

Старостина Евгения Александровна

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

3.1.19. Эндокринология

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном учреждении
«Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии» Ми-
нистерства здравоохранения Российской Федерации

Научный руководитель:

Трошина Екатерина Анатольевна,

доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент РАН

Официальные оппоненты:

Демидова Татьяна Юльевна,

доктор медицинских наук, профессор; Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н. И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, заведующая кафедрой эндокринологии лечебного факультета;

Маркова Татьяна Николаевна,

доктор медицинских наук, профессор; Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, профессор кафедры эндокринологии и диабетологии; Государственное бюджетное учреждение здравоохранения города Москвы «Городская клиническая больница № 52 Департамента здравоохранения города Москвы», заведующая эндокринологическим отделением

Ведущая организация:

Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И. М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации

Защита диссертации состоится « ____ » _____ 2023 года, в ____ часов на заседании диссертационного совета 21.1.045.01 в ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России по адресу: 117292, г. Москва, ул. Дмитрия Ульянова, д. 11.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России или на сайте www.endocrincentr.ru

Автореферат разослан « ____ » _____ 2023 г.

Ученый секретарь диссертационного совета
доктор медицинских наук

Мазурина Наталия Валентиновна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования

В 2020 году коронавирусная инфекция SARS-CoV-2, характеризующаяся высокой скоростью распространения и высокой смертностью, была объявлена пандемией. Несмотря на то, что основной мишенью вируса являются альвеолярные клетки 2-го типа легких, имеется достаточное количество данных об экстралегочном распространении SARS-CoV-2 и мультиорганном поражении при коронавирусной инфекции, в том числе органов эндокринной системы. Однако механизмы повреждения щитовидной железы (ЩЖ), приводящие к нарушению функции органа вследствие перенесенной COVID-19, до сих пор изучены недостаточно. В частности, актуальным является изучение особенностей тиреопатий, варьирующих в зависимости от выбранной стратегии терапии цитокинового шторма, а также аспектов адаптации самой ЩЖ к новой инфекции.

Результаты исследования позволят определить механизмы нарушений функции ЩЖ у лиц с COVID-19, а также оценить непосредственные и отдаленные влияния проводимой терапии тоцилизумабом 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 в мире на основании комплексного обследования пациентов, перенесших COVID-19, получена информация об особенностях тиреопатий, возникающих вследствие SARS-CoV-2. Определены хронологические параметры восстановления функции ЩЖ. Установлена взаимосвязь гиперпродукции провоспалительных цитокинов и снижения уровня тиреотропного гормона у пациентов с тяжелым течением COVID-19 в острую фазу заболевания. Получены новые данные о влиянии терапии тоцилизумабом на снижение уровней провоспалительных цитокинов, включая IL-6, IP-10 и MCP-1, играющих регуляторную роль в развитии аутоиммунных процессов и дисфункции ЩЖ.

Теоретическая и практическая значимость работы

Разработан алгоритм динамического наблюдения пациентов, перенесших COVID-19, включающий конкретные сроки контроля ТТГ в остром и отсроченном периодах заболевания. Представлено отрезное значение уровня Т4св. < 13,78 пмоль/л в остром периоде болезни COVID-19, которое может быть использовано в качестве благоприятного прогностического маркера, свидетельствующего о низком риске развития аутоиммунных заболеваний (АИЗ) ЩЖ после перенесенной новой коронавирусной болезни в течение 6 месяцев после COVID-19 с вероятностью 97%.

Личное участие автора в получении научных результатов

Автор, Е. А. Старостина, 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 новой 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 клиничко-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 биологическая терапия тоцилизумабом предотвращает рост антитиреоидных антител в отсроченном периоде COVID-19.

Апробация 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 X (XXIX) Национальном конгрессе эндокринологов с международным участием «Персонализированная медицина и практическое здравоохранение» (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, условных обозначений и списка литературы. Библиография включает 223 источника зарубежной литературы. Диссертация иллюстрирована 21 таблицей и 14 рисунками.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материалы и методы

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

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 ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России 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 – д. м. н., проф., 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 – д. м. н., проф., 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 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 исследовании. 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 клинико-диагностической лаборатории ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России (заведующая клинико-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 Российской Федерации на предмет наличия эндокринопатий в регионы Центрального и Южного Федеральных округов в 2019 году (до пандемии COVID-19). Для исследования произвольным образом выбрано 78 образцов. Способ формирования выборки пациентов с COVID-19 – сплошной. 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 в анамнезе), изучения результатов ранее проведенных обследований, а также физикального осмотра (измерение роста, массы тела, расчета индекса массы тела).

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, свободный тироксин (Т₄св.), свободный трийодтиронин (Т₃св.), антитела к тиреопероксидазе (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 Т₃св. – 2,6–5,7 пмоль/л, для Т₄св. – 9–19 пмоль/л.

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

3. Маркеры воспаления: С-реактивный белок (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. Исследовались уровни 27 сигнальных молекул (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), моноцитарный 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). Референсные интервалы для интерлейкинов (IL) и хемокинов не валидизированы, за исключением IL-6, который находится в пределах от 0 до 10 пг/мл. Экспериментальные значения концентрации цитокинов в исследуемых образцах были получены путем интерполяции данных интенсивности флуоресценции магнитных микрочастиц в образцах по калибровочным кривым для отдельных цитокинов.

Инструментальные методы

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. SpO₂ был оценен на основе данных пульсоксиметрии.

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.

Статистический анализ

Статистический анализ проведен в программном пакете Statistica 13 (Tibco, США) и SPSS 26 (IBM, США).

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 и двустороннего точного критерия Фишера в случае неприменимости критерия Хи-квадрат.

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.

РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

Результаты оценки функции ЩЖ у пациентов в остром периоде COVID-19

В исследование был включен 121 пациент, госпитализированный по каналу скорой медицинской помощи в инфекционное отделение 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 1 представлена информация о клинических особенностях пациентов с COVID-19.

Таблица 1 – 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%)
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%)

Гендерные различия пациентов с COVID-19

В результате анализа выборки мы обнаружили значительно более высокую встречаемость низких уровней ТЗсв. у женщин, указывающую на более тяжелое течение COVID-19 и развитие синдрома эутиреоидной патологии (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 2 – 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]	< 0,0011
ТТГ, мМЕ/л		1,33 [0,90; 1,62]	1,20 [0,66; 2,27]	0,7941
ТЗ св, пмоль/л		3,96 [3,50; 4,38]	3,39 [2,54; 3,96]	0,0021
Т4 св, пмоль/л		13,25 [11,97; 14,77]	13,28 [11,42; 15,16]	0,4411
ТТГ	< 0,25 мМЕ/л	1 (2%)	4 (7%)	0,0352
	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%)	0,0153
	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%)	0,0233
	8–20 пмоль/л	63 (100%)	53 (91%)	
	> 20 пмоль/л	0 (0%)	1 (2%)	

Примечание – Поправка Бонферрони $P_0 = 0,05/7 = 0,007$; 1 – критерий Манна – Уитни; 2 – критерий χ^2 ; 3 – точный критерий Фишера

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 [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].

Ассоциации изменений тиреоидного профиля и исходов COVID-19

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 за указанный период. Мы провели анализ взаимосвязей показателей тиреоидного профиля и смертности между группами выживших и умерших 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 более низкий медианный уровень ТТГ (1,060 мМЕ/л), чем выжившие пациенты (1,342 мМЕ/л), но разница не достигла статистической значимости. 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.

Уникальные нарушения функции ЩЖ в остром периоде COVID-19

SARS-CoV-2-атипичный тиреоидит представляет собой специфическое нарушение функции ЩЖ, которое не наблюдалось ранее при других вирусных инфекциях. Классическими нарушениями острой фазы инфекционного заболевания являются подострый тиреоидит (ПТ) и вторичный гипотиреоз.

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 нестероидных противовоспалительных средств (НПВС) и глюкокортикостероидов (ГКС) в острой фазе COVID-19.

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, что подтверждает развитие тиреотоксикоза, а не СЭП, при котором снижение уровня ТТГ следует за низкими значениями Т3св. и Т4св..

В период до пандемии COVID-19 нарушения функции ЩЖ в остром периоде инфекционного заболевания наблюдались у 0,05% пациентов, перенесших вирусные инфекции [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]. 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.

Дебют АИЗ ЩЖ в отсроченном периоде 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.

Выявленное у 9% пациентов стойкое нарушение функции ЩЖ через 6 месяцев после перенесенного инфекционного заболевания существенно превышает распространенность данной патологии в общей популяции. Полученные результаты подтверждают связь между COVID-19 и дисфункцией ЩЖ, придавая проведенному исследованию высокую значимость.

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 3.

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 3). 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.

Таблица 3 – 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]	0,008
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]	0,023
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 ходе сравнительного анализа уровней интерлейкинов и полного тиреоидного профиля между подгруппами пациентов по исходным показателям в остром периоде мы обнаружили неожиданные различия в уровнях Т4св. в остром периоде болезни. Для определения диагностической ценности этого показателя был проведен ROC-анализ, результаты которого представлены на Рисунке 1.

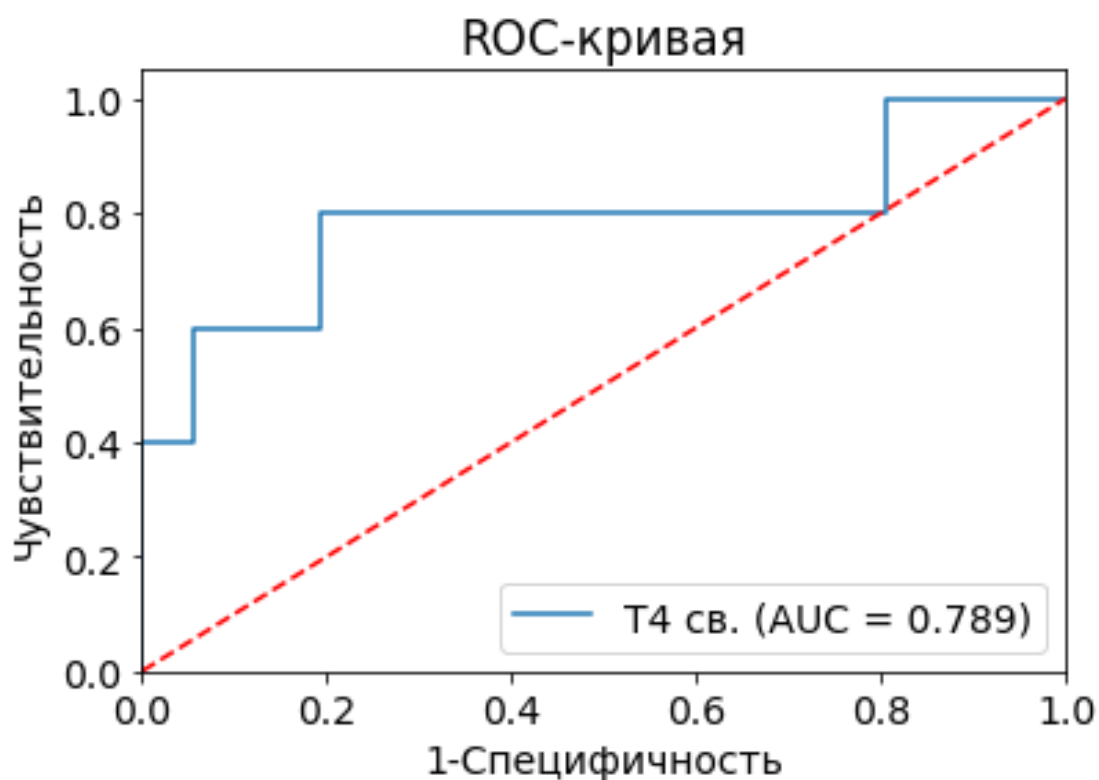


Рисунок 1 – ROC-анализ Т4 св. с целью прогноза повышения АТ ТПО через 6 месяцев после дебюта COVID-19 (n = 41)

AUC = 0,789 (95%-й ДИ: 0,542–1,000).

Отрезная точка Т4 св. – 13,78 пмоль/л.

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.

Анализ ассоциаций показателей функции ЩЖ и маркеров воспаления

В ходе изучения связей цитокинового шторма 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 4.

Таблица 4 – Корреляционный анализ лабораторных показателей функции щитовидной железы и маркеров воспаления

		N	p, метод Спирмена	r, коэффициент корреляции
ТТГ	IL-6, пг/мл	104	0,041	-0,20
	SpO2, %	120	0,506	–
	СРБ, мг/л	120	0,149	–
Т3 св.	IL-6, пг/мл	104	0,074	-
	SpO2, %	120	< 0,001	0,31
	СРБ, мг/л	120	0,786	–
Т4 св.	IL-6, пг/мл	104	0,895	–
	SpO2, %	120	0,726	–
	СРБ, мг/л	120	0,817	–
<i>Примечание</i> – Поправка Бонферрони $P_0 = 0,05/12 = 0,004$				

Графическое изображение корреляционного анализа значений ТТГ и концентраций IL-6 представлено на Рисунке 2.

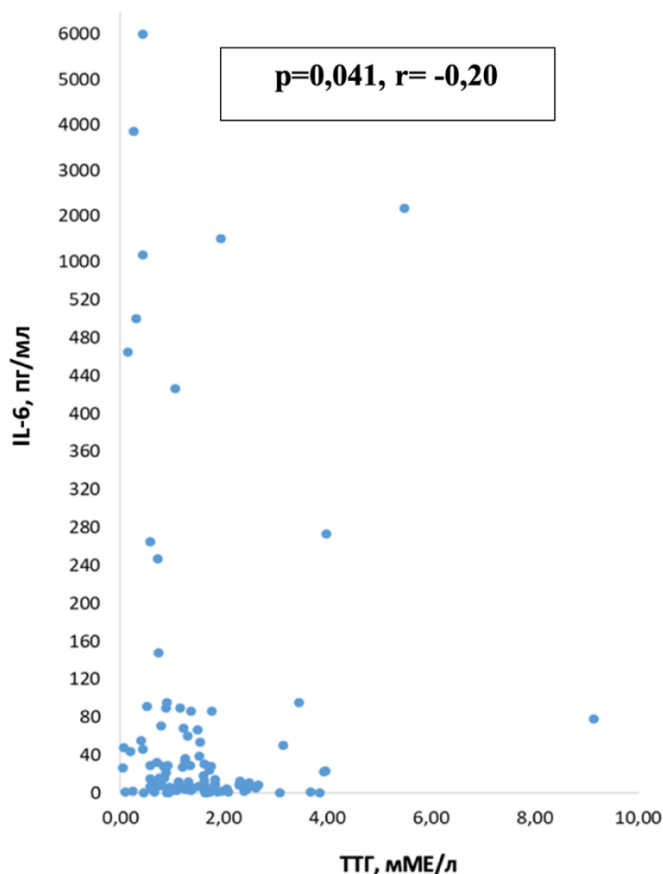


Рисунок 2 – Корреляционный анализ значений ТТГ и ИЛ-6 ($p = 0,041$, $r = -0,20$, метод Спирмена)

Данная находка свидетельствует в пользу подтверждения гипотезы о повреждении ткани ЩЖ провоспалительными цитокинами при гиперактивации иммунной системы во время коронавирусной инфекции.

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

Макрофаги и моноциты, активированные МIP-1b, могут выделять воспалительные медиаторы, участвующие в патогенезе АИЗ ЩЖ. TNF- α индуцирует воспалительный процесс и может быть связан с развитием аутоиммунных процессов [Cytokines: From Clinical Significance to Quantification / C. Liu, D. Chu, K. Kalantar-Zadeh [et al.]. DOI 10.1002/adv.202004433 // Adv. Sci. 2021 Aug. Vol. 8,

по. 15. Р. 2004433]. Отрицательная корреляционная связь уровней данных цитокинов и ТТГ может указывать на способность указанных сигнальных молекул ингибировать секрецию ТТГ.

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. ($p = 0,006$, $r = -0,42$). 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 [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. Р. 2004433]. 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.

Графическое изображение корреляционных связей Δ IFN-g и концентрации ТЗсв. и Т4св. представлено на Рисунке 3.

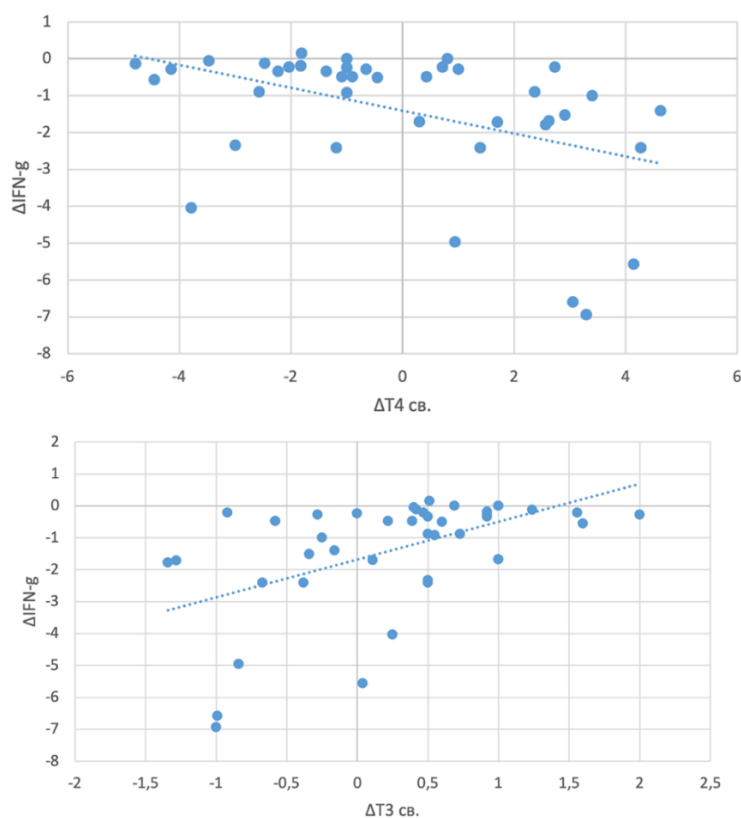


Рисунок 3 – Корреляционная связь Δ IFN-g и концентраций ТЗсв. и Т4св.

Сравнительный анализ показал, 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 Ме 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 4–6 иллюстрируют графическое представление результатов сравнительного анализа подгрупп пациентов с нормальными уровнями АТ ТПО и тех, у которых наблюдался рост АТ ТПО через 6 месяцев после дебюта COVID-19.

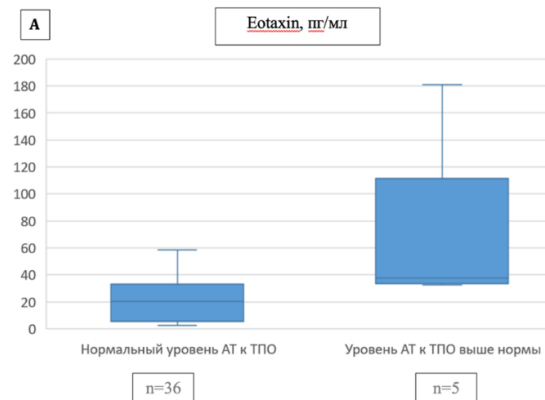


Рисунок 4 – Сравнительный анализ концентрации Eotaxin в подгруппах пациентов с нормальными АТ ТПО и с ростом АТ ТПО

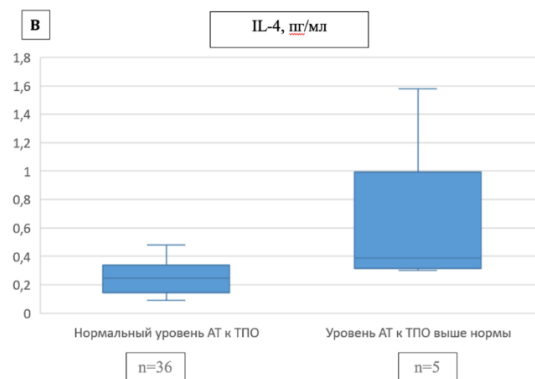


Рисунок 5 – Сравнительный анализ концентрации IL-4 в подгруппах пациентов с нормальными АТ ТПО и с ростом АТ ТПО

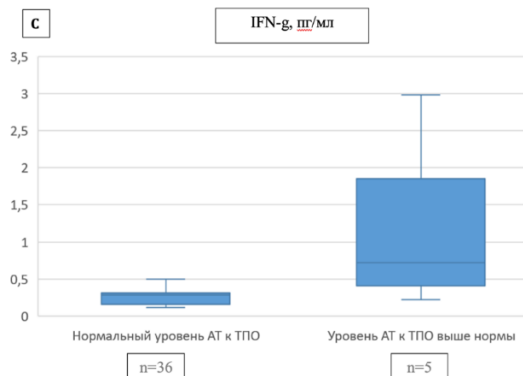


Рисунок 6 – Сравнительный анализ концентрации IFN-g в подгруппах пациентов с нормальными АТ ТПО и с ростом АТ ТПО

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. 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.

С целью исследования особенностей иммунного ответа при росте титра антитиреоидных антител у пациентов, перенесших COVID-19, мы провели post-hoc анализ, в который были 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.

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). Это уникальное наблюдение, вероятно, 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). 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, НПВС 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

тельных 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 следствием интенсивного воспалительного ответа на перенесенную инфекцию и указывать на продолжающийся процесс восстановления.

Биологическая терапия COVID-19 и дисфункция ЩЖ

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 препарат, в остром периоде болезни. 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: Δ IL-6, Δ IL-10, Δ IP-10 и Δ MCP-1(MCAF) ($p < 0,001$, критерий Манна – Уитни).

Ожидаемым результатом является значительное снижение концентрации IL-6 у пациентов с тяжелым течением COVID-19, которым был назначен тоцилизумаб, что объясняется механизмом действия лекарственного препарата, направленного на блокирование рецепторов IL-6. Интересным фактом является статистически значимое снижения провоспалительных цитокинов, таких как MCP-1 и IP-10, наблюдаемых в высоких концентрациях при АИЗ ЩЖ ($p < 0,001$, критерий Манна – Уитни).

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 ЩЖ, что может способствовать развитию воспалительного процесса и деструкции тироцитов.

IP-10 привлекает и активирует различные типы иммунных клеток, такие как Т-лимфоциты, моноциты и НК-клетки, участвует в регуляции хемотаксиса, то есть направленного движения иммунных клеток в место воспаления или инфекции. Уровень IP-10 был повышен у пациентов с АИТ и диффузном токсическом зобе (ДТЗ), что может свидетельствовать о его роли в активации иммунных клеток и воспалительных процессов, характерных для АИЗ.

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_{св.} 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 Т4_{св.} в остром периоде COVID-19.

Список работ, опубликованных автором по теме диссертации

1. Роль гиперактивации иммунной системы в развитии дисфункции щитовидной железы при COVID-19 / **Е. А. Колпакова**, А. Р. Елфимова, Л. В. Никанкина, Е. А. Трошина. – DOI 10.26442/00403660.2022.10.201879 // Терапевтический архив. – 2022. – № 10 (94). – Р. 1136–1142.
2. Новая инфекция SARS-CoV-2 –возможный триггер аутоиммунных заболеваний щитовидной железы / **Е. А. Колпакова**, А. Р. Елфимова, Л. В. Никанкина, И. Н. Дьяков, К. К. Бушкова, Е. А. Трошина. – DOI 10.14341/ket12740 // Клиническая и экспериментальная тиреологическая. – 2022. – Т. 18, № 3. – С. 4–12.
3. Развитие SARS-CoV-2-атипичного тиреоидита у пациента с тяжелым течением COVID-19 / **Е. А. Колпакова**, А. А. Вознесенская, Э. А. Метревели, Л. В. Никанкина, Е. А. Трошина. – DOI 10.14341/ket12745 // Клиническая и экспериментальная тиреологическая. – 2022. – Т. 18, № 3. – С. 23–28.
4. PSAT235 The Role of Systemic Immune Activation in the Development of Thyroid Dysfunction in COVID-19 / **Evgenia Kolpakova**, Alina Elfimova, Larisa Nikankina, Ekaterina Troshina. – DOI 10.1210/jendso/bvac150.1662 // Journal of the Endocrine Society. – 2022 November-December. – Vol. 6, suppl. 1. – P. A803.
5. 90 EP953 COVID-19 – a trigger of autoimmune thyropathy disorders?/ **Е. А. Колпакова**, А. Р. Елфимова, Л. В. Никанкина, Е. А. Трошина. – DOI: 10.1530/endo-abs.90.EP953 // Endocrine Abstracts – 2023.
6. Новая инфекция SARS-Cov-2 – возможный триггер аутоиммунных заболеваний щитовидной железы / **Е. А. Колпакова**, А. Р. Елфимова, Л. В. Никанкина, И. Н. Дьяков, К. К. Бушкова, Е. А. Трошина // X (XXIX) Национального конгресса эндокринологов с международным участием «Персонализированная медицина и практическое здравоохранение». – 2023.
7. Роль гиперактивации иммунной системы в развитии дисфункции щитовидной железы при COVID-19 / **Е. А. Колпакова**, А. Р. Елфимова, Л. В. Никанкина, И. Н. Дьяков, К. К. Бушкова, Е. А. Трошина // IV (XXVII) Национальный конгресс эндокринологов с международным участием «Инновационные технологии в эндокринологии» – 2021.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

АИЗ – аутоиммунные заболевания

АИТ – аутоиммунный тиреоидит

АТ ТПО – антитела к тиреопероксидазе

ГКС – глюкокортикостероиды

ДТЗ – болезнь Грейвса – Базедова или диффузный токсический зоб

НПВС – нестероидные противовоспалительные препараты

ПТ – подострый тиреоидит

СРБ – С-реактивный белок

СЭП – синдром эутиреоидной патологии

ТТГ – тиреотропный гормон

ЩЖ – щитовидная железа

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 – интерлейкин

IP-10 – IFN-g-индуцируемый белок 10

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

Me – медиана

MIP-1 α , β – макрофагальный белок воспаления-1 α , β

PDGF-bb – фактор роста тромбоцитов BB

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

ROC-анализ – анализ характеристических кривых

SpO₂ – процент насыщения крови кислородом

TNF-a – фактор некроза опухоли-альфа

VEGF – фактор роста эндотелия сосудов