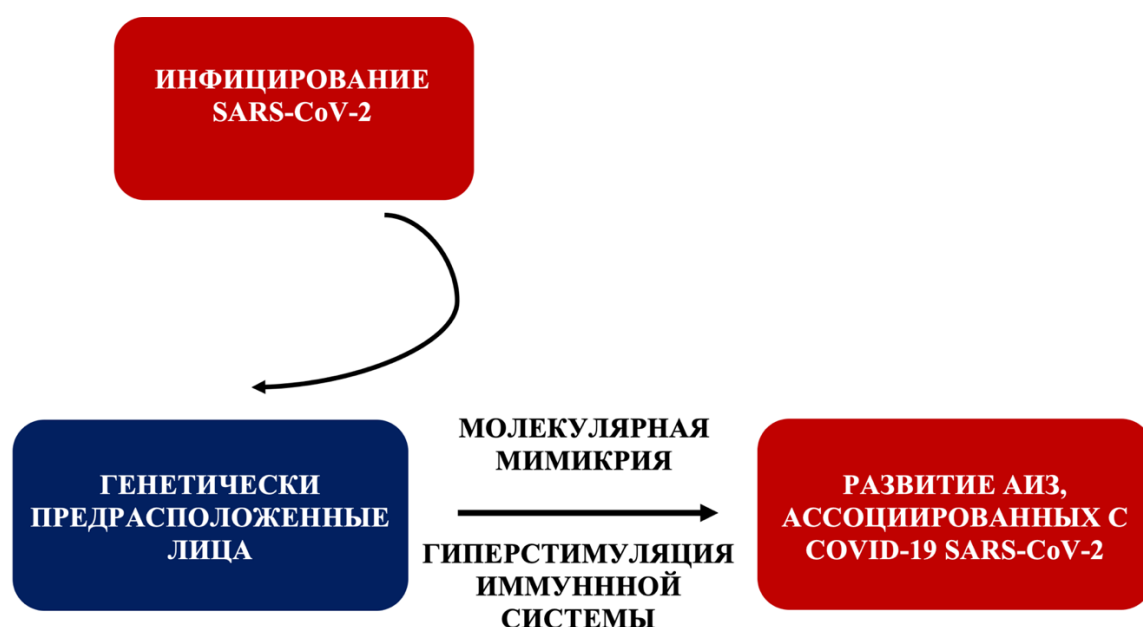
– Анти-NMDA-рецепторный энцефалит
– Миастения гравис
– Сахарный диабет 1-го типа
– Васкулит
– Псориаз
– Болезнь Грейвса или диффузный токсический зоб
– Тиреоидит Хашимото или аутоиммунный тиреоидит
– Саркоидоз
– Ревматоидный артрит
<i>Аутоантитела, ассоциированные с COVID-19</i>
– Антинуклеарные антитела
– Антитела к кардиолипину
– Антитела к $\beta$ 2-гликопротеину 1
– Антитела к антигенам эритроцитов
– Волчаночный антикоагулянт
– Антитела к протромбину
– Антитела к фосфатидилсерин-протромбиновому комплексу
– Антитела к аннексину V
– Антитела к ганглиозидам
– Антинейтрофильные цитоплазматические антитела
– Антитела к циклическому цитруллинсодержащему пептиду
– Антитела к тиреопероксидазе (ТПО)
– Антитела к рецептору ТТГ (рецТТГ)
– Антитела к тиреоглобулину (ТГ)

*А.2. Этиология и патогенез*

Развитие АИЗ при COVID-19 может быть обусловлено несколькими механизмами патогенеза, включая молекулярную мимикрию SARS-CoV-2, избыточную экспрессию молекул HLA I и возникновение новых антигенных эпитопов [176]; [177].

**Молекулярная мимикрия** является одним из возможных механизмов, объясняющих индукцию аутоиммунных проявлений, вызванных SARS-CoV-2 (см. Рису-

нок 4) [189]. В соответствии с данной гипотезой, SARS-CoV-2 содержит антигенные детерминанты, структурно сходные с компонентами тканей, которые поражены в результате инфекции [189]. В результате кросс-реакции активированные лимфоциты направляют свою активность как против вирусных антигенов, так и против собственных аутоантигенов [190]; [191]. Повреждение тканей приводит к высвобождению антигенов, которые способны активировать клоны лимфоцитов, специфических к эпитопам ткани. Это приводит к распространению иммунного ответа от эпитопов SARS-CoV-2 к эпитопам собственных тканей организма и запуску аутоиммунной реакции, которая продолжается даже после устранения вируса – это называется эпитопным распространением антительного ответа [190]; [191].



**Рисунок 4** – Молекулярная мимикрия [180]

Недавние интересные данные подтверждают наличие иммунологической перекрестной реактивности в случае COVID-19. С использованием иммуноферментного анализа (ИФА) исследователи обнаружили, что моноклональные антитела, нацеленные на шип SARS-CoV-2, распознают различные аутоантигены [192]. Кроме того, в том же исследовании была продемонстрирована способность моноклональных антител к N-белку SARS-CoV-2 реагировать с человеческими аутоантигенами [192]. Обнаружение взаимодействия противовирусных антител с аутоан-

тигенами человека привело авторов к предположению, что молекулярная мимикрия может служить объяснением наблюдаемой реактивности аутоантител у пациентов с COVID-19.

Дополнительным возможным механизмом, способствующим возникновению аутоиммунных нарушений при COVID-19, является неадекватная экспрессия молекул HLA I на инфицированных клетках. Вирусы производят белки, которые связываются с антигенраспознающим рецептором и молекулами HLA, вызывая поликлональную активацию Т-лимфоцитов и пролиферацию клонов В-лимфоцитов. Эти клоны В-лимфоцитов синтезируют иммуноглобулины класса М, даже без участия Т-хелперных клеток, что может приводить к запуску аутоиммунного ответа [193]; [194]; [195]. Подтверждают гипотезу о потенциальном развитии аутоиммунитета при COVID-19 случаи возникновения аутоиммунной гемолитической анемии, болезни Кавасаки, синдрома Гийена – Барре, синдрома Миллера – Фишера, аутоиммунной тромбоцитопеническая пурпура, аутоиммунного тиреоидита, Болезни Грейвса, а также появление аутоантител как во время коронавирусной инфекции, так и после выздоровления [131]; [132]; [133]; [181]; [182]; [183]; [184]; [185]; [186]. Таким образом, SARS-CoV-2 может быть причиной срыва иммунологической толерантности к собственным антигенам и развития АИЗ впоследствии [187].

#### *Эпидемиология в условиях пандемии COVID-19*

Имеется предположение о том, что у пациентов, перенесших COVID-19, АИЗ ЩЖ могут дебютировать через 3–6 месяцев. Систематический обзор, включающий 568 публикаций о последствиях COVID-19, представленный в международном проспективном реестре систематических обзоров PROSPERO, (от англ. The International Prospective Register of Systematic Reviews) выявил увеличение числа пациентов с АИЗ ЩЖ, возникших после COVID-19 [196]. Однако до сих пор не было проведено крупных проспективных когортных исследований, направленных на динамическую оценку функции ЩЖ после перенесенного COVID-19. Это оставляет вопросы взаимосвязи развития стойких нарушений функции и COVID-19 открытыми для дальнейшей дискуссии.

АИЗ ЩЖ могут проявляться как гипопункцией органа – первичный гипотиреоз в исходе тиреоидита Хашимото или аутоиммунного тиреоидита (АИТ), так и гиперфункцией органа – болезнь Грейвса – Базедова или диффузный токсический зоб (ДТЗ) [197]; [198].

## **Б. Аутоиммунный тиреоидит (АИТ), дебютирующий после перенесенной COVID-19**

### *Б.1. Определение и клиническая картина*

АИТ представляет собой хроническое аутоиммунное воспалительное заболевание щитовидной железы, характеризующееся постепенной деструкцией фолликулярного эпителия органа вследствие прогрессирующей лимфоцитарной инфильтрации [197]; [199]; [200]. Симптомы гипотиреоза являются прямым следствием дефицита тиреоидных гормонов и могут проявляться в различной степени тяжести, зависящей от выраженности и продолжительности гипотиреоза у пациента [197]; [201].

### *Б.2. Диагностика*

Диагноз АИТ устанавливается на клинических и лабораторных признаках гипотиреоза, а также на обнаружении положительных антител к АТ ТПО, хотя в 5–10% случаев наблюдается серонегативный АИТ [202]. У 95% пациентов с АИТ выявляются положительные АТ ТПО, а у 60–80% – положительные АТ ТГ. Лабораторная картина АИТ может различаться в зависимости от фазы заболевания на момент обследования (см. Таблицу 4) [203]:

**Таблица 4 – Фазы АИТ [188].**

<i>Фаза АИТ</i>	<i>Лабораторные признаки</i>	<i>Патогенез</i>
Тиреотоксическая фаза АИТ – «хаши-токсикоз»	Повышение уровней тиреоидных гормонов при заданном уровне ТТГ	Обусловлена выбросом тиреоидных гормонов из разрушенных фолликулов ЩЖ
Эутиреодная фаза	Тиреоидные гормоны и ТТГ в референсных пределах	Обусловлена компенсаторной продукцией тиреоидных гормонов сохранной тканью ЩЖ
Фаза гипотиреоза	Снижение уровней тиреоидных гормонов и повышение уровня ТТГ	Обусловлена недостаточной продукцией тиреоидных гормонов ввиду разрушения большей части тироцитов. Субклинический гипотиреоз определяется биохимически как повышенный уровень ТТГ, сопровождающийся нормальными концентрациями Т3 и Т4 [202]

### *Б.3. Эпидемиология в условиях пандемии COVID-19*

Эпидемиология АИТ после COVID-19 еще представляет объект исследования, и многое еще нужно узнать о его точной распространенности и характеристиках. Однако некоторые исследования и клинические наблюдения позволяют сделать некоторые предварительные выводы. В настоящее время нет точных данных о точной частоте возникновения АИТ после COVID-19. Это связано с необходимостью проведения широкомасштабных эпидемиологических исследований и отслеживания пациентов на протяжении длительного периода времени. Также неизвестно, насколько распространены подобные случаи и какие факторы могут способствовать развитию АИТ после COVID-19.

В существующей литературе представлена информация о преимущественно благоприятном течении АИТ, ассоциированного с COVID-19 [134]. Однако имеются отчеты о редких исключительно тяжелых случаях, в том числе о микседематозной коме, развившейся у 69-летней женщины с сопутствующим мелкоклеточным раком легкого и ассоциированной с COVID-19. У данной пациентки наблюдалось быстрое прогрессирование симптомов, и она скончалась на третий день госпитализации [204]; [205]; [206].

Необходимы дальнейшие исследования и систематический анализ, чтобы полностью понять механизмы и факторы, способствующие развитию таких редких и тяжелых осложнений при АИТ в контексте COVID-19. Эти отчеты подчеркивают важность настороженности и принятия соответствующих мер при ведении пациентов с АИТ, особенно при наличии дополнительных факторов риска или сопутствующих заболеваний.

## **В. Болезнь Грейвса, дебютирующая после перенесенной COVID-19**

### *В.1. Определение и клиническая картина*

Болезнь Грейвса – АИЗ, представляет собой патологическое состояние, характеризующееся поражением ЩЖ и развитием синдрома тиреотоксикоза [198]; [207]. Среди экстратиреоидных проявлений болезни Грейвса выделяют эндокринную офтальмопатию (ЭОП), претибиальную микседему и акропатию. Симптомы

болезни Грейвса зависят от возраста пациента, а также от степени тяжести и продолжительности гипертиреоза [208].

Характерными симптомами тиреотоксикоза являются потеря массы тела, усталость, тремор верхних конечностей и тахикардия, которые наблюдаются у более чем половины пациентов с болезнью Грейвса, а также диффузное увеличение размеров ЩЖ [208].

На Рисунке 5 показан наиболее часто используемый диагностический алгоритм болезни Грейвса [198].

### *В.2. Эпидемиология в условиях пандемии COVID-19*

С момента первых упоминаний о развитии болезни Грейвса после заражения SARS-CoV-2 поступают регулярные отчеты о подобных случаях. Однако, из-за отсутствия проведенных проспективных исследований невозможно достоверно определить актуальную распространенность данной патологии, возникшей в результате перенесенной COVID-19 [133]; [135]; [209]; [210]; [204]; [211].

Были зафиксированы случаи рецидива болезни Грейвса у некоторых пациентов после инфицирования SARS-CoV-2. Также были описаны случаи, когда COVID-19 стала триггером развития болезни Грейвса. Кроме того, отмечены несколько случаев развития тиреотоксического криза, что представляет серьезное осложнение болезни Грейвса, требующее проведения реанимационных мероприятий для стабилизации состояния пациентов [212]; [213]; [214].

Однако важно отметить, что описанные случаи развития болезни Грейвса после COVID-19 могут быть редкими исключениями, и для более точной оценки распространенности этого явления требуются дальнейшие исследования. Чтобы полнее понять взаимосвязь COVID-19 и развития болезни Грейвса, необходимо проведение проспективных исследований с участием представителей различных популяций и длительными периодами наблюдения, чтобы оценить распространенность и патофизиологические механизмы данной связи.



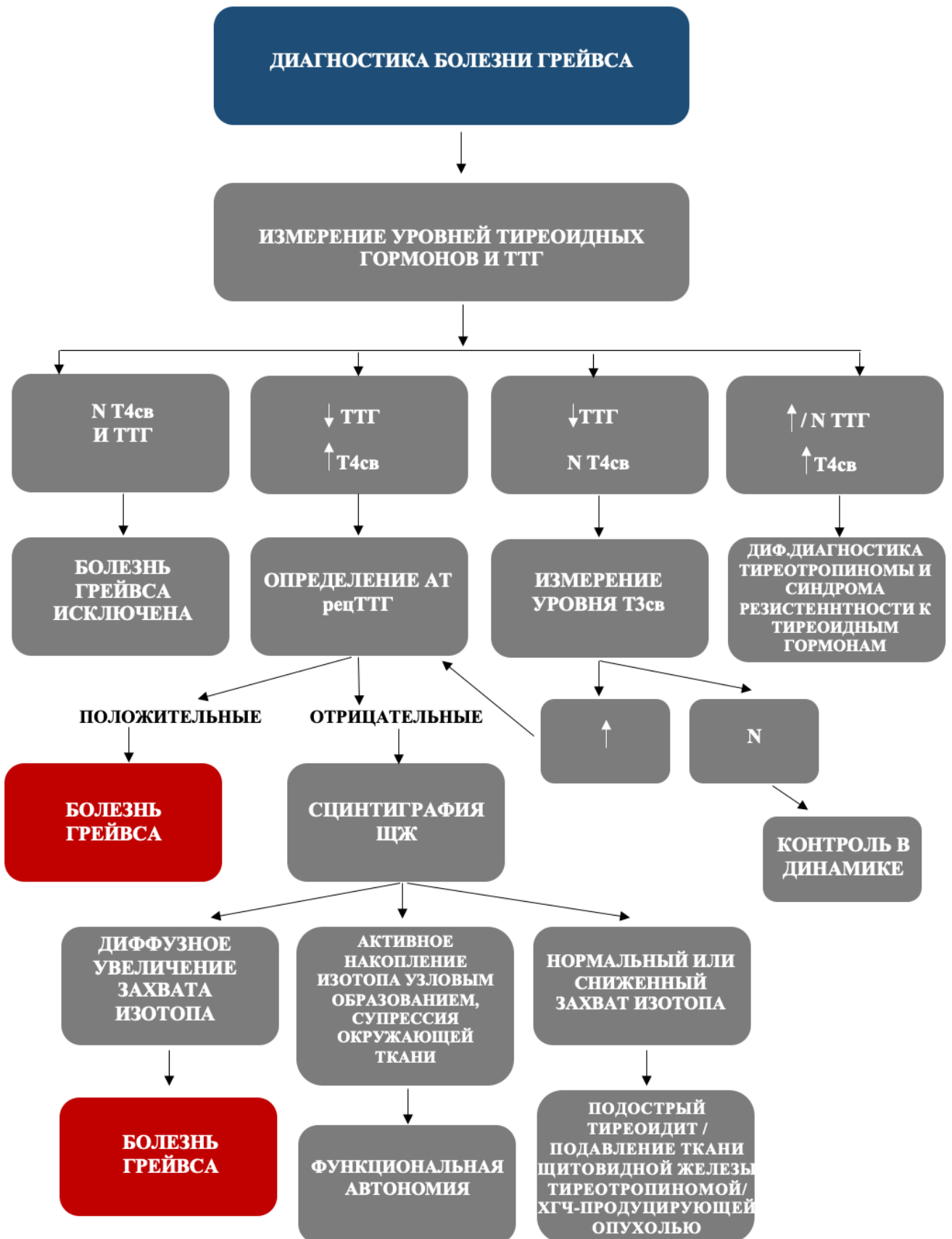


Рисунок 5 – Алгоритм диагностики болезни Грейвса

### **Г. Появление антитиреоидных антител или рост титра имеющихся антител после перенесенной COVID-19**

Результаты исследований указывают на появление антитиреоидных антител или увеличение их титра у некоторых пациентов после перенесенного COVID-19. Это наблюдение подтверждает возможное развитие аутоиммунного процесса в ЩЖ [131].

Наблюдается корреляция между уровнем С-реактивного белка (СРБ), маркера воспалительного процесса, и увеличением титра антител, а также ухудшением течения атипичной пневмонии COVID-19 в острой фазе заболевания. Это предполагает возможную связь между гипервоспалением, которое характерно для тяжелых случаев COVID-19, и развитием аутоиммунитета [131]. Предполагается, что гипервоспаление, вызванное COVID-19, может активировать иммунную систему и способствовать развитию аутоиммунных патологий ЩЖ. Однако следует отметить, что эти данные основаны на ограниченном количестве работ, и необходимы дальнейшие исследования для подтверждения этих связей и более глубокого понимания механизмов, связывающих COVID-19 и развитие АИЗ ЩЖ.

По прошествии трех лет с начала пандемии стало ясно, что нарушения функции ЩЖ являются потенциальным осложнением COVID-19. Кроме того, тиреоидные нарушения могут влиять на прогноз течения атипичной пневмонии, вызванной вирусом SARS-CoV-2. Случаи развития ПТ, SARS-CoV-2-атипичного тиреоидита, центрального гипотиреоза, АИЗ ЩЖ, и появление антитиреоидных аутоантител, ассоциированных с SARS-CoV-2, после инфицирования SARS-CoV-2 служат важными доказательствами необходимости внимательного отношения к возможному развитию нарушений функции ЩЖ в контексте COVID-19. Своевременная оценка функции ЩЖ у пациентов с COVID-19 может иметь критическое значение для принятия решений по лечению и улучшения прогноза заболевания.

#### ***1.3.3. Синдром эутиреоидной патологии***

Развитие СЭП в контексте COVID-19 может быть связано с несколькими механизмами. Один из таких механизмов – нарушение дейодирования тироксина в

печени, что приводит к изменению уровня активного тиреоидного гормона – трийодтиронина. Также возможны изменения в связывании гормонов ЩЖ с белками плазмы и нарушение секреции ТТГ [215]; [216]. Доказано, что СЭП может быть предиктором неблагоприятного клинического исхода COVID-19 [215]. Данное состояние характеризуется быстрым снижением уровней тиреоидных гормонов, чаще изолированным снижением трийодтиронина – «синдром низкого Т3» [215]. С прогрессированием тяжести заболевания к низкому Т3 добавляется снижение уровней Т4, а затем и ТТГ [217]; [218].

### **А. Научные открытия в отношении коррекции СЭП рамках пандемии COVID-19**

Эксперименты на животных моделях показали, что терапия синтетическим трийодтиронином имеет несколько положительных эффектов при инфицировании вирусом простого герпеса. Во-первых, препятствует развитию инфекции, что связано с подавлением вирусной активности. Во-вторых, синтетический трийодтиронин оказывает кардиопротективное действие, что является важным аспектом в контексте COVID-19. Кроме того, применение трийодтиронина стимулирует иммунный ответ, особенно активацию НК-клеток, благодаря индукции интерферонового эффекта.

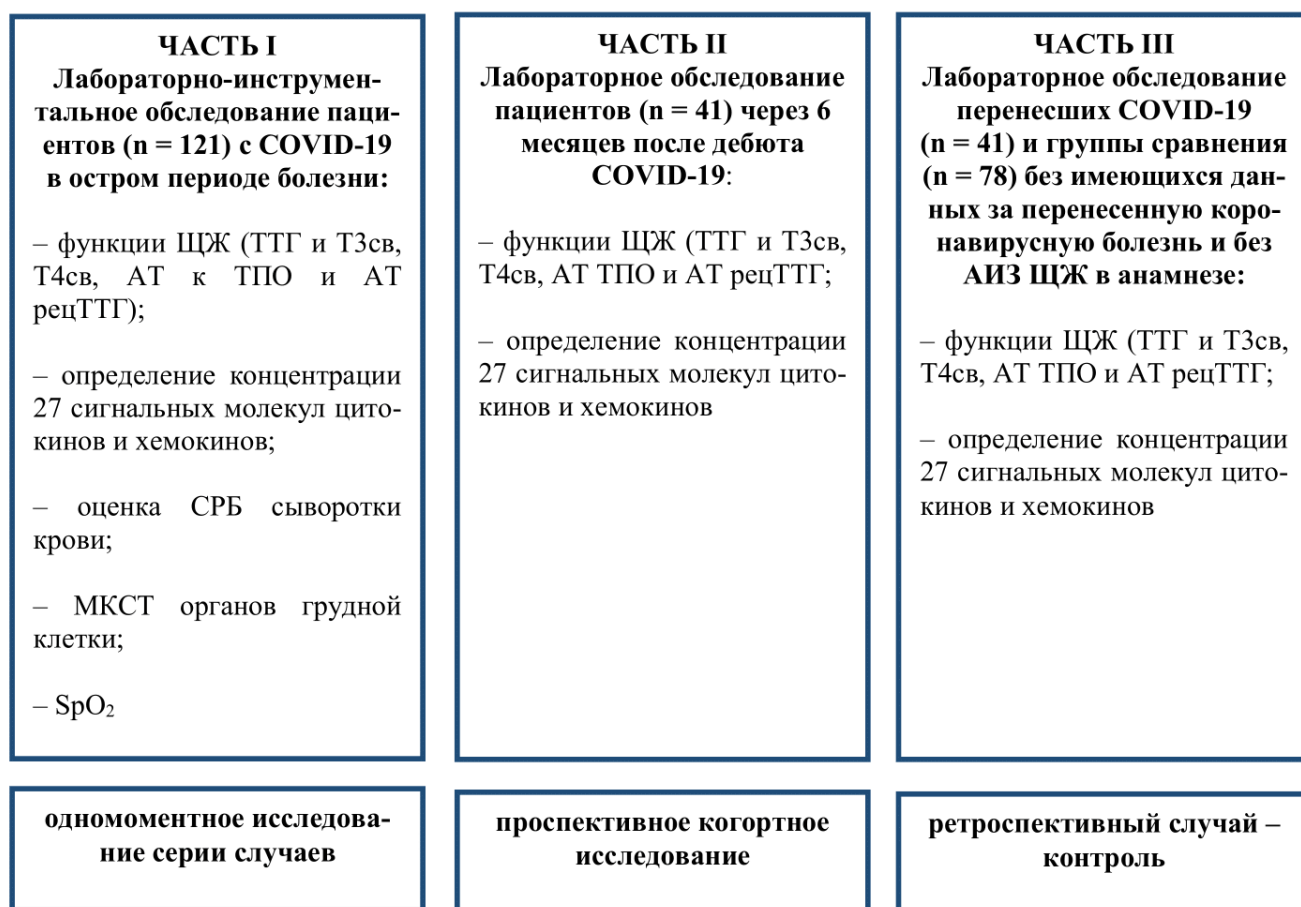
На основе этих обнаружений были запланированы клинические испытания фазы II с целью изучения эффектов высоких доз Т3 в лечении тяжелых форм COVID-19. Идентификатором клинического испытания является NCT04348513. Эти клинические исследования помогут более детально изучить потенциальные пользу и возможные побочные эффекты от применения трийодтиронина в лечении пациентов с тяжелыми формами COVID-19 [219].

## Глава 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

### 2.1. Дизайн исследования

Графическая схема работы представлена на Рисунке 6. Работа состоит из 3 частей:

- 1) одномоментное исследование серии случаев с COVID-19 в остром периоде болезни;
- 2) проспективное когортное исследование динамики лабораторных показателей функции ЩЖ и уровней цитокинов в дебюте COVID-19 и через 6 месяцев после выздоровления от коронавирусной болезни;
- 3) ретроспективный случай – контроль перенесших COVID-19 и группы сравнения без имеющихся данных за перенесенную COVID-19 и без АИЗ ЩЖ в анамнезе.



**Рисунок 6 – Графическая схема исследования**

## 2.2. Условия проведения

Набор пациентов с COVID-19 во время острой фазы заболевания был проведен в ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России, временно переформированного в специализированный стационар для лечения пациентов, с COVID-19, в соответствии с приказом Министерства здравоохранения Российской Федерации №397 от 01.05.2020 (президент – академик РАН Дедов И. И., директор – член-корреспондент РАН Мокрышева Н. Г.). На базе Центра были организованы три инфекционных отделения, предназначенных для оказания медицинской помощи пациентам с различными степенями тяжести течения COVID-19:

1) отделение для пациентов со среднетяжелым течением коронавирусной инфекции – COVID-5 (заведующая отделением – член-корреспондент РАН Трошина Е. А.).

2) отделение для пациентов с тяжелым течением коронавирусной инфекции – COVID-6.1 (заведующий отделением – д. м. н., проф. Галстян Г. Р.);

3) отделение для пациентов для пациентов с тяжелым течением – COVID-6.2 (заведующий отделением – член-корреспондент РАН Калашников В. Ю.).

Набор пациентов с COVID-19 проводился в период с 5 мая 2020 года по 5 июня 2020 года. В данной работе внимание уделялось выборке пациентов, инфицированных Бета-вариантом вируса SARS-CoV-2.

Обследование и лечение пациентов с COVID-19 проводилось согласно временным методическим рекомендациям Минздрава России «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции COVID-19», версия 6 (28.04.2020). При обследовании в остром периоде COVID-19 всем пациентам, включенным в исследование установлен диагноз: «Коронавирусная инфекция. Внебольничная вирусная пневмония». Вирусная пневмония была подтверждена у всех пациентов при проведении мультиспиральной компьютерной томографии (МСКТ) легких при поступлении.

Для динамического обследования были приглашены все выписанные пациенты ( $n = 113$ ) через 6 месяцев после дебюта COVID-19, однако часть пациентов выбыла из наблюдения ввиду отказа пациентов от продолжения участия в исследо-

вании. Отклик составил 41 пациент из 113, что составило 36%. Исследование функции ЩЖ и изучение экспрессии цитокинов через полгода после перенесенной COVID-19 выполнено 41 пациенту.

Клиническое обследование было проведено на базе консультативно-диагностического центра ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России (руководитель – д. м. н., проф. Волеводз Н. Н.).

Лабораторные и инструментальные исследования, описанные в данной работе, были проведены на базе клинко-диагностической лаборатории ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России (заведующая клинко-диагностической лабораторией – к. м. н. Л. В. Никанкина) и отдела лучевой диагностики (заведующий отделом на момент сбора данных – д. м. н. Воронцов А. В.).

Группа сравнения представлена неорганизованной популяцией условно здоровых добровольцев, набранных в рамках выездных мероприятий ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России, с целью скрининга населения РФ на предмет наличия эндокринопатий в регионы Центрального и Южного Федеральных округов в 2019 года (до пандемии COVID-19). Для исследования произвольным образом выбрано 78 образцов. Способ формирования выборки пациентов с COVID-19 – сплошной. Набор пациентов проводился в период с мая 2020 года по июнь 2020 года. Способ формирования группы сравнения – произвольный. В группу сравнения включены лица без COVID-19 в анамнезе ( $n = 78$ ).

Несмотря на то, что проведено одноцентровое исследование, репрезентативность выборки была обеспечена тем, что госпитализация пациентов в ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России осуществлялась для пациентов всех регионов страны, а группа сравнения формировалась исходя из добровольцев, проходивших скрининговое обследование в рамках выездных мероприятий ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России в регионы Российской Федерации.

Также репрезентативность была обеспечена сплошным включением пациентов согласно критериями включения и исключения пациентов, регламентированных для данного состояния как отечественными, так и зарубежными клиническими рекомендациями.

Наличие критериев исключения у всех участников исследования определялось на основании сбора подробного анамнеза жизни (наличие хронических заболеваний, беременности, АИЗ ЩЖ и atopических болезней в анамнезе), изучения результатов, ранее проведенных обследований, а также физикального осмотра (измерение роста, массы тела, расчета индекса массы тела (ИМТ)).

## **2.3. Критерии соответствия**

### ***2.3.1. Изучение базы данных пациентов с COVID-19 среднетяжёлого и тяжёлого течений***

#### **А. Общая группа пациентов с COVID-19**

Критерии включения:

- возраст старше 18 лет;
- мужской и женский пол;
- острый период COVID-19;
- верифицированный диагноз COVID-19, подтвержденный с помощью полимеразной цепной реакции (ПЦР);
- изменения в легких при МСКТ, типичные для вирусного поражения;
- SpO<sub>2</sub> в дебюте заболевания менее 95%;
- повышение температуры тела в дебюте > 38,5 °C;
- СРБ сыворотки крови > 10 мг/л.

Критерии исключения:

- беременность и период грудного вскармливания;
- диагностированные до COVID-19 АИЗ ЩЖ и atopические болезни.

Критерий выбывания: отказ пациента от продолжения участия в исследовании.

#### **Б. Группа пациентов со среднетяжелым течением COVID-19 (подгруппа 1)**

Критерии включения:

- возраст старше 18 лет;
- мужской и женский пол;
- острый период COVID-19;

- верифицированный диагноз COVID-19, подтвержденный с помощью ПЦР;
- изменения в легких при МСКТ, типичные для вирусного поражения;
- повышение температуры тела в дебюте  $> 38,5^{\circ}\text{C}$ .
- $93\% < \text{SpO}_2 \leq 95\%$  в дебюте заболевания;
- одышка при физических нагрузках;
- СРБ сыворотки крови  $> 10$  мг/л.

Критерии исключения:

- частота дыхательных движений (ЧДД)  $> 30$ /мин;
- снижение уровня сознания;
- одышка в покое;
- беременность и период грудного вскармливания;
- диагностированные до COVID-19 АИЗ ЩЖ и atopические болезни.

## **В. Группа пациентов с тяжелым течением COVID-19 (подгруппа 2)**

Критерии включения:

- возраст старше 18 лет;
- мужской и женский пол;
- острый период COVID-19;
- верифицированный диагноз COVID-19, подтвержденный с помощью ПЦР;
- изменения в легких при МСКТ, типичные для вирусного поражения;
- повышение температуры тела в дебюте  $> 38,5^{\circ}\text{C}$ ;
- $\text{SpO}_2 \leq 93\%$ ;
- частота дыхательных движений (ЧДД)  $> 30$ /мин;
- одышка в покое;
- снижение уровня сознания.

Критерии исключения:

- беременность и период грудного вскармливания;
- диагностированные до COVID-19 АИЗ ЩЖ и atopические болезни.



**2.3.2. Определение влияния проводимой терапии COVID-19 на развитие тиреопатий, а также оценка динамических изменений иммунологических маркеров**

**А. Пациенты, получавшие симптоматическую терапию COVID-19 в остром периоде болезни (подгруппа 1)**

Критерии включения:

- возраст старше 18 лет;
- мужской и женский пол;
- острый период COVID-19;
- верифицированный диагноз COVID-19, подтвержденный с помощью ПЦР;
- изменения в легких при МСКТ, типичные для вирусного поражения;
- острый период COVID-19;
- $SpO_2 \leq 93\%$ ;
- одышка в покое;
- снижение уровня сознания.

Критерии исключения:

- беременность и период грудного вскармливания;
- диагностированные до COVID-19 АИЗ ЩЖ и atopические болезни;
- проведение биологической терапии тоцилизумабом в остром периоде болезни COVID-19.

**Б. Пациенты, получавшие биологическую терапию тоцилизумабом COVID-19 в остром периоде болезни (подгруппа 2)**

Критерии включения:

- возраст старше 18 лет;
- мужской и женский пол;
- острый период COVID-19;
- верифицированный диагноз COVID-19, подтвержденный с помощью ПЦР;
- изменения в легких при МСКТ, типичные для вирусного поражения;
- острый период COVID-19;
- $SpO_2 \leq 93\%$ ;

- частота дыхательных движений (ЧДД) > 30/мин;
- одышка в покое;
- снижение уровня сознания;
- проведение биологической терапии тоцилизумабом пациентам COVID-19

в остром периоде болезни.

Критерии исключения:

- беременность и период грудного вскармливания;
- диагностированные до COVID-19 АИЗ ЩЖ и atopические болезни.

### **В. Группа сравнения (подгруппа 3)**

Критерии включения:

- возраст старше 18 лет;
- мужской и женский пол;

Критерии исключения:

- беременность и период грудного вскармливания;
- диагностированные ранее АИЗ ЩЖ и atopические болезни;
- перенесенная COVID-19 в анамнезе;
- перенесенная острая респираторная инфекция или обострение хронического заболевания в течение последних 3 месяцев.

## **2.3. Методы исследования**

В первой части диссертационной работы анализируемыми показателями являлись возраст, пол, тяжесть течения COVID-19, ИМТ, лабораторные параметры (ТТГ, Т3св., Т4св., АТ ТПО, АТ рецТТГ, С-реактивный белок) выполнена оценка уровней цитокинов и интерлейкинов (интерлейкины-1b, -1ra, -2, 4-10, -12, -13, -15, -17 (IL-1b, IL-1ra, IL-2, IL- 4-10, IL-12, IL-13, IL-15, IL-17), эотаксин (Eotaxin), фактор роста фибробластов (FGF), гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор (GM-CSF), гранулоцитарный колониестимулирующий фактор (G-CSF), интерферон-гамма (IFN-g), IFN-g-индуцируемый белок 10 (IP-10), моно-

цитарный хемотаксический протеин-1 (MCP-1), также известный как моноцитарный хемотаксический и активирующий фактор (MCAF), макрофагальный белок воспаления-1 (MIP-1a и -1b), фактор роста тромбоцитов BB (PDGF-bb), хемокин, экспрессируемый и секретируемый Т-клетками при активации (RANTES, от англ. Regulated on Activation Normal T-cell Expressed and Secreted), фактор некроза опухоли-альфа (TNF-a), фактор роста эндотелия сосудов (VEGF)), оценка объема изменений ткани легких, процент насыщения крови кислородом (SpO<sub>2</sub>).

Во второй части работы у пациентов после перенесенной COVID-19 и здоровых добровольцев исследованы лабораторные параметры (ТТГ, ТЗсв., Т4св., АТ ТПО, АТ рецТТГ, С-реактивный белок) выполнена оценка уровней цитокинов и интерлейкинов (IL-1b, IL-1ra, IL-2, IL-4, IL-10, IL-12, IL-13, IL-15, IL-17, Eotaxin, FGF, GM-CSF, G-CSF, IFN-g, IP-10, MCP-1, MIP-1a и -1b, PDGF-bb, TNF-a, VEGF).

### ***2.3.1. Лабораторные методы***

Забор крови из периферической вены для лабораторного обследования проводился утром натощак, не менее, чем через 8 часов после введения гепарина.

1. Уровни ТТГ, Т4св., ТЗсв., АТ ТПО определялись методом хемилюминесцентного иммуноанализа на автоматическом анализаторе ARCHITECT i2000 (Abbott). Референсные значения для ТТГ – 0,25–3,5 мМЕ/л. Референсные значения для ТЗсв. – 2,6–5,7 пмоль/л, для Т4св. – 9–19 пмоль/л.

2. Определение уровней АТ рецТТГ проводили методом электрохемилюминесцентного анализа на автоматическом анализаторе – Cobas 6000 (Roche).

3. Маркеры воспаления: СРБ измеряли на автоматическом биохимическом анализаторе ARCHITECT c8000 (Abbott). Референсные интервалы составляли: СРБ – 0,1–5 мг/л.

4. Исследование уровней цитокинов и хемокинов определяли в сыворотке крови с помощью технологии проточного мультиплексного иммуноанализа с использованием набора Bio-Plex Pro Human Cytokine 27-plex Assay (каталожный номер #M500KCAF0Y). Референсные интервалы для интерлейкинов и хемокинов не валидизированы, за исключением IL-6, который находится в пределах от 0 до

10 пг/мл. Для получения сыворотки крови венозную кровь (5 мл) собирали в пробирку с гелем и ускорителем образования сгустка для отделения сыворотки от клеток крови. Пробирки центрифугировали (3000 об/мин) и 0,5 мл аликвоты полученной сыворотки хранили при минус 80 °С. Уровень цитокинов определяли в сыворотке крови с помощью технологии проточного мультиплексного иммуноанализа с использованием набора Bio-Plex Pro Human Cytokine 27-plex Assay (каталожный номер #M500KCAF0Y) в соответствии с рекомендациями фирмы-производителя. Перед постановкой реакции прибор калибровался с использованием калибровочного набора. Для построения калибровочной кривой использовали стандартный образец цитокинов из набора. Для этого лиофилизированный порошок разводили в 250 мкл буфера для разведения стандартов, далее из этого раствора готовили серию из 8 четырехкратных разведений. В качестве холостой пробы использовали буфер для разведения стандартов.

Перед добавлением образцов сыворотки крови готовили суспензию магнитных микрочастиц, несущих антитела к соответствующим цитокинам в буфере для анализа, для этого к 5,175 мл буфера добавляли 575 мкл концентрата магнитных микрочастиц и тщательно перемешивали. Для промывки магнитных микрочастиц добавляли в лунки 96 луночного планшета по 50 мкл суспензии и промывали два раза с использованием промывочной станции Bio-Plex Pro Wash Station (Biorad, США). Для иммуноанализа исследуемые сыворотки разводили в четыре раза в буфере для разведения образцов. Для анализа в лунки планшета с промытыми магнитными микрочастицами наносили по 50 мкл разведенных исследуемых образцов, стандартных растворов и холостой пробы.

Затем образцы инкубировали 30 мин при комнатной температуре при постоянном помешивании. По окончании инкубации магнитные микрочастицы промывали три раза промывочным буфером на промывочной станции и добавляли по 25 мкл раствора детектирующих биотинилированных антител в течение 30 минут при комнатной температуре при постоянном помешивании.

По окончании инкубации, образцы трехкратно промывали и в каждую лунку наносили буферный раствор, содержащий конъюгат стрептавидина-фикоэритрина

и инкубировали в течение 10 минут при комнатной температуре и постоянном помешивании. Затем после трехкратной промывки микрочастицы ресуспендировали в 125 мкл буфера для анализа и проводили проточный иммуноанализ с использованием проточного иммуноанализатора BioRad Bio-Plex 200. Данные с прибора были получены с помощью программы Bio-PlexManager, версия 6.0 (Biorad, США).

Концентрация каждого аналита была рассчитана на основании стандартной кривой с помощью программного обеспечения Bio-PlexManager, версия 6.0. Для построения калибровочной кривой использовали логарифмическую логистическую модель 5PL.

Экспериментальные значения концентрации цитокинов в исследуемых образцах были получены путем интерполяции данных интенсивности флуоресценции магнитных микрочастиц в образцах по калибровочным кривым для отдельных цитокинов. Рассчитанные значения концентрации цитокинов были экспортированы в программу Microsoft Excel для последующего статистического анализа.

### ***2.3.2. Инструментальные методы***

1. Оценка объема изменений ткани легких проводилась с помощью программы обсчета Thoracic VCAR на AW Server 3.2. (General Electric). Автоматически определялся объем пораженной паренхимы и ее процент относительно неизменной ткани легкого, который высчитывался как для всего легкого, так и для каждой его доли.

2. SpO<sub>2</sub> был оценен на основе данных пульсоксиметрии.

## **2.4. Этическая экспертиза**

Всеми пациентами подписаны информированные согласия на участие в исследовании. Локальным этическим комитетом ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России одобрено проведение научно-исследовательской работы, выписка из протокола № 397 от 05.05.2020.

## 2.5. Статистическая обработка данных

Статистический анализ проведен в программном пакете Statistica 13 (Tibco, США) и SPSS 26 (IBM, США). Описательная статистика количественных данных представлена медианами, первым и третьим квартилями в виде  $Me [Q1; Q3]$ , качественных в виде абсолютных и относительных частот.

Описание количественных данных представлено в виде медианы, первым и третьим квартилями ( $Me [Q1; Q3]$ ), качественных – в виде абсолютных и относительных частот ( $n, \%$ ). Сравнение двух независимых групп для количественных данных выполнялось с помощью критерия Манна – Уитни (U-тест), зависимых – критерий Вилкоксона, сравнение трех независимых групп проводили с помощью критерия Краскелла – Уоллиса. Разность медиан в независимых группах оценивали с помощью метода Ходжеса – Лемана. Для исследования взаимосвязи между количественными признаками использовали корреляционный анализ Спирмена. Частоты бинарных признаков сравнивались между собой с помощью критерия Хи-квадрат ( $\chi^2$ ) и двустороннего точного критерия Фишера в случае неприменимости критерия  $\chi^2$ .

Для выявления критических значений отдельных параметров использовали ROC-анализ. Отрезная точка выбиралась согласно индексу Юдена.

Критический уровень статистической значимости при проверке статистических гипотез принят равным 0,05. При множественных сравнениях применялась поправка Бонферрони путем коррекции критического уровня значимости ( $P_0$ ). При получении значения уровня значимости более  $P_0$  и менее 0,05, данная связь интерпретировалась в качестве статистической тенденции.

## Глава 3. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

### 3.1. Острый период COVID-19

#### 3.1.1. Клиническая характеристика группы пациентов в остром периоде COVID-19

В исследование был включен 121 пациент, госпитализированный по каналу скорой медицинской помощи в инфекционные отделения для пациентов с COVID-19 ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России в связи с ухудшением состояния, а также повышением температуры до 39 °С в дебюте заболевания. Всем пациентам с COVID-19 был выполнен анализ крови на ТТГ, Т3св. и Т4св.

В Таблице 5 представлена информация о клинических особенностях пациентов с COVID-19.

**Таблица 5** – Клинические характеристики пациентов с COVID-19 на момент включения в исследование (n = 121).

Показатель		n	Me [Q1; Q3] / n (%)
Демографические показатели			
Возраст (лет)		121	59 [47; 72]
Пол (мужской)		121	63 (52%)
Сопутствующие заболевания			
Гипертоническая болезнь		121	50 (41%)
Сахарный диабет 2-го типа		121	14 (11%)
Сахарный диабет 1-го типа		121	1 (0,8%)
Заболевания дыхательной системы (хроническая обструктивная болезнь легких, бронхиальная астма и др.)		121	12 (10%)
Тиреоидный профиль в остром периоде COVID-19			
ТТГ		121	1,30 [0,79; 1,77]
Т3 св.		121	3,72 [3,13; 4,23]
Т4 св.		121	13,28 [11,92; 14,94]
ТТГ	< 0,25 мМЕ/л	121	5 (4%)
	0,25–3,5 мМЕ/л		109 (90%)
	> 3,5 мМЕ/л		7 (6%)

Продолжение таблицы 5

Показатель		n	Me [Q1; Q3] / n (%)
Т3 св.	< 2,6 пмоль/л	121	23 (19%)
	2,6–5,7 пмоль/л		97 (80%)
	> 5,7 пмоль/л		1 (1%)
Т4 св.	< 8,1 пмоль/л	121	4 (3%)
	8–20 пмоль/л		116 (96%)
	> 20 пмоль/л		1 (1%)

### 3.1.2. Уникальные нарушения функции ЩЖ в остром периоде COVID-19

В остром периоде COVID-19 могут наблюдаться различные нарушения функции ЩЖ. К ним относят SARS-CoV-2-атипичный тиреоидит, ПТ и вторичный гипотиреоз. В изучаемой выборке частота развития тиреотоксикоза в остром периоде болезни составила 4% (5/121). У пациентов с низкими уровнями ТТГ были выявлены нормальные или высоконормальные уровни тиреоидных гормонов. Полученные результаты подтверждают развитие тиреотоксикоза вследствие SARS-CoV-2-атипичного тиреоидита, а не СЭП, при котором снижение уровня ТТГ следует за низкими значениями Т3св. и Т4св.

#### А. Клинический случай развития SARS-CoV-2-атипичного тиреоидита у пациента с тяжелым течением COVID-19

В данном разделе мы представляем уникальный клинический случай развития SARS-CoV-2-атипичного тиреоидита у пациента с тяжелым течением COVID-19.

Пациент, 70 лет, был экстренно госпитализирован в отделение для пациентов со среднетяжелым течением коронавирусной инфекции, ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России, с жалобами на одышку в покое, кашель с трудноотделяемой мокротой и повышение температуры тела до 38,9 °С. На основании клинической картины и результатов ПЦР мазка из ротоглотки, пациенту был установлен диагноз: «Код МК-10 U07.1 Коронавирусная инфекция. Внебольничная вирусная пневмония». Двусторонняя вирусная пневмония была подтверждена результатами МСКТ органов грудной клетки.

На 4-е сутки нахождения в стационаре состояние пациента ухудшилось, отмечалось нарастание одышки в покое. Результаты МСКТ органов грудной клетки



демонстрировали увеличение объема пораженной легочной ткани до 70%, кроме того, были обнаружены признаки легочной гипертензии и жидкости в правой плевральной полости. На 5-й день госпитализации пациент был переведен в ОРИТ ввиду снижения  $SpO_2$  до 80%, а также признаков развития ЦШ, подтвержденных результатами анализа крови на IL-6 – 464,8 пг/мл. В ОРИТ проводилась ИВЛ, а также инициирована патогенетическая биологическая терапия барицитинибом. На 4-е сутки нахождения в ОРИТ симптомы дыхательной недостаточности регрессировали, и пациент был переведен в терапевтическое отделение. По данным контрольной МСКТ легких, наблюдалась положительная динамика в уменьшении объема пораженной ткани до 60%. В отделении продолжена биологическая терапия. В течение последующих дней на фоне проводимого лечения температура тела пациента достигла нормальных значений. Результаты клинических и биохимических анализов крови показали снижение скорости оседания эритроцитов и нормализацию уровня СРБ. Уровень  $SpO_2$  без использования дополнительной кислородной поддержки составлял 97–99%.

Во время госпитализации при ухудшении состояния пациента была проведена оценка полного тиреоидного профиля. Из анамнеза известно, что при обследовании на амбулаторном этапе до инфицирования SARS-CoV-2 лабораторные и клинические признаки нарушения функции ЩЖ не выявлялись. По результатам гормонального анализа крови выявлено развитие субклинического тиреотоксикоза (ТТГ 0,15 мМЕ/л, Т4св. 14,77 пмоль/л [9,0–19,0], Т3св. 3,62 пмоль/л [2,6–5,7], АТ-ТПО 0,36 МЕ/мл [0–5,6], АТ рецТТГ 0,55 МЕ/л [0–1,75]). Полученные результаты исключают развитие СЭП и свидетельствуют в пользу развития SARS-CoV-2-атипичного тиреоидита. Пациент не предъявлял жалоб, специфичных для синдрома тиреотоксикоза, ЧСС сохранялась в пределах 90–110 уд/мин. Однако не исключено, что развитие SARS-CoV-2-атипичного тиреоидита могло стать триггером осложнений COVID-19, потребовавших реанимационных мероприятий.

Через 6 месяцев после выписки из стационара пациент был приглашен в ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России для повторной оценки тирео-

идного профиля и решения вопроса о необходимости дополнительного обследования и лечения. По данным лабораторных исследований, выявлен эутиреоз: ТТГ – 0,72 мМЕ/л (0,25–3,5), Т4 св. – 9,92 пмоль/л (9,0–19,0), Т3 св. – 3,94 пмоль/л (2,6–5,7). Роста антитиреоидных антител не наблюдалось: АТ-ТПО – 0,09 МЕ/мл (0–5,6), АТ-рТТГ – 0,34 МЕ/л (0–1,75).

Приведенный клинический случай демонстрирует пример развития атипичного тиреоидита на фоне тяжелого течения COVID-19. Результаты нашего наблюдения согласуются с литературными данными, описывающими ухудшение течения COVID-19 при развитии данной патологии ЩЖ.

SARS-CoV-2-атипичный тиреоидит является специфическим нарушением функции ЩЖ, которое ранее не встречалось при других вирусных инфекциях, в том числе и при инфекциях, вызванных другими CoV.

SARS-CoV-2-атипичный тиреоидит отличается от классического ПТ несколькими аспектами. Во-первых, SARS-CoV-2-атипичный тиреоидит дебютирует непосредственно в период острой фазы COVID-19, сопутствуя клиническим симптомам респираторных нарушений, а симптомы классического ПТ обычно проявляются через несколько недель после перенесенной вирусной инфекции. Во-вторых, тиреотоксикоз при SARS-CoV-2-атипичном тиреоидите может стать причиной развития серьезных сердечно-сосудистых осложнений, таких как нарушение сердечного ритма и тромбоэмболические события, у пациентов с COVID-19. В случае ПТ осложнения тиреотоксикоза обычно отсутствуют или проявляются в менее выраженной форме.

Третьим значимым отличием является преобладание безболевого форм тиреоидита, вызванного SARS-CoV-2. Перед вспышкой пандемии COVID-19 безболевые формы ПТ встречались чрезвычайно редко. Однако после начала пандемии их распространенность возросла до 99%. Предположительно, эти изменения в клиническом течении заболевания могут быть связаны с применением НПВС и ГКС в острой фазе COVID-19. Тем не менее, полученные данные демонстрируют значимость своевременной диагностики тиреотоксикоза у пациентов со среднетяжелым

и тяжелым течением COVID-19 с целью предотвращения развития сердечно-сосудистых осложнений.

### 3.1.3. Гендерные различия пациентов с COVID-19

Гендерные особенности пациентов с COVID-19 могут играть роль в различиях течения болезни и развитии нарушений функции ЩЖ (см. Таблицу 6). В результате анализа выборки, мы обнаружили значительно более высокую встречаемость низких уровней ТЗсв. у женщин, что указывает на развитие СЭП ( $p = 0,002$ , критерий Манна – Уитни). Кроме высокой распространенности СЭП среди женщин, мы также обратили внимание на значимые возрастные различия среди пациентов. Женщины в исследуемой выборке были статистически значимо старше ( $p < 0,001$ , критерий Манна – Уитни).

Также мы обратили внимание на распределение уровней ТТГ, ТЗсв. и Т4св. в группах мужчин и женщин. У мужчин нарушения функции ЩЖ развивались значительно реже ( $p = 0,002$ , критерий Манна – Уитни).

**Таблица 6** – Сравнительный анализ мужчин и женщин по возрасту и уровням тиреоидных гормонов и ТТГ ( $n = 121$ ).

Показатель		Мужчины ( $n = 63$ )	Женщины ( $n = 58$ )	$p$
Возраст, лет		51 [42; 64]	68 [56; 78]	<b>&lt; 0,001<sup>1</sup></b>
ТТГ, мМЕ/л		1,33 [0,90; 1,62]	1,20 [0,66; 2,27]	0,794 <sup>1</sup>
ТЗ св, пмоль/л		3,96 [3,50; 4,38]	3,39 [2,54; 3,96]	<b>0,002<sup>1</sup></b>
Т4 св, пмоль/л		13,25 [11,97; 14,77]	13,28 [11,42; 15,16]	0,441 <sup>1</sup>
ТТГ	< 0,25 мМЕ/л	1 (2%)	4 (7%)	<b>0,035<sup>2</sup></b>
	0,25–3,5 мМЕ/л	61 (97%)	48 (83%)	
	> 3,5 мМЕ/л	1 (2%)	6 (10%)	
ТЗсв.	< 2,6 пмоль/л	7 (11%)	16 (28%)	<b>0,015<sup>3</sup></b>
	2,6–5,7 пмоль/л	56 (89%)	41 (71%)	
	> 5,7 пмоль/л	0 (0%)	1 (2%)	
Т4св.	< 8,1 пмоль/л	0 (0%)	4 (7%)	<b>0,023<sup>3</sup></b>
	8–20 пмоль/л	63 (100%)	53 (91%)	
	> 20 пмоль/л	0 (0%)	1 (2%)	

Примечание – Поправка Бонферрони  $P_0 = 0,05/7 = 0,007$ ; <sup>1</sup> – критерий Манна – Уитни; <sup>2</sup> – критерий  $\chi^2$ ; <sup>3</sup> – точный критерий Фишера

### 3.1.4. Синдром эутиреоидной патологии у пациентов с COVID-19

В связи с выявленными различиями в тиреоидном профиле у пациентов старшей возрастной группы, был выполнен корреляционный анализ, в котором были проанализированы связи между возрастом и уровнями ТТГ, Т4св. и Т3св. (см. Таблица 7). Анализ данных показал наличие статистически значимой умеренной отрицательной корреляции между возрастом и уровнями Т3св. у пациентов с COVID-19 ( $p < 0,001$ ,  $r = -0,54$ ).

**Таблица 7** – Корреляционный анализ

		N	<i>p, метод Спирмена</i>	<i>r, коэффициент корреляции</i>
Возраст, лет	ТТГ	121	0,238	–
	Т3 св.	121	<b>&lt; 0,001</b>	-0,54
	Т4 св.	121	0,374	–
<i>Примечание</i> – Поправка Бонферрони $P_0 = 0,05/12 = 0,004$				

Течение COVID-19 в нашей выборке было среднетяжелым у 105 пациентов (87%, 95%-й ДИ: 79%–92%), тяжелым у 16 пациентов (13%, 95%-й ДИ: 8%–21%). Результаты сравнительного анализа функции ЩЖ у пациентов среднетяжелого и тяжелого течения COVID-19 представлены в Таблице 8.

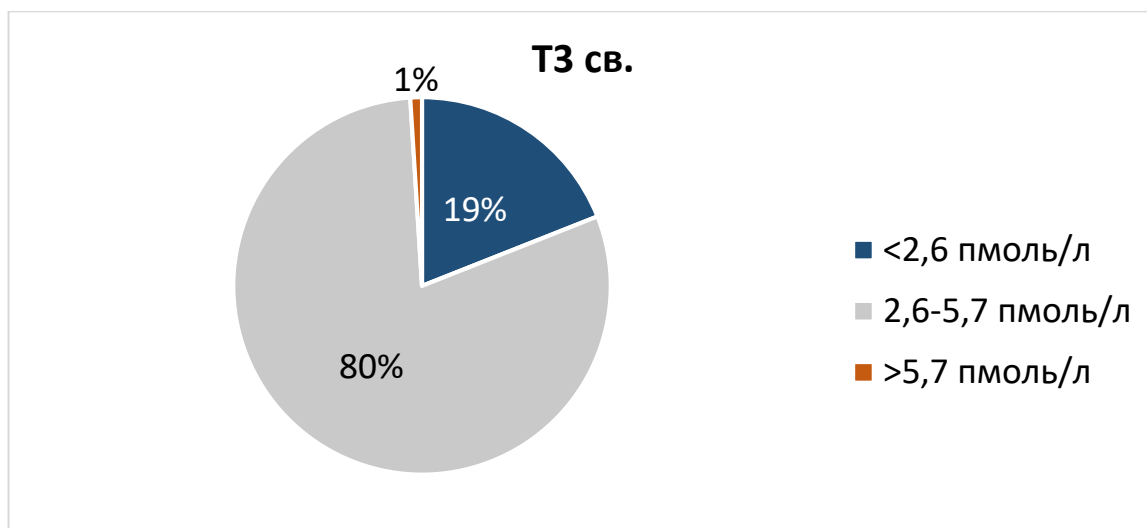
**Таблица 8** – Сравнение функции ЩЖ в остром периоде COVID-19 в группах пациентов среднетяжелого и тяжелого течения болезни

<i>Показатель</i>		<i>Средняя тяжесть (n = 105)</i>	<i>Тяжелое состояние (n = 16)</i>	<i>p</i>
ТТГ, мМЕ/л		1,33 [0,83; 1,80]	0,97 [0,52; 1,50]	0,148 <sup>1</sup>
Т3св., пмоль/л		3,82 [3,31; 4,23]	2,30 [2,30; 4,04]	<b>0,004<sup>1</sup></b>
Т4св., пмоль/л		13,37 [12,04; 14,78]	12,53 [11,60; 14,58]	0,268 <sup>1</sup>
ТТГ	< 0,25 мМЕ/л	3 (3%)	2 (13%)	0,192 <sup>2</sup>
	0,25–3,5 мМЕ/л	96 (91%)	13 (81%)	
	> 3,5 мМЕ/л	6 (6%)	1 (6%)	
Т3св.	< 2,6 пмоль/л	12 (11%)	11 (69%)	<b>&lt; 0,001<sup>3</sup></b>
	2,6–5,7 пмоль/л	92 (88%)	5 (31%)	
	> 5,7 пмоль/л	1 (1%)	0 (0%)	
Т4св.	< 8,1 пмоль/л	3 (3%)	1 (6%)	0,514 <sup>3</sup>
	8–20 пмоль/л	101 (96%)	15 (94%)	
	> 20 пмоль/л	1 (1%)	0 (0%)	

*Примечание* – Поправка Бонферрони  $P_0 = 0,05/6 = 0,008$ ; <sup>1</sup> – критерий Манна – Уитни; <sup>2</sup> – критерий  $\chi^2$ ; <sup>3</sup> – точный критерий Фишера

В группе пациентов с тяжелым течением более часто наблюдались низкие уровни ТЗсв. (69% против 11% в группе средней тяжести,  $p < 0,0013$ ).

На Рисунке 7 представлено процентное соотношение пациентов с тяжелым течением COVID-19, у которых в остром периоде болезни наблюдались более низкие уровни ТЗсв.



**Рисунок 7** – Процентное соотношение пациентов с тяжелым течением COVID-19, у которых в остром периоде болезни наблюдались более низкие уровни ТЗсв.

### 3.1.5. Ассоциации изменений тиреоидного профиля и исходов COVID-19

За время работы ФБГУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России в стационар для пациентов с COVID-19 было зарегистрировано 8 смертей, что составляет 6,6% от общего числа госпитализированных пациентов за указанный период. Мы провели анализ взаимосвязей показателей тиреоидного профиля и смертности между группами выживших и умерших пациентов (см. Таблицу 9).

**Таблица 9** – Сравнение показателей тиреоидного профиля у пациентов, выживших и умерших от COVID-19 (n = 98).

Показатель	Выжившие (n = 96)	Умершие (n = 2)	P, точный критерий Фишера
	Me [Q1; Q3] / n (%)	Me [Q1; Q3] / n (%)	
1	2	3	4
Мужской пол	54 (56%)	2 (100%)	0,505
Возраст, лет	56 [45; 67]	66; 95	-
ТТГ, мМЕ/л	1,342 [0,892; 1,813]	1,060; 0,430	–

Продолжение таблицы 9

Т3св., пмоль/л		3,93 [3,51; 4,39]	3,70; 2,73	–
Т4св., пмоль/л		13,33 [12,05; 14,78]	12,19; 12,80	–
ТТГ	< 0,25 мМЕ/л	3 (3%)	0 (0%)	1,000
	0,25–3,5 мМЕ/л	88 (92%)	2 (100%)	
	> 3,5 мМЕ/л	5 (5%)	0 (0%)	
Т3св.	< 2,6 пмоль/л	0 (0%)	0 (0%)	1,000
	2,6–5,7 пмоль/л	95 (84%)	2 (100%)	
	> 5,7 пмоль/л	1 (1%)	0 (0%)	
Т4св.	< 8,1 пмоль/л	1 (1%)	0 (0%)	1,000
	8–20 пмоль/л	94 (98%)	2 (100%)	
	> 20 пмоль/л	1 (1%)	0 (0%)	
Примечание – Поправка Бонферрони $P_0 = 0,05/4 = 0,013$				

Уровни ТТГ, Т3св. и Т4св. в острой фазе болезни оказались сходными в обеих группах пациентов. Умершие пациенты имели немного более низкий медианный уровень ТТГ (1,060 мМЕ/л), по сравнению с выжившими пациентами (1,342 мМЕ/л), но разница не достигла статистической значимости.

### ***3.1.6. Анализ ассоциаций показателей функции ЩЖ и маркеров воспаления***

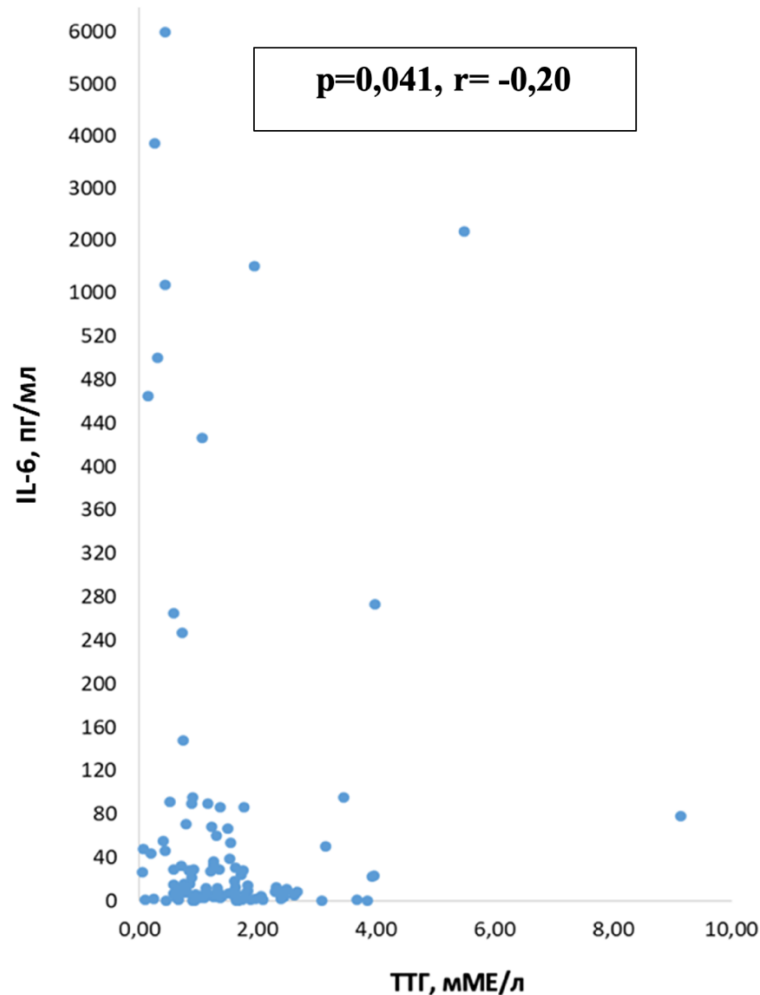
В результате анализа мы выявили умеренную отрицательную корреляцию уровней ТТГ и IL-6, подтверждающую предположение о связи развития тиреотоксикоза и интенсивности воспалительного процесса, вызванного гиперпродукцией цитокинов (см. Таблицу 10).

**Таблица 10** – Корреляционный анализ лабораторных показателей функции ЩЖ и маркеров воспаления

		<i>N</i>	<i>p, метод Спирмена</i>	<i>r, коэффициент корреляции</i>
ТТГ	IL-6, пг/мл	104	<b>0,041</b>	-0,20
	SpO <sub>2</sub> , %	120	0,506	–
	СРБ, мг/л	120	0,149	–
Т3 св.	IL-6, пг/мл	104	0,074	-
	SpO <sub>2</sub> , %	120	<b>&lt; 0,001</b>	0,31
	СРБ, мг/л	120	0,786	–
Т4 св.	IL-6, пг/мл	104	0,895	–
	SpO <sub>2</sub> , %	120	0,726	–
	СРБ, мг/л	120	0,817	–
<i>Примечание</i> – Поправка Бонферрони $P_0 = 0,05/12 = 0,004$				

Мы выявили статистически значимую умеренную отрицательную корреляцию уровней ТТГ и IL-6 ( $p = 0,041$ ,  $r = -0,20$ , метод Спирмена).

Графическое изображение корреляционного анализа значений ТТГ и концентраций IL-6 представлено на Рисунке 8.



**Рисунок 8** – Корреляционный анализ значений ТТГ и IL-6 ( $p = 0,041$ ,  $r = -0,20$ , метод Спирмена)

После разделения пациентов на 3 подгруппы в соответствии с уровнем ТТГ (низкий, нормальный и повышенный), проведен сравнительный анализ групп по значениям IL-6 и SpO<sub>2</sub>.

В результате сравнительного анализа не было выявлено статистически значимых различий между группами (см. Таблицу 11).

Нами была обнаружена статистически значимая разница в распределении уровней IL-6 между группами пациентов с различными уровнями ТЗсв ( $p < 0,001$ ) (см. Таблицу 12).

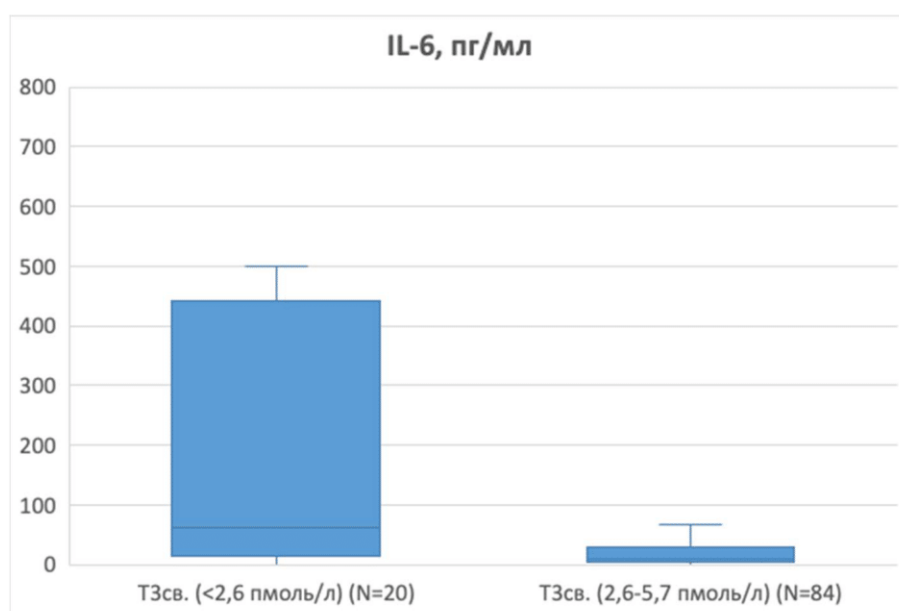
**Таблица 11** – Сравнительный анализ групп пациентов с различными уровнями ТТГ по IL-6 и SpO<sub>2</sub> (критерий Краскелла – Уоллиса).

Признаки	ТТГ (< 0,25 мЕд/л)		ТТГ (0,25–3,5 мЕд/л)		ТТГ (> 3,5 мЕд/л)		p, критерий Краскелла – Уоллиса
	N	Me [Q1; Q3]	N	Me [Q1; Q3]	N	Me [Q1; Q3]	
IL-6, пг/мл	5	44,1 [26,9; 48,2]	92	11,4 [5,0; 48,3]	7	23,4 [1,0; 273,0]	0,511
SpO <sub>2</sub> , %	5	93 [92; 97]	108	94 [93; 97]	7	95 [92; 96]	0,915
Примечание – Поправка Бонферрони $P_0 = 0,05/2 = 0,025$							

**Таблица 12** – Сравнительный анализ групп пациентов с различными уровнями ТЗсв. по IL-6 и SpO<sub>2</sub>

Признаки	ТЗ св. (< 2,6 пмоль/л)		ТЗ св. (2,6–5,7 пмоль/л)		p, критерий Манна – Уитни
	N	Me [Q1; Q3]	N	Me [Q1; Q3]	
IL-6, пг/мл	20	63,2 [19,7; 386,5]	84	9,3 [3,9; 30,4]	< 0,001
SpO <sub>2</sub> , %	23	93 [91; 96]	97	95 [93; 97]	0,056
Примечание – Поправка Бонферрони $P_0 = 0,05/2 = 0,025$					

Сравнительный анализ подгрупп пациентов с различными уровнями ТЗсв. по IL-6 представлен на Рисунке 9.

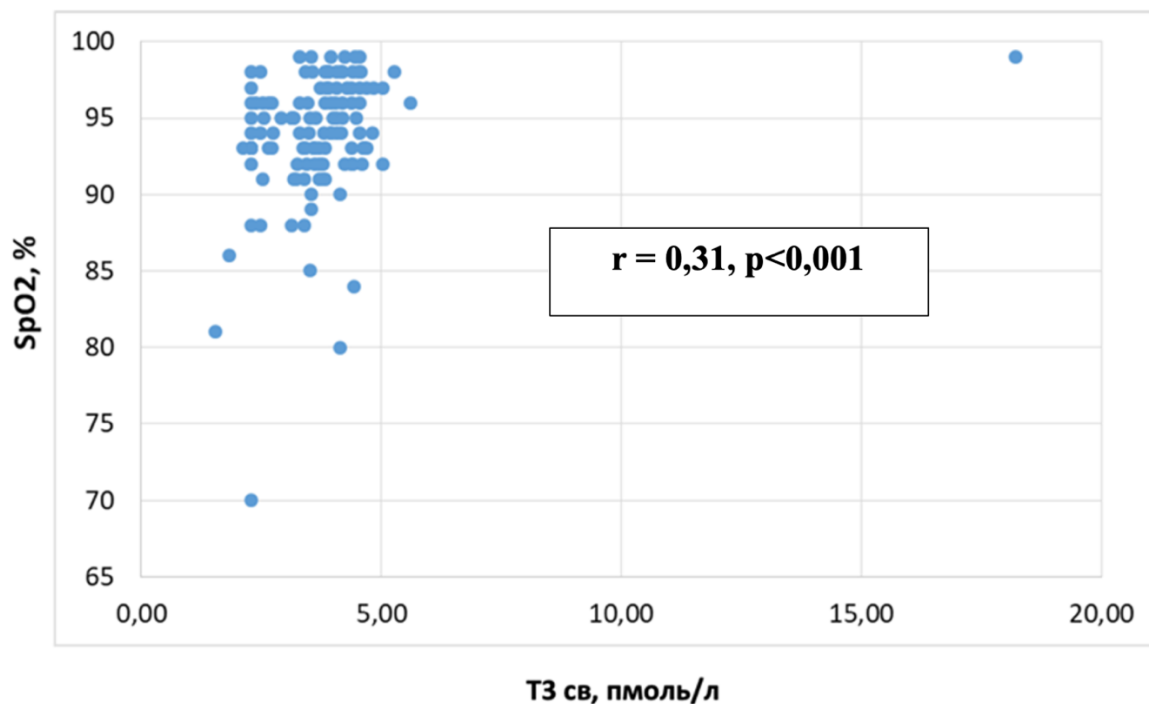


**Рисунок 9** – Сравнительный анализ групп пациентов с различными уровнями ТЗсв. по IL-6

Корреляционный анализ, представленный в Таблице 10, демонстрирует, что между значениями SpO<sub>2</sub> и ТЗсв. имеется статистически значимая положительная



корреляционная связь ( $r = 0,31$ ,  $p < 0,001$ ). Графическое изображение корреляционного анализа значений ТЗсв. и SpO<sub>2</sub> представлено на Рисунке 10.



**Рисунок 10** – Корреляционный анализ значений SpO<sub>2</sub> и ТЗсв.  
( $p < 0,001$ ,  $r = 0,31$ , метод Спирмена)

Далее пациенты были разделены на 3 подгруппы в соответствии с уровнем Т4св. Однако в подгруппу с повышенным уровнем Т4св. входил только 1 человек, в связи с чем данная подгруппа не анализировалась.

На основе проведенного сравнительного анализа групп пациентов с различными уровнями Т4св. статистически значимых различий в уровнях ИЛ-6 и SpO<sub>2</sub> между этими группами не выявлено (см. Таблицу 13).

**Таблица 13** – Сравнительный анализ групп пациентов с различными уровнями Т4св. по ИЛ-6 и SpO<sub>2</sub>.

Признаки	Т4св. (< 8,1 пмоль/л)		Т4св. (8,1–20 пмоль/л)		<i>p</i> , критерий Манна – Уитни
	N	Me [Q1; Q3]	N	Me [Q1; Q3]	
ИЛ-6, пг/мл	3	48,2; 26,9; 46,2	100	12,2 [5,0; 51,9]	0,069
SpO <sub>2</sub> , %	3	92; 99; 94	116	95 [93; 97]	0,131
Примечание – Поправка Бонферрони $P_0 = 0,05/2 = 0,025$					

### 3.1.7. Биологическая терапия COVID-19 и дисфункция ЩЖ

Был проведен сравнительный анализ уровней ТТГ в подгруппах пациентов принимающих и не принимающих тоцилизумаб в остром периоде COVID-19. Результаты данного анализа представлены в Таблице 14.

**Таблица 14** – Сравнительный анализ пациентов, принимающих и не принимающих тоцилизумаб

Признаки		Пациенты, принимающие тоцилизумаб в остром периоде COVID-19 (n = 7)		Пациенты, не принимающие тоцилизумаб в остром периоде COVID-19 (n = 18)		p
		N	Me [Q1; Q3]	N	Me [Q1; Q3]	
Мужской пол		7	5 (71%)	18	11 (61%)	0,629 <sup>2</sup>
Возраст, лет		7	72 [34; 82]	18	67 [51; 78]	0,929 <sup>1</sup>
ТТГ, мМЕ/л		7	1,31 [0,58; 1,77]	18	0,90 [0,43; 1,49]	0,657 <sup>1</sup>
Т3св., пмоль/л		7	3,51 [2,30; 4,41]	18	2,94 [2,30; 4,06]	0,883 <sup>1</sup>
Т4св., пмоль/л		7	13,91 [11,92; 15,77]	18	12,86 [11,72; 14,77]	0,836 <sup>1</sup>
ТТГ	< 0,25 мМЕ/л	7	0 (%)	18	2 (11%)	1,000 <sup>3</sup>
	0,25–3,5 мМЕ/л		7 (100%)		14 (78%)	
	> 3,5 мМЕ/л		0 (%)		2 (11%)	
Т3св.	< 2,6 пмоль/л	7	2 (29%)	18	9 (50%)	0,406 <sup>3</sup>
	2,6–5,7 пмоль/л		5 (71%)		9 (50%)	
	> 5,7 пмоль/л		0 (%)		0 (%)	
Т4св.	< 8,1 пмоль/л	7	1 (14%)	18	1 (6%)	0,490 <sup>3</sup>
	8–20 пмоль/л		6 (86%)		17 (94%)	
	> 20 пмоль/л		0 (%)		0 (%)	

Примечание – Поправка Бонферрони  $P_0 = 0,05/8 = 0,006$ ; <sup>1</sup> – критерий Манна – Уитни; <sup>2</sup> – критерий  $\chi^2$ ; <sup>3</sup> – точный критерий Фишера

Сравнительный анализ значений ТТГ не выявил статистически значимых различий между этими группами.

## 3.2. Изучение отсроченных последствий перенесенной COVID-19

### 3.2.1. Характеристика группы пациентов

Вторая часть исследования посвящена изучению функции ЩЖ через 6 месяцев после дебюта COVID-19. Медиана возраста пациентов с COVID-19 составила 58 лет [39; 87], соотношение мужчин/женщин 18/23 (44%/56%). Медиана возраста

пациентов из группы контроля составила 58 лет [27; 87], соотношение мужчин/женщин 36/42 (46%/54%).

### 3.2.2. Нарушение функции ЩЖ через 6 месяцев после дебюта COVID-19

В результате оценки функции ЩЖ через полгода после дебюта COVID-19, мы обнаружили развитие гипотиреоза у 9% пациентов. Среди них манифестный гипотиреоз был выявлен у 2% пациентов, а субклинический – у 7% пациентов.

С целью более детального изучения потенциальных нарушений функции ЩЖ был проведен сравнительный анализ полного тиреоидного профиля, включающего уровни ТТГ, Т3св., Т4св., АТ ТПО и АТ рецТТГ, у пациентов, перенесших COVID-19. Обследование проводилось в остром периоде и через 6 месяцев после дебюта инфекционного заболевания. Результаты данного сравнительного анализа представлены в Таблице 15.

**Таблица 15** – Сравнительный анализ ТТГ, Т3св. и Т4св., АТ ТПО, АТ рецТТГ у пациентов в остром периоде и после перенесенного COVID-19 (n = 41)

	В остром периоде COVID-19		Через 6 месяцев после COVID-19		Р, критерий Вилкоксона
	n	Me [Q1; Q3]	n	Me [Q1; Q3]	
ТТГ, мМЕ/л	41	1,326 [0,891; 1,727]	41	1,615 [1,189; 2,568]	<b>0,008</b>
Т4 св., пмоль/л	41	13,07 [12,35; 13,78]	41	12,9 [11,91; 14,64]	0,766
Т3 св., пмоль/л	41	3,87 [3,38; 4,30]	41	4,03 [3,64; 4,39]	0,047
АТ ТПО, мМЕ/л	41	0,43 [0,29; 0,78]	41	0,57 [0,26; 1,01]	<b>0,023</b>
АТ к рец. ТТГ, Ед/л	41	0,517 [0,354; 0,770]	41	0,607 [0,436; 0,785]	0,172
<i>Примечание</i> – Поправка Бонферрони $P_0 = 0,05/5 = 0,01$					

В остром периоде COVID-19 наблюдались статистически значимо более низкие уровни ТТГ по сравнению с показателями через 6 месяцев после дебюта заболевания ( $p = 0,008$ , критерий Вилкоксона). Выявлен рост концентрации АТ ТПО через 6 месяцев после дебюта COVID-19 на уровне статистической тенденции ( $p = 0,023$ , критерий Вилкоксона) (см. Таблицу 15). Учитывая выявленную статистическую тенденцию роста концентраций АТ ТПО, мы провели сравнительный анализ

уровней интерлейкинов и полного тиреоидного профиля между подгруппами пациентов с нормальными АТ ТПО и пациентами с появлением АТ ТПО по исходным показателям в остром периоде (см. Таблицу 16).

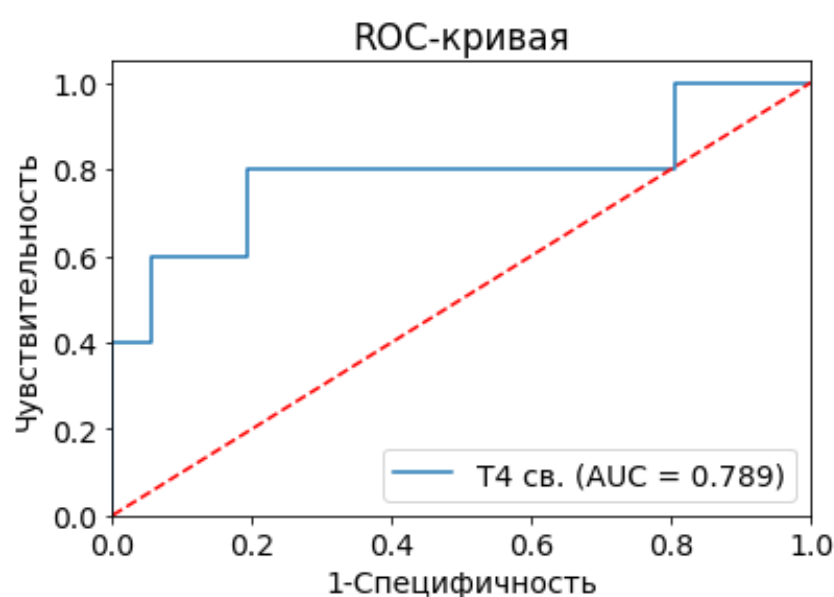
**Таблица 16** – Сравнительный анализ подгрупп пациентов с нормальными АТ ТПО и пациентов с появлением АТ ТПО по исходным показателям.

	Нормальный уровень АТ к ТПО (n = 36)		Повышенный уровень АТ к ТПО (n = 5)		P, критерий Манна– Уитни
	N	Me [Q1; Q3]	N	Me [Q1; Q3]	
<i>I</i>	2	3	4	5	6
Мужской пол	36	17 (47%)	5	1 (20%)	0,363 <sup>1</sup>
Возраст, лет	36	58 [48; 72]	5	66 [52; 70]	0,743
Тоцилизумаб	36	10 (28%)	5	0 (0%)	0,310 <sup>1</sup>
ТТГ, мМЕ/мл	36	1,269 [0,891; 1,608]	5	3,438 [1,315; 3,614]	0,099
Т3 св., пмоль/л	36	3,91 [3,35; 4,34]	5	3,54 [3,39; 3,80]	0,320
Т4 св., пмоль/л	36	13,03 [12,34; 13,64]	5	16,61 [13,78; 17,41]	<b>0,037</b>
IL-1b, пг/мл	36	0,32 [0,23; 0,50]	5	0,26 [0,23; 0,30]	0,232
IL-1ra, пг/мл	36	142,90 [52,72; 717,43]	5	305,94 [96,68; 369,29]	0,685
IL-2, пг/мл	36	0,26 [0,20; 0,32]	5	0,20 [0,20; 0,26]	0,522
IL-4, пг/мл	36	0,58 [0,395; 1,125]	5	0,48 [0,46; 0,59]	0,426
IL-5, пг/мл	36	6,48 [4,16; 12,92]	5	3,95 [3,15; 6,05]	0,360
IL-6, пг/мл	36	1,01 [0,3; 57,8]	5	0,85 [0,48; 1,43]	0,893
IL-7, пг/мл	36	1,80 [1,37; 2,88]	5	1,80 [1,37; 2,24]	0,954
IL-8, пг/мл	36	1,21 [0,65; 3,14]	5	1,36 [1,07; 1,88]	0,832
IL-9, пг/мл	36	68,16 [46,57; 92,23]	5	56,25 [50,19; 67,06]	0,802
IL-10, пг/мл	36	0,21 [0,10; 0,39]	5	0,13 [0,10; 0,21]	0,548
IL-12, пг/мл	36	0,54 [0,38; 0,71]	5	0,62 [0,54; 0,71]	0,656
IL-13, пг/мл	36	0,65 [0,19; 1,02]	5	0,36 [0,19; 0,65]	0,426
IL-15, пг/мл	36	24,5 [15,8; 40,0]	5	40,04 [26,00; 40,04]	0,497
IL-17, пг/мл	36	0,73 [0,63; 1,01]	5	0,73 [0,63; 0,73]	0,743
Eotaxin, пг/мл	36	54,43 [28,38; 86,815]	5	53,09 [39,79; 53,72]	0,548
FGF, пг/мл	36	5,36 [3,99; 6,60]	5	5,99 [5,36; 7,75]	0,248

Продолжение таблицы 16

1	2	3	4	5	6
G-CSF, пг/мл	36	12,64 [7,88; 20,14]	5	10,82 [8,96; 11,41]	0,320
GM-CSF, пг/мл	36	0 [0; 0]	5	0 [0; 0]	0,862
IFN-g, пг/мл	36	0,92 [0,50; 2,07]	5	0,96 [0,77; 1,51]	0,832
IP-10, пг/мл	36	1925,36 [441,05; 3829,81]	5	1544,90 [1047,32; 1766,78]	0,923
MCP-1(MCAF), пг/мл	36	13,36 [5,40; 53,51]	5	10,77 [10,22; 13,87]	0,862
MIP-1a, пг/мл	36	0,31 [0; 1,37]	5	0,42 [0; 0,82]	0,656
PDGF-bb, пг/мл	36	925,44 [460,35; 1770,25]	5	590,94 [525,67; 601,38]	0,232
MIP-1b, пг/мл	36	141,27 [88,61; 170,38]	5	110,37 [100,69; 136,07]	0,985
RANTES, пг/мл	36	9565,78 [8039,54; 15856,26]	5	10000,38 [8088,15; 11813,86]	0,832
TNF-a, пг/мл	36	3,19 [2,30; 4,43]	5	2,71 [2,55; 3,30]	0,923
VEGF, пг/мл	36	3,64 [0; 16,11]	5	5,39 [0,90; 6,59]	0,985
<i>Примечание</i> – <sup>1</sup> –точный критерий Фишера; поправка Бонферрони $P_0 = 0,05/33 = 0,002$					

Между группами выявлены различия уровней Т4 св. в остром периоде COVID-19 на уровне статистической тенденции ( $p = 0,037$ ). Для определения диагностической ценности этого показателя был проведен ROC-анализ, результаты которого представлены на Рисунке 11.



**Рисунок 11** – ROC-анализ Т4 св. с целью прогноза повышения АТ ТПО через 6 месяцев после дебюта COVID-19 ( $n = 41$ )

$AUC = 0,789$  (95%-й ДИ: 0,542–1,000). Отрезная точка Т4 св. – 13,78 пмоль/л.

Матрица классификации представлена в Таблице 17.

**Таблица 17** – Матрица классификации для предсказания повышения АТ к ТПО через 6 месяцев с использованием отрезной точки Т4 св. 13,78 пмоль/л в остром периоде

		АТ к ТПО через 6 мес.	
		Повышены	Нормальные
Т4св. в остром периоде	Т4 св. $\geq 13,78$ пмоль/л	4	7
	Т4 св. $< 13,78$ пмоль/л	1	29

Операционные характеристики:

- 1) ДЧ = 80% (95%-й ДИ: 28–99%),
- 2) ДС = 81% (95%-й ДИ: 64–92%),
- 3) ПЦПР = 36% (95%-й ДИ: 11–69%),
- 4) ПЦОР = 97% (95%-й ДИ: 83–100%).

Таким образом, при значении Т4 св.  $< 13,78$  пмоль/л в остром периоде COVID-19 у пациента не будут повышены АТ ТПО с вероятностью 97% (95%-й ДИ: 83–100%). Это может указывать на то, что уровень Т4св. может быть предиктивным маркером для оценки наличия роста АТ ТПО у пациентов после перенесенной COVID-19.

Мы провели корреляционный анализ методом Спирмена для оценки связи между исходными значениями уровней ТТГ, Т3св. и Т4св. и изменениями концентраций основных цитокинов и хемокинов через 6 месяцев после дебюта COVID-19 (см. Таблицу 18).

**Таблица 18** – Корреляционный анализ исходных значений ТТГ, Т3св. и Т4св. с изменением цитокинов и хемокинов через 6 месяцев после дебюта COVID-19 (n = 41)

		<i>p, метод Спирмена</i>	<i>r, коэффициент корреляции</i>
<i>1</i>		<i>2</i>	<i>3</i>
ТТГ, мМЕ/мл	$\Delta IL-1b$	0,285	
	$\Delta IL-1ra$	0,356	
	$\Delta IL-2$	0,327	
	$\Delta IL-4$	0,908	
	$\Delta IL-5$	0,482	
	$\Delta IL-6$	0,375	
	$\Delta IL-7$	0,573	

Продолжение таблицы 18

	1	2	3
ТТГ, мМЕ/мл	$\Delta$ IL-8	0,484	
	$\Delta$ IL-9	0,018	
	$\Delta$ IL-10	0,647	
	$\Delta$ IL-12	0,204	
	$\Delta$ IL-13	0,991	
	$\Delta$ IL-15	0,631	
	$\Delta$ IL-17	0,186	
	$\Delta$ Eotaxin	0,506	
	$\Delta$ FGF	0,286	
	$\Delta$ G-CSF	0,721	
	$\Delta$ GM-CSF	0,536	
	$\Delta$ IFN-g	0,064	
	$\Delta$ IP-10	0,393	
	$\Delta$ MCP-1(MCAF)	0,922	
	$\Delta$ MIP-1a	0,246	
	$\Delta$ PDGF-bb	0,071	
	$\Delta$ MIP-1b	<b>0,005</b>	-0,43
	$\Delta$ RANTES	0,258	
	$\Delta$ TNF-a	<b>0,008</b>	-0,41
	$\Delta$ VEGF	0,633	
ТЗсв., пмоль/л	$\Delta$ IL-1b	0,014	-0,38
	$\Delta$ IL-1ra	0,357	
	$\Delta$ IL-2	0,119	
	$\Delta$ IL-4	0,675	
	$\Delta$ IL-5	0,068	
	$\Delta$ IL-6	0,903	
	$\Delta$ IL-7	0,273	
	$\Delta$ IL-8	0,532	
	$\Delta$ IL-9	0,228	
	$\Delta$ IL-10	0,434	
	$\Delta$ IL-12	0,105	
	$\Delta$ IL-13	0,218	
	$\Delta$ IL-15	0,100	
	$\Delta$ IL-17	0,184	
	$\Delta$ Eotaxin	0,684	
	$\Delta$ FGF	0,263	
	$\Delta$ G-CSF	0,333	
	$\Delta$ GM-CSF	0,889	
	$\Delta$ IFN-g	<b>0,006</b>	-0,42
	$\Delta$ IP-10	0,894	
	$\Delta$ MCP-1(MCAF)	0,832	
	$\Delta$ MIP-1a	0,215	
	$\Delta$ PDGF-bb	0,846	
	$\Delta$ MIP-1b	0,189	
	$\Delta$ RANTES	0,632	
	$\Delta$ TNF-a	0,111	
	$\Delta$ VEGF	0,704	

Продолжение таблицы 18

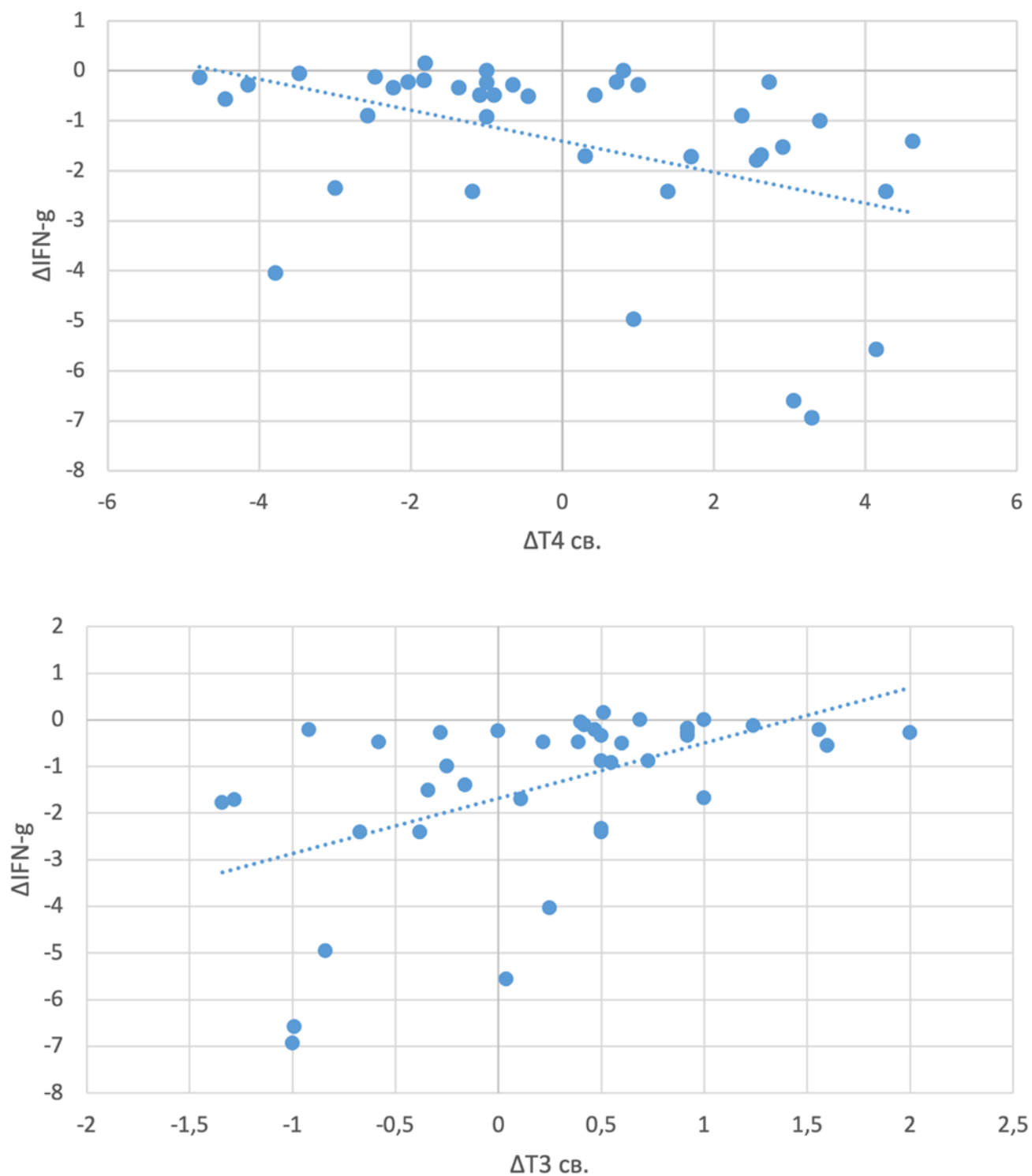
	1	2	3
Т4св., пмоль/л	$\Delta$ IL-1b	0,174	
	$\Delta$ IL-1ra	0,326	
	$\Delta$ IL-2	0,059	
	$\Delta$ IL-4	0,096	
	$\Delta$ IL-5	0,158	
	$\Delta$ IL-6	0,699	
	$\Delta$ IL-7	0,136	
	$\Delta$ IL-8	0,119	
	$\Delta$ IL-9	0,100	
	$\Delta$ IL-10	0,123	
	$\Delta$ IL-12	0,377	
	$\Delta$ IL-13	0,531	
	$\Delta$ IL-15	0,281	
	$\Delta$ IL-17	0,140	
	$\Delta$ Eotaxin	0,078	
	$\Delta$ FGF	0,111	
	$\Delta$ G-CSF	0,044	0,32
	$\Delta$ GM-CSF	0,243	
	$\Delta$ IFN-g	<b>0,007</b>	0,42
	$\Delta$ IP-10	0,733	
	$\Delta$ MCP-1(MCAF)	0,089	
	$\Delta$ MIP-1a	0,167	
	$\Delta$ PDGF-bb	0,010	0,40
	$\Delta$ MIP-1b	0,086	
	$\Delta$ RANTES	0,196	
	$\Delta$ TNF-a	0,014	0,38
	$\Delta$ VEGF	0,033	0,33
Примечание – Поправка Бонферрони $P_0 = 0,05/81 = 0,001$			

Обнаружены отрицательные корреляционные связи между изменениями концентраций ТТГ и провоспалительных цитокинов MIP-1b ( $p = 0,005$ ,  $r = -0,43$ ) и TNF-a ( $p = 0,008$ ,  $r = -0,41$ ), представленные в Таблице 18.

Интересным открытием является отсутствие согласованности в направлении корреляционной связи между изменениями уровней IFN-g и уровнями Т3св. и Т4св. Выявлена положительная корреляция изменений уровней IFN-g и Т4св. ( $p = 0,007$ ,  $r = 0,42$ ), и отрицательная корреляция изменений уровней IFN-g и Т3св. ( $p = 0,006$ ,  $r = -0,42$ ) (см. Таблицу 18).

Графическое изображение корреляционных связей  $\Delta$ IFN-g и концентрации Т3св. и Т4св. представлено на Рисунке 12.





**Рисунок 12** – Корреляционная связь  $\Delta IFN-g$  и концентраций  $T3$  св. и  $T4$  св.

### ***3.2.2. Изучение особенностей иммунного ответа у пациентов, перенесших COVID-19***

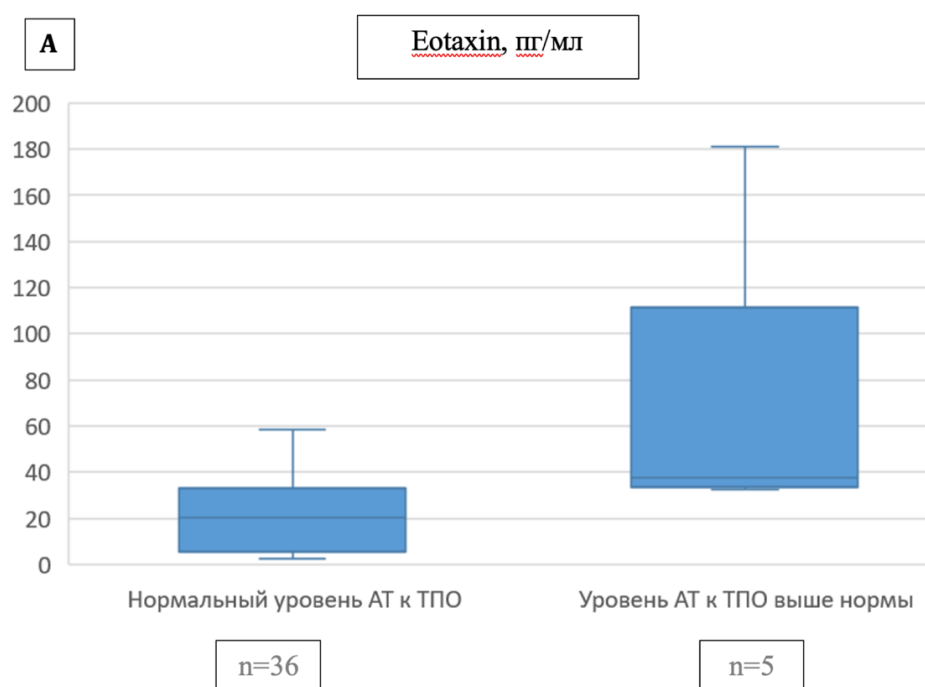
Сравнительный анализ, представленный в Таблице 19, показывает, что в подгруппе пациентов с ростом АТ ТПО уровни цитокинов IL-4 ( $p = 0,033$ ), IFN-g ( $p = 0,008$ ) и Eotaxin ( $p = 0,007$ ) были выше на уровне статистической тенденции.

**Таблица 19** – Сравнительный анализ группы пациентов с нормальным и повышенным уровнями АТ ТПО через 6 месяцев после дебюта COVID-19

	Нормальный уровень АТ ТПО (n = 36)		Рост АТ ТПО (n = 5)		Р, критерий Манна – Уитни
	N	Me [Q1; Q3]	N	Me [Q1; Q3]	
IL-1b, пг/мл	36	0,17 [0,11; 0,17]	5	0,14 [0,14; 0,17]	0,772
IL-1ra, пг/мл	36	16,15 [9,01; 23,46]	5	30,89 [16,15; 38,41]	0,232
IL-2, пг/мл	36	0,1 [0,06; 0,1]	5	0,1 [0,08; 0,15]	0,403
IL-4, пг/мл	36	0,25 [0,15; 0,34]	5	0,39 [0,33; 0,41]	<b>0,033</b>
IL-5, пг/мл	36	1,64 [0,32; 2,77]	5	2,38 [1,64; 3,95]	0,202
IL-6, пг/мл	36	0,09 [0,08; 0,13]	5	0,24 [0,02; 0,27]	0,473
IL-7, пг/мл	36	0,93 [0,49; 1,15]	5	1,37 [0,93; 1,80]	0,069
IL-8, пг/мл	36	0,24 [0,19; 0,345]	5	0,33 [0,19; 0,57]	0,232
IL-9, пг/мл	36	32,80 [26,44; 41,52]	5	27,65 [27,33; 39,67]	0,685
IL-10, пг/мл	36	0,02 [0,01; 0,02]	5	0,02 [0,02; 0,04]	0,232
IL-12, пг/мл	36	0,38 [0,24; 0,46]	5	0,24 [0,24; 0,38]	0,548
IL-13, пг/мл	36	0 [0; 0,08]	5	0,08 [0; 0,13]	0,320
IL-15, пг/мл	36	9,61 [1,88; 13,24]	5	16,64 [0,44; 22,99]	0,548
IL-17, пг/мл	36	0,48 [0,44; 0,61]	5	0,58 [0,53; 0,78]	0,083
Eotaxin, пг/мл	36	20,36 [5,55; 32,05]	5	37,75 [34,94; 41,80]	<b>0,008</b>
FGF, пг/мл	36	3,99 [2,39; 4,69]	5	2,39 [1,41; 3,23]	0,426
G-CSF, пг/мл	36	4,83 [3,72; 5,99]	5	4,61 [4,40; 10,52]	0,381
GM-CSF, пг/мл	36	0 [0; 0]	5	0 [0; 0]	-
IFN-g, пг/мл	36	0,28 [0,16; 0,30]	5	0,72 [0,59; 0,72]	<b>0,007</b>
IP-10, пг/мл	36	65,63 [35,81; 125,21]	5	153,38 [74,80; 273,35]	0,069
MCP-1(MCAF), пг/мл	36	1,61 [0,96; 3,55]	5	4,21 [1,66; 10,36]	0,076
MIP-1a, пг/мл	36	0 [0; 0]	5	0 [0; 0]	0,548
PDGF-bb, пг/мл	36	177,03 [79,15; 498,64]	5	333,24 [257,23; 386,94]	0,381
MIP-1b, пг/мл	36	67,11 [55,95; 77,31]	5	55,65 [54,31; 78,19]	0,832
RANTES, пг/мл	36	4909,01 [4037,52; 5571,40]	5	4428,40 [4351,01; 4944,62]	0,713
TNF-a, пг/мл	36	1,65 [1,39; 1,87]	5	2,06 [1,61; 2,35]	0,150
VEGF, пг/мл	36	0 [0; 0]	5	0 [0; 3,07]	0,202
Примечание – Поправка Бонферрони $P_0 = 0,05/27 = 0,002$					

Разность медиан для IL-4 составила 0,14 [95%-й ДИ: -0,50; 0,79], для IFN-g 17,39 [95%-й ДИ: -57,55; 92,33] и 0,44 [95%-й ДИ: -0,94; 1,82] для Eotaxin.

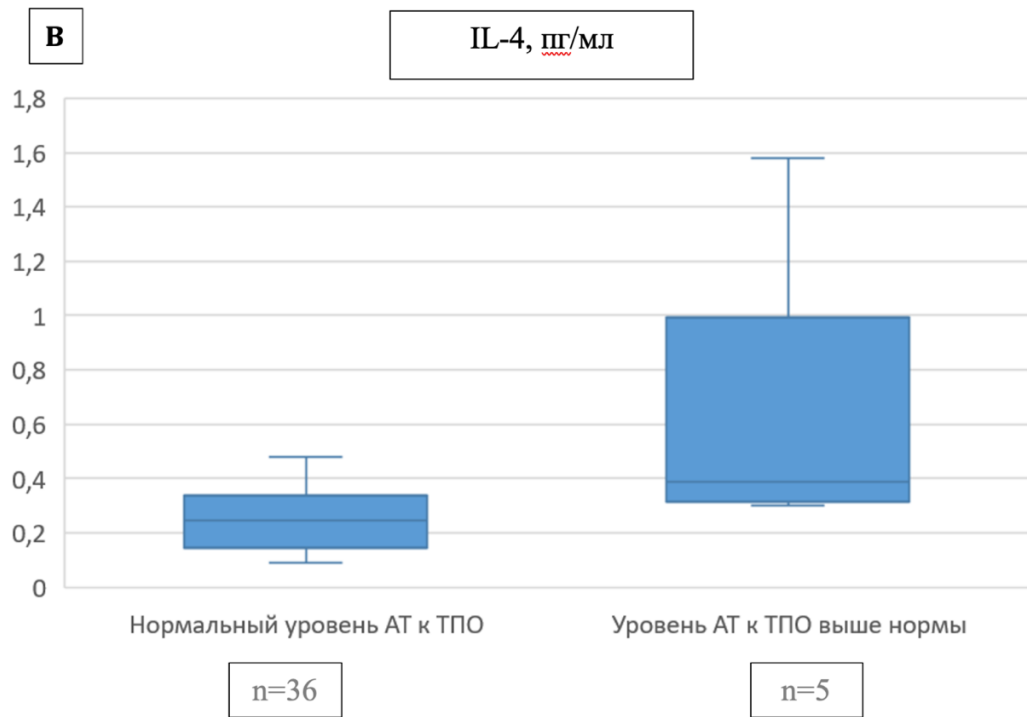
Рисунки 12–14 иллюстрируют графическое представление результатов сравнительного анализа подгрупп пациентов с нормальными уровнями АТ ТПО и тех, у которых наблюдалось появление АТ ТПО через 6 месяцев после дебюта COVID-19.



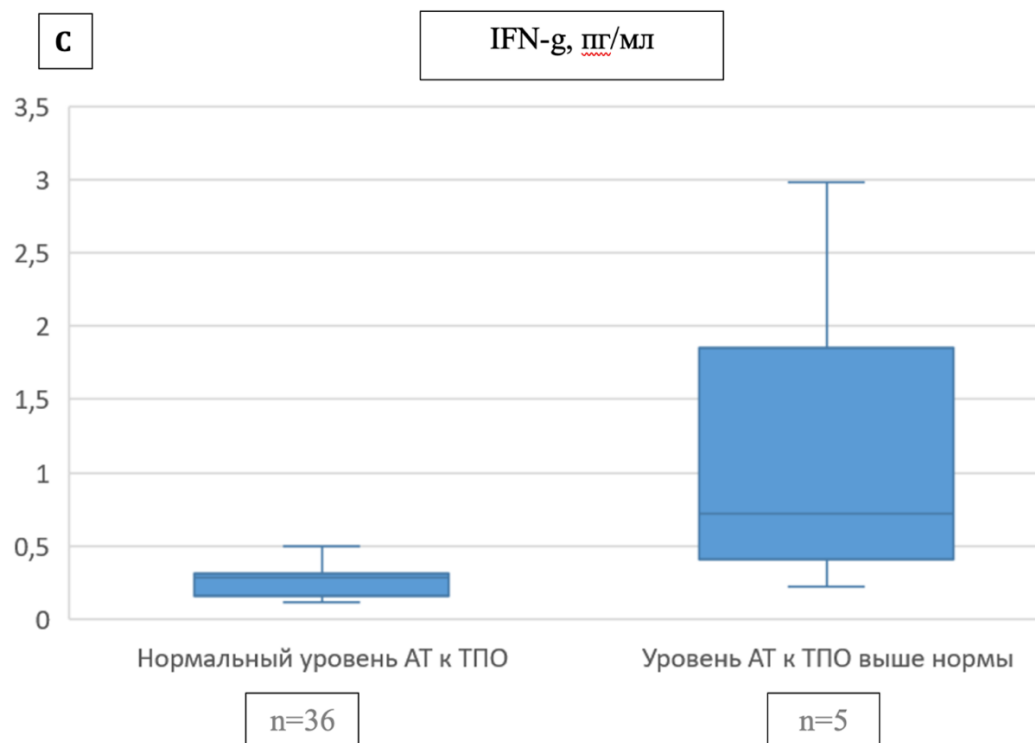
**Рисунок 12** – Сравнительный анализ концентрации Eotaxin в подгруппах пациентов с нормальными АТ ТПО и с появлением АТ ТПО

С целью исследования особенностей иммунного ответа при росте титра антитиреоидных антител у пациентов, перенесших COVID-19, мы провели post-hoc анализ (см. Таблицу 20). В анализ включены следующие подгруппы:

- пациенты, перенесшие COVID-19 с появлением антитиреоидных антител;
- пациенты, которые никогда не болели COVID-19, но имеют высокие уровни антитиреоидных антител;
- пациенты, которые никогда не болели COVID-19, и имеют нормальные уровни антитиреоидных антител.



**Рисунок 13** – Сравнительный анализ концентрации IL-4 в подгруппах пациентов с нормальными АТ ТПО и с появлением АТ ТПО



**Рисунок 14** – Сравнительный анализ концентрации IFN-g в подгруппах пациентов с нормальными АТ ТПО и с появлением АТ ТПО

**Таблица 20** – Сравнение уровней основных цитокинов и хемокинов между подгруппами пациентов, перенесших COVID-19 с появлением антитиреоидных антител, пациентов, которые никогда не болели COVID-19, но имеют высокие уровни антитиреоидных антител, и пациентов, которые никогда не болели COVID-19 и имеют нормальные значения антитиреоидных антител (p, Краскелла – Уоллиса, p, post-hoc)

	Перенесшие COVID-19 с ростом АТ ТПО (N = 5)	Без COVID-19 в анамнезе с высокими АТ ТПО (N = 29)	Без COVID-19 в анамнезе с нормальными АТ ТПО (N = 49)	P, Краскелла – Уоллиса	P, post-hoc
	Me [Q1; Q3]	Me [Q1; Q3]	Me [Q1; Q3]		
<i>1</i>	<i>2</i>	<i>3</i>	<i>4</i>	<i>5</i>	<i>6</i>
Возраст, лет	66 [52; 70]	53 [45; 72]	58 [48; 70]	0,804	–
IL-1b, пг/мл	0,14 [0,14; 0,17]	2,86 [2,38; 3,33]	2,13 [1,88; 2,38]	<b>&lt; 0,001</b>	<b>p<sub>1-2</sub> &lt; 0,001</b> <b>p<sub>1-3</sub> = 0,013</b> <b>p<sub>2-3</sub> &lt; 0,001</b>
IL-1ra, пг/мл	30,89 [16,15; 38,41]	142,85 [22,49; 267,37]	0 [0; 142,85]	0,019	p <sub>1-2</sub> = 1,000 p <sub>1-3</sub> = 1,000 p <sub>2-3</sub> = 0,021
IL-2, пг/мл	0,10 [0,08; 0,15]	0,09 [0; 0,09]	0 [0; 0]	<b>&lt; 0,001</b>	p <sub>1-2</sub> = 0,554 <b>p<sub>1-3</sub> = 0,019</b> <b>p<sub>2-3</sub> = 0,020</b>
IL-4, пг/мл	0,39 [0,33; 0,41]	4,56 [4,11; 5,69]	2,65 [2,35; 3,22]	<b>&lt; 0,001</b>	<b>p<sub>1-2</sub> &lt; 0,001</b> <b>p<sub>1-3</sub> &lt; 0,001</b> <b>p<sub>2-3</sub> = 0,046</b>
IL-5, пг/мл	2,38 [1,64; 3,95]	7,68 [0; 15,26]	0 [0; 7,68]	0,027	p <sub>1-2</sub> = 1,000 p <sub>1-3</sub> = 0,544 p <sub>2-3</sub> = 0,076
IL-6, пг/мл	0,24 [0,02; 0,27]	0 [0; 3,04]	0 [0; 0,72]	0,321	–
IL-7, пг/мл	1,37 [0,93; 1,80]	13,74 [9,60; 17,48]	4,69 [1,39; 9,60]	<b>&lt; 0,001</b>	<b>p<sub>1-2</sub> &lt; 0,001</b> p <sub>1-3</sub> = 0,417 <b>p<sub>2-3</sub> &lt; 0,001</b>
IL-8, пг/мл	0,33 [0,19; 0,57]	10,93 [5,46; 29,27]	4,48 [2,39; 6,42]	<b>&lt; 0,001</b>	<b>p<sub>1-2</sub> &lt; 0,001</b> <b>p<sub>1-3</sub> &lt; 0,001</b> <b>p<sub>2-3</sub> = 0,036</b>
IL-9, пг/мл	27,65 [27,33; 39,67]	242,81 [232,48; 249,98]	212,19 [170,24; 236,08]	<b>&lt; 0,001</b>	<b>p<sub>1-2</sub> &lt; 0,001</b> <b>p<sub>1-3</sub> = 0,011</b> <b>p<sub>2-3</sub> &lt; 0,001</b>
IL-10, пг/мл	0,02 [0,02; 0,04]	0 [0; 0]	0 [0; 0]	<b>&lt; 0,001</b>	<b>p<sub>1-2</sub> = 0,017</b> <b>p<sub>1-3</sub> = 0,003</b> p <sub>2-3</sub> = 1,000
IL-12, пг/мл	0,24 [0,24; 0,38]	3,22 [1,44; 4,92]	2,35 [1,44; 4,08]	<b>0,001</b>	<b>p<sub>1-2</sub> = 0,002</b> <b>p<sub>1-3</sub> = 0,013</b> p <sub>2-3</sub> = 0,483
IL-13, пг/мл	0,08 [0; 0,13]	2,02 [2,02; 3,48]	1,12 [0,55; 2,02]	<b>&lt; 0,001</b>	<b>p<sub>1-2</sub> = 0,002</b> p <sub>1-3</sub> = 0,110 <b>p<sub>2-3</sub> = 0,014</b>
IL-15, пг/мл	16,64 [0,44; 22,99]	0 [0; 0]	0 [0; 0]	0,025	p <sub>1-2</sub> = 0,297 p <sub>1-3</sub> = 0,168 p <sub>2-3</sub> = 1,000

Продолжение таблицы 20

1	2	3	4	5	6
IL-17, пг/мл	0,58 [0,53; 0,78]	12,99 [11,67; 15,62]	8,53 [7,16; 9,43]	< 0,001	p <sub>1-2</sub> < 0,001 p <sub>1-3</sub> < 0,001 p <sub>2-3</sub> = 0,043
Eotaxin, пг/мл	37,75 [34,94; 41,8]	91,98 [74,87; 122,73]	44,19 [32,45; 59,14]	< 0,001	p <sub>1-2</sub> = 0,010 p <sub>1-3</sub> = 1,000 p <sub>2-3</sub> < 0,001
FGF, пг/мл	2,39 [1,41; 3,23]	60,08 [55,52; 65,75]	55,52 [52,29; 61,54]	< 0,001	p <sub>1-2</sub> < 0,001 p <sub>1-3</sub> = 0,003 p <sub>2-3</sub> = 0,072
G-CSF, пг/мл	4,61 [4,4; 10,52]	88,4 [73,87; 157,75]	63,66 [49,83; 83,95]	< 0,001	p <sub>1-2</sub> < 0,001 p <sub>1-3</sub> = 0,008 p <sub>2-3</sub> = 0,001
GM-CSF, пг/мл	0 [0; 0]	4,1 [3,33; 5,27]	3,33 [2,78; 4,34]	< 0,001	p <sub>1-2</sub> < 0,001 p <sub>1-3</sub> = 0,004 p <sub>2-3</sub> = 0,063
IFN-g, пг/мл	0,72 [0,59; 0,72]	6,05 [5,31; 7,51]	4,19 [3,05; 4,57]	< 0,001	p <sub>1-2</sub> < 0,001 p <sub>1-3</sub> = 0,019 p <sub>2-3</sub> < 0,001
IP-10, пг/мл	153,38 [74,80; 273,35]	414,39 [301,65; 486,61]	387,11 [315,38; 482,47]	0,006	p <sub>1-2</sub> = 0,005 p <sub>1-3</sub> = 0,006 p <sub>2-3</sub> = 1,000
MCP-1, пг/мл	4,21 [1,66; 10,36]	35,41 [27,40; 54,09]	20,28 [16,81; 24,01]	< 0,001	p <sub>1-2</sub> < 0,001 p <sub>1-3</sub> < 0,001 p <sub>2-3</sub> = 0,290
MIP-1a, пг/мл	0 [0; 0]	3,47 [2,08; 8,31]	1,74 [0,85; 2,63]	< 0,001	p <sub>1-2</sub> = 0,001 p <sub>1-3</sub> = 0,250 p <sub>2-3</sub> < 0,001
PDGF-bb, пг/мл	333,24 [257,23; 386,94]	946,11 [661,29; 1313,23]	753,18 [532,07; 1179,85]	0,004	p <sub>1-2</sub> = 0,003 p <sub>1-3</sub> = 0,015 p <sub>2-3</sub> = 0,632
MIP-1b, пг/мл	55,65 [54,31; 78,19]	226,96 [216,26; 234,73]	201,25 [153,82; 218,45]	< 0,001	p <sub>1-2</sub> < 0,001 p <sub>1-3</sub> = 0,010 p <sub>2-3</sub> < 0,001
RANTES, пг/мл	4428,4 [4351,01; 4944,62]	9940,74 [8430,26; 11396,46]	8443,61 [7390,09; 9777,33]	< 0,001	p <sub>1-2</sub> < 0,001 p <sub>1-3</sub> = 0,005 p <sub>2-3</sub> = 0,071
TNF-a, пг/мл	2,06 [1,61; 2,35]	38,55 [36,81; 42,03]	33,32 [25,9; 36,37]	< 0,001	p <sub>1-2</sub> < 0,001 p <sub>1-3</sub> = 0,014 p <sub>2-3</sub> < 0,001
VEGF, пг/мл	0 [0; 3,07]	0 [0; 0]	0 [0; 0]	0,022	p <sub>1-2</sub> = 0,663 p <sub>1-3</sub> = 0,727 p <sub>2-3</sub> = 1,000
Примечание – Поправка Бонферрони P0 = 0,05/28 = 0,002					

При анализе уровней цитокинов между тремя подгруппами пациентов были обнаружены статистически значимые различия уровней как провоспалительных, так и

противовоспалительных цитокинов: IL-1b, IL-4, IL-8, IL-9, IL-10, IL-12, IL-17, FGF, G-CSF, GM-CSF, IFN-g, IP-10, MCP-1, PDGF-bb, MIP-1b, RANTES, TNF-a ( $p < 0,001$ , критерий Краскелла–Уоллиса) (см. Таблицу 20). При детальном анализе мы обнаружили статистически значимое снижение уровней всех рассмотренных цитокинов, за исключением IL-10, у пациентов, перенесших COVID-19 ( $p < 0,001$ , критерий Краскелла – Уоллиса) (см. Таблицу 20). Интересным фактом является сохранение изменений цитокинового пула даже через полгода после дебюта COVID-19.

### **3.2.4. Влияние биологической терапии в остром периоде COVID-19 на иммунный ответ и особенности тиреоидного профиля**

Исходя из гипотез о потенциальной взаимосвязи COVID-19 и АИЗ из-за схожих паттернов иммунных реакций, а также предполагаемой протекторной роли биологической терапии тоцилизумабом, проведено сравнительное исследование групп пациентов с тяжелым течением COVID-19, получавших тоцилизумаб, и пациентов, не получавших данный ЛП, в остром периоде болезни. Важно отметить, что изучаемые подгруппы пациентов были сопоставимы по тяжести течения болезни. При проведении сравнительного анализа изменений уровней интерлейкинов было обнаружено статистически значимое снижение динамики уровней следующих интерлейкинов:  $\Delta$ IL-6 ( $p < 0,001$ ),  $\Delta$ IL-10 ( $p < 0,001$ ),  $\Delta$ IP-10 ( $p < 0,001$ ) и  $\Delta$ MCP-1(MCAF) ( $p < 0,001$ ) у пациентов, получавших тоцилизумаб. Данные результаты были получены с использованием критерия Манна – Уитни и представлены в Таблице 21.

**Таблица 21** – Сравнительный анализ тиреоидного профиля и концентрации цитокинов у пациентов, принимавших и не принимавших тоцилизумаб ( $n = 41$ )

	Пациенты, принимавшие тоцилизумаб ( $n = 10$ )		Пациенты, не принимавшие тоцилизумаб ( $n = 31$ )		P, критерий Манна – Уитни
	N	Me [Q1; Q3]	N	Me [Q1; Q3]	
<i>1</i>	<i>2</i>	<i>3</i>	<i>4</i>	<i>5</i>	<i>6</i>
$\Delta$ ТТГ, мМЕ/л	10	0,078 [-0,089; 0,357]	31	0,330 [-0,112; 0,958]	0,410
$\Delta$ Т4, пмоль/л	10	2,68 [1,70; 3,05]	31	-1,00 [-2,04; 0,80]	0,018
$\Delta$ Т3, пмоль/л	10	-0,79 [-1; 0,42]	31	0,50 [0,04; 0,92]	0,013
$\Delta$ АТ к ТПО мМЕ/л	10	0,16 [-0,02; 1,26]	31	0,10 [-0,10; 0,46]	0,643

Продолжение таблицы 21

1	2	3	4	5	6
ΔАТ к рец ТТГ, Ед/л	10	0,229 [0,128; 0,298]	31	0,100 [-0,297; 0,200]	0,046
ΔIL-1b, пг/мл	10	-0,28 [-0,39; -0,16]	31	-0,12 [-0,23; -0,06]	0,081
ΔIL-1ra, пг/мл	10	-477,06 [-762,36; -71,88]	31	-81,16 [-338,40; -30,04]	0,081
ΔIL-2, пг/мл	10	-0,21 [-0,39; -0,11]	31	-0,14 [-0,20; -0,05]	0,160
ΔIL-4, пг/мл	10	-0,56 [-0,86; -0,3]	31	-0,26 [-0,56; -0,05]	0,127
ΔIL-5, пг/мл	10	-10,78 [-13,88; -4,84]	31	-3,33 [-6,16; -1,51]	0,017
ΔIL-6, пг/мл	10	-165,30 [-554,68; -51,28]	31	-0,50 [-1,41; -0,13]	<b>&lt; 0,001</b>
ΔIL-7, пг/мл	10	-1,42 [-3,44; -0,88]	31	-0,87 [-1,8; 0]	0,039
ΔIL-8, пг/мл	10	-3,17 [-9,68; -1,36]	31	-0,83 [-1,56; -0,35]	0,006
ΔIL-9, пг/мл	10	-44,23 [-68,68; -25,09]	31	-29,54 [-57,21; -10,73]	0,300
ΔIL-10, пг/мл	10	-0,50 [-1,15; -0,30]	31	-0,12 [-0,25; -0,06]	<b>&lt; 0,001</b>
ΔIL-12, пг/мл	10	-0,36 [-0,51; -0,14]	31	-0,17 [-0,43; 0,14]	0,223
ΔIL-13, пг/мл	10	-0,92 [-1,67; -0,24]	31	-0,41 [-0,84; -0,13]	0,099
ΔIL-15, пг/мл	10	-24,68 [-39,77; -13,38]	31	-17,05 [-30,43; 0]	0,223
ΔIL-17, пг/мл	10	-0,28 [-0,49; -0,07]	31	-0,20 [-0,42; 0]	0,482
ΔEotaxin, пг/мл	10	-53,52 [-70,42; -15,09]	31	-28,49 [-50,19; -3,23]	0,329
ΔFGF, пг/мл	10	-2,68 [-3,23; -1,30]	31	-2,97 [-3,95; 0,61]	0,988
ΔG-CSF	10	-14,43 [-23,13; -6,46]	31	-5,75 [-9,28; -2,17]	0,046
ΔGM-CSF, пг/мл	10	0 [0; 0]	31	0 [0; 0]	0,777
ΔIFN-g, пг/мл	10	-1,70 [-2,41; -0,56]	31	-0,48 [-1,41; -0,22]	0,061
ΔIP-10, пг/мл	10	-5449,37 [-9418,16; -2456,79]	31	-740,50 [-2471,93; -314,35]	<b>&lt; 0,001</b>
ΔMCP-1(MCAF), пг/мл	10	-87,14 [-183,70; -49,25]	31	-7,46 [-15,82; -2,52]	<b>&lt; 0,001</b>
ΔMIP-1a, пг/мл	10	-1,34 [-1,81; -0,33]	31	-0,16 [-0,86; 0]	0,042
ΔPDGF-bb, пг/мл	10	-707,56 [-1046,45; 67,99]	31	-532,47 [-1143,24; -138,02]	0,560
ΔMIP-1b, пг/мл	10	-77,95 [-119,86; -48,06]	31	-46,47 [-107,56; -23,72]	0,445
ΔRANTES, пг/мл	10	-7269,79 [-17636,20; -4774,98]	31	-4910,29 [-9336,50; -2896,21]	0,180
ΔTNF-a, пг/мл	10	-2,11 [-3,14; -0,95]	31	-1,14 [-2,47; -0,47]	0,180
ΔVEGF, пг/мл	10	-11,63 [-20,76; -1,96]	31	0 [-13,50; 0]	0,039
Примечание – Поправка Бонферрони $P_0 = 0,05/32 = 0,002$					



## Глава 4. ОБСУЖДЕНИЕ

Данная исследовательская работа представляет собой комплексный подход к изучению ассоциаций между COVID-19 и функциональными нарушениями ЩЖ как в острой, так и в отсроченной фазах инфекционного заболевания. Кроме того, изучены особенности иммунного ответа у пациентов, перенесших COVID-19, что позволит лучше понять влияние вируса на иммунную систему и выявить возможные связи между иммунными нарушениями и дисфункцией ЩЖ. Выявленные наблюдения детально раскрывают нарушения функции ЩЖ в контексте COVID-19.

### 4.1. SARS-CoV-2-атипичный тиреоидит

SARS-CoV-2-атипичный тиреоидит является специфическим нарушением функции ЩЖ, которое ранее не встречалось при других вирусных инфекциях, в том числе и при инфекциях, вызванных другими CoV.

SARS-CoV-2-атипичный тиреоидит отличается от классического ПТ двумя основными аспектами. Во-первых, SARS-CoV-2-атипичный тиреоидит дебютирует непосредственно в остром периоде COVID-19, одновременно с респираторными симптомами. Классический ПТ, в отличие от SARS-CoV-2-атипичного тиреоидита, обычно возникает через несколько недель после перенесенной вирусной инфекции. Во-вторых, тиреотоксикоз при SARS-CoV-2-атипичном тиреоидите может быть триггером грозных сердечно-сосудистых осложнений, включающих нарушение сердечного ритма и тромбоэмболические катастрофы. В случае ПТ сердечные осложнения тиреотоксикоза обычно отсутствуют или проявляются в менее выраженной форме.

Еще одним важным аспектом является отсутствие своевременной диагностики SARS-CoV-2-атипичного тиреоидита ввиду отсутствия болевого синдрома. До пандемии COVID-19 безболевые формы ПТ встречались крайне редко. Однако, с началом пандемии их распространение возросло до 99%, что вероятнее всего обусловлено применением НПВС и ГКС в острой фазе болезни.

В изучаемой выборке частота развития тиреотоксикоза в остром периоде болезни составила 4% (5/121). У пациентов с низкими уровнями ТТГ были выявлены

нормальные или высоконормальные уровни тиреоидных гормонов. Полученные результаты подтверждают развитие SARS-CoV-2-атипичного тиреоидита, а не СЭП, при котором снижение уровня ТТГ следует за низкими значениями Т3св. и Т4св. Исключена лекарственная гипертироксинемия на фоне антитромботической терапии низкомолекулярными гепаринами, поскольку биохимическое исследование функции ЩЖ выполнялось не менее чем через 8 часов после введения гепарина.

В период до пандемии COVID-19, нарушения функции ЩЖ в остром периоде инфекционного заболевания наблюдались у 0,05% пациентов, перенесших вирусные инфекции [144]. Полученные нами результаты, а также литературные данные, указывают на более высокую частоту встречаемости нарушений функции ЩЖ в остром периоде COVID-19 по сравнению с другими вирусными инфекциями, что подтверждает гипотезу об уникальном повреждении ЩЖ вирусом SARS-CoV-2 [142]; [143]. При изучении функции ЩЖ у пациентов с COVID-19 на базе Миланского эндокринологического научного центра тиреотоксикоз обнаружен у 20,2% больных (58/287) [142]. Развитие атипичного тиреоидита в остром периоде болезни у 56% (28/50) пациентов описано на базе Первой клинической больницы Чжэцзянского университета Китая [143].

#### **4.2. Гендерные различия пациентов с COVID-19**

Гендерные различия пациентов с COVID-19 могут играть роль в различиях течения болезни и развитии нарушений функции ЩЖ впоследствии (см. Таблицу 7). В результате анализа изучаемой выборки, мы обнаружили значительно более высокую встречаемость низких уровней Т3св. среди женщин, указывающую на развитие СЭП на фоне COVID-19 ( $p = 0,002$ , критерий Манна – Уитни). Также мы обратили внимание на распределение уровней ТТГ, Т3св. и Т4св. в группах мужчин и женщин. У мужчин нарушения функции ЩЖ развивались значительно реже ( $p = 0,002$ , критерий Манна – Уитни).

В дополнение к высокой распространенности СЭП среди женщин, мы обнаружили значимые возрастные различия, а именно, статистически значимо более

старший возраст у женщин ( $p < 0,001$ , критерий Манна –Уитни). Высокая распространенность СЭП в сочетании со старшим возрастом может указывать на предрасположенность женщин к тяжелому течению COVID-19, так как указанные параметры являются известными факторами риска развития кардиоваскулярных осложнений атипичной пневмонии SARS-CoV-2 [216]; [221].

Гендерные различия могут быть связаны с особенностями в иммунном статусе у мужчин и женщин. Исследования показывают, что женщины имеют более высокий уровень пролиферации и активности иммунных клеток, что может влиять на иммунологическую реакцию на инфекцию SARS-CoV-2 [221].

#### **4.3. Связь изменений тиреоидного профиля и исходов COVID-19**

Согласно литературным данным, у пациентов с манифестным тиреотоксикозом тромбозмболические осложнения развивались в 2 раза чаще, чем у пациентов с COVID-19, госпитализированных в ОРИТ без нарушений функции ЩЖ. Также выявлялись высокие распространенность фибрилляции предсердий, летальность и более длительная госпитализацией в группе пациентов с тиреотоксикозом [137]; [142]; [143]; [222]. Основываясь на имеющиеся наблюдения о взаимосвязи тиреоидного профиля и прогнозах COVID-19, мы провели анализ взаимосвязей тиреоидного профиля и смертности между группами выживших и умерших пациентов.

За время работы ФБГУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России в качестве стационара для пациентов с COVID-19 было зарегистрировано 8 смертей, что составляет 6,6% от общего числа госпитализированных пациентов. В ходе проведенного анализа нашей выборки пациентов, статистически значимых различий в уровнях ТТГ, Т3св. и Т4св. в острой фазе болезни между группами не выявлено. Однако, умершие пациенты имели немного более низкий медианный уровень ТТГ (1,060 мМЕ/л), чем выжившие пациенты (1,342 мМЕ/л), но разница не достигла статистической значимости. Тем не менее эти результаты могут указывать на потенциальную связь между уровнем ТТГ и прогнозом исхода COVID-19. Возможно, различия в наших результатах и литературных данных могут быть связаны со

штаммами SARS-CoV-2, которыми были инфицированы пациенты на момент включения в исследования.

#### **4.4. Анализ ассоциаций нарушений функции ЩЖ в остром периоде COVID-19 и маркеров воспаления**

В ходе изучения связей ЦШ при COVID-19 и дисфункции ЩЖ мы выявили отрицательную корреляцию уровней ТТГ и IL-6, подтверждающую предположение об ассоциациях развития тиреотоксикоза и интенсивности воспалительного процесса, вызванного гиперпродукцией цитокинов (0,041,  $r = -0,20$ , метод Спирмена). Результаты представлены в Таблице 11.

Данная находка свидетельствует в пользу подтверждения гипотезы о повреждении ткани ЩЖ провоспалительными цитокинами при гиперактивации иммунной системы во время коронавирусной инфекции. Корреляционный анализ в исследовании THYRCOV также показал связь возникновения тиреотоксикоза и высоких значений IL6 ( $p < 0,001$ ) [142].

#### **4.5. Дебют аутоиммунного заболевания ЩЖ в отсроченном периоде COVID-19**

При оценке функции ЩЖ через полгода после дебюта COVID-19, мы обнаружили развитие гипотиреоза у 9% пациентов. Среди них манифестный гипотиреоз был зарегистрирован у 2% пациентов, а субклинический – у 7% пациентов. Выявленное у 9% пациентов стойкое нарушение функции ЩЖ через 6 месяцев после перенесенного инфекционного заболевания существенно превышает распространенность данной патологии ЩЖ в общей популяции. Полученные результаты подтверждают связь между COVID-19 и дисфункцией ЩЖ, придавая проведенному исследованию высокую значимость. Согласно результатам систематического обзора, включающего исследования, опубликованные в период с декабря 2019 года по октябрь 2021 года, зарегистрировано 14 случаев развития ДТЗ и 5 случаев манифестации АИТ после дебюта COVID-19 [196]. Однако крупных проспективных исследований, посвященных динамической оценке функции ЩЖ после перенесенной COVID-19, до сих пор не проводилось.

С целью детального изучения потенциальных нарушений функции ЩЖ был проведен сравнительный анализ полного тиреоидного профиля, включающего уровни ТТГ, Т3св., Т4св., АТ ТПО и АТ рецТТГ, у пациентов, перенесших COVID-19. Полученные результаты свидетельствуют о росте уровня антитиреоидных антител в отсроченном периоде COVID-19 ( $p = 0,023$ , критерий Вилкоксона), см. Таблицу 16, что в сочетании со стойким снижением функции ЩЖ указывает на развитие АИТ вследствие COVID-19.

Мы обнаружили неожиданные различия в уровнях Т4св. в остром периоде COVID-19. Результаты анализа ROC-кривой, позволяют сделать вывод о том, что в остром периоде COVID-19 уровень Т4св. ниже 13,78 пмоль/л ассоциирован с низким риском роста АТ ТПО в отсроченном периоде COVID-19 с вероятностью 97%. Описанные изменения можно объяснить особенностями иммунного ответа. В острой фазе COVID-19 воспалительные процессы активизируют иммунную систему, способствуя образованию антител, включая АТ ТПО. Однако, снижение активности ЩЖ и уменьшение выработки тиреоидных гормонов могут ослабить стимуляцию иммунной системы, что в конечном итоге приводит к снижению уровня антител. Полученные результаты предоставляют научное обоснование для использования уровня Т4св. в качестве предиктивного маркера развития АИЗ ЩЖ в контексте COVID-19.

#### **4.6. Особенности иммунного ответа у пациентов, перенесших COVID-19**

Воспалительный процесс, сопровождающийся гиперцитокинемией при COVID-19, может привести к нарушению баланса провоспалительных и противовоспалительных цитокинов. Обнаруженные отрицательные корреляционные связи между изменениями концентраций ТТГ и провоспалительных цитокинов МР-1b ( $p = 0,005$ ,  $r = -0,43$ ) и TNF-а ( $p = 0,008$ ,  $r = -0,41$ ), представленные в Таблице 19, подтверждают взаимосвязь воспалительного процесса и дисфункции ЩЖ.

Макрофаги и моноциты, активированные MIP-1b, могут выделять воспалительные медиаторы, участвующие в патогенезе АИЗ ЩЖ. TNF- $\alpha$  индуцирует воспалительный процесс и может быть связан с развитием аутоиммунных процессов [221]. Отрицательная корреляционная связь уровней данных цитокинов и ТТГ указывает на способность указанных сигнальных молекул ингибировать секрецию ТТГ.

Сравнительный анализ, представленный в Таблице 20, показывает, что в подгруппе пациентов с появлением АТ ТПО после COVID-19 уровни цитокинов IL-4 ( $p = 0,033$ ), IFN-g ( $p = 0,008$ ) и Eotaxin ( $p = 0,007$ ) были выше на уровне статистической тенденции. Разность Me для IL-4 составила 0,14 [95%-й ДИ: -0,50; 0,79], для IFN-g 17,39 [95%-й ДИ: -57,55; 92,33] и 0,44 [95%-й ДИ: -0,94; 1,82] для Eotaxin.

IL-4 является цитокином, который обычно ассоциируется с противовоспалительным действием, однако его повышенные уровни могут быть связаны с гиперактивацией иммунных клеток и развитием аутоиммунных процессов [221]. В контексте АИЗ ЩЖ, высокие концентрации IL-4 могут свидетельствовать о нарушении баланса в иммунном ответе, способствующем развитию и поддержанию воспалительного процесса в тканях ЩЖ вследствие увеличения числа инфильтрирующих иммунных клеток, что может приводить к срыву иммунологической толерантности [223].

Интересным открытием является отсутствие согласованности в направлении корреляционной связи между изменениями уровней IFN-g и уровней ТЗсв. и Т4св. Выявлена положительная корреляция изменений уровней IFN-g и Т4св. ( $p = 0,007$ ,  $r = 0,42$ ), и отрицательная уровней IFN-g и ТЗсв. ( $p = 0,006$ ,  $r = -0,42$ ) (см. Таблицу 19). АИЗ ЩЖ являются сложной и многогранной патологией, и не всегда возможно однозначно объяснить все наблюдаемые корреляционные связи. В патогенезе АИЗ ЩЖ, IFN-g может играть двойственную роль. С одной стороны, IFN-g способствует активации иммунных клеток и повреждению тироцитов, что может привести к разрушению и нарушению функции органа, характерных для АИТ. С другой стороны, IFN-g способен регулировать иммунную реакцию, оказывая противовоспалительное действие и усиление иммунного контроля над аутоиммунными процессами. В некоторых

случаях повышенные уровни IFN-g могут свидетельствовать о компенсаторной реакции иммунной системы на аутоиммунные повреждения [221]. Различные исследования показывают противоречивые результаты, и влияние IFN-g на развитие и прогрессию АИЗ ЩЖ требует дальнейшего изучения для полного понимания его роли и механизмов действия. Однозначно можно утверждать, что обратная корреляционная связь изменений IFN-g и ТЗсв. отражает нарушение синтеза или метаболизма гормонов ЩЖ, что характерно для патогенеза АИЗ ЩЖ.

Участие Eotaxin в патогенезе АИЗ ЩЖ на сегодняшний день изучено недостаточно. Однако, эозинофилы и связанные с ними цитокины, включая Eotaxin, могут быть активированы в ответ на иммунные стимулы и проникновение антигенов в ЩЖ, продуцируя различные воспалительные медиаторы и цитокины, влияющие на иммунные реакции [221].

С целью исследования особенностей иммунного ответа при появлении анти-тиреоидных антител у пациентов, перенесших COVID-19, мы провели post-hoc анализ для сравнения трех подгрупп, в которые были включены следующие пациенты:

- пациенты с появлением анти-тиреоидных антител после перенесенной COVID-19;
- пациенты с высокими уровнями анти-тиреоидных антител, которые никогда не болели COVID-19;
- пациенты с нормальными анти-тиреоидными антителами, которые никогда не болели COVID-19.

Цитокиновый пул значительно различался между тремя исследуемыми подгруппами пациентов. Были обнаружены статистически значимые различия уровней как провоспалительных, так и противовоспалительных цитокинов: IL-1b, IL-4, IL-8, IL-9, IL-10, IL-12, IL-17, FGF, G-CSF, GM-CSF, IFN-g, IP-10, MCP-1, PDGF-bb, MIP-1b, RANTES, TNF-a ( $p < 0,001$ , критерий Краскелла – Уоллиса), см. Таблицу 21. Это уникальное наблюдение указывает на существование отличных иммунных реакций и патофизиологических механизмов, связанных с развитием АИЗ ЩЖ после COVID-19. Наблюдалось статистически значимое снижение уровней всех указанных цитокинов, за исключением IL-10, который был значимо выше в

группе пациентов, перенесших COVID-19 ( $p < 0,001$ , критерий Краскелла – Уоллиса) (см. Таблицу 21). Данное изменение в цитокиновом профиле может быть объяснено несколькими факторами. Во-первых, COVID-19 может вызывать подавление иммунной системы, что приводит к снижению уровней цитокинов, особенно при тяжелом или продолжительном течении болезни. Во-вторых, проводимая терапия в остром периоде COVID-19 (противовирусные препараты, ГКС, НПВП и биологическая терапия) может оказывать влияние на уровни цитокинов, снижая воспалительный ответ.

IL-10, как противовоспалительный цитокин, играет важнейшую роль в ограничении воспалительного ответа и предотвращении его чрезмерного усиления. Этот цитокин способен снижать уровни других провоспалительных цитокинов путем подавления их продукции или действия. Таким образом, повышение уровней IL-10 может быть одним из механизмов, используемых организмом для контроля и сдерживания воспалительного ответа при COVID-19.

Интересным фактом является сохранение сдвига цитокинового профиля даже спустя 6 месяцев после дебюта COVID-19. Данные изменения могут быть следствием интенсивного воспалительного ответа на перенесенную инфекцию и указывать на продолжающийся процесс восстановления.

#### **4.7. Биологическая терапия COVID-19 и дисфункция ЦЖ**

С целью проверки гипотезы о протективной роли иммуносупрессивного эффекта генно-инженерной биологической терапии в отношении повреждения ЦЖ при ЦШ, был проведен сравнительный анализ уровней ТТГ в двух группах пациентов с гиперпродукцией провоспалительных цитокинов:

- 1) пациенты с тяжелым течением COVID-19, получавшие патогенетическую биологическую терапию ЦШ тоцилизумабом;
- 2) пациенты с тяжелым течением COVID-19, получавшие только симптоматическое лечение в остром периоде болезни.

Проведенный сравнительный анализ не показал статистически значимых различий между группами, однако, это не исключает возможного наличия связи



между применением тоцилизумаба и протективной ролью в отношении повреждения ЦЖ. Тоцилизумаб является ингибитором рецептора IL-6, и его применение может снижать воспалительные процессы, связанные с высокими уровнями провоспалительных цитокинов, что может потенциально снизить воздействие гипервоспаления на ЦЖ. Мы провели подробное исследование цитокинового профиля в представленных группах пациентов и обнаружили статистически значимое снижение уровней нескольких интерлейкинов через 6 месяцев после дебюта COVID-19. В частности,  $\Delta$ IL-6 ( $p < 0,001$ ),  $\Delta$ IL-10 ( $p < 0,001$ ),  $\Delta$ IP-10 ( $p < 0,001$ ) и  $\Delta$ MCP-1(MCAF) ( $p < 0,001$ ). Подробные результаты приведены в Таблице 22.

Ожидаемым результатом является значительное снижение концентрации IL-6 у пациентов с тяжелым течением COVID-19, которым был назначен тоцилизумаб ( $p < 0,001$ , критерий Манна – Уитни), см. Таблицу 17. Это объясняется механизмом действия ЛП, направленного на блокирование рецепторов данного провоспалительного цитокина. Интересным фактом является обнаружение не только ожидаемого снижения концентрации IL-6, но также статистически значимого снижения некоторых провоспалительных цитокинов, таких как MCP-1 и IP-10, наблюдаемых в высоких концентрациях при АИЗ ЦЖ ( $p < 0,001$ , критерий Манна – Уитни), см. Таблицу 17.

Статистически значимое снижение уровня MCP-1 у пациентов, получавших тоцилизумаб, может указывать на потенциальное влияние биологической терапии на воспалительные процессы и иммунные ответы, связанные с развитием АИЗ ЦЖ [223]. Имеются некоторые данные, которые указывают на связь MCP-1 и аутоиммунным воспалением в ЦЖ. Исследования показывают, что уровень MCP-1 может быть повышен в сыворотке пациентов с АИТ. Высокие уровни MCP-1 могут способствовать привлечению моноцитов и макрофагов к ЦЖ, что может способствовать развитию воспалительного процесса и деструкции тироцитов [223]. Тоцилизумаб является моноклональным антителом, которое блокирует рецептор IL-6 и может снижать уровень IL-6, играющего важную роль в воспалительных и иммунных

реакциях, включая регуляцию МСР-1. Поэтому снижение уровня МСР-1 после приема тоцилизумаба может быть следствием угнетения воспалительного ответа и модуляции иммунной активности.

Интерлейкин IP-10 является цитокином, который обычно классифицируется как провоспалительный цитокин. IP-10 привлекает и активирует различные типы иммунных клеток, такие как Т-лимфоциты, моноциты и NK-клетки. Он участвует в регуляции хемотаксиса, то есть направленного движения иммунных клеток в место воспаления или инфекции. Относительно его роли в развитии АИЗ ЩЖ, имеются некоторые данные, указывающие на его связь с аутоиммунными патологиями [223]. Уровень IP-10 был повышен у пациентов с АИТ и ДТЗ, что может свидетельствовать о его роли в активации иммунных клеток и воспалительных процессов, характерных для этих аутоиммунных патологий.

Выявление статистически значимого снижения уровня противовоспалительного IL-10 является интересным и важным открытием. Снижение уровня IL-10 может указывать на нарушение противовоспалительного регулирования после перенесенной инфекции, что может способствовать развитию воспалительных процессов и аутоиммунных реакций в ЩЖ.

В целом, значимое снижение концентрации IL-10 в контексте нарушений ЩЖ после перенесенной COVID-19 может указывать на наличие иммунных дисрегуляций и неправильных иммунных ответов, которые могут быть связаны с развитием аутоиммунных процессов и возможными нарушениями функции ЩЖ. Однако, дальнейшие исследования и более глубокий анализ механизмов связи между снижением IL-10 и нарушениями ЩЖ необходимы для полного понимания этого взаимосвязи.

#### **4.8. Синдром эутиреоидной патологии у пациентов с COVID-19**

Несмотря на то, что СЭП не является истинным нарушением функции ЩЖ, а представляет собой лабораторный артефакт, возникающий на фоне тяжелых со-

матических заболеваний, некоторые публикации, указывают на связь низких уровней ТЗсв. и тяжелого течения COVID-19, а также неблагоприятного прогноза исходов COVID-19.

Течение COVID-19 в нашей выборке было среднетяжелым у 105 пациентов (87%, 95%-й ДИ: 79–92%), тяжелым у 16 пациентов (13%, 95%-й ДИ: 8–21%). Полученные результаты сравнительного анализа функции ЩЖ, демонстрирующие наиболее частое развитие СЭП у пациентов с тяжёлым течением COVID-19 ( $p < 0,0013$ , см. Таблицу 8), а также корреляционного анализа, демонстрирующего отрицательную корреляцию уровней ТЗсв. и возраста пациентов ( $p < 0,001$ ,  $r = -0,54$ ), соответствуют ожиданиям и согласуются с результатами многих опубликованных исследований [215].

Возможно, снижение уровня ТЗсв. при тяжелом течении COVID-19 связано с гиперпродукцией цитокинов в ответ на вирусную инфекцию. Некоторые провоспалительные цитокины, такие как IL-6 и IFN- $\gamma$ , могут оказывать ингибирующее действие на дейодирование Т4 в Т3, что способствует развитию СЭП [113]. Мы выявили статистически значимую разницу в распределении уровней IL-6 между группами пациентов с различными уровнями ТЗсв ( $p < 0,001$ ), см. Таблицу 13, и положительную корреляционную связь между значениями ТЗсв. и SpO<sub>2</sub>, который может служить индикатором развития острой дыхательной недостаточности при COVID-19 ( $r = 0,31$ ,  $p < 0,001$ ).

Согласно литературным данным, развитие СЭП в острой фазе COVID-19 может иметь серьезные последствия и представлять опасность для жизни пациентов. Низкий уровень ТЗ может быть триггером развития сердечно-сосудистых осложнений COVID-19 [215]. Снижение уровня ТЗ может привести к нарушениям сердечной функции, включая аритмии, сердечную недостаточность и повышенный риск тромбоэмболических катастроф, к ухудшению оксигенации тканей, что особенно важно для пациентов с COVID-19 [215].

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Данная исследовательская работа построена на комплексном подходе изучений ассоциаций между COVID-19 и функциональными нарушениями ЩЖ как в острой, так и в отсроченной фазах инфекционного заболевания.

Во время острой фазы COVID-19 мы наблюдали развитие SARS-CoV-2-атипичного тиреоидита у 4% пациентов. Спустя 6 месяцев после дебюта COVID-19 манифестация АИТ зарегистрирована у 9% пациентов. Выявленная распространенность нарушений функции ЩЖ вследствие COVID-19 существенно превышает частоту встречаемости дисфункций ЩЖ в общей популяции. Полученные результаты свидетельствуют об уникальном повреждении ЩЖ вирусом SARS-CoV-2, придавая данному исследованию высокую клиническую и научную значимость.

Мы обнаружили неожиданные различия в уровнях Т4св. в остром периоде COVID-19. Проведенный нами ROC-анализ показал, что значения Т4св. ниже 13,78 пмоль/л ассоциированы с низким риском роста АТ ТПО в отсроченном периоде COVID-19 с вероятностью 97%. Полученные результаты предоставляют научное обоснование для использования уровня Т4св. в качестве предиктивного маркера развития АИЗ ЩЖ в контексте COVID-19.

Одним из ключевых звеньев дисфункции ЩЖ вследствие перенесенной COVID-19 признано нарушение баланса провоспалительных и противовоспалительных цитокинов. В связи с чем отдельное внимание в представленном исследовании было уделено изучению особенностей иммунного ответа у пациентов, перенесших COVID-19.

Обнаруженные отрицательные корреляционные связи уровней ТТГ и IL-6, MIP-1b и TNF-а является важным аргументом, подтверждающим гипотезу о развитии SARS-CoV-2-атипичного тиреоидита в результате повреждения ткани ЩЖ провоспалительными цитокинами при гиперактивации иммунной системы в острой фазе COVID-19.

Доказательствами уникальных иммунных реакций и патофизиологических механизмов, связанных с развитием АИЗ ЩЖ вследствие COVID-19, являются раз-

личия в цитокиновом профиле между тремя группами пациентов (пациентов, у которых появились АТ ТПО после COVID-19, пациентами, которые никогда не болели COVID-19, имели высокие или нормальные уровни АТ ТПО). Было обнаружено значимое снижение уровней многих провоспалительных цитокинов (IL-1b, IL-4, IL-8, IL-9, IL-12, IL-17, FGF, G-CSF, GM-CSF, IFN-g, IP-10, MCP-1, PDGF-bb, MIP-1b, RANTES, TNF-a), а также статистически значимо высокие уровни IL-10 в группе пациентов, перенесших COVID-19. Данное изменение цитокинового пула может быть объяснено подавлением иммунной системы вирусом SARS-CoV-2, особенно при тяжелом или продолжительном течении болезни. IL-10, противовоспалительный цитокин, играющий важнейшую роль в ограничении воспалительного ответа, способен снижать уровни других провоспалительных цитокинов путем подавления их продукции. Таким образом, повышение уровней IL-10 может быть одним из механизмов, используемых для контроля и сдерживания воспалительного ответа после COVID-19.

Интересным фактом является сохранение изменений цитокинового профиля даже спустя 6 месяцев после дебюта COVID-19, что может быть следствием интенсивного воспалительного ответа на перенесенную инфекцию и указывать на продолжающийся процесс восстановления.

Более того, данная исследовательская работа проливает свет на возможную протекторную роль биологической терапии в отношении развития АИЗ ЩЖ. Было обнаружено снижение уровней провоспалительных цитокинов, включая IL-6, IP-10 и MCP-1, играющих регуляторную роль в аутоиммунных процессах.

Научные исследования в области развития АИЗ ЩЖ у пациентов, перенесших COVID-19, имеют высокую значимость для системы здравоохранения. Новые данные могут привести к существенному улучшению диагностики, лечения и профилактики дисфункции ЩЖ, а также развития аутоиммунных патологий у пациентов, перенесших COVID-19, что позволит эффективно управлять последствиями пандемии. Понимание роли конкретных цитокинов и их влияния на патологические процессы может помочь в разработке целевых и индивидуальных подходов к лечению.

## ОГРАНИЧЕНИЯ ИССЛЕДОВАНИЯ

Одним из ограничений исследования была потеря значительной доли пациентов, перенесших COVID-19, для наблюдения ввиду отказа пациентов от дальнейшего участия.

Другим ограничением исследования была оценка функции ЩЖ на фоне проводимой терапии низкомолекулярными гепаринами в остром периоде болезни. Низкомолекулярные гепарины назначались пациентам в качестве профилактики венозных и артериальных тромбоэмболических осложнений COVID-19. Известно, что гепарин может повышать концентрацию ТЗ св. и Т4 св., однако взятие образца крови через 8 часов после последней инъекции гепарина полностью нивелирует риск артефактной гипертироксинемии. Можно утверждать, что использование низкомолекулярного гепарина могло способствовать повышению уровня Т4св. сыворотки крови исследуемых пациентов, однако подавленные значения ТТГ в остром периоде COVID-19 скорее указывают на истинный тиреотоксикоз, чем на лекарственное вмешательство. Более того, предполагаемая погрешность оказалась незначительной, поскольку между лабораторным обследованием и последним введением гепарина прошло не менее 8 часов.

Кроме того, в данной работе была исследована выборка пациентов, инфицированных Бета-штаммом вируса SARS-CoV-2. Это может ограничить обобщение результатов на другие варианты вируса и требует дальнейших исследований с участием разных вариантов вируса.

Необходимо учитывать эти ограничения при интерпретации результатов и принятии практических рекомендаций. Дальнейшие исследования, включающие большие выборки пациентов и разные варианты вируса, помогут подтвердить и расширить наши выводы и рекомендации.

## ВЫВОДЫ

1. Подтверждена ассоциация функциональных нарушений ЩЖ и COVID-19 как в остром, так и в отсроченном периодах заболевания. Развитие SARS-CoV-2-атипичного тиреоидита регистрируется у 4% пациентов в остром периоде заболевания, что может повлечь за собой осложнения со стороны сердечно-сосудистой системы, включающие нарушение сердечного ритма и тромбоэмболические катастрофы. Отрицательная корреляционная связь уровней ТТГ и провоспалительных цитокинов указывает на повреждение ткани ЩЖ вследствие гиперактивации иммунной системы у пациентов с тяжелым течением COVID-19.

2. Выявлены гендерные различия при развитии дисфункции ЩЖ в контексте COVID-19. У мужчин нарушения функции ЩЖ, ассоциированные с COVID-19, регистрировались крайне редко.

3. Регистрируется стойкое снижение функции ЩЖ после перенесенной COVID-19 у 9% пациентов, что в комбинации с ростом антитиреоидных антител свидетельствует о развитии АИТ.

4. Уровень Т4<sub>св.</sub> ниже 13,78 пмоль/л в остром периоде болезни является предиктором отсутствия прогрессирующего роста антитиреоидных антител после перенесенной коронавирусной болезни с вероятностью 97%.

5. Спустя 6 месяцев после дебюта COVID-19 в группе пациентов с появившимися антитиреоидными антителами отмечаются изменения в цитокиновом профиле, характеризующиеся дисбалансом провоспалительных и противовоспалительных цитокинов.

6. Биологическая терапия тоцилизумабом оказывает положительное влияние на иммунный ответ у пациентов с тяжелым течением COVID-19, характеризующийся снижением уровней интерлейкинов, играющих ключевую роль в развитии аутоиммунных процессов.

## **ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ**

1. Рекомендуется определять уровень ТТГ в остром периоде COVID-19 у пациентов с среднетяжелым и тяжелым течением болезни. Низкий уровень ТТГ может свидетельствовать о развитии SARS-CoV-2-атипичного тиреоидита и являться прогностическим маркером осложнений со стороны сердечно-сосудистой системы.

2. Рекомендуется определять уровень ТТГ через 6 месяцев после перенесенной COVID-19 с целью своевременной диагностики АИЗ ЩЖ в результате перенесенного инфекционного заболевания.

3. С целью включения пациентов в группу риска развития АИЗ ЩЖ возможно определение уровня Т4св. в остром периоде COVID-19.



**СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ**

- АИЗ – аутоиммунные заболевания
- АИТ – аутоиммунный тиреоидит
- АЛТ – аланинаминотрансфераза
- АПФ2 – ангиотензинпревращающий фермент 2-го типа
- АТрепТТГ – антитела к рецептору ТТГ
- АТ ТГ – антитела к тиреоглобулину
- АТ ТПО – антитела к тиреопероксидазе
- БРА – блокаторы рецепторов ангиотензина
- ВОЗ – Всемирная организация здравоохранения
- ГКС – глюкокортикостероиды
- ДВС-синдром – синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания
- ДПП-4 – дипептидилпептидаза-4
- ДТЗ – болезнь Грейвса – Базедова или диффузный токсический зоб
- ЖКТ – желудочно-кишечный тракт
- ИБС – ишемическая болезнь сердца
- ИВЛ – искусственная вентиляция легких
- ИФА – иммуноферментный анализ
- КДа – килодальтон
- ККС – циклооксигеназы-2
- КРГ – кортикотропин-рилизинг-гормона
- КС – колониестимулирующий фактор
- МРТ – магнитно-резонансная томография
- МСКТ – мультиспиральная компьютерная томография
- НПВП – нестероидные противовоспалительные препараты
- ОРДС – острый респираторный дистресс-синдром
- ОРИТ – отделение реанимации и интенсивной терапии
- ПТ – подострый тиреоидит
- РААС – ренин-ангиотензин-альдостероновая система
- РКИ – рандомизированное контролируемое исследование

СРБ – С-реактивный белок

СЭП – синдром эутиреоидной патологии

ТАБ – тонкоигольная аспирационная биопсия

ТРГ – тиреотропин-рилизинг-гормон

ТТГ – тиреотропный гормон

УЗИ – ультразвуковое исследование

ЦИТ – цитокин-индуцированные тиреопатии

ЦОГ-2 – циклооксигеназа-2

ЦШ – цитокиновый шторм

ЩЖ – щитовидная железа

CoV – коронавирусы

COVID-19 – новая коронавирусная инфекция SARS-CoV-2

Eotaxin – эотаксин

FGF – фактор роста фибробластов

G-CSF – гранулоцитарный колониестимулирующий фактор

GM-CSF – гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор

IFN-g – интерферон-гамма

IL-10 – интерлейкин-10

IL-12 – интерлейкин-12

IL-13 – интерлейкин-13

IL-15 – интерлейкин-15

IL-17 – интерлейкин-17

IL-1b – интерлейкин-1b

IL-1RA – антагонист рецептора IL-1

IL-1ra – интерлейкин-1ra

IL-2 – интерлейкин-2

IL-4 – интерлейкин-4

IP-10 – IFN-g-индуцируемый белок 10

JAK – Янус-киназы

MCP-1 / MCAF – моноцитарный хемотаксический протеин-1 / моноцитарный хемотаксический и активирующий фактор)

Me – медиана

MIP-1 $\alpha$  – макрофагальный белок воспаления-1 $\alpha$

MIP-1 $\beta$  – макрофагальный белок воспаления-1 $\beta$

PDGF-bb – фактор роста тромбоцитов BB

RANTES – хемокин, экспрессируемый и секретируемый Т-клетками при активации

ROC-анализ – анализ характеристических кривых

SpO<sub>2</sub> – процент насыщения крови кислородом

TNF- $\alpha$  – фактор некроза опухоли-альфа

VEGF – фактор роста эндотелия сосудов

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- [1] Bourouiba, L. Turbulent Gas Clouds and Respiratory Pathogen Emissions / L. Bourouiba. – DOI 10.1001/jama.2020.4756 // *JAMA*. – 2020. – Vol. 323, no. 18. – P. 1837–1838.
- [2] Discovery of Seven Novel Mammalian and Avian Coronaviruses in the Genus Deltacoronavirus Supports Bat Coronaviruses as the Gene Source of Alphacoronavirus and Betacoronavirus and Avian Coronaviruses as the Gene Source of Gammacoronavirus and Deltacoronavi / P. C. Y. Woo [et al.]. – DOI 10.1128/JVI.06540-11 // *J. Virol.* – 2012 Apr. – Vol. 86, no. 7. – P. 3995–4008.
- [3] Virology: Coronaviruses / J. Almeida [et al.]. – DOI 10.1038/220650b0 // *Nature*. – 1968. – Vol. 220, no. 5168. – P. 650–650.
- [4] Fargnoli, L. Novel Ehrlichia Strain Infecting Cattle Tick *Amblyomma neumanni*, Argentina, 2018 / L. Fargnoli, C. Fernandez, L. D. Monje. – DOI 10.3201/eid2605.190940 // *Emerg. Infect. Dis.* – 2020 May. 26, no. 5. – P. 1027–1030.
- [5] Genomic characterisation and epidemiology of 2019 novel coronavirus: implications for virus origins and receptor binding / R. Lu [et al.]. – DOI 10.1016/S0140-6736(20)30251-8 // *Lancet*. 2020 Feb /. Vol. 395, no. 10224. – P. 565–574.
- [6] The species Severe acute respiratory syndrome-related coronavirus: classifying 2019-nCoV and naming it SARS-CoV-2 / A. E. Gorbalenya [et al.]. – DOI 10.1038/s41564-020-0695-z // *Nat. Microbiol.* – 2020 Apr. – Vol. 5, no. 4. – P. 536–544.
- [7] Structural basis of receptor recognition by SARS-CoV-2 / J. Shang [et al.]. – DOI 10.1038/s41586-020-2179-y // *Nature*. – 2020 May. – Vol. 581, no. 7807. – P. 221–224.
- [8] Addendum: A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin / P. Zhou [et al.]. – DOI 10.1038/s41586-020-2951-z // *Nature*. – 2020 Dec. – Vol. 588, no. 7836. – P. E6–E6.
- [9] Structure, Function, Antigenicity of the SARS-CoV-2 Spike Glycoprotein / A. C. Walls, Y. Park, M. A. Tortorici [et al.]. – DOI 10.1016/j.cell.2020.02.058 // *Cell*. – 2020 Apr. – Vol. 181, no. 2. – P. 281-292.e6.

- [10] Structure of the SARS-CoV-2 spike receptor-binding domain bound to the ACE2 receptor / J. Lan [et al.]. – DOI 10.1038/s41586-020-2180-5 // *Nature*. – 2020 May. – Vol. 581, no. 7807. – P. 215–220.
- [11] Structural and Functional Basis of SARS-CoV-2 Entry by Using Human ACE2 / Q. Wang [et al.]. – DOI 10.1016/j.cell.2020.03.045 // *Cell*. – 2020 May. – Vol. 181, no. 4. – P. 894–904.e9.
- [12] Virus taxonomy: the database of the International Committee on Taxonomy of Viruses (ICTV) / E. J. Lefkowitz, D. M. Dempsey, R. C. Hendrickson [et al.]. – DOI 10.1093/nar/gkx932 // *Nucleic Acids Res.* – 2018 Jan. – Vol. 46, no. D1. – P. D708–D717.
- [13] Middle East Respiratory Syndrome Coronavirus: Another Zoonotic Betacoronavirus Causing SARS-Like Disease / J. F. W. Chan, S. K. P. Lau, K. K. W. To [et al.]. – DOI 10.1128/CMR.00102-14 // *Clin. Microbiol. Rev.* – 2015 Apr. – Vol. 28, no. 2. – P. 465–522.
- [14] Molecular Evolution of Human Coronavirus Genomes / D. Forni, R. Cagliani, M. Clerici, M. Sironi. – DOI 10.1016/j.tim.2016.09.001 // *Trends Microbiol.* – 2017. Jan. – Vol. 25, no. 1. – P. 35–48.
- [15] Coronavirus 229E – Related Pneumonia in Immunocompromised Patients / F. Pene, A. Merlat, A. Vabret [et al.] // *Clin. Infect. Dis.* – 2003 Oct 1. – № 7 (37). – P. 929–932.
- [16] Cui, J. Origin and evolution of pathogenic coronaviruses / J. Cui, F. Li, Z.-L. Shi. – DOI 10.1038/s41579-018-0118-9 // *Nat. Rev. Microbiol.* – 2019. Mar. – Vol. 17, no. 3. – P. 181–192.
- [17] Molecular Evolution of the SARS Coronavirus During the Course of the SARS Epidemic in China / J. F. He [et al.]. – DOI 10.1126/science.1092002 // *Science*. – 2004 Mar. – Vol. 303, no. 5664. – P. 1666–1669.
- [18] Clinical progression and viral load in a community outbreak of coronavirus-associated SARS pneumonia: a prospective study / J. Peiris [et al.]. – DOI 10.1016/S0140-6736(03)13412-5 // *Lancet*. – 2003 May. – Vol. 361, no. 9371. – P. 1767–1772.

- [19] Chemokine up-regulation in SARS-coronavirus-infected, monocyte-derived human dendritic cells / H. K. W. Law [et al.]. – DOI 10.1182/blood-2004-10-4166 // *Blood*. – 2005 Oct. – Vol. 106, no. 7. – P. 2366–2374.
- [20] Lau, Y. L. Pathogenesis of severe acute respiratory syndrome / Y. L. Lau, J. M. Peiris. – DOI 10.1016/j.coi.2005.05.009 // *Curr. Opin. Immunol.* – 2005 Aug. – Vol. 17, no. 4. – P. 404–410.
- [21] Isolation and Characterization of Viruses Related to the SARS Coronavirus from Animals in Southern China / Y. Guan [et al.]. – DOI 10.1126/science.1087139 // *Science*. – 2003 Oct. – Vol. 302, no. 5643. – P. 276–278.
- [22] Molecular Evolution Analysis and Geographic Investigation of Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus-Like Virus in Palm Civets at an Animal Market and on Farms / B. Kan [et al.]. – DOI 10.1128/JVI.79.18.11892-11900.2005 // *J. Virol.* – 2005 Sep. – Vol. 79, no. 18. – P. 11892–11900.
- [23] Bats Are Natural Reservoirs of SARS-Like Coronaviruses / W. Li [et al.]. – DOI 10.1126/science.1118391 // *Science*. – 2005 Oct. – Vol. 310, no. 5748. – P. 676–679.
- [24] Longitudinal surveillance of SARS-like coronaviruses in bats by quantitative real-time PCR / M.-N. Wang [et al.]. – DOI 10.1007/s12250-015-3703-3 // *Virol. Sin.* – 2016 Feb. – Vol. 31, no. 1. – P. 78–80.
- [25] Fehr, A. R. Coronaviruses: An Overview of Their Replication and Pathogenesis / A. R. Fehr, S. Perlman. – DOI 10.1007/978-1-4939-2438-7\_1 // *Methods Mol. Biol.* – 2015. – Vol. 1282. – P. 1–23.
- [26] Isolation of a Novel Coronavirus from a Man with Pneumonia in Saudi Arabia / A. M. Zaki, S. van Boheemen, T. M. Bestebroer [et al.]. – DOI 10.1056/NEJMoa1211721 // *N. Engl. J. Med.* – 2012 Nov. – Vol. 367, no. 19. – P. 1814–1820.
- [27] Antibodies against MERS Coronavirus in Dromedary Camels, United Arab Emirates, 2003 and 2013 / B. Meyer [et al.]. – DOI 10.3201/eid2004.131746 // *Emerg. Infect. Dis.* – 2014 Apr. – Vol. 20, no. 4. – P. 552–559.
- [28] NA Novel Coronavirus from Patients with Pneumonia in China, 2019 / Zhu [et al.]. – DOI 10.1056/NEJMoa2001017 // *N. Engl. J. Med.* – 2020 Feb. – Vol. 382, no. 8.

- P. 727–733.
- [29] Cross-species transmission of the newly identified coronavirus 2019-nCoV / W. Ji, W. Wang, X. Zhao [et al.]. – DOI 10.1002/jmv.25682 // *J. Med. Virol.* – 2020 Apr – Vol. 92, no. 4. – P. 433–440.
  - [30] Cheng, Z. J. 2019 Novel coronavirus: where we are and what we know / Z. J. Cheng, J. Shan. – DOI 10.1007/s15010-020-01401-y // *Infection.* – 2020 Apr. – Vol. 48, no. 2. – P. 155–163.
  - [31] A rapid advice guideline for the diagnosis and treatment of 2019 novel coronavirus (2019-nCoV) infected pneumonia (standard version) / Y. Jin [et al.]. – DOI 10.1186/s40779-020-0233-6 // *Mil. Med. Res.* – 2020 Dec. – Vol. 7, no. 1. – P. 4.
  - [32] Transmission dynamics and evolutionary history of 2019-nCoV / X. Li [et al.]. – DOI 10.1002/jmv.25701 // *J. Med. Virol.* – 2020 May. – Vol. 92, no. 5. – P. 501–511.
  - [33] Architecture of the SARS coronavirus prefusion spike / D. R. Beniac, A. Andonov, E. Grudeski, T. F. Booth. – DOI 10.1038/nsmb1123 // *Nat. Struct. Mol. Biol.* – 2006 Aug. – Vol. 13, no. 8. – P. 751–752.
  - [34] Delmas, B. Assembly of Coronavirus Spike Protein into Trimers and Its Role in Epitope Expression / B. Delmas, H. Laude. – DOI 10.1128/JVI.64.11.5367-5375.1990 // *J. Virol.* – 1990. – Vol. 64, no. 11. – P. 5367–5375.
  - [35] Monoclonal antibodies to murine hepatitis virus-4 (strain JHM) define the viral glycoprotein responsible for attachment and cell-cell fusion / A. R. Collins, R. L. Knobler, H. Powell, M. J. Buchmeier. – DOI 10.1016/0042-6822(82)90095-2 // *Virology.* – 1982 Jun. – Vol. 119, no. 2. – P. 358–371.
  - [36] Deduced sequence of the bovine coronavirus spike protein and identification of the internal proteolytic cleavage site / S. Abraham, T. E. Kienzle, W. Lapps, D. A. Brian. – DOI 10.1016/0042-6822(90)90257-R // *Virology.* – 1990 May. – Vol. 176, no. 1. – P. 296–301.
  - [37] Primary structure of the glycoprotein E2 of coronavirus MHV-A59 and identification of the trypsin cleavage site / W. Luytjes [et al.]. – DOI 10.1016/0042-6822(87)90142-5 // *Virology.* – 1987 Dec. – Vol. 161, no. 2. – P. 479–487.
  - [38] Sequence and topology of a model intracellular membrane protein, E1 glycoprotein,

- from a coronavirus / J. Armstrong, H. Niemann, S. Smeekens [et al.]. – DOI 10.1038/308751a0 // *Nature*. – 1984 Apr. – Vol. 308, no. 5961. – P. 751–752.
- [39] Differential maturation and subcellular localization of severe acute respiratory syndrome coronavirus surface proteins S, M and E / B. Nal [et al.]. – DOI 10.1099/vir.0.80671-0 // *J. Gen. Virol.* – 2005 May. – Vol. 86, no. 5. – P. 1423–1434.
- [40] TGEV corona virus ORF4 encodes a membrane protein that is incorporated into virions / M. Godet, R. L'Haridon, J. Vautherot, H. Laude. – DOI 10.1016/0042-6822(92)90521-P // *Virology*. – 1992 Jun – Vol. 188, no. 2. – P. 666–675.
- [41] Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus Envelope Protein Ion Channel Activity Promotes Virus Fitness and Pathogenesis / J. L. Nieto-Torres [et al.]. – DOI 10.1371/journal.ppat.1004077 // *PLoS Pathog.* – 2014 May. – Vol. 10, no. 5. – P. e1004077.
- [42] Modular organization of SARS coronavirus nucleocapsid protein / C. Chang [et al.]. – DOI 10.1007/s11373-005-9035-9 // *J. Biomed. Sci.* – 2006 Jan. – Vol. 13, no. 1. – P. 59–72.
- [43] Hurst, K. R. Identification of In Vivo-Interacting Domains of the Murine Coronavirus Nucleocapsid Protein / K. R. Hurst, C. A. Koetzner, P. S. Masters. – DOI 10.1128/JVI.00440-09 // *J. Virol.* – 2009 Jul. – Vol. 83, no. 14. – P. 7221–7234.
- [44] Hurst, K. R. Characterization of a Critical Interaction between the Coronavirus Nucleocapsid Protein and Nonstructural Protein 3 of the Viral Replicase-Transcriptase Complex / K. R. Hurst, C. A. Koetzner, P. S. Masters. – DOI 10.1128/JVI.01275-13 // *J. Virol.* – 2013 Aug. – Vol. 87, no. 16. – P. 9159–9172.
- [45] Hemagglutinin-esterase, a novel structural protein of torovirus / L. A. Cornelissen [et al.]. – DOI 10.1128/jvi.71.7.5277-5286.1997 // *J. Virol.* – 1997 Jul. – Vol. 71, no. 7. – P. 5277–5286.
- [46] Mechanisms of SARS-CoV-2 entry into cells / C. B. Jackson, M. Farzan, B. Chen, H. Choe. – DOI 10.1038/s41580-021-00418-x // *Nat. Rev. Mol. Cell Biol.* – 2022 Jan. – Vol. 23, no. 1. – P. 3–20.
- [47] Angiotensin-converting enzyme 2 is a functional receptor for the SARS coronavirus



- / W. Li [et al.]. – DOI 10.1038/nature02145 // *Nature*. – 2003 Nov. – Vol. 426, no. 6965. – P. 450–454.
- [48] Li, F. Receptor recognition and cross-species infections of SARS coronavirus / F. Li. – DOI 10.1016/j.antiviral.2013.08.014 // *Antiviral. Res.* – 2013 Oct. – Vol. 100, no. 1. – P. 246–254.
- [49] Animal Origins of the Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus: Insight from ACE2-S-Protein Interactions / W. Li [et al.]. – DOI 10.1128/JVI.80.9.4211-4219.2006 // *J. Virol.* – 2006 May. – Vol. 80, no. 9. – P. 4211–4219.
- [50] Letko, M. Functional assessment of cell entry and receptor usage for SARS-CoV-2 and other lineage B betacoronaviruses / M. Letko, A. Marzi, V. Munster. – DOI 10.1038/s41564-020-0688-y // *Nat. Microbiol.* – 2020 Apr. – Vol. 5, no. 4. – P. 562–569.
- [51] Interaction of severe acute respiratory syndrome-coronavirus and NL63 coronavirus spike proteins with angiotensin converting enzyme-2 / A. C. Mathewson [et al.]. – DOI 10.1099/vir.0.2008/003962-0 // *J. Gen. Virol.* – 2008 Nov. – Vol. 89, no. 11. – P. 2741–2745.
- [52] Li, Q. Genetic variability of human angiotensin-converting enzyme 2 (hACE2) among various ethnic populations / Q. Li, Z. Cao, P. Rahman. – DOI 10.1002/mgg3.1344 // *Mol. Genet. Genomic Med.* – 2020 Aug. – Vol. 8, no. 8. – P. 1–6.
- [53] ACE2 gene variants may underlie interindividual variability and susceptibility to COVID-19 in the Italian population / E. Benetti [et al.]. – DOI 10.1038/s41431-020-0691-z // *Eur. J. Hum. Genet.* – 2020 Nov. – Vol. 28, no. 11. – P. 1602–1614.
- [54] Investigation of the genetic variation in ACE2 on the structural recognition by the novel coronavirus (SARS-CoV-2) / X. Guo, Z. Chen, Y. Xia [et al.]. – DOI 10.1186/s12967-020-02486-7 // *J. Transl. Med.* – 2020 Dec. – Vol. 18, no. 1. – P. 321.
- [55] Increased ACE 2 and Decreased ACE Protein in Renal Tubules From Diabetic Mice / M. Ye, J. Wysocki, P. Naaz [et al.]. – DOI 10.1161/01.HYP.0000126192.27644.76 // *Hypertension*. – 2004 May. – Vol. 43, no. 5. – P. 1120–1125.
- [56] A comprehensive investigation of the mRNA and protein level of ACE2, the putative receptor of SARS-CoV-2, in human tissues and blood cells / Y. Wang [et

- al.]. – DOI 10.7150/ijms.46695 // *Int. J. Med. Sci.* – 2020. – Vol. 17, no. 11. – P. 1522–1531.
- [57] Single-cell RNA-seq data analysis on the receptor ACE2 expression reveals the potential risk of different human organs vulnerable to 2019-nCoV infection / X. Zou, K. Chen, J. Zou [et al.]. – DOI 10.1007/s11684-020-0754-0 // *Front. Med.* – 2020 Apr. – Vol. 14, no. 2. – P. 185–192.
- [58] Ang II (Angiotensin II) Conversion to Angiotensin-(1-7) in the Circulation Is POP (Prolyloligopeptidase)-Dependent and ACE2 (Angiotensin-Converting Enzyme 2)-Independent / P. Serfozo [et al.]. – DOI 10.1161/HYPERTENSIONAHA.119.14071 // *Hypertension*. – 2020 Jan.– Vol. 75, no. 1. – P. 173–182.
- [59] High Prevalence of Concurrent Gastrointestinal Manifestations in Patients With Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2: Early Experience From California / G. Cholankeril [et al.]. – DOI 10.1053/j.gastro.2020.04.008 // *Gastroenterology*. – 2020 Aug.– Vol. 159, no. 2. – P. 775–777.
- [60] SARS-CoV-2 causes a specific dysfunction of the kidney proximal tubule / A. Werion [et al.]. – DOI 10.1016/j.kint.2020.07.019 // *Kidney Int.* – 2020 Nov. – Vol. 98, no. 5. – P. 1296–1307.
- [61] Increasing host cellular receptor–angiotensin-converting enzyme 2 expression by coronavirus may facilitate 2019-nCoV (or SARS-CoV-2) infection / M. Zhuang [et al.]. – DOI 10.1002/jmv.26139 // *J. Med. Virol.* – 2020 Nov. – Vol. 92, no. 11. – P. 2693–2701.
- [62] SARS-CoV-2 Receptor ACE2 Is an Interferon-Stimulated Gene in Human Airway Epithelial Cells and Is Detected in Specific Cell Subsets across Tissues / C. G. K. Ziegler [et al.]. – DOI 10.1016/j.cell.2020.04.035 // *Cell*. – 2020 May.– Vol. 181, no. 5. – P. 1016-1035.e19.
- [63] Ectodomain shedding of angiotensin converting enzyme 2 in human airway epithelia / H. P. Jia [et al.]. – DOI 10.1152/ajplung.00071.2009 // *Am. J. Physiol. Cell. Mol. Physiol.* – 2009 Jul. – Vol. 297, no. 1. – P. L84–L96.
- [64] Urinary Angiotensin-Converting Enzyme 2 in Hypertensive Patients May Be Increased by Olmesartan, an Angiotensin II Receptor Blocker / M. Furuhashi [et

- al.]. – DOI 10.1093/ajh/hpu086 // *Am. J. Hypertens.* – 2015 Jan. – Vol. 28, no. 1. – P. 15–21.
- [65] ACE2 localizes to the respiratory cilia and is not increased by ACE inhibitors or ARBs / I. T. Lee [et al.]. – DOI 10.1038/s41467-020-19145-6 // *Nat. Commun.* – 2020 Dec. – Vol. 11, no. 1. – P. 5453.
- [66] Factors associated with COVID-19-related death using OpenSAFELY / E. J. Williamson [et al.]. – DOI 10.1038/s41586-020-2521-4 // *Nature.* – 2020 Aug. – Vol. 584, no. 7821. – P. 430–436.
- [67] Type 2 inflammation modulates ACE2 and TMPRSS2 in airway epithelial cells / H. Kimura [et al.]. – DOI 10.1016/j.jaci.2020.05.004 // *J. Allergy Clin. Immunol.* – 2020 Jul. – Vol. 146, no. 1. – P. 80-88.e8.
- [68] SARS-CoV-2 Cell Entry Depends on ACE2 and TMPRSS2 and Is Blocked by a Clinically Proven Protease Inhibitor / M. Hoffmann [et al.]. – DOI 10.1016/j.cell.2020.02.052 // *Cell.* – 2020 Apr. – Vol. 181, no. 2. – P. 271–280.e8.
- [69] Remdesivir in adults with severe COVID-19: a randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre trial / Y. Wang [et al.]. – DOI 10.1016/S0140-6736(20)31022-9 // *Lancet.* – 2020 May. – Vol. 395, no. 10236. – P. 1569–1578.
- [70] New insights on the antiviral effects of chloroquine against coronavirus: what to expect for COVID-19? / C. A. Devaux, J. Rolain, P. Colson, D. Raoult. – DOI 10.1016/j.ijantimicag.2020.105938 // *Int. J. Antimicrob. Agents.* – 2020 May. – Vol. 55, no. 5. – P. 105938.
- [71] Structural and molecular modelling studies reveal a new mechanism of action of chloroquine and hydroxychloroquine against SARS-CoV-2 infection / J. Fantini, C. Di Scala, H. Chahinian, N. Yahi. – DOI 10.1016/j.ijantimicag.2020.105960 // *Int. J. Antimicrob. Agents.* – 2020 May. – Vol. 55, no. 5. – P. 105960.
- [72] Reply to Gautret et al: hydroxychloroquine sulfate and azithromycin for COVID-19: what is the evidence and what are the risks? / J. D. Machiels [et al.]. – DOI 10.1016/j.ijantimicag.2020.106056 // *Int. J. Antimicrob. Agents.* – 2020 Jul. – Vol. 56, no. 1. – P. 106056.
- [73] Effect of High vs Low Doses of Chloroquine Diphosphate as Adjunctive Therapy

- for Patients Hospitalized With Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2) Infection / M. G. S. Borba [et al.]. – DOI 10.1001/jamanetworkopen.2020.8857 // *JAMA Netw. Open.* – 2020 Apr. – Vol. 3, no. 4. – P. e208857.
- [74] Outcomes of Hydroxychloroquine Usage in United States Veterans Hospitalized with COVID-19 / J. Magagnoli [et al.]. – DOI 10.1016/j.medj.2020.06.001 // *Med.* – 2020 Dec. – Vol. 1, no. 1. – P. 114–127.e3.
- [75] Clinical efficacy of hydroxychloroquine in patients with covid-19 pneumonia who require oxygen: observational comparative study using routine care data / M. Mahévas [et al.]. – DOI 10.1136/bmj.m1844 // *BMJ.* – 2020 May – Vol. 2019. – P. m1844.
- [76] Differential Downregulation of ACE2 by the Spike Proteins of Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus and Human Coronavirus NL63 / I. Glowacka [et al.]. – DOI 10.1128/JVI.01248-09 // *J. Virol.* – 2010 Jan. – Vol. 84, no. 2. – P. 1198–1205.
- [77] Angiotensin-converting enzyme 2 protects from severe acute lung failure / Y. Imai [et al.]. – DOI 10.1038/nature03712 // *Nature.* – 2005 Jul. – Vol. 436, no. 7047. – P. 112–116.
- [78] Welch, W. J. Angiotensin II – Dependent Superoxide / W. J. Welch. – DOI 10.1161/HYPERTENSIONAHA.107.090472 // *Hypertension.* – 2008 Jul. – Vol. 52, no. 1. – P. 51–56.
- [79] Marchesi, C. Role of the renin – angiotensin system in vascular inflammation / C. Marchesi, P. Paradis, E. L. Schiffrin. – DOI 10.1016/j.tips.2008.05.003 // *Trends Pharmacol. Sci.* – 2008 Jul. – Vol. 29, no. 7. – P. 367–374.
- [80] Schmaier A. H. The plasma kallikrein-kinin system counterbalances the renin-angiotensin system / A. H. Schmaier. – DOI 10.1172/JCI200215490 // *J. Clin. Invest.* – 2002 Apr. – Vol. 109, no. 8. – P. 1007–1009.
- [81] Erdos, E. Products of Angiotensin I Hydrolysis by Human Cardiac Enzymes Potentiate Bradykinin / E. Erdos. – DOI 10.1006/jmcc.2002.2080 // *J. Mol. Cell. Cardiol.* – 2002 Dec. – Vol. 34, no. 12. – P. 1569–1576.

- [82] Attenuation of pulmonary ACE2 activity impairs inactivation of des-Arg 9 bradykinin/BKB1R axis and facilitates LPS-induced neutrophil infiltration / C. P. Sodhi [et al.]. – DOI 10.1152/ajplung.00498.2016 // *Am. J. Physiol. Cell. Mol. Physiol.* – 2018 Jan. – Vol. 314, no. 1. – P. L17–L31.
- [83] ACE2: The Major Cell Entry Receptor for SARS-CoV-2 / F. Scialo [et al.]. – DOI 10.1007/s00408-020-00408-4 // *Lung.* – 2020 Dec. – Vol. 198, no. 6. – P. 867–877.
- [84] Qadri, F. Kinin B1 receptors as a therapeutic target for inflammation / F. Qadri, M. Bader. – DOI 10.1080/14728222.2018.1409724 // *Expert Opin. Ther. Targets.* – 2018 Jan. – Vol. 22, no. 1. – P. 31–44.
- [85] Kinin B1 Receptor Inhibition With BI13823 Reduces Inflammatory Response, Mitigates Organ Injury, Improves Survival Among Rats With Severe Sepsis / P. Murugesan, B. Jung, D. Lee [et al.]. – DOI 10.1093/infdis/jiv426 // *J. Infect. Dis.* – 2016 Feb. – Vol. 213, no. 4. – P. 532–540.
- [86] Dysregulated Type I Interferon and Inflammatory Monocyte-Macrophage Responses Cause Lethal Pneumonia in SARS-CoV-Infected Mice / R. Channappanavar [et al.]. – DOI 10.1016/j.chom.2016.01.007 // *Cell Host Microbe.* – 2016 Feb. – Vol. 19, no. 2. – P. 181–193.
- [87] Expression profile of immune response genes in patients with severe acute respiratory syndrome / R. Reghunathan [et al.]. – DOI 10.1186/1471-2172-6-2 // *BMC Immunol.* – 2005. – Vol. 6. – P. 1–11.
- [88] Ferrara, J. L. M. Cytokine dysregulation as a mechanism of graft versus host disease / J. L. M. Ferrara. – DOI 10.1016/0952-7915(93)90139-J // *Curr. Opin. Immunol.* – 1993 Oct. – Vol. 5, no. 5. – P. 794–799.
- [89] Treatment with Nonmitogenic Anti-CD3 Monoclonal Antibody Induces CD4 + T Cell Unresponsiveness and Functional Reversal of Established Experimental Autoimmune Encephalomyelitis / A. P. Kohm [et al.]. – DOI 10.4049/jimmunol.174.8.4525 // *J. Immunol.* – 2005 Apr. – Vol. 174, no. 8. – P. 4525–4534.
- [90] Interferon- $\alpha$ -related thyroid disease: Pathophysiological, epidemiological, clinical aspects / C. Carella, G. Mazziotti, G. Amato [et al.]. – DOI 10.1210/jc.2004-0627 // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2004. – Vol. 89, no. 8. – P. 3656–3661.

- [91] ASTCT Consensus Grading for Cytokine Release Syndrome and Neurologic Toxicity Associated with Immune Effector Cells / D. W. Lee [et al.]. – DOI 10.1016/j.bbmt.2018.12.758 // *Biol. Blood Marrow Transplant.* – 2019 Apr. – Vol. 25, no. 4. – P. 625–638.
- [92] Chimeric Antigen Receptor-Modified T Cells for Acute Lymphoid Leukemia / S. A. Grupp [et al.]. – DOI 10.1056/NEJMoa1215134 // *N. Engl. J. Med.* – 2013 Apr. – Vol. 368, no. 16. – P. 1509–1518.
- [93] Schwartzentruber, D. J. Guidelines for the Safe Administration of High-Dose Interleukin-2 / D. J. Schwartzentruber. – DOI 10.1097/00002371-200107000-00004 // *J. Immunother.* – 2001 Jul. – Vol. 24, no. 4. – P. 287–293.
- [94] Diagnostic biomarkers to differentiate sepsis from cytokine release syndrome in critically ill children / C. Diorio [et al.]. – DOI 10.1182/bloodadvances.2020002592 // *Blood Adv.* – 2020 Oct. – Vol. 4, no. 20. – P. 5174–5183.
- [95] Identification of Predictive Biomarkers for Cytokine Release Syndrome after Chimeric Antigen Receptor T-cell Therapy for Acute Lymphoblastic Leukemia / D. T. Teachey [et al.]. – DOI 10.1158/2159-8290.CD-16-0040 // *Cancer Discov.* – 2016 Jun. – Vol. 6, no. 6. – P. 664–679.
- [96] Fajgenbaum, D. C. Cytokine Storm / D. C. Fajgenbaum, C. H. June. – DOI 10.1056/NEJMr2026131 // *N. Engl. J. Med.* – 2020 Dec. – Vol. 383, no. 23. – P. 2255–2273.
- [97] Sinha, P. Is a ‘Cytokine Storm’ Relevant to COVID-19? / P. Sinha, M. A. Matthay, C. S. Calfee. – DOI 10.1001/jamainternmed.2020.3313 // *JAMA Intern. Med.* – 2020 Sep. – Vol. 180, no. 9. – P. 1152.
- [98] Hemophagocytosis causes a consumptive anemia of inflammation / E. E. Zoller [et al.]. – DOI 10.1084/jem.20102538 // *J. Exp. Med.* – 2011 Jun. – Vol. 208, no. 6. – P. 1203–1214.
- [99] The Immunology of Macrophage Activation Syndrome / C. B. Crayne, S. Albeituni, K. E. Nichols, R. Q. Cron. – DOI 10.3389/fimmu.2019.00119 // *Front. Immunol.* – 2019 Feb. – Vol. 10, no. February. – P. 1–11.
- [100] Impaired natural killer activity in lymphohistiocytosis syndrome / N. Perez,

- J. Virelizier, F. Arenzana-Seisdedos, [et al.]. – DOI 10.1016/S0022-3476(84)80549-1 // *J. Pediatr.* – 1984 Apr. – Vol. 104, no. 4. – P. 569–573.
- [101] Whole-Exome Sequencing Reveals Mutations in Genes Linked to Hemophagocytic Lymphohistiocytosis and Macrophage Activation Syndrome in Fatal Cases of H1N1 Influenza / G. S. Schulert [et al.]. – DOI 10.1093/infdis/jiv550 // *J. Infect. Dis.* – 2016 Apr. – Vol. 213, no. 7. – P. 1180–1188.
- [102] Targeting Interleukin-6 Signaling in Clinic / S. Kang, T. Tanaka, M. Narazaki, T. Kishimoto. – DOI 10.1016/j.immuni.2019.03.026 // *Immunity.* – 2019 Apr. – Vol. 50, no. 4. – P. 1007–1023.
- [103] Distinct cytokine profiles of systemic-onset juvenile idiopathic arthritis-associated macrophage activation syndrome with particular emphasis on the role of interleukin-18 in its pathogenesis / M. Shimizu [et al.]. – DOI 10.1093/rheumatology/keq133 // *Rheumatology.* – 2010 Sep. – Vol. 49, no. 9. – P. 1645–1653.
- [104] Repeated TLR9 stimulation results in macrophage activation syndrome-like disease in mice / E. M. Behrens [et al.]. – DOI 10.1172/JCI43157 // *J. Clin. Invest.* – 2011 Jun. – Vol. 121, no. 6. – P. 2264–2277.
- [105] Genomic analysis of increased host immune and cell death responses induced by 1918 influenza virus / J. C. Kash [et al.]. – DOI 10.1038/nature05181 // *Nature.* – 2006 Oct. – Vol. 443, no. 7111. – P. 578–581.
- [106] Systematic review and meta-analysis of anakinra, sarilumab, siltuximab and tocilizumab for COVID-19 / F. A. Khan [et al.]. – DOI 10.1136/thoraxjnl-2020-215266 // *Thorax.* – 2021 Sep. – Vol. 76, no. 9. – P. 907–919.
- [107] Tocilizumab in hospitalized patients with COVID-19: Clinical outcomes, inflammatory marker kinetics, safety / J. A. Hill [et al.]. – DOI 10.1002/jmv.26674 // *J. Med. Virol.* – 2021. – Vol. 93, no. 4. – P. 2270–2280.
- [108] Effective treatment of severe COVID-19 patients with tocilizumab / X. Xu [et al.]. – DOI 10.1073/pnas.2005615117 // *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* – 2020. – Vol. 117, no. 20. – P. 10970–10975.
- [109] Impact of low dose tocilizumab on mortality rate in patients with COVID-19 related pneumonia / R. Capra [et al.]. – DOI 10.1016/j.ejim.2020.05.009 // *Eur. J. Intern.*

*Med.* – 2020 Jun. – Vol. 76, no. January. – P. 31–35.

- [110] Tocilizumab for Treatment of Severe COVID-19 Patients: Preliminary Results from SMAtteo COvid19 REgistry (SMACORE) / M. Colaneri [et al.]. – DOI 10.3390/microorganisms8050695 // *Microorganisms*. – 2020 May. – Vol. 8, no. 5. – P. 695.
- [111] Tocilizumab Treatment for Cytokine Release Syndrome in Hospitalized Patients With Coronavirus Disease 2019 / C. C. Price [et al.]. – DOI 10.1016/j.chest.2020.06.006 // *Chest*. – 2020 Oct. – Vol. 158, no. 4. – P. 1397–1408.
- [112] Tocilizumab for treatment of patients with severe COVID-19: A retrospective cohort study / T. Kewan, F. Covut, M. J. Al-Jaghbeer [et al.]. – DOI 10.1016/j.eclinm.2020.100418 // *eClinicalMedicine*. – 2020 Jul.. – Vol. 24. – P. 100418,
- [113] Interleukin-6 receptor blockade with subcutaneous tocilizumab in severe COVID-19 pneumonia and hyperinflammation: a case–control study / N. Potere [et al.]. – DOI 10.1136/annrheumdis-2020-218243 // *Ann. Rheum. Dis.* – 2021 Feb. – Vol. 80, no. 2. – P. 1.2-2.
- [114] Tocilizumab for the treatment of severe COVID-19 pneumonia with hyperinflammatory syndrome and acute respiratory failure: A single center study of 100 patients in Brescia, Italy / P. Toniati [et al.]. – DOI 10.1016/j.autrev.2020.102568 // *Autoimmun. Rev.* – 2020 Jul. – Vol. 19, no. 7. – P. 102568.
- [115] Autoinflammation and autoimmunity: Bridging the divide / A. Doria [et al.]. – DOI 10.1016/j.autrev.2012.07.018 2012 Nov // *Autoimmun. Rev.* – Vol. 12, no. 1. – P. 22–30.
- [116] Successful treatment of severe paediatric rheumatic disease-associated macrophage activation syndrome with interleukin-1 inhibition following conventional immunosuppressive therapy: case series with 12 patients / P. M. Miettunen, A. Narendran, A. Jayanthan [et al.]. – DOI 10.1093/rheumatology/keq218 // *Rheumatology*. – 2011 Feb. – Vol. 50, no. 2. – P. 417–419.
- [117] Cavalli, G. Anakinra Therapy for Non-cancer Inflammatory Diseases / G. Cavalli, C. A. Dinarello. – DOI 10.3389/fphar.2018.01157 // *Front. Pharmacol.* – 2018 Nov. – Vol. 9, no. November. – P. 1–21.
- [118] Interleukin-1 Receptor Blockade Is Associated With Reduced Mortality in Sepsis



- Patients With Features of Macrophage Activation Syndrome / B. Shakoory [et al.]. – DOI 10.1097/CCM.0000000000001402 // *Crit. Care Med.* – 2016 Feb. – Vol. 44, no. 2. – P. 275–281.
- [119] Anakinra for severe forms of COVID-19: a cohort study / T. Huet [et al.]. – DOI 10.1016/S2665-9913(20)30164-8 // *Lancet Rheumatol.* – 2020 Jul. – Vol. 2, no. 7. – P. e393–e400.
- [120] Baricitinib as potential treatment for 2019-nCoV acute respiratory disease / P. Richardson [et al.]. – DOI 10.1016/S0140-6736(20)30304-4 // *Lancet.* – 2020 Feb. – Vol. 395, no. 10223. – P. e30–e31.
- [121] Ruxolitinib in treatment of severe coronavirus disease 2019 (COVID-19): A multicenter, single-blind, randomized controlled trial / Y. Cao [et al.]. – DOI 10.1016/j.jaci.2020.05.019 // *J. Allergy Clin. Immunol.* – 2020 Jul. – Vol. 146, no. 1. – P. 137–146.e3.
- [122] JAK Inhibition as a New Treatment Strategy for Patients with COVID-19 / F. Seif [et al.]. – DOI 10.1159/000508247 // *Int. Arch. Allergy Immunol.* – 2020. – Vol. 181, no. 6. – P. 467–475.
- [123] Beneficial impact of Baricitinib in COVID-19 moderate pneumonia; multicentre study / F. Cantini [et al.]. – DOI 10.1016/j.jinf.2020.06.052 // *J. Infect.* – 2020 Oct. – Vol. 81, no. 4. – P. 647–679.
- [124] Potential Interaction between SARS-CoV-2 and Thyroid: A Review / W. Chen, Y. Tian, Z. Li [et al.]. – DOI 10.1210/endocr/bqab004 // *Endocrinol. (United States)*. – 2021. – Vol. 162, no. 3. – P. 1–13.
- [125] The use of anti-inflammatory drugs in the treatment of people with severe coronavirus disease 2019 (COVID-19): The experience of clinical immunologists from China / W. Zhang [et al.]. – DOI 10.1016/j.clim.2020.108393 // *Clin. Immunol.* – 2020 May. – Vol. 214. – P. 108393.
- [126] Pathology of the thyroid in severe acute respiratory syndrome / L. Wei [et al.]. – DOI 10.1016/j.humpath.2006.06.011 // *Hum. Pathol.* – 2007. – Vol. 38, no. 1. – P. 95–102.
- [127] Expression of the SARS-CoV-2 cell receptor gene ACE2 in a wide variety of human

- tissues / M. Y. Li, L. Li, Y. Zhang, X. S. Wang. – DOI 10.1186/s40249-020-00662-x // *Infect. Dis. Poverty*. – 2020. – Vol. 9, no. 1. – P. 1–7.
- [128] SARS-COV-2-related immune-inflammatory thyroid disorders: facts and perspectives / R. M. Ruggeri [et al.]. – DOI 10.1080/1744666X.2021.1932467 // *Expert Rev. Clin. Immunol.* – 2021. – Vol. 17, no. 7. – P. 737–759.
- [129] Hypocortisolism in survivors of severe acute respiratory syndrome (SARS) / M. K. S. Leow, D. S. K. Kwek, A. W. K. Ng [et al.]. – DOI 10.1111/j.1365-2265.2005.02325.x // *Clin. Endocrinol. (Oxf)*. 2005. – Vol. 63, no. 2. – P. 197–202.
- [130] Potential Interaction between SARS-CoV-2 and Thyroid: A Review / W. Chen, Y. Tian, Z. Li [et al.]. – DOI 10.1210/endocr/bqab004 // *Endocrinol. (United States)*. – 2021. – Vol. 162, no. 3. – P. 1–13.
- [131] Insights from a Prospective Follow-up of Thyroid Function and Autoimmunity among COVID-19 Survivors / D. T. W. Lui [et al.]. – DOI 10.3803/EnM.2021.983 // *Endocrinol. Metab.* – 2021 Jun. – Vol. 36, no. 3. – P. 582–589.
- [132] Latent rheumatic, thyroid and phospholipid autoimmunity in hospitalized patients with COVID-19 / J. Anaya [et al.]. – DOI 10.1016/j.jtauto.2021.100091 // *J. Transl. Autoimmun.* – 2021. – Vol. 4, no. February. – P. 100091.
- [133] Jiménez-Blanco, S. COVID-19: a cause of recurrent Graves' hyperthyroidism? / S. Jiménez-Blanco, B. Pla-Peris, M. Marazuela. – DOI 10.1007/s40618-020-01440-0 // *J. Endocrinol. Invest.* – 2021 Feb. – Vol. 44, no. 2. – P. 387–388.
- [134] Tee, L. COVID-19 complicated by Hashimoto's thyroiditis / L. Tee, S. Harjanto, B. Rosario. – DOI 10.11622/smedj.2020106 // *Singapore Med. J.* – 2021 May. – Vol. 62, no. 5. – P. 265–265.
- [135] Mateu-Salat, M. SARS-COV-2 as a trigger for autoimmune disease: report of two cases of Graves' disease after COVID-19 / M. Mateu-Salat, E. Urgell, A. Chico. – DOI 10.1007/s40618-020-01366-7 // *J. Endocrinol. Invest.* – 2020. – Vol. 43, no. 10. – P. 1527–1528.
- [136] McLeod, D. S. A. The incidence and prevalence of thyroid autoimmunity / D. S. A. McLeod, D. S. Cooper. – DOI 10.1007/s12020-012-9703-2 // *Endocrine*. – 2012. – Vol. 42, no. 2. – P. 252–265.

- [137] Subacute thyroiditis associated with COVID-19 / S. A. M. Mattar, S. J. Q. Koh, S. Rama Chandran, B. P. Z. Chong. – DOI 10.1136/bcr-2020-237336 // *BMJ Case Rep.* – 2020. – Vol. 13, no. 8. – P. 1–4.
- [138] Thyroid Dysfunction in Relation to Immune Profile, Disease Status, Outcome in 191 Patients with COVID-19 / D. T. W. Lui [et al.]. – DOI 10.1210/clinem/dgaa813 // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2021 Jan. – Vol. 106, no. 2. – P. e926–e935.
- [139] Ippolito, S. SARS-CoV-2: a potential trigger for subacute thyroiditis? Insights from a case report / S. Ippolito, F. Dentali, M. L. Tanda. – DOI 10.1007/s40618-020-01312-7 // *J. Endocrinol. Invest.* – 2020 Aug. – Vol. 43, no. 8. – P. 1171–1172.
- [140] De San Juan, M. J. Subacute Thyroiditis In A Patient With Coronavirus Disease 2019 / M. J. De San Juan, M. Q. V. Florencio, M. H. Joven. – DOI 10.4158/ACCR-2020-0524 // *AACE Clin. Case Reports.* – 2020 Nov. – Vol. 6, no. 6. – P. e361–e364.
- [141] SARS-CoV-2-related atypical thyroiditis / I. Muller [et al.]. – DOI 10.1016/S2213-8587(20)30266-7 // *Lancet Diabetes Endocrinol.* – 2020 Sep. – Vol. 8, no. 9. – P. 739–741.
- [142] Thyrotoxicosis in patients with COVID-19: The THYRCOV study / A. Lania, M. T. Sandri, M. Cellini [et al.]. – DOI 10.1530/EJE-20-0335 // *Eur. J. Endocrinol.* – 2020. – Vol. 183, no. 4. – P. 381–387.
- [143] Chen, M. Thyroid Function Analysis in 50 Patients with COVID-19: A Retrospective Study / M. Chen, W. Zhou, W. Xu. – DOI 10.1089/thy.2020.0363 // *Thyroid.* – 2021. – Vol. 31, no. 1. – P. 8–11.
- [144] Clinical practice guidelines «acute and chronic thyroiditis (excluding autoimmune thyroiditis)» / E. A. Troshina [et al.]. – DOI 10.14341/PROBL12747 // *Probl. Endokrinol. (Mosk).* – 2021. – Vol. 67, no. 2. – P. 57–83.
- [145] Stasiak, M. New aspects in the pathogenesis and management of subacute thyroiditis / M. Stasiak, A. Lewiński. – DOI 10.1007/s11154-021-09648-y // *Rev. Endocr. Metab. Disord.* – 2021 Dec. – Vol. 22, no. 4. – P. 1027–1039.
- [146] Necrotising myopathy and concurrent thyroiditis in a patient with COVID-19 infection / C. Reggio, A. Paudel, C. S. Specht, A. A. Donato. – DOI 10.1136/bcr-2021-242234 // *BMJ Case Rep.* – 2021 Jun. – Vol. 14, no. 6. – P. e242234.

- [147] Clinical characteristics of subacute thyroiditis is different than it used to be - current state based on 15 years own material / M. Stasiak, R. Michalak, B. Stasiak, A. Lewinski. – DOI 10.1093/cei/uxac050.PMID // *Neuro Endocrinol. Lett.* – 2019 Feb. – Vol. 39, no. 7. – P. 489–495.
- [148] Nyulassy, S. The HL-A System and Subacute Thyroiditis. A Preliminary Report / S. Nyulassy, P. Hnilica, J. Štefanovič. – DOI 10.1111/j.1399-0039.1975.tb00622.x // *Tissue Antigens.* – 2008 Dec. – Vol. 6, no. 2. – P. 105–106.
- [149] Subacute (de Quervain's) Thyroiditis: Association with HLA-Bw35 Antigen and Abnormalities of the Complement System, Immunoglobulins and Other Serum Proteins / Š. Nyulassy, P. Hnilica, M. Buc [et al.]. – DOI 10.1210/jcem-45-2-270 // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 1977 Aug. – Vol. 45, no. 2. – P. 270–274.
- [150] HLA and Chinese Patients with Subacute (De Quervain's) Thyroiditis / P. P. B. Yeo [et al.]. – DOI 10.1111/j.1399-0039.1981.tb00694.x // *Tissue Antigens.* – 2008 Dec. – Vol. 17, no. 2. – P. 249–250.
- [151] Detection of SARS-COV-2 receptor ACE-2 mRNA in thyroid cells: a clue for COVID-19-related subacute thyroiditis / M. Rotondi [et al.]. – DOI 10.1007/s40618-020-01436-w // *J. Endocrinol. Invest.* – 2021 May. – Vol. 44, no. 5. – P. 1085–1090.
- [152] Antithyroid arthritis syndrome in a case of post-COVID-19 subacute thyroiditis / R. Ghosh [et al.]. – DOI 10.1016/j.dsx.2021.03.015 // *Diabetes Metab. Syndr. Clin. Res. Rev.* – 2021 . – Vol. 15, no. 3. – P. 683–686.
- [153] A Subacute thyroiditis during the COVID-19 pandemic: a prospective study / B. Bahçecioğlu, Z. C. Karahan, B. İ. Aydoğan [et al.]. – DOI 10.1007/s40618-021-01718-x // *J. Endocrinol. Invest.* – 2022 Apr. – Vol. 45, no. 4. – P. 865–874.
- [154] Risk factors, treatment and outcomes of subacute thyroiditis secondary to COVID-19: a systematic review / J. Christensen [et al.]. – DOI 10.1111/imj.15432 // *Intern. Med. J.* – 2022 Apr. – Vol. 52, no. 4. – P. 522–529.
- [155] Subacute Thyroiditis During the SARS-CoV-2 Pandemic / A. Brancatella, N. Viola, G. Rutigliano [et al.]. – DOI 10.1210/jendso/bvab130 // *J. Endocr. Soc.* – 2021 Oct. – Vol. 5, no. 10. – P. 1–8.

- [156] Subacute Thyroiditis in the Setting of Coronavirus Disease 2019 / W. H. Chong, B. Shkolnik, B. Saha, S. Beegle. – DOI 10.1016/j.amjms.2020.09.011 // *Am. J. Med. Sci.* – 2021 Mar. – Vol. 361, no. 3. – P. 400–402.
- [157] Subacute thyroiditis in a patient infected with SARS-COV-2: an endocrine complication linked to the COVID-19 pandemic / R. M. Ruggeri, A. Campennì, M. Siracusa [et al.]. – DOI 10.1007/s42000-020-00230-w // *Hormones.* – 2021 Mar. – Vol. 20, no. 1. – P. 219–221.
- [158] Subacute thyroiditis with airway compromise in a 5-year-old boy / P. Ramineni, S. P. Kamath, J. Joshi, S. Rao. – DOI 10.1136/bcr-2020-236909 // *BMJ Case Rep.* – 2020 Nov. – Vol. 13, no. 11. – P. e236909.
- [159] Clinical features and outcome of subacute thyroiditis in an incidence cohort: Olmsted County, Minnesota, study / V. Fatourechi, J. P. Aniszewski, G. Z. Fatourechi [et al.]. – DOI 10.1210/jc.2002-021799 // *Clin. Endocrinol. Metab.* – 2003 May. – Vol. 5 (88). – P. 2100–2105.
- [160] Subacute Granulomatous (de Quervain) Thyroiditis / M. C. Frates, E. Marqusee, C. B. Benson, E. K. Alexander. – DOI 10.7863/jum.2013.32.3.505 // *J. Ultrasound Med.* – 2013 Mar. – Vol. 32, no. 3. – P. 505–511.
- [161] Clinical Characteristics of 852 Patients with Subacute Thyroiditis before Treatment / E. Nishihara [et al.]. – DOI 10.2169/internalmedicine.47.0740 // *Intern. Med.* – 2008. – Vol. 47, no. 8. – P. 725–729.
- [162] Subacute Thyroiditis: Clinical Presentation and Long Term Outcome / A. A. Alfadda, R. M. Sallam, G. E. Elawad [et al.]. – DOI 10.1155/2014/794943 // *Int. J. Endocrinol.* – 2014. – Vol. 2014. – P. 1–7.
- [163] Successful Management of Recurrent Subacute Thyroiditis by Adding Colchicine to Glucocorticoid Treatment: A Case Series Study / Z. Tian, Y. Su, M. Zhang [et al.]. – DOI 10.1055/a-1148-2260 // *Horm. Metab. Res.* – 2020 Oct. – Vol. 52, no. 10. – P. 712–717.
- [164] Short-Term Versus 6-Week Prednisone In The Treatment Of Subacute Thyroiditis: A Randomized Controlled Trial / L. Duan [et al.]. – DOI 10.4158/EP-2020-0096 // *Endocr. Pract.* – 2020 Aug. – Vol. 26, no. 8. – P. 900–908.

- [165] Diagnosis and treatment of endocrinological complications of immunotherapy of oncological diseases / E. A. Pigarova, L. K. Dzeranova, N. F. Nuralieva, G. A. Mel'nichenko. – DOI 10.14341/omet9834 // *Obe. Metab.* – 2018 Nov. – Vol. 15, no. 3. – P. 49–58.
- [166] Jackson, I. M. D. Thyrotropin-Releasing Hormone / I. M. D. Jackson. – DOI 10.1056/NEJM198201213060305 // *N. Engl. J. Med.* – 1982 Jan. – Vol. 306, no. 3. – P. 145–155.
- [167] Vassart, G. The Thyrotropin Receptor and the Regulation of Thyrocyte Function and Growth / G. Vassart, J. E. Dumont. – DOI 10.1210/edrv-13-3-596 // *Endocr. Rev.* – 1992 Aug. – Vol. 13, no. 3. – P. 596–611.
- [168] Triiodothyronine Exerts Direct Cell-Specific Regulation of Thyrotropin-Releasing Hormone Gene Expression in the Hypothalamic Paraventricular Nucleus / E. M. Dyess [et al.]. – 1988 Nov // *Endocrinology*. – DOI 10.1210/endo-123-5-2291. – Vol. 123, no. 5. – P. 2291–2297.
- [169] Smith, S. M. The role of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis in neuroendocrine responses to stress / S. M. Smith, W. W. Vale. – DOI 10.31887/DCNS.2006.8.4/ssmith // *Dialogues Clin. Neurosci.* – 2006 Dec. – Vol. 8, no. 4. – P. 383–395.
- [170] The Relationship between COVID-19 and Hypothalamic-Pituitary-Adrenal Axis: A Large Spectrum from Glucocorticoid Insufficiency to Excess – The CAPISCO International Expert Panel / M. Jensterle [et al.]. – DOI 10.3390/ijms23137326 // *Int. J. Mol. Sci.* – 2022 Jun. – Vol. 23, no. 13. – P. 7326.
- [171] Neurological manifestations of patients with COVID-19: potential routes of SARS-CoV-2 neuroinvasion from the periphery to the brain / Z. Li [et al.]. – DOI 10.1007/s11684-020-0786-5 // *Front. Med.* – 2020 Oct. – Vol. 14, no. 5. – P. 533–541.
- [172] Endocrine involvement in COVID-19: Mechanisms, clinical features, implications for care / M. Garg, M. Gopalakrishnan, P. Yadav, S. Misra. – DOI 10.4103/ijem.IJEM\_440\_20 // *Indian J. Endocrinol. Metab.* – 2020. – Vol. 24, no. 5. – P. 381.
- [173] Central diabetes insipidus (Infundibuloneuro hypophysitis): A late complication of COVID-19 infection / R. A. Misgar, A. Rasool, A. I. Wani, M. I. Bashir. – DOI 10.1007/s40618-021-01627-z // *J. Endocrinol. Invest.* – 2021 Dec. – Vol. 44, no.

12. – P. 2855–2856.
- [174] Central adrenal insufficiency and diabetes insipidus as potential endocrine manifestations of covid-19 infection: A case report / A. B. Sheikh, M. A. Javaid, A. A. E. Sheikh, R. Shekhar. – DOI 10.11604/pamj.2021.38.222.28243 // *Pan. Afr. Med. J.* – 2021. – Vol. 38.
- [175] Chrousos, G. P. Post-SARS sickness syndrome manifestations and endocrinopathy: how, why, so what? / G. P. Chrousos, G. Kaltsas. – DOI 10.1111/j.1365-2265.2005.02361.x // *Clin. Endocrinol. (Oxf)*. – 2005 Oct. – Vol. 63, no. 4. – P. 363–365.
- [176] George, M. Hemophagocytic lymphohistiocytosis: review of etiologies and management / M. George. – DOI 10.2147/JBM.S46255 // *J. Blood Med.* – 2014 Jun 12. – Vol. 5. – P. 69–86.
- [177] Filipovich, A. Histiocytic Disorders: Recent Insights into Pathophysiology and Practical Guidelines / A. Filipovich, K. McClain, A. Grom. – DOI 10.1016/j.bbmt.2009.11.014 // *Biol. Blood Marrow Transplant.* – 2010 Jan. – Vol. 16, no. 1. – P. S82–S89.
- [178] A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin / P. Zhou [et al.]. – DOI 10.1038/s41586-020-2012-7 // *Nature*. – 2020 Mar. – Vol. 579, no. 7798. – P. 270–273.
- [179] Neuroinvasive and Neurotropic Human Respiratory Coronaviruses: Potential Neurovirulent Agents in Humans / M. Desforages, A. Le Coupanec, É. Brison [et al.]. – DOI 10.1007/978-81-322-1777-0\_6 // *Adv. Exp. Med. Biol.* – 2014. – Vol. 807. – P. 75–96.
- [180] Liu, Y. COVID-19 and autoimmune diseases / Y. Liu, A. H. Sawalha, Q. Lu. – DOI 10.1097/BOR.0000000000000776 // *Curr. Opin. Rheumatol.* – 2021 Mar. – Vol. 33, no. 2. – P. 155–162.
- [181] Albiol, N. Autoimmune thrombotic thrombocytopenic purpura (TTP) associated with COVID-19 / N. Albiol, R. Awol, R. Martino. – DOI 10.1007/s00277-020-04097-0 // *Ann. Hematol.* – 2020 Jul. – Vol. 99, no. 7. – P. 1673–1674.
- [182] Galeotti, C. Autoimmune and inflammatory diseases following COVID-19 / C. Galeotti, J. Bayry. – DOI 10.1038/s41584-020-0448-7 // *Nat. Rev. Rheumatol.* –

2020 Aug. – Vol. 16, no. 8. – P. 413–414.

- [183] COVID-19 infection associated with autoimmune hemolytic anemia / A. Capes, S. Bailly, P. Hantson [et al.]. – DOI 10.1007/s00277-020-04137-9 // *Ann. Hematol.* – 2020 Jul. – Vol. 99, no. 7. – P. 1679–1680.
- [184] Günther, C. Cutaneous autoimmune diseases during COVID-19 pandemic / C. Günther, R. Aschoff, S. Beissert. – DOI 10.1111/jdv.16753 // *J. Eur. Acad. Dermatology Venereol.* – 2020 Nov. – Vol. 34, no. 11. – P. 667–670.
- [185] Autoantibodies related to systemic autoimmune rheumatic diseases in severely ill patients with COVID-19 / P. G. Vlachoyiannopoulos [et al.] – DOI 10.1136/annrheumdis-2020-218009 // *Ann. Rheum. Dis.* – 2020 Dec. – Vol. 79, no. 12. – P. 1661–1663.
- [186] Autoimmune haemolytic anaemia associated with COVID-19 infection / G. Lazarian [et al.]. – DOI 10.1111/bjh.16794 // *Br. J. Haematol.* – 2020 Jul. – Vol. 190, no. 1. – P. 29–31.
- [187] Yazdanpanah, N. Autoimmune complications of COVID-19 / N. Yazdanpanah, N. Rezaei. – DOI 10.1002/jmv.27292 // *J. Med. Virol.* – 2022 Jan. – Vol. 94, no. 1. – P. 54–62.
- [188] Halpert, G. SARS-CoV-2, the autoimmune virus / G. Halpert, Y. Shoenfeld. – DOI 10.1016/j.autrev.2020.102695 // *Autoimmun. Rev.* – 2020 Dec. – Vol. 19, no. 12. – P. 102695.
- [189] Kanduc, D. Molecular mimicry between SARS-CoV-2 spike glycoprotein and mammalian proteomes: implications for the vaccine / D. Kanduc, Y. Shoenfeld. – DOI 10.1007/s12026-020-09152-6 // *Immunol. Res.* – 2020 Oct. – Vol. 68, no. 5. – P. 310–313.
- [190] Kanduc, D. From Anti-SARS-CoV-2 Immune Responses to COVID-19 via Molecular Mimicry / D. Kanduc. – DOI 10.3390/antib9030033 // *Antibodies.* – 2020 Jul. – Vol. 9, no. 3. – P. 33.
- [191] Autoantibodies and SARS-CoV2 infection: The spectrum from association to clinical implication: Report of the 15th Dresden Symposium on Autoantibodies / J. Damoiseaux [et al.]. – DOI 10.1016/j.autrev.2021.103012 // *Autoimmun. Rev.* –



2022 Mar. – Vol. 21, no. 3. – P. 103012.

- [192] Vojdani, A. Reaction of Human Monoclonal Antibodies to SARS-CoV-2 Proteins With Tissue Antigens: Implications for Autoimmune Diseases / A. Vojdani, E. Vojdani, D. Kharrazian. – DOI 10.3389/fimmu.2020.617089 // *Front. Immunol.* – 2021 Jan. – Vol. 11, no. January. – P. 1–16.
- [193] Does immune recognition of SARS-CoV2 epitopes vary between different ethnic groups? / T. Bose, N. Pant, N. K. Pinna, [et al.]. – DOI 10.1016/j.virusres.2021.198579 // *Virus Res.* – 2021 Nov. – Vol. 305, no. January. – P. 198579.
- [194] Hyöty, H. The role of viruses in human diabetes / H. Hyöty, K. W. Taylor. – DOI 10.1007/s00125-002-0852-3 // *Diabetologia.* – 2002 Oct.– Vol. 45, no. 10. – P. 1353–1361.
- [195] Eizirik, D. L. Coxsackievirus and Type 1 Diabetes Mellitus: The Wolf's Footprints / D. L. Eizirik, A. Op de Beeck. – DOI 10.1016/j.tem.2017.12.002 // *Trends Endocrinol. Metab.* – 2018 Mar. – Vol. 29, no. 3. – P. 137–139.
- [196] Tatal, E. Systematic review of COVID-19 and autoimmune thyroiditis / E. Tatal, R. Ozaras, H. Leblebicioglu, – DOI 10.1016/j.tmaid.2022.102314 // *Travel Med. Infect. Dis.* – 2022. – Vol. 47. – P. 102314.
- [197] Hashimoto's thyroiditis: An update on pathogenic mechanisms, diagnostic protocols, therapeutic strategies, potential malignant transformation / M. Ralli [et al.]. – DOI 10.1016/j.autrev.2020.102649 // *Autoimmun. Rev.* – 2020 Oct. – Vol. 19, no. 10. – P. 102649.
- [198] Smith, T. J. Graves' Disease / T. J. Smith, L. Hegedüs. – DOI 10.1056/NEJMr1510030 // *N. Engl. J. Med.* – 2016 Oct. – Vol. 375, no. 16. – P. 1552–1565.
- [199] Hashimoto's Thyroiditis: Celebrating the Centennial Through the Lens of the Johns Hopkins Hospital Surgical Pathology Records / P. Caturegli, A. De Remigis, K. Chuang [et al.]. – DOI 10.1089/thy.2012.0554 // *Thyroid.* – 2013 Feb.– Vol. 23, no. 2. – P. 142–150.
- [200] Variation in Rates of Autoimmune Thyroid Disease by Race/Ethnicity in US Military Personnel / D. S. A. McLeod, P. Caturegli, D. S. Cooper [et al.]. – DOI 10.1001/jama.2013.285606 // *JAMA.* – 2014 Apr.– Vol. 311, no. 15. – P. 1563–1565.

- [201] Jonklaas, J. Optimal Thyroid Hormone Replacement / J. Jonklaas. – DOI 10.1210/edrv/bnab031// *Endocr. Rev.* – 2022 Mar. – Vol. 43, no. 2. – P. 366–404.
- [202] Guidelines for the Treatment of Hypothyroidism: Prepared by the American Thyroid Association Task Force on Thyroid Hormone Replacement / J. Jonklaas [et al.]. – DOI 10.1089/thy.2014.0028 // *Thyroid.* – 2014 Dec.– Vol. 24, no. 12. – P. 1670–1751.
- [203] Thyroid peroxidase and thyroglobulin autoantibodies in a large survey of populations with mild and moderate iodine deficiency / I. B. Pedersen, N. Knudsen, T. Jørgensen [et al.]. – DOI 10.1046/j.1365-2265.2003.01633.x // *Clin. Endocrinol. (Oxf)*. – 2003 Jan. – Vol. 58, no. 1. – P. 36–42.
- [204] Thyroid disease and covid-19 infection: Case series / M. M. Allam, H. T. El-Zawawy, S. M. Ahmed, M. Aly Abdelhamid. – DOI 10.1002/ccr3.4225 // *Clin. Case Reports.* – 2021 Jun. – Vol. 9, no. 6. – P. 1–7.
- [205] Feghali, K. Manifestations of thyroid disease post COVID-19 illness: Report of Hashimoto thyroiditis, Graves' disease, subacute thyroiditis / K. Feghali, J. Atallah, C. Norman. – DOI 10.1016/j.jecr.2021.100094 // *J. Clin. Transl. Endocrinol. Case Reports.* – 2021 Dec.– Vol. 22, no. January. – P. 100094.
- [206] Sudden Cardiac Arrest in a Patient With Myxedema Coma and COVID-19 / N. M. Dixit [et al.]. – DOI 10.1210/jendso/bvaa130 // *J. Endocr. Soc.* – 2020 Oct. – Vol. 4, no. 10. – P. 1–5.
- [207] Russian Association of Endocrinologists clinical practice guidelines for thyrotoxicosis diagnosis and treatment / E. A. Troshina, N. Y. Sviridenko, V. E. Vanushko [et al.]. – DOI 10.14341/ket201438-19 // *Clin. Exp. Thyroidol.* – 2014 Sep. – Vol. 10, no. 3. – P. 8.
- [208] Nordyke. R. A. Graves' Disease / R. A. Nordyke. – DOI 10.1001/archinte.1988.00380030132023 // *Arch. Intern. Med.* – 1988 Mar. – Vol. 148, no. 3. – P. 626.
- [209] Harris, A. Graves' Thyrotoxicosis Following SARS-CoV-2 Infection / A. Harris, M. Al Mushref. – DOI 10.1016/j.aace.2020.12.005 // *AACE Clin. Case Reports.* – 2021. – Vol. 7, no. 1. – P. 14–16.
- [210] Lanzolla, G. Graves' disease and Graves' orbitopathy following COVID-19 /

- G. Lanzolla, C. Marcocci, M. Marinò. – DOI 10.1007/s40618-021-01576-7 // *J. Endocrinol. Invest.* – 2021 Sep. – Vol. 44, no. 9. – P. 2011–2012.
- [211] Jiménez-Blanco, S. COVID-19: a cause of recurrent Graves' hyperthyroidism? / S. Jiménez-Blanco, B. Pla-Peris, M. Marazuela. – DOI 10.1007/s40618-020-01440-0 // *J. Endocrinol. Invest.* – 2021 Feb. – Vol. 44, no. 2. – P. 387–388.
- [212] Pastor, S. Thyrotoxic Crisis and COVID-19 Infection: An Extraordinary Case and Literature Review / S. Pastor, Á. Molina, E. De Celis. – DOI 10.7759/cureus.11305 // *Cureus.* – 2020 Nov.– Vol. 12, no. 11. – P. 1–8.
- [213] Milani, N. Case series: Rare cases of thyroid storm in COVID-19 patients / N. Milani, M. Najafpour, M. Mohebbi. – DOI 10.1002/ccr3.4772 // *Clin. Case Reports.* – 2021 Sep.– Vol. 9, no. 9. – P. 1–4.
- [214] Edwards, K. Two Cases of Severe Autoimmune Thyrotoxicosis Following SARS-CoV-2 Infection / K. Edwards, I. Hussain. – DOI 10.1177/23247096211056497 // *J. Investig. Med. High Impact Case Reports.* – 2021 Jan. – Vol. 9. – P. 232470962110564.
- [215] Fliers, E. An update on non-thyroidal illness syndrome / E. Fliers, A. Boelen. – DOI 10.1007/s40618-020-01482-4 // *J. Endocrinol. Invest.* – 2021. – Vol. 44, no. 8. – P. 1597–1607.
- [216] High prevalence of non-thyroidal illness syndrome in patients at long-term care facilities / J. Lado-Abeal [et al.]. – DOI 10.1007/s12020-020-02321-5 // *Endocrine.* – 2020 Nov.– Vol. 70, no. 2. – P. 348–355.
- [217] Nonthyroidal Illness Syndrome and Prolonged Mechanical Ventilation in Patients Admitted to the ICU / G. Bello [et al.]. – DOI 10.1378/chest.08-1816 // *Chest.* – 2009 Jun. – Vol. 135, no. 6. – P. 1448–1454.
- [218] Relationship between disease severity and thyroid function in Chinese patients with euthyroid sick syndrome / Y. Wang, J. Heng, J. Yan, L. Dong. – DOI 10.1097/MD.00000000000011756 // *Medicine (Baltimore).* – 2018 Aug. – Vol. 97, no. 31. – P. e11756.
- [219] Effects of hypo- and hyperthyroid states on herpes simplex virus infectivity in the rat / M. Varedi, A. Moattari, Z. Amirghofran [et al.]. – DOI 10.3109/07435800.

- 2013.808208 // *Endocr. Res.* – 2014 May. – Vol. 39, no. 2. – P. 51–56.
- [220] Speer, G. Thyroid complications of sars and coronavirus disease 2019 (Covid-19) / G. Speer, P. Somogyi. – DOI 10.1507/endocrj.EJ20-0443 // *Endocr. J.* – 2021. – Vol. 68, no. 2. – P. 129–136.
- [221] Cytokines: From Clinical Significance to Quantification / C. Liu, D. Chu, K. Kalantar-Zadeh [et al.]. – DOI 10.1002/advs.202004433 // *Adv. Sci.* – 2021 Aug. – Vol. 8, no. 15. – P. 2004433.
- [222] Thyroid Function Abnormalities in COVID-19 Patients / W. Wang [et al.]. – DOI 10.3389/fendo.2020.623792 // *Front. Endocrinol. (Lausanne)*. – 2021. – Vol. 11. – P. 623792.
- [223] Immunological Microenvironment Alterations in Follicles of Patients With Autoimmune Thyroiditis / N. Huang, D. Liu, Y. Lian, [et al.]. – DOI 10.3389/fimmu.2021.770852 // *Front. Immunol.* – 2021. – Vol. 12, no. November. – P. 1–8.