

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ  
ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ  
«ПРИВОЛЖСКИЙ ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ МЕДИЦИНСКИЙ  
УНИВЕРСИТЕТ» МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ  
ФЕДЕРАЦИИ

*На правах рукописи*



Некрасов Андрей Игоревич

**Структурно-функциональное состояние щитовидной железы после  
перенесенной коронавирусной инфекции COVID-19**

3.1.19. Эндокринология

Диссертация  
на соискание ученой степени  
кандидата медицинских наук

**Научный руководитель:**  
доктор медицинских наук, доцент  
Починка Илья Григорьевич

Нижний Новгород – 2025

## ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ .....	4
ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ .....	14
1.1. Причины и механизмы формирования структурно-функциональных нарушений щитовидной железы при COVID-19 .....	14
1.2. Дисфункции щитовидной железы в острой фазе COVID-19 .....	20
1.3. Особенности тиреопатий, возникающих в постковидном периоде .....	24
1.4. Особенности течения узлового зоба в условиях пандемии COVID-19 .....	28
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ .....	32
2.1. Дизайн исследования .....	32
2.2. Клиническая характеристика групп наблюдения .....	36
2.3. Методы исследования .....	41
ГЛАВА 3. ОСОБЕННОСТИ НАРУШЕНИЙ ТИРЕОИДНОЙ ФУНКЦИИ В ОСТРОЙ ФАЗЕ COVID-19, ИХ ОБРАТИМОСТЬ И РОЛЬ ПРЕДШЕСТВУЮЩЕЙ ПАТОЛОГИИ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ.....	46
3.1. Особенности тиреоидного статуса в острой фазе COVID-19 у больных, имеющих и не имеющих предшествующие заболевания щитовидной железы .....	47
3.2. Обратимость нарушений тиреоидного статуса, выявленных в острой фазе COVID-19, в ближайшем постковидном периоде .....	50
3.3. Некоторые клиничко-патогенетические особенности тиреопатий острого периода COVID-19 по данным корреляционного анализа .....	55
3.4. Предикторы постковидных тиреопатий из числа клиничко-лабораторных показателей острого периода COVID-19. Алгоритм оценки клиничко-лабораторных данных при определении показаний к тиреологическому обследованию в постковидном периоде .....	57
ГЛАВА 4. КЛИНИЧЕСКИЕ, ЦИТОМОРФОЛОГИЧЕСКИЕ И ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ПАТОЛОГИИ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ В ПОСТКОВИДНОМ ПЕРИОДЕ .....	63

4.1. Клинические особенности тиреоидной патологии, впервые диагностированной в постковидном периоде .....	64
4.2. Цитоморфологические особенности щитовидной железы в постковидном периоде .....	66
4.3. COVID-19-ассоциированные иммунопатологические реакции в постковидном периоде: клинико-патогенетические взаимосвязи с тиреопатиями .....	69
4.4. Влияние предшествующей вакцинации против COVID-19 на функциональное состояние щитовидной железы .....	72
ГЛАВА 5. УЗЛОВОЙ ЗОБ В ПОСТКОВИДНОМ ПЕРИОДЕ: КЛИНИКО-МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ .....	76
5.1. Тиреоидный статус и сонографические особенности узлового зоба у больных с анамнезом COVID-19 .....	76
5.2. Цитологические особенности узлового зоба в постковидном периоде .....	86
ГЛАВА 6. ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ .....	90
ЗАКЛЮЧЕНИЕ .....	101
ВЫВОДЫ .....	103
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	104
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ .....	105
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ .....	107

## ВВЕДЕНИЕ

### Актуальность темы исследования

Актуальность изучения структурно-функциональных изменений ЩЖ, возникающих вследствие COVID-19, связана с несколькими факторами. Во-первых, COVID-19 остается одной из частых респираторных инфекций, циркулирующих в популяции. Это означает, что и обусловленные им тиреоидные нарушения могут постоянно воспроизводиться среди большого числа заболевших данной инфекцией пациентов. Во-вторых, не исключен патоморфоз широко распространенных в популяции заболеваний ЩЖ, течение которых может измениться под влиянием перенесенной новой коронавирусной инфекции.

В этой связи представляется важным оценить состояние структуры и функции ЩЖ в острой фазе COVID-19, ближайшем постковидном периоде, а также и в отдаленные сроки после новой коронавирусной инфекции, в контексте патоморфоза вновь диагностированных тиреоидных заболеваний.

Вместе с тем, литературные данные по этой проблеме противоречивы. Так, доказана возможность развития субклинического тиреотоксикоза (СТТ) в острой фазе COVID-19, что считают проявлением атипичного деструктивного COVID-19-ассоциированного тиреоидита [32, 69, 187, 196]. Однако литературные данные о распространенности СТТ на фоне инфекции SARS-Cov-2 варьируют в очень широких пределах: 4–5,2% [32, 187], 20,2% [196] и даже 56% [69]. Не сложилось и единого мнения о стойкости и значимости возникающих нарушений [61, 121, 188]. По-разному оцениваются частота, риски и обратимость других тиреоидных дисфункций острого периода COVID-19, в том числе синдрома низкого Т3/Т4 [90, 151] и первичного гипотиреоза [51, 57].

Большой разброс литературных данных относительно характеристик тиреоидных дисфункций при COVID-19 может отчасти объясняться различиями в изучаемых популяциях больных, включая тяжесть COVID-19 и наличие патологии ЩЖ в анамнезе. При этом связь между COVID-19-ассоциированными

тиреоидными дисфункциями и тяжестью новой коронавирусной инфекции подтверждались многими работами [23, 32, 187, 196], тогда как влияние на них предшествующей тиреоидной патологии оказалось мало изученным. Более того, наличие заболеваний ЩЖ в анамнезе являлось критерием исключения в ряде знаковых исследований, посвященных тиреоидным дисфункциям острого периода COVID-19 и ближайшего постковидного этапа [69, 187]. Очевидно, что и данный аспект проблемы повреждения ЩЖ в условиях COVID-19 нуждается в уточнении.

Результаты исследований относительно отдаленного влияния COVID-19 на течение болезней ЩЖ также неоднозначны, в том числе в аспекте возникающих при них гормональных нарушений [61, 114, 141, 196, 198]. Дополнительного анализа требует и патогенез постковидных тиреопатий, включая роль перекрестных иммунных реакций и последствий цитокин-индуцированного тиреоидита [32, 50, 70, 77, 132]. В этом контексте интересна возможность персистенции вируса SARS-Cov-2 в ткани ЩЖ на постковидном этапе, которая до сих пор в литературе не оценивалась, хотя данные в пользу проникновения вируса в тиреоциты в остром периоде COVID-19 получены некоторыми исследователями [50, 91].

Описанные выше патофизиологические механизмы, лежащие в основе повреждения ЩЖ при COVID-19, должны оказывать неизбирательное действие на весь ее объем, включая клетки, входящие в узловое образования и формирующие их микроокружение. Можно предположить, что широко распространенные в популяции узлы ЩЖ также подвержены прямому и непрямому повреждающему действию SARS-Cov-2.

Вместе с тем, публикации о течении УЗ в условиях пандемии немногочисленны и, в основном, посвящены влиянию эпидемиологической ситуации на лечебный процесс. В том числе, полученные в ходе недавних исследований данные об увеличении частоты агрессивных форм новообразований ЩЖ в постпандемический период трактуются исключительно в свете снижения хирургической активности во время пандемии COVID-19 [85, 180]. Вместе с тем, негативное влияние эпидемиологических ограничений может оказаться не

единственной причиной роста распространенности неблагоприятных вариантов узловых образований на постпандемическом этапе. Некоторые эксперты подчеркивают также и необходимость изучения онкогенного потенциала SARS-Cov-2 [88, 89, 203], в том числе в аспекте УЗ. В немногочисленных клинических исследованиях, посвященных течению УЗ в постпандемическое время, показаны изменения отдельных клиничко-инструментальных характеристик узлов ЩЖ в сторону повышения риска их злокачественности [191, 205], что требует более глубокого изучения.

### **Степень разработанности темы исследования**

При всей актуальности темы COVID-19-ассоциированных тиреопатий, многие ее аспекты нуждаются в уточнении. Необходима более точная оценка распространенности и факторов риска тиреоидных дисфункций острого периода COVID-19. Требуется уточнения клиничко-патогенетическая роль предшествующей патологии ЩЖ в формировании тиреопатий острой фазы COVID-19 и ближайшего постковидного периода. Представляет интерес оценка отдаленного патоморфоза тиреоидных заболеваний под влиянием пандемии COVID-19, его клиничческих проявлений и патогенетических основ. Одним из не изученных аспектов патогенеза отсроченных постковидных тиреопатий остается длительность инвазии SARS-Cov-2 в ткани ЩЖ, а также возможность его персистенции. Особого внимания требует патоморфоз узлового зоба в постпандемическое время, с учетом отдельных работ в пользу увеличения связанных с ним онкогенных рисков.

С учетом перечисленных требующих прояснения вопросов была сформулирована цель настоящего исследования.

## **Цель и задачи исследования**

Цель исследования: изучить структурно-функциональное состояние щитовидной железы во время и после перенесенной коронавирусной инфекции COVID-19.

Задачи исследования:

1. Изучить распространенность и клинические характеристики тиреопатий, возникающих в острой фазе COVID-19 и в ближайшем постковидном периоде.
2. Изучить влияние предшествующей тиреоидной патологии на структурно-функциональное состояние ЩЖ в острой фазе COVID-19 и в ближайшем постковидном периоде.
3. Изучить клинические особенности тиреоидной патологии, впервые выявленной в постковидном периоде.
4. Оценить патогенетические основы постковидных тиреоидных нарушений. Уточнить возможность персистенции вируса SARS-Cov-2 в тканях ЩЖ по результатам иммуноцитохимического исследования.
5. Изучить клинические особенности узлового зоба, впервые выявленного в постковидном периоде, с помощью ультразвукового и цитологического методов исследования.

## **Научная новизна**

Уточнены распространенность и клиническая значимость тиреоидных дисфункций острого периода COVID-19, а также их обратимость в ближайшие месяцы после выздоровления. Получены новые данные относительно вклада в развитие постковидных тиреопатий гипервоспалительных и коагуляционных нарушений острой фазы COVID-19, а также сопутствующих заболеваний ЩЖ. Впервые показано, что наличие предшествующей тиреоидной патологии у больных

COVID-19 почти в 7 раз увеличивает вероятность выявления тиреопатий в ближайшем постковидном периоде. Уточнены патогенетические механизмы формирования постковидных тиреопатий. С помощью иммуноцитохимического анализа впервые доказано отсутствие персистенции SARS-Cov-2 в ткани щитовидной железы у перенесших COVID-19 пациентов. Впервые показано, что для пациентов с «новой» патологией ЩЖ, диагностированной в постковидном периоде, характерна большая частота гормональных тиреоидных дисфункций. Получена новая информация о патоморфозе узлового зоба в постпандемический период. Впервые доказана большая подверженность пациентов с узловым зобом, перенесших новую коронавирусную инфекцию, процессам кистообразования и микрокальцификации тиреоидных узлов, что не исключает риска осложнений, в том числе онкогенного характера.

### **Теоретическая и практическая значимость работы**

С теоретической точки зрения, ценность исследования состоит в изучении патоморфоза заболеваний щитовидной железы в условиях COVID-19 и в постковидном периоде, а также в исследовании его патогенетических основ. В практическом плане, представляют интерес данные о факторах риска сохранения и прогрессирования структурно-функциональных тиреоидных нарушений на постковидном этапе наблюдения, обоснование необходимости более строгого динамического контроля за перенесшими COVID-19 больными узловым зобом. В помощь практикующим специалистам была также разработана программа для ЭВМ, обеспечивающая поддержку принятия решений при определении показаний к тиреодологическому обследованию у больных, перенесших COVID-19 (Государственная регистрация программы для ЭВМ 2024688185) [33].

## Методология и методы исследования

Дизайн исследования был ориентирован на последовательное решение поставленных задач на основе комплексного, методологически обоснованного подхода. При обследовании пациентов были использованы современные диагностические методы, включая сонографическое, цитологическое и иммуноцитохимическое исследование.

Настоящее исследование проводилось на базах ГБУЗ НО «Нижегородский областной клинический диагностический центр», ГБУЗ НО «Борская ЦРБ», отделения патологической анатомии Университетской клиники ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Минздрава России г. Нижнего Новгорода.

Общий объем клинического материала включал 294 пациента.

Исследование проводилось в два этапа: 1) открытый сравнительный проспективный этап, в ходе которого изучались тиреопатии острой фазы COVID-19 и ближайшего постковидного периода в группах лиц с и без сопутствующей тиреоидной патологии; 2) поперечное исследование с включением всех последовательно обратившихся пациентов с впервые диагностированными заболеваниями щитовидной железы, среди которых имелись лица с анамнезом новой коронавирусной инфекции и без него. В рамках данного этапа также проводился субанализ с включением пациентов с впервые выявленным узловым зобом. По окончании сбора материала результаты были статистически проанализированы, обобщены и представлены в виде выводов и практических рекомендаций. Проведение исследования одобрено Локальным Этическим Комитетом ФГБОУ ВО «ПИМУ» Минздрава России (выписка из протокола № 04 от 26.04.2024).

## **Положения, выносимые на защиту**

1. В остром периоде среднетяжелого и тяжелого COVID-19 около 2/3 больных имеют тиреоидные дисфункции, особенно СТТ, синдром низкого Т3/Т4 и первичный гипотиреоз (29,5, 25 и 11,4% соответственно). СТТ и гипотиреоз, наряду с предшествующим тиреоидным анамнезом, синдромами гипервоспаления и гиперкоагуляции являются факторами риска постковидных тиреопатий.

2. Клинической особенностью заболеваний щитовидной железы, впервые диагностированных в постковидном периоде, является значимо меньшая распространенность эутиреоза, с тенденцией к росту частоты субклинического тиреотоксикоза и гипотиреоза, преимущественно транзиторных. В патогенезе постковидных тиреоидных нарушений может участвовать комплекс факторов, включая остаточные явления деструктивного COVID-19-ассоциированного тиреоидита и характерные для инфекции SARS-Cov-2 иммунопатологические реакции.

3. Узловой зоб, впервые выявленный в постковидном периоде, характеризуется ростом распространенности микрокальцинатов, кистозных изменений, тенденцией к снижению экзогенности узлов по сонографическим данным. Ультразвуковые и цитологические особенности узлового зоба, диагностированного в постковидном периоде, не исключают большей предрасположенности больных к онкогенным нарушениям.

## **Соответствие диссертации паспорту научной специальности**

Диссертация соответствует паспорту научной специальности 3.1.19. Эндокринология, а именно пункту 7 направлений исследования: разработка методов профилактики, выявления и эпидемиологии эндокринных заболеваний, системы диспансерного наблюдения за больными, страдающими эндокринными заболеваниями.

## **Степень достоверности и апробация результатов**

Достоверность основных положений диссертационной работы обеспечивается благодаря использованию достаточного объема клинического материала, современных и адекватных задачам диссертационной работы методов обследования пациентов, а также корректных подходов к статистической обработке и анализу полученных данных.

Материалы диссертации неоднократно представлены на заседаниях кафедры эндокринологии и внутренних болезней федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Приволжский исследовательский медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; XIX Международной Пироговской научной медицинской конференции студентов и молодых ученых (Москва, 2024); X национальном конгрессе эндокринологов с международным участием «Персонализированная медицина и практическое здравоохранение» (Москва, 2023); VI, VII и VIII Межрегиональных научно-практических конференциях «Сахарный диабет и другие аспекты современной эндокринологии» (Нижний Новгород, 2022, 2023, 2024); VI Межрегиональной научно-практической конференции «Вограликовские чтения» (Нижний Новгород, 2022).

Апробация диссертации состоялась на заседании проблемной комиссии «Внутренние болезни» ФГБОУ ВО «ПИМУ» Минздрава России (протокол № 9 от 18.12.2025 г).

## **Личный вклад автора**

Настоящая работа является результатом самостоятельной деятельности диссертанта на всех этапах научного исследования. Автор провел анализ современной отечественной и зарубежной литературы по теме диссертации, участвовал в разработке концепции исследования, определении цели, задач и

разработке дизайна работы, проводил сбор клинического материала и его статистическую обработку, анализ полученных данных, осуществлял подготовку публикаций и написание текста диссертации. Результаты исследования доложены автором на научных форумах и опубликованы в печати.

### **Внедрение результатов исследования в практику**

Результаты диссертационного исследования внедрены в работу ГБУЗ НО «ГКБ № 13» Нижнего Новгорода, а также применяются в учебной деятельности кафедры эндокринологии и внутренних болезней ФГБОУ ВО «ПИМУ» Минздрава России.

### **Публикации по теме диссертации**

По результатам исследования автором опубликовано 13 работ, в том числе 3 научных статьи в журналах, включенных в Перечень рецензируемых научных изданий Сеченовского Университета / Перечень ВАК при Минобрнауки России, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук; 1 научная статья в издании, индексируемом в международной базе данных Scopus; 1 иная публикация по результатам исследования; 7 публикаций в сборниках материалов международных и всероссийских научных конференций; свидетельство о государственной регистрации ЭВМ – 1.

### **Структура и объем диссертации**

Диссертационная работа изложена на 132 страницах машинописного текста и состоит из оглавления, введения, обзора литературы, материалов и методов

исследования, 3 глав результатов собственного исследования, обсуждения, заключения, выводов, практических рекомендаций и списка литературы. Диссертация иллюстрирована 15 таблицами и 14 рисунками. Список литературы представлен 205 источниками, из них 44 отечественных и 161 зарубежных авторов.

## ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

Прошедшая пандемия COVID-19 стала причиной многих проблем в сфере здравоохранения, включая вопросы оказания помощи больным с эндокринопатиями [1, 2, 17, 26, 31, 38, 44]. Значительная часть этих проблем остается актуальной и поныне [8, 10, 14, 41, 110, 135, 160].

В том числе, в области тиреологии сохраняется ряд нерешенных вопросов, связанных с COVID-19. Прежде всего, это касается возможных отдаленных последствий пандемии в виде неблагоприятного патоморфоза распространенных заболеваний ЩЖ. Если учесть, с одной стороны, большое, соответствующее масштабам пандемии, число людей с COVID-19 в медицинском анамнезе [31], а с другой, – широкую распространенность многих тиреоидных заболеваний в России и других странах [3, 26, 34, 42, 43], то актуальность проблемы патоморфоза патологии ЩЖ под воздействием COVID-19-ассоциированных факторов не вызывает сомнений.

Также следует отметить, что новая коронавирусная инфекция SARS-Cov-2 не исчезла с уходом пандемии, но остается в числе циркулирующих в популяции возбудителей респираторных заболеваний, постепенно приобретая черты сезонной инфекции [31]. Это увеличивает важность более глубокого изучения структурно-функциональных изменений ЩЖ в остром периоде COVID-19 и в разные сроки после перенесенной новой коронавирусной инфекции.

Как результат, проблема тиреопатий, формирующихся на пике COVID-19, в ближайшем и более позднем постковидном периоде, сохраняет свое научное и практическое значение в современных условиях.

### **1.1. Причины и механизмы формирования структурно-функциональных нарушений щитовидной железы при COVID-19**

Исследователи высказывают неоднозначные мнения о причинах, патогенезе и факторах риска поражения щитовидной железы (ЩЖ) на фоне COVID-19 [77,

131, 152]. Наиболее активно экспертным сообществом обсуждаются такие факторы, как 1) патогенетическая роль иммунопатологических реакций, ассоциированных с SARS-CoV-2, и 2) возможность прямого вирусного повреждения ЩЖ.

Гипотеза о прямом повреждении тиреоидных фолликулов вирусом SARS-CoV-2 поддерживается литературными данными о высокой экспрессии в данном органе ангиотензинпревращающего фермента 2-го типа (АПФ2) - потенциального рецептора для инвазии вируса внутрь клетки. Так, Li M.Y. et al. (2020), изучившие экспрессию АПФ2 в 31 ткани человека, отметили, что наибольшей она была в тонком кишечнике, тестикулярной ткани, почках, сердце, ЩЖ и жировой ткани. Интересно, что экспрессия АПФ2 в легких оказалась «средней» по степени выраженности, что также было характерно для толстого кишечника, печени, мочевого пузыря, надпочечников [91].

В свою очередь, высокая аффинность S-гликопротеинов коронавируса (в том числе, SARS-CoV-2) к рецепторам АПФ2 способствует вирусной инвазии [26]; очевидно, что тиреоидная ткань, характеризующаяся высокой экспрессией АПФ2, может также подвергнуться прямому повреждению в условиях новой коронавирусной инфекции. Помимо АПФ2, доказана роль сериновой протеазы TMPRSS2, необходимой для праймирования S-белка SARS-CoV-2 [47, 154, 156], что является обязательным этапом для проникновения вируса и слияния его мембраны и с мембраной клетки-хозяина. При этом уровень экспрессии ACE2 и TMPRSS2 в ЩЖ является очень высоким, и по своей выраженности превосходит соответствующие показатели в легких [104].

Возможность прямого поражения фолликулов ЩЖ вирусом SARS-CoV-2 была подтверждена обнаружением его генетического материала и антигенов в тиреоидной ткани погибших от новой коронавирусной инфекции пациентов [50]. По данным Poma A.M. et al. (2021), геном и антигены SARS-CoV-2 были обнаружены в 9 из 25 (36%) образцов ЩЖ скончавшихся от COVID-19 лиц. При этом в вирус-отрицательных тканях ЩЖ не было значимой инфильтрации иммунными клетками. Напротив, в образцах ЩЖ, положительных на SARS-CoV-

2, наблюдалась выраженная активация иммунных генов, особенно относящихся к путям интерферона (IFN) типа I и типа II, а также выявлялись инфильтраты, состоящие из макрофагов и полиморфно-ядерных нейтрофилов. С учетом полученных данных, авторами был сделан вывод о том, что ЩЖ может быть напрямую заражена SARS-CoV-2, что, в сочетании с интенсивным иммунным ответом, способно вызвать ее значимое поражение на фоне COVID-19.

Позднее Roma A.M. et al. подтвердили возможность прямого повреждения ЩЖ и других эндокринных органов вирусом SARS-CoV-2, проанализировав материал большего числа случаев летального исхода COVID-19 (n=51). При этом авторами была обнаружена взаимосвязь между ожирением и обнаружением SARS-CoV-2 в тиреоидной ткани (p=0,04) [159].

Сходные данные были получены и другими авторами, которые провели иммунохимическое исследование образцов ткани гипофиза, щитовидной железы и надпочечников, полученных при аутопсии скончавшихся от COVID-19 пациентов [140], показавшее высокую концентрацию инфекции SARS-Cov-2 в изучаемом биологическом материале (в том числе, в тиреоидной ткани). При этом возможность обнаружения вируса в клетках ЩЖ в основном изучалась на материале, полученном в ходе аутопсий, тогда как соответствующее прижизненное исследование имеет ряд ограничений, включая деонтологические [6].

Интересно, что под воздействием SARS-Cov-2 могут поражаться не только фолликулярные, но и парафолликулярные клетки ЩЖ, что может иметь клинические последствия в виде остеонекрозов, особенно среди лиц, получавших терапию глюкокортикостероидами [67].

Таким образом, имеются убедительные данные в пользу возможного инфицирования ткани ЩЖ в остром периоде COVID-19. Однако в литературе не хватает сведений о том, насколько продолжительной может быть персистенция SARS-Cov-2 в тиреоидных клетках и какова ее патогенетическая роль в формировании постковидных тиреопатий.

Еще одной важнейшей причиной развития структурно-функциональных нарушений со стороны ЩЖ при новой коронавирусной инфекции могут быть неконтролируемые и чрезмерные иммунные реакции [158, 192].

Проявлением глубокой иммунной дисрегуляции, характерным в том числе для тяжелого течения COVID-19, является цитокиновый шторм (ЦШ), ранее описанный как осложнение иммунотерапии, а также как проявление острого тяжелого респираторного синдрома и другой тяжелой патологии [59, 71, 92, 93, 197].

ЦШ связан с гиперпродукцией провоспалительных цитокинов, развитием гипервоспалительных реакций, полиорганными дисфункциями. Гиперцитокинемия является хорошо известным фактором, ассоциированным с отягощенным течением соматической патологии [7, 9, 40, 177].

В том числе, на фоне гиперцитокинемии различного происхождения возможно развитие цитокин-индуцированных тиреопатий (ЦИТ) [74].

ЦШ и патогенетически связанные с ним тиреопатии могут быть обусловлены в том числе инфекцией SARS-CoV-2 [70, 77, 162].

COVID-19 ассоциируется с системным воспалением и иммунным ответом с участием Th1/Th17/Th2 лимфоцитов и провоспалительных цитокинов (в том числе, интерлейкинов семейства IL-1, IL-6, IL-8, IL-10, IL-17, фактора некроза опухоли альфа (TNF- $\alpha$ ), интерферона (IFN)- $\gamma$ , ряда хемокинов (CXCL8, CXCL9, CCL2, CCL3, CCL4 и CCL10) [108, 128, 162]. Многие звенья иммунной дисрегуляции, характерной для ЦШ, имеют сходство с иммунопатологическими реакциями, возникающими при заболеваниях ЩЖ, как аутоиммунных, так и деструктивных [81, 111, 113, 152, 162].

В частности, в патогенезе аутоиммунных тиреопатий большое значение придается дисбалансу Th1/Th2 путей лимфоцитов, а также повышению активности Th1/Th17-ассоциированных цитокинов и биологически активных веществ, включая IFN- $\gamma$ , IL-17, IL-21, IL-22, IL-23 и TNF- $\alpha$  [111, 136, 181]; при деструктивных тиреоидитах особую роль может играть чрезмерная активация IL-6 [113, 122, 162].

С учетом перечисленных звеньев патогенеза, общих для новой коронавирусной инфекции и тиреопатий, COVID-19-ассоциированная патология ЩЖ может включать широкий спектр нарушений (в том числе, деструктивный тиреоидит, развитие или декомпенсацию аутоиммунных болезней ЩЖ, а также тиреоидные дисфункции от гипотиреоза до тиреотоксикоза).

Еще одним вариантом дисфункции ЩЖ, патогенетически связанным с гиперпродукцией цитокинов в условиях COVID-19, может быть синдром эутиреоидной патологии (СЭП) [200]: такие цитокины, как IL-1 $\beta$ , IL-6, IFN- $\gamma$ , TNF- $\alpha$  могут влиять на периферический метаболизм тиреоидных гормонов и активность дейодиназ, снижая конверсию T4 в T3, а также увеличивая инактивацию всех тиреоидных гормонов [150, 177, 200].

Таким образом, возникает «синдром низкого T3/T4», который является одним из классических проявлений СЭП. Дополнительное значение имеет влияние гиперцитокинемии на ось «гипоталамус-гипофиз-щитовидная железа», что ведет снижению продукции ТТГ [162].

Схематично основные механизмы влияния COVID-19 на состояние ЩЖ показаны на рисунке 1 (по Ruggeri R.M. et al., 2021 [162]).

К числу иммунопатологических реакций, опосредующих негативное влияние COVID-19 на состояние ЩЖ, относят также перекрестные иммунные реакции [66, 72, 140, 202]. Данные реакции могут различаться в плане патофизиологии, базироваться на механизмах молекулярной мимикрии и перекрестном реагировании антител к SARS-Cov-2 с иными молекулярными структурами, включая тиреоидную пероксидазу [140, 202].

При этом общие для различных коронавирусов и ЩЖ пентапептиды обнаружены не только в тиреоидной пероксидазе, но также и в рецепторах к ТТГ и тиреоглобулине, что повышает их патогенетический потенциал в плане развития аутоиммунной патологии после перенесенной инфекции [140]. Перекрестные иммунные реакции могут быть вызваны не только COVID-19, но и вакцинацией против вируса SARS-Cov-2 [66].

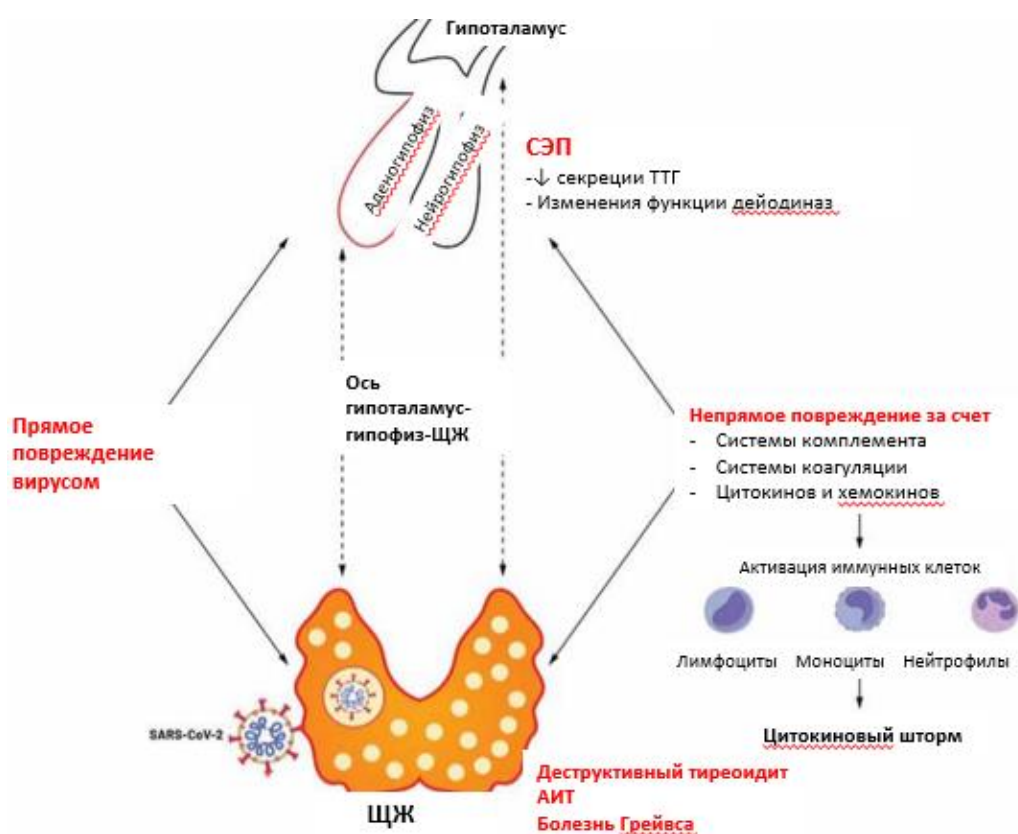


Рисунок 1.1 – Механизмы влияния COVID-19 на структурно-функциональное состояние ЩЖ (по Ruggeri R.M. et al., 2021 [162])

Перечисленные факторы могут вести к развитию деструктивных процессов в острой фазе новой коронавирусной инфекции, которые морфологически сопровождаются воспалительными изменениями ЩЖ, интерстициальной лимфоцитарной инфильтрацией, повреждением и разрывами клеток фолликулярного эпителия [75, 102].

Можно заключить, что ЩЖ, подобно легким, может страдать от прямых и косвенных патологических эффектов, спровоцированных новой коронавирусной инфекцией. В определенном смысле, этот важнейший эндокринный орган становится мишенью для вируса SARS-CoV-2, подвергаясь как прямой вирусной инвазии, так и опосредованным иммунопатологическим, гипервоспалительным, гиперцитокинемическим воздействиям. Вместе с тем, патогенетическая роль этих механизмов неоднозначна, и их вклад в формирование COVID-19-ассоциированных тиреопатий нуждается в дальнейшем изучении (включая данные о продолжительности периода инфицирования тиреоидной ткани).

## 1.2. Дисфункции щитовидной железы в острой фазе COVID-19

Литературные данные относительно вида, функциональной направленности и частоты выявления структурно-функциональных нарушений ЩЖ у больных с новой коронавирусной инфекцией существенно варьируют. Установлено, что на фоне COVID-19 могут формироваться или прогрессировать такие дисфункции ЩЖ, как тиреотоксикоз (чаще всего – субклинический (СТТ)) [64, 69, 99, 114, 141, 187, 196], синдром эутиреоидной патологии (обычно в виде синдрома низкого Т3/Т4) [55, 179, 187, 188], гипотиреоз (первичный и вторичный) [64, 70, 77].

Одной из наиболее типичных для острого периода COVID-19 тиреоидных дисфункций является СТТ, вероятной причиной которого многие исследователи считают развитие деструктивного тиреоидита (цитокин-индуцированного или связанного с прямым вирусным повреждением ЩЖ) [32, 196]. В случае СТТ снижение ТТГ не сопровождается уменьшением концентрации свТ3 и свТ4, что является принципиально важным признаком, позволяющим отличить данное состояние от синдрома эутиреоидной патологии [32], который также может наблюдаться на фоне COVID-19.

Имеются научные работы, которые показали, что триггером СТТ при коронавирусной инфекции с наибольшей вероятностью может быть повреждение фолликулов ЩЖ провоспалительными цитокинами. В том числе, в работе Е.А. Колпаковой и соавторов [32] найдено подтверждение гипотеза о том, что иммуносупрессивный эффект генно-инженерной биологической терапии может играть протективную роль в отношении деструктивных процессов в ЩЖ в условиях цитокинового шторма.

Связь дисфункций ЩЖ и, в частности, СТТ, с деструктивным тиреоидитом на фоне вирусной атаки, гипервоспаления и гиперцитокинемии, косвенно подтверждается прямыми корреляциями тиреоидных нарушений с возрастанием вирусной нагрузки, уровней С-реактивного белка (СРБ) [187], интерлейкина-6, других маркеров воспаления [23, 32, 196].

По мнению многих экспертов, характерный для острого периода COVID-19 атипичный тиреоидит может быть обусловлен цитокин-индуцированной деструкцией тиреоцитов на фоне гипервоспаления; в клиническом плане, его отличительными чертами являются возникновение на пике COVID-19 (а не после него), отсутствие болевого синдрома, относительно раннее появление тиреотоксикоза, повышенный риск формирования аутоиммунных заболеваний ЩЖ после перенесенной новой коронавирусной инфекции [23, 32, 64, 121, 161]. Тиреотоксикоз на фоне COVID-19-ассоциированного тиреоидита нередко сопровождается аритмиями и другими сердечно-сосудистыми нарушениями, что объясняют воздействием новой коронавирусной инфекции на миокард [155].

Литературные данные о распространенности СТТ при новой коронавирусной инфекции сильно варьируют. Так, Chen M. et al. [69] обнаружили пониженный ТТГ у 56% больных COVID-19, не имевших анамнеза тиреоидной патологии. По данным Lania A. et al. [196], тиреотоксикоз выявлялся у 20,2% больных, госпитализированных с COVID-19 в общее отделение инфекционного стационара. Lui D.T.W. et al. [187] отмечали, что тиреотоксикоз был у 5,2% пациентов с нетяжелой новой коронавирусной инфекцией и с отсутствием предшествующей тиреоидной патологии. Сходные данные были получены в отношении российской популяции госпитализированных с COVID-19 больных без предшествующих заболеваний ЩЖ: по данным Е.А. Колпаковой и соавторов [32], в данной когорте пациентов СТТ обнаруживался в 4% случаев.

Таким образом, разброс литературных данных о распространенности тиреотоксикоза при COVID-19 является существенным и составляет от 4 до 56%. В определенной мере, это может объясняться различиями в изучаемых популяциях больных, включая тяжесть COVID-19, наличие или отсутствие тиреоидной патологии в анамнезе, другие клинико-демографические характеристики. Очевидно, данный аспект проблемы нуждается в дальнейшем уточнении.

Важное значение имеет вопрос об обратимости субклинического тиреотоксикоза, возникшего в остром периоде COVID-19, после выздоровления от новой коронавирусной инфекции. До настоящего времени его нельзя считать

полностью решенным: не исключены ни исчезновение тиреоидных дисфункций после устранения инфекции [188], ни их сохранение в последующие месяцы [121], ни изменение их направленности в определенных клинических ситуациях [61]. Помимо этого, доказана прогностическая значимость возникающих в остром периоде COVID-19 тиреопатий в контексте формирования различных заболеваний ЩЖ в будущем [64, 70, 77, 121].

Еще одной тиреоидной дисфункцией, характерной для острой фазы COVID-19, является синдром эутиреоидной патологии [73, 77, 143, 190], который обычно проявляется снижением уровней периферических тиреоидных гормонов, в первую очередь Т3, реже – Т4 (синдром низкого Т3/Т4), а в отдельных случаях – и сопутствующим уменьшением ТТГ. Данный синдром характерен для тяжелых заболеваний различной природы [82, 164, 189, 200]. С патофизиологической точки зрения, он может быть обусловлен снижением уровня активного Т3 вследствие нарушения дейодирования тироксина в печени; определенную патогенетическую роль в его формировании могут играть нарушения секреции ТТГ и процессов связывания гормонов ЩЖ с белками в крови [90, 94, 101].

Синдром низкого Т3/Т4 возникает у 27,52% госпитализированных лиц с COVID-19 и закономерно ассоциируется с большей тяжестью новой коронавирусной инфекции (HR = 2.515, 95% CI: 1.050-6.026, P = 0.039), а также с высокой частотой выявления высокой лихорадки, одышки, гипертонии, сахарного диабета [90]. Согласно результатам других исследований, частота данного синдрома при COVID-19 не превышала 7,4% [151].

Синдром низкого Т3/Т4 на фоне COVID-19, вероятно, является транзиторным явлением, которое возникает у наиболее тяжелых больных и нормализуется после выздоровления [77, 162].

Распространенность и возможные неблагоприятные последствия синдрома низкого Т3/Т4 у больных с тяжелым течением инфекции SARS-Cov-2 требуют более глубокого изучения в ходе дальнейших исследований.

Первичный гипотиреоз также выявлялся у части больных с острым COVID-19 [57, 139, 196]. Например, в работе Lania F. et al. [196] данное нарушение

тиреоидной функции отмечалось у 5,2% больных с острым COVID-19. Чаще всего оно носило характер субклинического гипотиреоза (СГ). При этом, несмотря на легкую степень тиреоидной недостаточности, смертность среди больных с ТТГ более 4,8 мЕд/л оказалась достоверно больше, чем в подгруппе лиц с ТТГ в пределах референсного диапазона. По данным метаанализа [57], включавшего 32 исследования и 1160 больных новой коронавирусной инфекцией, у пациентов с острым COVID-19 частота выявления повышенного уровня ТТГ варьировала в пределах 5,1–8%. С другой стороны, в некоторых исследованиях было отмечено значительно большее число пациентов с СГ среди заболевших COVID-19 – до 60,53% [51].

В плане клинической значимости гипотиреоза, выявленного в остром периоде новой коронавирусной инфекции, необходимо отметить его влияние на общую смертность больных COVID-19, отмеченное некоторыми авторами [139, 185, 196]. Эксперты указывают, что гипотиреоз острого периода COVID-19 может приобрести стойкий характер и сохраняться в постковидном периоде у 1/3–1/4 пациентов [96]. Следует помнить, что стойкий гипотиреоз, в том числе субклинический, независимо от причины возникновения, может иметь свои неблагоприятные последствия [27, 28, 35]. В этой связи, в контексте пандемии важное значение могут иметь тенденции к росту распространенности диагноза «новой» тиреоидной недостаточности среди лиц, перенесших COVID-19 [23, 63, 142, 148, 171], а также ассоциированные с гипотиреозом осложнения постковидного периода [103].

Вторичный гипотиреоз, как результат дефицита тиреоидных гормонов вследствие нарушения синтеза или высвобождения ТТГ гипофизом, также был описан при COVID-19, как редкое, но возможное нарушение [77, 96]. По-видимому, его развитие связано со способностью вируса SARS-Cov-2 разными путями вызывать функциональный гипопитуитаризм, а иногда и структурное повреждение центральной нервной системы [86, 133, 134].

Суммируя результаты приведенных выше исследований, нужно отметить, что известные на сегодняшний день данные о характере, распространенности,

клинической значимости и обратимости различных COVID-19-ассоциированных дисфункций ЩЖ неоднозначны и зачастую нуждаются в уточнении, что, в том числе, учитывалось при определении задач настоящего исследования [11, 20, 22, 24, 29, 36]. Кроме того, установленные факторы риска тиреоидных дисфункций сфокусированы главным образом на особенностях течения COVID-19 (вирусная нагрузка, проявления гипервоспаления, гиперцитокинемия и другие). Однако роль предшествующих тиреоидных нарушений в развитии COVID-19-ассоциированных тиреопатий изучена недостаточно, поскольку в большинстве исследований, посвященных структурно-функциональным поражениям ЩЖ на фоне новой коронавирусной инфекции, наличие сопутствующей тиреоидной патологии рассматривалось как критерий исключения из них соответствующих больных.

### **1.3. Особенности тиреопатий, возникающих в постковидном периоде**

К важным отсроченным последствиям поражения фолликулярной тиреоидной ткани при COVID-19 следует отнести повышенный риск развития аутоиммунных тиреопатий в постковидном периоде.

В литературе представлены сведения о гиперпродукции различных видов аутоантител на фоне COVID-19, а также о повреждении ими соответствующих тканей; в основе патогенеза этих явлений лежат изменения молекулярной мимикрии, перекрестного иммунитета, экспрессии HLA I и антигенных эпитопов [60, 95, 98, 118, 121, 132, 167, 198].

В том числе, COVID-19 активизирует выработку антител к тиреоидной пероксидазе, рецептору ТТГ и тиреоглобулину [98], которые, в свою очередь, могут спровоцировать развитие аутоиммунной патологии ЩЖ [201].

Также доказана роль COVID-19-ассоциированного деструктивного тиреоидита в индукции аутоиммунных заболеваний ЩЖ в постковидном периоде [23, 121, 186].

Эпидемиологические исследования подтверждают увеличение числа аутоиммунных тиреопатий в постковидном периоде, что, в том числе, было показано в систематическом обзоре с включением 568 публикаций о последствиях COVID-19 [198]. По некоторым данным, у пациентов с анамнезом COVID-19 аутоиммунные заболевания ЩЖ имеют тенденцию к развитию через 3–6 месяцев после выздоровления.

К числу наиболее частых аутоиммунных тиреопатий относятся аутоиммунный тиреоидит (АИТ), в исходе которого развивается гипотиреоз, и болезнь Грейвса–Базедова (диффузный токсический зоб (ДТЗ)), который характеризуется гиперфункцией ЩЖ.

Возможность развития АИТ после COVID-19 была подтверждена многими работами, как иностранными, так и отечественными [23, 100, 109, 129, 164, 184, 198].

По данным Rossini A. et al. [109], доля больных с положительным тестом на АТПО после COVID-19 возрастала вдвое по сравнению с контролем (15,7% vs 7,7%,  $p = 0.002$ ), причем УЗИ ЩЖ показало признаки тиреоидита у 94,9% лиц с носительством антитиреоидных антител.

Согласно данным Lui D.T.W. et al. [112], после выздоровления от COVID-19 могут значимо возрасти титры АТПО и АТТГ ( $P < 0.001$ ). Данный факт был установлен при амбулаторном наблюдении за 104 пациентами с предшествующей госпитализацией по причине COVID-19. Авторы сопоставили степень увеличения титров антитиреоидных антител с особенностями перенесенной инфекции, выявив ассоциацию роста АТПО с большей тяжестью COVID-19 ( $P=0.018$ ), активностью системного воспаления по СРБ ( $P=0.033$ ), предшествующим носительством АТПО ( $P=0.005$ ). Это хорошо согласуется с данными других авторов [176, 183], которые отмечали у части больных с анамнезом COVID-19 увеличение титра АТПО, тиреоглобулина, развитие новых случаев субклинического гипотиреоза через 6 месяцев после выздоровления.

Е.А. Колпакова и соавторы [23] выявили рост концентрации антитиреоидных антител у больных с анамнезом новой коронавирусной инфекции, у которых на

старте постковидного периода сохранялась активность провоспалительных цитокинов. В динамике у части этих больных появился первичный гипотиреоз, характерный, в том числе, для исхода АИТ. Через полгода от начала COVID-19 манифестный гипотиреоз в исходе АИТ имелся у 2,4%, а СГ – у 7,3% больных. Также в динамике был выявлен рост АТПО ( $p = 0,023$ ). Среди пациентов, которые имели рост АТПО после перенесенного COVID-19, отмечались значимо более высокие уровни провоспалительных молекул IFN-g ( $p = 0,007$ ) и Eotaxin ( $p = 0,008$ ). Кроме того, в динамике постковидного периода был отмечен рост концентрации АТ к рецептору ТТГ у лиц, перенесших тяжелый COVID-19, но не получавших генноинженерную терапию ( $p = 0,046$ ).

Полученные Е.А. Колпаковой и другими авторами результаты говорят о наличии тиреоидной деструкции на фоне гипервоспаления в остром периоде COVID-19, о преимущественно цитокин-индуцированном характере возникающего при этом тиреоидита, а также о его способности индуцировать аутоиммунный тиреоидит в ходе 6-месячного постгоспитального наблюдения. Возникающий на фоне АИТ гипотиреоз, в том числе субклинический, может стать причиной негативных процессов в последующее время [27, 28, 35].

Большой интерес представляют данные о неблагоприятном патоморфозе АИТ, в том числе у молодых пациентов [130]. В частности, было отмечено более тяжелое течение АИТ в период пандемии, что проявлялось большими нарушениями функции ЩЖ, развитием зоба и наличием осложнений гипотиреоза, особенно неврологических, что могло быть связано с поздней диагностикой в условиях эпидемиологических ограничений.

В литературе также описаны случаи развития/ рецидивов/осложненного течения ДТЗ, другого аутоиммунного заболевания ЩЖ, на фоне коронавирусной инфекции и в постковидном периоде [84, 99, 106, 117, 124, 125]. Данные о негативном патоморфозе болезни Грейвса-Базедова после COVID-19 в большей степени представлены в виде клинических наблюдений и серий клинических случаев; масштабных эпидемиологических исследований по данной проблеме не проводилось. Возможны и трудности в плане диагностики ДТЗ после

перенесенного COVID-19: так, имеются клинические наблюдения относительно более позднего появления положительных титров антител к рецептору ТТГ, что затрудняет процесс дифференциальной диагностики [62].

Причиной возникновения новых случаев ДТЗ или его рецидивов после COVID-19 считают общность некоторых патогенетических звеньев, включая нарушения клеточного и гуморального иммунитета, которые могут длительно сохраняться в постковидном периоде (изменения функции регуляторных Т-лимфоцитов, натуральных киллеров, гиперактивация атипичных моноцитов и макрофагов, избыточная продукция анти тиреоидных антител и другие) [23, 48, 54, 106, 107, 129, 146, 149, 157]. Стойкие иммунопатологические сдвиги, сохраняющиеся после инфекции SARS-Cov-2, по образному выражению Liu J. и соавторов, формируют «иммунологический шрам», который сказывается на процессах иммунной защиты спустя много месяцев после реконвалесценции [54]. Данные изменения могут негативно влиять и на аутоиммунные процессы, в том числе, провоцировать развитие аутоиммунной патологии ЩЖ.

Подострый тиреоидит является еще одним заболеванием ЩЖ, имеющим потенциал развития в постковидном периоде. Данная патология обычно возникает через 2–6 после перенесенной вирусной инфекции у генетически предрасположенных пациентов (особенно с аллелями HLA-B18:01, HLA-DRB101, HLA-C\*04:01) [165]. О возможности развития подострого тиреоидита после инфекции SARS-Cov-2 говорят многочисленные клинические наблюдения, представленные в литературе [45, 49, 53, 56, 65, 78, 115, 116, 119, 123, 144, 145, 153, 163, 104, 166, 168, 169, 170, 172, 173, 174]. К клиническим особенностям подострого тиреоидита, возникающего после перенесенного COVID-19, относят отсутствие сильных болей и большую вероятность возникновения у молодых пациентов [52, 115, 165, 175, 195]. С другой стороны, некоторые публикации по данной теме указывают на клиническое сходство подострого тиреоидита, ассоциированного и не ассоциированного с COVID-19, а также на относительно невысокую распространенность данной патологии среди перенесших инфекцию SARS-Cov-2 больных (18,8% из числа всех заболевших подострым тиреоидитом) [170].

По данным проведенного метаанализа [148], COVID-19 ассоциированный подострый тиреоидит, как правило, диагностируется в начале постковидного периода, хотя и после исчезновения признаков активного системного воспаления (около 26,5 дней от старта респираторных симптомов); при этом симптомы данной тиреопатии достаточно эффективно устраняются глюкокортикостероидами, а прогноз в отношении восстановления нормального тиреоидного профиля является благоприятным [148].

Итак, перенесенный COVID-19 может стать триггером для развития и определенного патоморфоза аутоиммунных и других тиреопатий, возникающих в постковидном периоде. Характер и значимость возникающих изменений должны быть предметом последующих проспективных клинических исследований.

#### **1.4. Особенности течения узлового зоба в условиях пандемии COVID-19**

Ассоциированные с тиреоидными нарушениями последствия перенесенного COVID-19 не ограничиваются рассмотренными выше проявлениями в виде риска аутоиммунной патологии ЩЖ и подострого тиреоидита. Не исключена и патогенетическая взаимосвязь между повреждением ЩЖ на фоне COVID-19 и другой тиреоидной патологией.

Например, некоторые авторы указывали на снижение размеров ЩЖ в постковидном периоде [182], вероятно, вследствие атрофических процессов после COVID-19-ассоциированного тиреоидита и обусловленной им деструкции фолликулярных структур. Сама возможность изменений тиреоидного объема в связи с COVID-19 не исключает потенциального влияния инфекции SARS-Cov-2 на клиническое течение зоба.

Следует также отметить, что описанные в п. 1.1 патофизиологические механизмы, ведущие к повреждению фолликулярных элементов ЩЖ на фоне COVID-19, обладают способностью неселективно воздействовать на всю тиреоидную ткань, в том числе, расположенную вокруг и внутри узловых структур.

Таким воздействиям могут подвергаться и узлы, выявляемые в ЩЖ у пациентов с диагнозом узлового зоба, число которых велико как в России, так и во всем мире. Очевидно, что узловые образования ЩЖ у таких лиц, в случае развития у них новой коронавирусной инфекции, могут также меняться на фоне прямого или косвенного негативного воздействия вируса SARS-Cov-2. Однако имеющиеся исследования, посвященные проблеме ведения больных с узловым зобом (УЗ) в период пандемии COVID-19, как правило, не рассматривают возможный патоморфоз самого тиреоидного заболевания, а фокусируются на оценке влияния эпидемиологической ситуации на лечение данных больных [68, 85, 88, 180, 199].

Так, опубликованы данные масштабного ретроспективного исследования по оценке результатов тиреоидэктомий за период с 1 января 2019 года по 31 декабря 2021 года [85]: авторы указывают на значительный рост частоты выявления агрессивных форм рака ЩЖ на момент спада пандемии по сравнению с предпандемической ситуацией. Исследователи предположили, что выявленный негативный патоморфоз УЗ стал следствием снижения диагностической и хирургической активности эндокринологов и хирургов во время пандемии COVID-19. Изложенные выше данные хорошо согласуются с результатами другого ретроспективного исследования [180], в ходе которого были сопоставлены когорты пациентов с УЗ, прооперированных 1) с 01.2018 по 02. 2020 («PRECOVID») и 2) с 03.2020 по 12.2021 («POSTCOVID»). Вторая когорта демонстрировала достоверно большую долю лиц с гистологическими признаками атипии и со злокачественными новообразованиями ( $p=0,04$ ); кроме того, в ней чаще выявлялись случаи особо агрессивных опухолей ЩЖ ( $p=0,0006$ ). Свои результаты исследователи интерпретировали в свете более редкого использования различных, особенно, инвазивных методов обследования по эпидемиологическим причинам.

Логистические и эпидемиологические ограничения в условиях пандемии COVID-19 действительно привели к увеличению количества телемедицинских осмотров, переносам и задержкам диагностических и хирургических мероприятий по поводу УЗ, что могло оказать отсроченное неблагоприятное влияние на исходы заболевания [87, 97, 105, 194]. С целью минимизировать данную проблему, были

разработаны соответствующие консенсусы [199], однако полностью нивелировать негативные последствия переноса лечебных и диагностических процедур по эпидемиологическим основаниям было бы невозможно.

Хотя негативное влияние упомянутых логистических ограничений на исходы УЗ является бесспорным, оно может оказаться не единственной причиной роста числа больных с неблагоприятными вариантами узловых образований на постпандемическом этапе. Эксперты подчеркивают необходимость изучения онкогенного потенциала новой коронавирусной инфекции [84, 88, 203], что актуально и при УЗ. Их внимание фокусируется на обусловленных вирусом явлениях активации ангиогенеза, на новых условиях в микроокружении узла [88, 203], а также на короткой истории изучения вируса SARS-Cov-2, в связи с чем его роль в онкогенезе пока не ясна [88, 89]. С гипотезой о негативном влиянии SARS-Cov-2 на онкогенез хорошо согласуются некоторые клинические наблюдения [137], но в целом данные по этому вопросу неоднозначны [178].

Для решения вопроса о воздействии перенесенного COVID-19 на узловые образования ЩЖ необходимо проведение масштабных проспективных исследований, которых в настоящее время нет. В этой связи интерес представляют работы, посвященные особенностям УЗ, диагностированного на фоне COVID-19 или в постковидном периоде. Они важны в контексте оценки возможных рисков, уточнения распространенности потенциально связанных с онкогенезом изменений, но являются немногочисленными.

Так, Jantarapootirat M. et al. [191] изучили распространенность и особенности «новых» узлов ЩЖ, впервые выявленных при проведении компьютерной томографии у 1326 лиц с COVID-19 (наличие предшествующей тиреоидной патологии было критерием исключения). Ими была установлена большая, чем до пандемии, распространенность УЗ, а также обнаружено увеличение соотношения передне-заднего и поперечного размеров узлов в среднем до 1,1, что ассоциировано с большим риском злокачественности. При этом обычно узлы были небольшими и не содержащими микрокальцификатов, что, напротив, является благоприятным признаком. Значительную распространенность узлов ЩЖ при COVID-19

исследователи расценили как суммарный результат воздействия нескольких факторов, включая повреждающее влияние SARS-Cov-2, а также связанные с пандемией субъективные и технические проблемы. Ограничением своего исследования они считают отсутствие проспективного наблюдения за больными со вновь выявленными «подозрительными» узлами, так как их дальнейшее ведение проводилось другими специалистами.

О возможном негативном влиянии на распространенность УЗ субъективных факторов говорят и некоторые другие исследователи; в том числе, к таковым относят склонность к депрессии, характерную для многих людей в период пандемии и связанную, по некоторым данным, с определенным патоморфозом узловых образований ЩЖ [58].

Zubov A.D. et al. [205] проводили сонографическое обследование больных УЗ с анамнезом COVID-19. В 55% случаев ими были выявлены микрокальцинаты, что повышает риск злокачественности новообразования. Авторы полагают, что причиной формирования микрокальцинатов могли быть кровоизлияния из мелких сосудов на фоне COVID-19 и последующая кальцификация. При ТАБ 11 узлов в 1 случае была обнаружена предраковая атипия клеток, что также не исключает вклада COVID-19 в онкогенез при УЗ.

Таким образом, в немногочисленных работах по проблеме УЗ у лиц с перенесенным COVID-19 показаны тенденции к патоморфозу УЗ в сторону большего риска злокачественности, что нуждается в дальнейшем изучении и было учтено при постановке задач настоящего исследования [15, 18, 19, 21, 37]. Широкая распространенность узлового зоба в мире и в России, а также масштаб прошедшей пандемии COVID-19, указывают на высокую практическую значимость дальнейшего изучения патоморфоза УЗ в постковидное время.

## ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

### 2.1. Дизайн исследования

Диссертационное исследование проводилось в 2 этапа.

Первый этап носил проспективный характер. В ходе его реализации предполагалось дважды провести оценку структурно-функционального состояния ЩЖ у пациентов, госпитализированных в инфекционный стационар с COVID-19. Среди участников исследования были лица как с предшествующими заболеваниями ЩЖ, так и без них. Первое тиреодологическое обследование проводилось непосредственно в стационаре, в 1–3 дни госпитализации, второе – в процессе амбулаторного наблюдения за больными, через 1–3 месяца после выписки.

#### Этап 1



Рисунок 2.1 – Изучение состояния ЩЖ на пике COVID-19 и через 1-3 месяца после выздоровления

Дизайн 1-го этапа работы отображен на рисунке 2.1.

Участниками первого этапа были 44 пациента с COVID-19, проходившие лечение на базе общего отделения инфекционного госпиталя ГБУЗ НО «Борская ЦРБ» в период с 10. 2021 по 01. 2022 г.

Основная группа была сформирована методом сплошной выборки и состояла из 22 последовательно госпитализированных лиц с COVID-19 и сопутствующим заболеванием ЦЖ.

Контрольная группа набиралась по принципу «случай-контроль»: при включении каждого больного в основную группу, в контрольную добавляли пациента с близкими клинико-демографическими характеристиками (учитывались пол, тяжесть COVID-19 и возрастная декада участника).

На этапе 1 критериями включения были:

1. госпитализация в общее отделение инфекционного госпиталя с COVID-19;
2. положительная полимеразная цепная реакция при исследовании мазка со слизистой носоглотки, подтверждающая инфекцию SARS-Cov-2;
3. сопутствующие болезни ЦЖ по клиническим и анамнестическим данным (основная группа);
4. отсутствие сопутствующих болезней ЦЖ по клиническим и анамнестическим данным (контрольная группа);
5. сходство по полу, возрастной декаде и тяжести новой коронавирусной инфекции с соответствующим участником основной группы (контрольная группа).

Критерием исключения стал отказ пациента от участия в исследовании.

Второй этап работы носил характер преимущественно поперечного исследования, с элементами проспективного наблюдения за субпопуляцией больных с легкими, субклиническими дисфункциями ЦЖ.

Наглядно дизайн 2-го этапа исследования представлен на рисунке 2.2.

## Этап 2

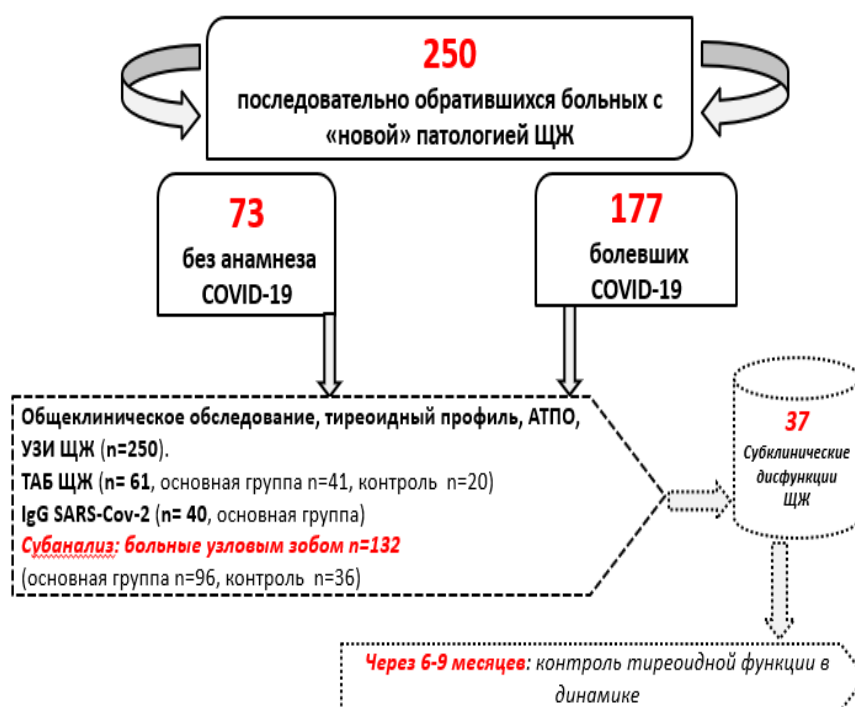


Рисунок 2.2 – Анализ клинических особенностей тиреоидных заболеваний, впервые выявленных в постковидном периоде

На втором этапе проводилось одномоментное поперечное исследование, участниками которого стали 250 больных, последовательно обратившихся в тиреологический центр при ГБУЗ НО «Клинический диагностический центр» г. Нижнего Новгорода в период с 10.2021 по 05.2022 г., где им впервые диагностировали заболевание ЩЖ.

Общую когорту больных формировали методом сплошной выборки, при наличии критериев включения и отсутствии критериев исключения. Из 250 больных 73 отрицали анамнез новой коронавирусной инфекции (контрольная группа), тогда как 177 перенесли COVID-19 на протяжении последних 9 месяцев (основная группа).

Критериями включения в исследование были:

1. впервые выявленное заболевание ЩЖ (все участники);
2. лабораторно подтвержденная инфекция SARS-Cov-2 на протяжении 9 месяцев до диагностики заболевания ЩЖ (основная группа);

3. отсутствие в анамнезе COVID-19 (контрольная группа).

Критериями исключения стали:

1. отказ больного от участия в исследовании;
2. респираторная инфекция неясного генеза в 9-ти месячном анамнезе, при которой тест ПЦР для диагностики COVID-19 не проводился.

Показатели структурно-функционального состояния ЩЖ в основной и контрольной группах были сопоставлены.

Помимо этого, отдельно были проанализированы и сопоставлены результаты тиреодологического обследования больных с узловым зобом, которых в основной и контрольной группах оказалось 96 и 36 человек соответственно. В том числе, по показаниям проводилось цитологическое исследование биологического материала, полученного посредством тонкоигольной аспирационной биопсии (ТАБ) узлов ЩЖ. Оно было проведено 61 больному, в том числе, 41 - из основной и 20 - из контрольной групп наблюдения. Неинформативные результаты ТАБ во внимание не принимались.

Кроме того, в рамках второго этапа исследования была прослежена динамика функциональных показателей состояния ЩЖ у лиц с впервые выявленными субклиническими тиреоидными дисфункциями (субклинические тиреотоксикоз и гипотиреоз).

Больным с СТТ и СГ предлагалось дополнительное обследование в динамике через 6–9 месяцев после первичной оценки тиреодологического профиля, для определения степени устойчивости обнаруженных субклинических дисфункций ЩЖ (стойкие либо транзиторные проявления СГ или СТТ).

При манифестном тиреотоксикозе и гипотиреозе дополнительные визиты динамического наблюдения не планировались, а необходимая больным терапия стартовала сразу после подтверждения диагноза.

После первичного обращения к эндокринологу в основной группе СТТ был выявлен у 24 человек, СГ - у 18 пациентов; при этом на дополнительный визит в динамике согласились соответственно 20 и 14 участников. В контрольной группе по результатам первичного обследования было обнаружено по 5 больных с СТТ и

СГ; из них на динамический визит пришли соответственно 1 и 2 человека. Таким образом, в проспективной части второго этапа работы приняли участие 37 человек.

## 2.2. Клиническая характеристика групп наблюдения

Клинико-демографическая характеристика больных COVID-19, включенных в исследование на его первом этапе, представлена в таблице 2.1.

Основная и контрольная группы не имели статистически значимых различий по полу, возрасту, индексу массы тела (ИМТ), состоянию легких по результатам компьютерной томографии (КТ), степени тяжести новой коронавирусной инфекции, по характеру медикаментозной терапии COVID-19 ( $p > 0,05$  по всем признакам). Группы были сходны в плане коморбидной патологии, а также по частоте применения предшествующей вакцинации против SARS-CoV-2 (таблица 2.1).

Среди больных с тиреоидными заболеваниями (основная группа) 11 участников (50,0%) страдали аутоиммунным тиреоидитом; у 4-х (18,2%) из них до возникновения инфекции SARS-CoV-2 был медикаментозно компенсированный первичный гипотиреоз.

Диффузный токсический зоб, согласно анамнестическим данным, выявлялся у 3-х человек (13,6%), имевших на момент развития новой коронавирусной инфекции продолжительную ремиссию данного заболевания.

Таблица 2.1 – Клинико-демографическая характеристика больных COVID-19, имеющих и не имеющих предшествующие тиреоидные заболевания, включенных в исследование на этапе 1

Показатель	Все n=44	COVID-19 и болезни ЩЖ n=22	COVID-19 без болезней ЩЖ n=22	p
Возраст (лет)	60,8±7,59	61,2±6,47	60,4±8,10	0,72
Пол (муж) (абс/%)	2 (4,5%)	1 (4,5%)	1 (4,5%)	1,00
ИМТ (кг/м <sup>2</sup> )	31,4±7,37	32,8±7,63	30,1±7,04	0,25
SpO <sub>2</sub> при поступлении (%)	94,5±1,70	94,4±1,53	94,6±1,89	0,62

Продолжение Таблицы 2.1

<b>Степень тяжести COVID-19</b> (абс/%)				
- средняя тяжесть	36 (81,8%)	18 (81,8%)	18 (81,8%)	1,0
- тяжелое течение	8 (18,2%)	4 (18,2%)	4 (18,2%)	
<b>Степень по КТ</b> (абс/%)				
- КТ 1	23 (52,3%)	12 (54,5%)	11 (50,0%)	0,76
- КТ 2	17 (38,6%)	8 (36,4%)	9 (40,9%)	0,75
- КТ 3	4 (9,1%)	2 (9,1%)	2 (9,1%)	1,0
<b>Предшествующая вакцинация</b> (абс/%)				
Спутник	11 (25,0%)	6 (27,3%)	5 (22,3%)	0,73
Спутник лайт	6 (13,6%)	2 (9,1%)	4 (18,2%)	0,33
Ковивак	3 (6,8%)	3 (13,6%)	0 (0,0%)	-
Эпиваккор	1 (2,3%)	0 (0,0%)	1 (4,5%)	-
Эпиваккор	1 (2,3%)	1 (4,5%)	0 (0,0%)	-
<b>Лечение COVID-19</b> (абс/%)				
Кислород	11 (25,0%)	6 (27,3%)	5 (22,3%)	0,73
Антибиотики	6 (13,6%)	2 (9,1%)	4 (18,2%)	0,33
Глюкокортикостероиды	3 (6,8%)	3 (13,6%)	0 (0,0%)	-
Антицитокиновые средства	1 (2,3%)	0 (0,0%)	1 (4,5%)	-
Гепарин	1 (2,3%)	1 (4,5%)	0 (0,0%)	-
Оральные антикоагулянты	33 (75,0%)	18 (81,8%)	15 (68,2%)	0,30
Противовирусные средства	7 (15,9%)	3 (13,6%)	4 (18,2%)	0,68
	35 (79,5%)	19 (86,4%)	16 (72,7%)	0,26
	8 (18,2%)	4 (18,2%)	4 (18,2)	1,00
	13 (29,5%)	8 (36,4%)	5 (22,7%)	0,74
	31 (70,5%)	14 (63,6%)	17 (72,3%)	0,32
	31 (70,5%)	16 (72,7%)	15 (68,2%)	0,74
<b>Сопутствующие болезни</b> (абс/%)				
Артериальная гипертензия	26 (59,1%)	12 (54,5%)	14 (63,6%)	0,54
Ишемическая бол. сердца	3 (6,8%)	1 (4,5%)	2 (9,1%)	0,55
Сахарный диабет 2 типа	7 (15,9%)	4 (18,2%)	3 (13,6%)	0,68
Болезни легких	3 (6,8%)	1 (4,5%)	2 (9,1%)	0,55
Онкологические заболевания	1 (2,3%)	1 (4,5%)	0 (0,0%)	-
Примечание: КТ – компьютерная томография				

Узловой коллоидный зоб был диагностирован у 9 (40,9%) больных основной группы, причем в 5 случаях имелось сочетание УЗ и АИТ. Функциональной автономии на фоне УЗ не выявлялось.

Клинико-демографическая характеристика пациентов, включенных во 2-й этап исследования, приведена в таблице 2.2.

Обе группы не имели различий по клинико-демографическим характеристикам, за исключением меньшего процента лиц мужского пола среди

болевших COVID-19 ( $p=0,017$ ). Указанное различие между группами, которые набирались методом сплошной выборки, вероятно, носило случайный характер. В плане распространенности различной коморбидной соматической патологии, а также по частоте предшествующей вакцинации против SARS-Cov-2, статистически значимых различий между основной и контрольной группами не имелось ( $p \geq 0,05$  по всем признакам).

Таблица 2.2 – Клинико-демографическая характеристика основной и контрольной групп на 2-м этапе работы

Показатель	Все N=250	После COVID-19 N=177	Без COVID- 19 N=73	p
<b>Возраст</b> (лет)	52,7±13,99	52,2±14,97	52,9±13,61	0,65
<b>Пол</b> (муж)	21 (8,4%)	10 (5,6%)	11 (15,1%)	0,017
<b>ИМТ</b> (кг/м <sup>2</sup> )	27,9±6,09	29,2±7,40	27,4±5,38	0,21
<b>Болезни ЩЖ</b> (абс/%)				
- АИТ	92 (36,8%)	64 (36,2%)	28 (38,4%)	0,42
- Болезнь Грейвса	7 (2,8%)	6 (3,4%)	1 (1,4%)	0,34
- Узловой зоб	132 (52,8%)	96 (54,2%)	36 (49,3%)	0,28
- Подострый тиреоидит	17 (6,8%)	15 (8,5%)	2 (2,7%)	0,08
- Другое	15 (6,0%)	8 (4,5%)	7 (9,6%)	0,12
<b>Сопут. болезни</b> (абс/%)				
АГ	115 (46,0%)	77 (43,5%)	38 (52,1%)	0,14
ИБС	12 (4,8%)	11 (6,2%)	2 (2,7%)	0,21
Фибрилляция предсердий	9 (3,6%)	5 (2,8%)	4 (5,5%)	0,25
Сахарн. диабет 2 типа	28 (11,2%)	20 (11,3%)	8 (11,0%)	0,57
Болезни легких	4 (1,6%)	2 (1,1%)	2 (2,7%)	0,33
Онколог. заболевания	5 (2,0%)	3 (1,7%)	2 (2,7%)	0,46
<b>Вакцинация против SARS-Cov-2</b> (абс/%)				
Спутник	143 (57,2%)	100 (56,5%)	43 (58,9%)	0,42
Спутник лайт	88 (35,2%)	58 (32,8%)	30 (41,1%)	0,13
КовиВак	40 (16,0%)	31 (17,5%)	9 (12,3%)	0,21
Эпиваккорона	12 (4,8%)	9 (5,1%)	3 (4,1%)	0,52
	3 (1,2%)	2 (1,1%)	1(1,4%)	0,65
Примечание: 1) ИМТ – индекс массы тела, АИТ – аутоиммунный тиреоидит, АГ – артериальная гипертензия, ИБС – ишемическая болезнь сердца; 2) пациент мог иметь более одного заболевания ЩЖ				

Важно подчеркнуть, что по нозологической структуре «новых» (впервые диагностированных) заболеваний ЩЖ основная и контрольная группы также были сходными ( $p \geq 0,05$  по всем диагнозам); прослеживалась только близкая к порогу статистической значимости тенденция к увеличению распространенности подострого тиреоидита среди лиц с анамнезом COVID-19 ( $p=0,080$ ).

Из 132 пациентов с первичным диагнозом УЗ при в ходе дальнейшего обследования у 6 участников были подтверждены опухоли ЩЖ (в основной и контрольной группах соответственно у 5 (2,8%) и 1 (1,4%) человека,  $p=0,43$ ).

В том числе, папиллярный рак был диагностирован у 2 (1,1%) пациентов из основной группы. Остальным больным поставили диагноз узлового коллоидного зоба.

У пациентов основной группы ретроспективно оценивали клинические особенности перенесенной новой коронавирусной инфекции. Давность COVID-19 в среднем составила  $5,8 \pm 3,15$  месяца. Пневмония в связи с инфекцией SARS-Cov-2, была диагностирована у 71 (40,1%) больного. 1-ю, 2-ю, 3-ю и 4-ю степень поражения легочной ткани по классификации КТ0-КТ4 имели соответственно 45 (25,4%), 22 (12,4%), 3 (1,7%) и 1 (0,6%) участников.

В госпитализации по поводу COVID-19 нуждались 56 (31,6%) включенных в исследование участников.

ГКС при лечении COVID-19 назначались 47 (26,6%) пациентам, антицитокиновые препараты – 35 больным (19,8%, из них 5 –тоцилизумаб (2,8%) и 30 – барицитиниб (16,9%)).

Пероральные антикоагулянты в ходе заболевания и в ближайшем постковидном периоде получал 61 участник исследования (34,5%).

Кроме того, в рамках 2-го этапа исследования отдельно были проанализированы и сопоставлены подгруппы больных с диагнозом узлового зоба, с и без COVID-19 в анамнезе (см. таблицу 2.3).

Таблица 2.3 – Клинико-демографическая характеристика больных УЗ в основной и контрольной группах наблюдения на 2-м этапе исследования

Признак	Все N=132	После COVID-19 N=96	Без COVID-19 N=36	p
Возраст (лет)	56,75±12,95	56,3±12,26	57,9±14,74	0,47
Пол (муж)	8 (6,1%)	3 (3,1%)	5 (13,9%)	0,034
ИМТ (кг/м <sup>2</sup> )	29,1±6,94	28,6±5,98	30,3±8,83	0,55
Функциональная автономия (абс/%)	13 (9,8%)	10 (10,4%)	3 (8,3%)	0,50
Соп. заболевания (абс/%)				
АГ	59 (44,7%)	48 (50,0%)	11 (30,6%)	0,045
ИБС	6 (4,5%)	5 (5,2%)	1 (2,8%)	0,55
Фибрилляция предсердий	6 (4,5%)	4 (4,2%)	2 (5,6%)	0,52
Сахарный диабет 2 типа	17 (12,9%)	15 (15,6%)	2 (5,6%)	0,12
Болезни легких	2 (1,5%)	0 (0%)	2 (5,6%)	-
Конкурирующие «новые» болезни ЩЖ				
АИТ (абс/%)	35 (26,5%)	25 (26,3%)	10 (27,7%)	0,84

Как видно из представленных в таблице 2.3 показателей, изучаемые группы больных УЗ были похожи по основным клинико-демографическим характеристикам (за исключением большей доли лиц с АГ и меньшей доли мужчин среди перенесших COVID-19,  $p < 0,05$  в обоих случаях).

По данным анамнеза, COVID-19-ассоциированная пневмония имела место у 44 (45,8%) пациентов с УЗ. Из них 1-ю, 2-ю и 3-ю степень поражения легких по классификации КТ0-КТ4 имели соответственно 26 (59,1%), 15 (34,1%) и 3 (6,8%) участника. В госпитализации по причине COVID-19 нуждалось 38 больных (39,6%). Для лечения инфекции SARS-Cov-2 ГКС использовались у 34 пациентов (35,4%), антицитокиновые препараты – у 20 человек (20,8%, в том числе 4 – тоцилизумаб (4,3%) и 16 – барицитиниб (16,7%)), пероральные антикоагулянты – у 49 больных (51%). Средняя давность COVID-19 во время диагностики УЗ достигала  $4,3 \pm 2,32$  месяца.

Более детально клинические характеристики больных УЗ с и без анамнеза COVID-19 рассмотрены в главе 5.

### 2.3. Методы исследования

Проводили общеклиническое обследование больных, в том числе сбор анамнеза, жалоб, общий осмотр, пальпаторное исследование ЦЖ, измерение артериального давления, веса и роста, расчет индекса массы тела.

Диагностику и определение степени тяжести COVID-19 проводили в соответствии с актуальными во время набора клинического материала Временными методическими рекомендациями Министерства здравоохранения Российской Федерации (Версия 11 (07.05.2021)) [30].

Дополнительно для характеристики тяжести вирусной пневмонии на первом этапе исследования использовали шкалу оценки риска неблагоприятного исхода внебольничной пневмонии по алгоритму CURB-65 (confusion, urea, respiratory rate, blood pressure) [80, 83]. Данная шкала включена в число клинических инструментов, одобренных российскими клиническими рекомендациями по внебольничной пневмонии [4] и представленных в них в виде приложений (рисунок 2.3).

Для исследования сатурации кислорода ( $SpO_2$ ) пользовались общепринятой пульсоксиметрической методикой и измерительным прибором Riester Ri-foxN (Rudolf Riester GmbH, Германия).

Объем COVID-19-ассоциированного поражения легких определяли методом компьютерной томографии на мультисрезовом КТ-сканере Canon (Toshiba) Aquilion 32 (Япония), обеспечивающим одновременное поступление информации о 32 полумиллиметровых срезах.

Общий анализ крови осуществляли с помощью общепринятого алгоритма на лабораторном автоматическом гематологическом анализаторе Pentra 60 (Horiba ABX, Франция).

При исследовании скорости оседания эритроцитов (СОЭ) применяли метод проточной цитометрии на анализаторе XT-4000 i (Sysmex, Япония).

### I. Алгоритм оценки риска неблагоприятного прогноза и выбора места лечения при ВП по шкале CURB-65

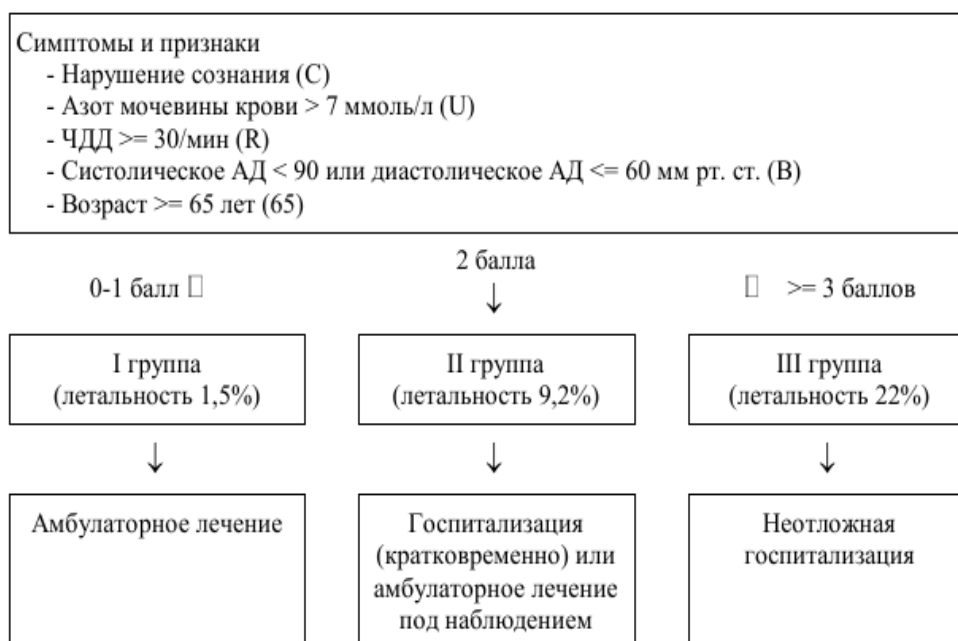


Рисунок 2.3 – Алгоритм оценки риска неблагоприятного прогноза и выбора места лечения ВП по шкале CURB-65

Для определения С-реактивного белка (СРБ) использовался биохимический анализатор Indiko (Thermo Fisher Scientific, США), с реагентами производителя.

Показатели системы гемостаза, включая международное нормализованное отношение (МНО) и уровень фибриногена, исследовали коагулометрически на анализаторе ACL TOP 500 (Instrumentation Laboratory Company, США), с реагентами производителя и контрольными материалами «РЕНАМ» (Россия).

Определяли уровни тиреотропного гормона (ТТГ), свободных Т4 и Т3 (свТ4, свТ3), антител к тиреоглобулину (АТТГ) и тиреоидной пероксидазе (АТПО). Тиреоидный статус пациентов оценивали иммуноферментным методом на автоматическом иммуноферментном анализаторе Alisei Q.S. с использованием реактивов Алкор Био (Россия).

При интерпретации полученных в остром периоде COVID-19 данных о тиреоидном профиле пациентов учитывали подходы отечественных и зарубежных экспертов, изучавших вопросы изменения функционального статуса ЩЖ в условиях новой коронавирусной инфекции [32, 69, 161]: при сочетании низкого

содержания ТТГ с нормальными уровнями гормонов ЩЖ диагностировали субклинический тиреотоксикоз, а главным лабораторным признаком синдрома эутиреоидной патологии считали снижение свТ3 и/или свТ4 в крови.

У 40 участников основной группы определяли содержание антител класса IgG к вирусу SARS-CoV-2 путем иммуноферментного анализа, с применением SARS-CoV-2-IgG количественного-ИФА-БЕСТ теста (Вектор Бест, Россия). Использованные калибраторы были аттестованы согласно Первому международному стандарту ВОЗ для антител к SARS-CoV-2, результат оценивался в единицах этого стандарта (BAU/мл), а диапазон количественной оценки варьировал в пределах 3-5000 BAU/мл.

Сонографическое исследование ЩЖ проводили с использованием ультразвуковых сканеров Electric Vivid Q5 и Медисон Accuvix V20.

Часть больных с узловым зобом имели показания к тонкоигольной аспирационной биопсии ЩЖ. Без учета случаев неинформативной ТАБ, цитологическое исследование осуществили у 41 больного основной группы и у 20 участников контрольной группы наблюдения. ТАБ выполнялась под контролем УЗИ ЩЖ.

Цитологическое исследование базировалось на технологии NOVAPREP® (Франция). Биологический материал, полученный посредством ТАБ ЩЖ, погружался в специальные контейнеры (виалы) с фиксирующим раствором, что обеспечивало сохранность образца при транспортировке в патологоанатомическую лабораторию Университетской клиники. Предварительная обработка образца проводилась гемолитическим раствором и подразумевала несколько этапов центрифугирования 1000 PRM длительностью 10 минут. В качестве гемолитического раствора служила 5% уксусная кислота. На следующем этапе материал повторно центрифугировали при 1000 PRM 10 минут. Ресуспендированный клеточный осадок помещали в виалу с помощью пипетки Пастера через мембрану. Окончательная обработка образца проводилась на оборудовании Novaprep Processor System в соответствии с инструкцией производителя.

Полученный при ТАБ материал также подвергался иммуноцитохимическому анализу, который проводился непрямым трехступенчатым иммуноферментным методом с использованием антител к белку SARS-CoV-2, что позволяло учесть число позитивных клеток к S-белку и нуклеокапсиду SARS-CoV-2. Выявление таких позитивных клеток в тиреоидной ткани свидетельствовало бы об инвазии в ткань ЩЖ вируса SARS-CoV-2. Цитопрепараты докрасивали гематоксилином Майера. Подсчет иммунопозитивных клеток осуществлялся в зонах максимального окрашивания, на основе оценки 10 полей зрения при увеличении X 100 на микроскопе «Leica DV 2500».

Использование метода жидкостной цитологии в рамках цитологического и иммуноцитохимического исследования обеспечивало получение монослоя клеток, большую сохранность клеточных структур, снижение фонового «загрязнения» образца элементами крови, улучшение условий просмотра цитологического материала, а также возможность использовать современные компьютерные технологии для получения качественных изображений препарата.

При статистической обработке результатов исследования был использован пакет программ Statistica 8.0.

Для определения характера распределения в выборках применялся критерий Колмогорова–Смирнова.

Для сравнения количественных данных в двух независимых выборках применяли U-критерий Манна-Уитни, при сопоставлении качественных данных в независимых выборках - критерии Хи-квадрат и Фишера.

Для сравнения двух количественных показателей в динамике использовался T-критерий Вилкоксона. Для сравнения качественных данных в динамике применялся критерий МакНемара.

Для проведения корреляционного анализа был использован критерий Спирмена. Взаимосвязи бинарных переменных (исходов) с количественными и качественными независимыми переменными (предикторами) изучалась с применением однофакторного регрессионного анализа в модели логистической регрессии.

При описании выборок с нормальным распределением использовали среднее  $\pm$  квадратическое отклонение ( $M \pm S$ ), при отличном от нормального распределении - медиану и межквартильный интервал ( $Me$  [МКИ]).

Различия при  $p \leq 0,05$  считали статистически значимыми.

### **ГЛАВА 3. ОСОБЕННОСТИ НАРУШЕНИЙ ТИРЕОИДНОЙ ФУНКЦИИ В ОСТРОЙ ФАЗЕ COVID-19, ИХ ОБРАТИМОСТЬ И РОЛЬ ПРЕДШЕСТВУЮЩЕЙ ПАТОЛОГИИ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ**

В литературе по-разному оценивают спектр нарушений функции щитовидной железы при новой коронавирусной инфекции SARS-Cov-2.

Известно, что в острой фазе COVID-19 возможно возникновение тиреотоксикоза вследствие атипичного деструктивного тиреоидита [64, 69, 187, 196], а также синдрома низкого Т3/Т4 [187, 188], вторичного и первичного гипотиреоза [64, 70, 77].

Вместе с тем, нет единого мнения относительно распространенности, клинической значимости и последствий перечисленных нарушений тиреоидного профиля [23, 32, 69, 90, 121, 196].

Также требуют уточнения вопросы, связанные с динамикой возникающих гормональных нарушений в ближайшем постковидном периоде [70, 77, 188], их обратимостью, способностью индуцировать иную патологию ЩЖ [23, 70, 121, 161].

Не все ясно и с предикторами развития тиреоидных нарушений.

Так, в литературе доказаны взаимосвязи между риском формирования COVID-19-ассоциированных тиреопатий, с одной стороны, и клиническими особенностями COVID-19 в разгаре заболевания, с другой стороны; наибольшее прогностическое значение при этом имели тяжесть инфекции и активность системного воспаления [32, 187, 196].

Вместе с тем, вклад сопутствующих заболеваний ЩЖ в формирование COVID-19-ассоциированных тиреопатий практически не изучался.

В главе 3 настоящего исследования была предпринята попытка выявления функциональных нарушений ЩЖ в острую фазу COVID-19 и после выздоровления пациента, с учетом возможной роли предшествующей тиреоидной патологии в формировании COVID-19-ассоциированных тиреопатий.

### 3.1. Особенности тиреоидного статуса в острой фазе COVID-19 у больных, имеющих и не имеющих предшествующие заболевания щитовидной железы

Результаты оценки функции ЩЖ и лабораторно-биохимических параметров в острой фазе COVID-19 у пациентов с и без отягощенного тиреологического анамнеза даны в таблице 3.1.

Таблица 3.1 – Лабораторные данные госпитализированных больных COVID-19 при наличии и отсутствии сопутствующих тиреоидных болезней

Показатель	Все N=44	COVID-19 и болезни ЩЖ N=22	COVID-19 без болезней ЩЖ N=22	p
ТТГ мЕд/л	0,9 [0,20; 2,00]	1,7 [0,23; 3,47]	0,46 [0,18; 1,31]	0,070
свТ4 мкмоль/л	13,7 [11,3; 17,20]	13,8 [12,40; 14,80]	13,1 [9,70; 17,90]	0,89
свТ3 пмоль/л	4,1 [2,31; 5,10]	4,2 [2,32; 5,22]	3,7 [2,20; 5,07]	0,72
АТПО Ед/л	15,6 [7,15; 249,0]	81,6 [7,70; 630,0]	7,9 [5,30; 15,60]	0,004
АТТГ Ед/л	2,4 [0,84; 10,00]	5,5 [1,00; 89,10]	1,5 [0,55; 3,50]	0,033
Гемоглобин г/л	135,9±15,28	134,5±16,23	137,6±14,40	0,52
Эритроциты ×10 <sup>12</sup> /л	4,4±0,71	4,3±0,78	4,5±0,61	0,22
Лейкоциты ×10 <sup>9</sup> /л	7,1±2,77	6,9±2,69	7,3±2,92	0,71
Тромбоциты ×10 <sup>9</sup> /л	223,5±80,06	225,9±94,63	221,2±65,42	0,87
СОЭ мм/час	25,7±10,37	23,7±9,58	28,7±12,20	0,61
АсАТ Ед/л	38,2±25,85	36,0±29,11	40,1±23,32	0,39
АлАТ Ед/л	36,5±21,66	37,6±22,16	35,6±21,81	0,99
Альбумин г/л	41,1±3,02	42,0±2,09	40,7±3,41	0,59
Креатинин мкмоль/л	81,2±15,52	80,0±14,65	82,2±16,69	0,65
СРБ мг/л	32,5±30,74	24,5±23,08	41,3±36,12	0,10
Фибриноген г/л	4,9±1,29	4,6±1,15	5,1±1,40	0,22
МНО	1,1±0,14	1,2±0,15	1,1±0,13	0,21
<b>Дисфункции ЩЖ исходно (абс/%)</b>				
Тиреотоксикоз	13 (29,5%)	7 (31,8%)	6 (27,3%)	0,74
- СТТ	13 (29,5%)	7 (31,8%)	6 (27,3%)	0,74

Продолжение Таблицы 3.1

<b>Гипотиреоз первичный</b>	5 (11,4%)	5 (22,7%)	0 (0,0%)	-
- <i>субклинический (СГ)</i>	4 (9,1%)	4 (18,2%)	0 (0,0%)	-
- <i>манифестный</i>	1 (2,3%)	1 (4,5%)	0 (0,0%)	-
<b>Гипотиреоз вторичный</b>	1 (2,3%)	0 (0,0%)	1 (4,5%)	-
<b>Синдром низкого свТ3/свТ4</b>	11 (25,0%)	4 (18,2%)	7 (31,8%)	0,24
<b>Всего</b>	30 (68,2%)	16 (72,7%)	14 (63,6%)	0,52

Содержание АТПО и АТТГ в острую фазу COVID-19 было значимо более высоким в основной группе, что представлялась закономерным в свете наличия у 50% включенных в нее больных сопутствующего АИТ (см. главу «Материалы и методы»).

Средний уровень гормонов ЩЖ не демонстрировал статистически значимых межгрупповых различий ( $p > 0,05$  по всем параметрам). При этом обращала внимание близкая к уровню статистической значимости тенденция к большей концентрации ТТГ при наличии анамнеза заболеваний ЩЖ ( $p = 0,070$ ), что, вероятно, было обусловлено предшествующем гипотиреозом у части больных.

Оценка тиреоидного статуса в объединенной группе больных ( $n = 44$ ) с острой коронавирусной инфекцией показала наличие дисфункций ЩЖ у большинства пациентов с потребностью в госпитализации (68,2%).

Распространенность тиреоидных дисфункций в объединенной группе госпитализированных больных COVID-19 наглядно представлена на рисунке 3.1.

В 29,5% случаев у них имелся синдром субклинического тиреотоксикоза, который в настоящее время часто интерпретируют как признак COVID-19-ассоциированного атипичного тиреоидита [32, 64, 69, 77]. Распространенность СТТ была близкой у больных COVID-19, имевших и не имевших предшествующую тиреоидную патологию ( $p = 0,72$ ).



Рисунок 3.1 – Распространенность различных нарушений функции ЩЖ в объединенной группе больных COVID-19

Вторым по распространенности был синдром низкого свТ3/свТ4 [64, 161], частота которого при отсутствии и наличии анамнеза заболеваний ЩЖ также не различалась ( $p=0,24$ ).

Реже встречался первичный гипотиреоз (преимущественно, СТ), причем только среди лиц с тиреологическим анамнезом. В объединенной группе больных COVID-19 частота первичного гипотиреоза составила 11,4%. Все выявленные больные с первичным гипотиреозом ранее имели АИТ, либо были носителями антитиреоидных антител. У 2-х больных (1 – с манифестным гипотиреозом и 1 – с СТ) до развития COVID-19 первичный гипотиреоз был медикаментозно компенсирован, но в острой фазе инфекционного заболевания возникла его декомпенсация.

У 1 человека (2,3% от общего количества участников) выявлялось комбинированное снижение ТТГ, свТ3 и свТ4. Данные отклонения тиреоидной функции по типу вторичного гипотиреоза также возможны в остром периоде COVID-19, хотя и считаются редкими [186]. Их происхождение связывают с

негативным влиянием SARS-Cov-2 на гипоталамо-гипофизарно-тиреоидную систему.

### 3.2. Обратимость нарушений тиреоидного статуса, выявленных в острой фазе COVID-19, в ближайшем постковидном периоде

Данные о динамике функции и о показателях УЗИ ЩЖ через 1–3 месяца после COVID-19 у больных с и без сопутствующих заболеваний ЩЖ представлены в таблице 3.2.

Следует отметить, что в динамике ближайшего постковидного периода показатели тиреоидного статуса остались похожими в обеих группах наблюдения ( $p > 0,05$  по всем показателям).

В группе больных с заболеваниями ЩЖ остались повышенными уровни антитиреоидных антител, особенно, АТПО ( $p = 0,006$ ).

Как и в остром периоде COVID-19, так и на постковидном этапе наблюдения, большие показатели уровней антитиреоидных антител в основной группе объясняются присутствием в ней лиц с аутоиммунной патологией ЩЖ и с предрасположенностью к ней.

Таблица 3.2 – Тиреоидный статус и сонографические показатели ЩЖ через 1–3 месяца после COVID-19 при наличии и отсутствии анамнеза тиреоидных заболеваний

Показатель	Все N=44	COVID-19 и болезни ЩЖ N=22	COVID-19 без болезней ЩЖ N=22	p
ТТГ мЕд/л	1,7 [0,62; 2,66]	2,0 [0,62; 2,39]	1,5 [0,79; 2,73]	0,91
свТ4 мкмоль/л	13,65 [12,40; 14,50]	13,6 [11,7; 14,50]	13,7 [12,50; 14,8]	0,92
свТ3 пмоль/л	4,6 [4,20; 5,60]	4,4 [4,2; 5,86]	5,1* [3,02; 5,41]	0,78
АТПО Ед/л	6,6 [1,0; 406,8]	265,2 [6,5; 851,68]	2,0 [1,0; 10,0]	0,006

Продолжение Таблицы 3.2

<b>АТТГ Ед/л</b>	12,0 [4,32; 34,78]	15,7 [4,32; 93,23]	10,2** [4,77; 17,71]	0,16
<b>Объем ЩЖ мл</b>	18,2±11,87	19,4±13,60	15,9±8,19	0,60
<b>Фокальные образования (абс/%)</b>	11 (25,0%)	7 (31,8%)	4 (18,2%)	0,24
<b>Узлы (абс/%)</b>	12 (27,3%)	11 (50,0%)	1 (4,5%)	0,001
<b>Дифф. неоднородн. (абс/%)</b>	17 (38,6%)	13 (59,1%)	4 (18,2%)	0,006
<b>Гипоэхогенные участки (абс/%)</b>	15 (34,1%)	12 (54,5%)	3 (13,6%)	0,005
<b>Гиперэхогенные участки (абс/%)</b>	3 (13,6%)	2 (9,1%)	1 (4,5%)	0,55
<b>Дисфункции ЩЖ через 1-3 мес (абс/%)</b>				
<b>Тиреотоксикоз</b>	5 (11,4%)	3 (13,6%)	2 (9,1%)	0,50
- СТТ	4 (9,1%)	2 (9,1%)	2 (9,1%)	1,0
- манифестный	1 (2,3%)	1 (4,5%)	0 (0,0%)	-
<b>Гипотиреоз первичный</b>	4 (9,1%)	4 (18,2%)	0 (0,0%)	-
- СГ	3 (6,8%)	3 (13,6%)	0 (0,0%)	-
- компенс. с доп. леч.	1 (2,3%)	1 (4,5%)	0 (0,0%)	-
<b>Всего</b>	9 (20,4%)	7 (31,8%)	2 (9,1%)	0,066
<b>Новые заболевания/прогрессирование заболеваний ЩЖ через 1-3 мес (абс/%)</b>				
<b>Узловой зоб</b>	3 (6,8%)	2 (9,1%)	1 (4,5%)	0,55
<b>АИТ/декомп. АИТ</b>	8 (18,2%)	6 (27,3%)	2 (9,1%)	0,12
<b>Подострый тиреоидит</b>	1 (2,3%)	1 (4,5%)	0 (0,0%)	-
<b>ДТЗ (рецидив)</b>	1 (2,3%)	1 (4,5%)	0 (0,0%)	-
<b>Всего</b>	13 (29,5%)	10 (45,5%)	3 (13,6%)	0,023
Примечание: 1) * – P в динамике внутри группы= 0,023; ** – p в динамике внутри группы= 0,010; в остальных случаях динамика лабораторных показателей внутри групп была незначимой (p≥ 0,05). При сравнении использован критерий Вилкоксона. 2) В динамике в основной и контрольной группах снижалась распространенность синдрома низкого Т3/Т4 (p дин основная группа=0,046 и p дин контрольная группа=0,009), тиреотоксикоза (p дин основная группа=0,046 и p дин контрольная группа =0,10), увеличивались доли лиц с эутиреозом (p дин основная группа=0,003 и p дин контрольная группа =0,002)				

УЗИ ЩЖ среди участников исследования, перенесших COVID-19 и имевших сопутствующие болезни ЩЖ, характеризовалось высокой пропорцией лиц с узлами (p=0,001) и с неоднородной эхогенностью тиреоидной ткани (p=0,006),

вследствие наличия у многих из них анамнеза узлового зоба и аутоиммунных заболеваний ЩЖ.

Также в основной группе чаще выявлялись гипоэхогенные области в ЩЖ ( $p=0,005$ ), что считают неспецифическим ультразвуковым симптомом, указывающим, в том числе, на возможное наличие лимфоцитарных инфильтратов. Их возникновение может быть связано и с аутоиммунными, и с дегенеративными процессами в ЩЖ, включая таковые, обусловленные перенесенным атипичным COVID-19-ассоциированным тиреоидитом. Полученные данные УЗИ ЩЖ не исключают аутоиммунного повреждения фолликулярных структур на фоне дегенеративных поствоспалительных нарушений. Это хорошо согласуется с данными литературы, касающимися роли COVID-19-ассоциированного тиреоидита как триггера прогрессирования аутоиммунной патологии ЩЖ в динамике постковидного периода [32, 120].

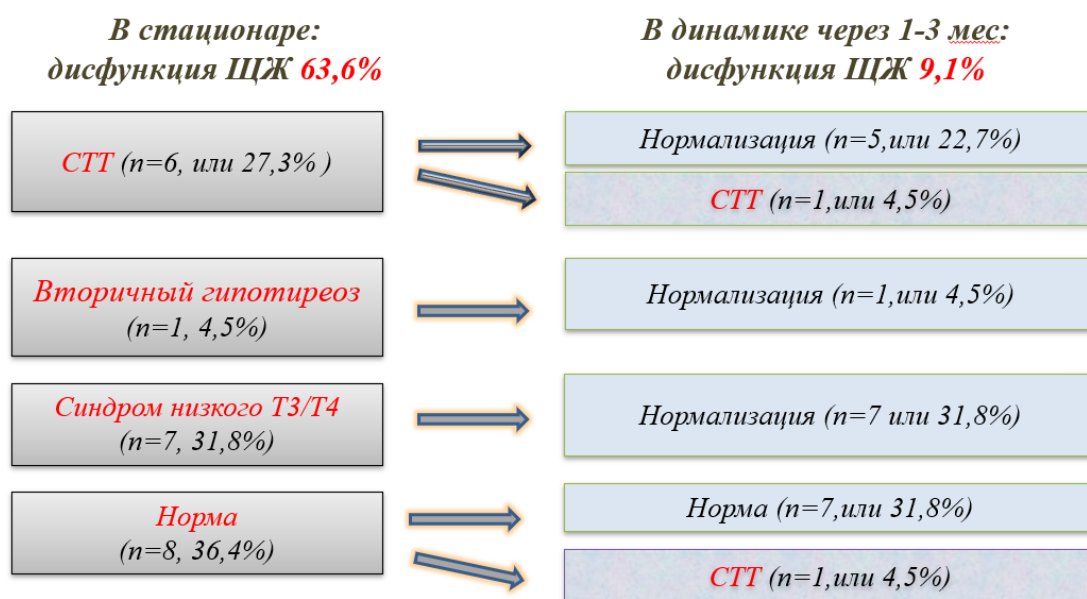
Данные об обратимости различных вариантов тиреоидных дисфункций острой фазы COVID-19 в ходе ближайшего постковидного периода представлены в таблице 3.2 и, более детально, на рисунках 3.2 и 3.3.

Оценка динамики имевших место в остром периоде COVID-19 тиреоидных дисфункций показала, что синдром низкого свТ3/свТ4 полностью нормализовался в обеих группах наблюдения (см. рисунки 3.2 и 3.3).

Также были полностью купированы изменения по типу вторичного гипотиреоза у единственного пациента с указанным тиреоидным нарушением. Лабораторные признаки первичного гипотиреоза и тиреотоксикоза отличались большей устойчивостью и частично сохранились в первые месяцы после выздоровления от COVID-19.

Из 5 больных основной группы, имевших лабораторные признаки первичного гипотиреоза на момент госпитализации с COVID-19, один участник продемонстрировал спонтанную нормализацию тиреоидного статуса после выздоровления, в 3-х случаях на старте постковидного периода оставался СГ, в одном случае был достигнут эутиреоз, но на фоне увеличения дозы левотироксина. В итоге 4 человека из основной группы (18,2%) после выздоровления от COVID-19

либо по-прежнему имели признаки первичного гипотиреоза, либо смогли устранить их только посредством интенсификации заместительной терапии.



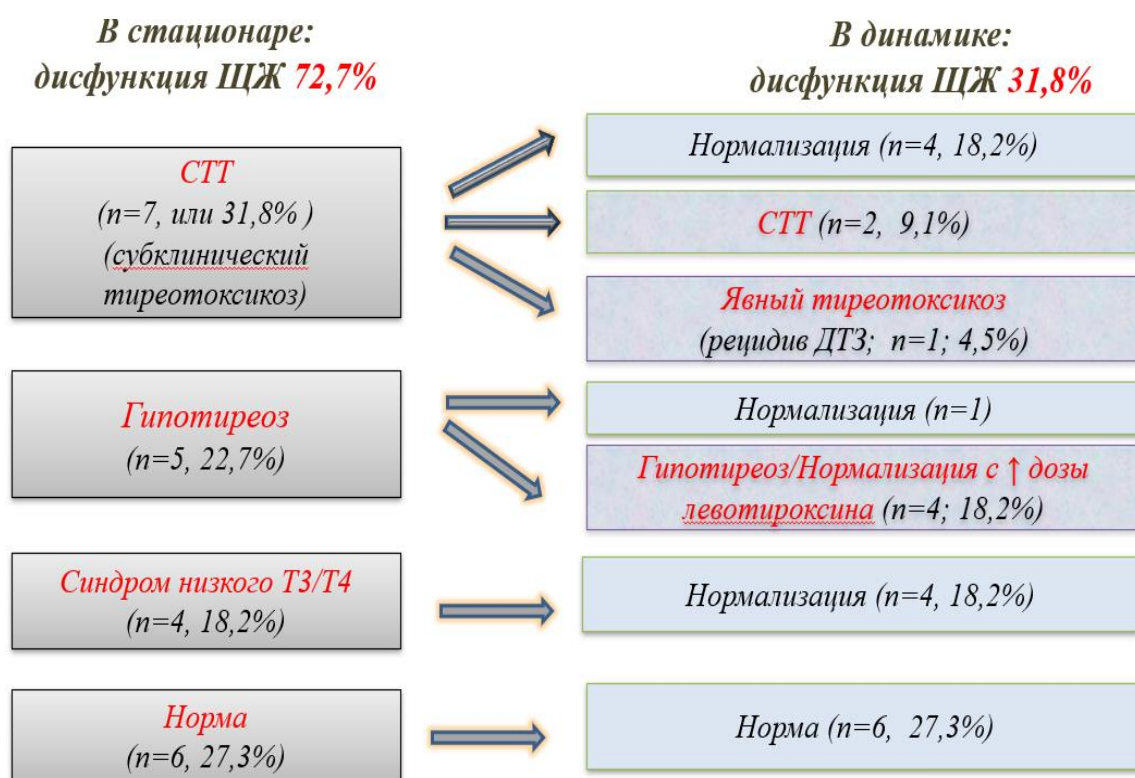
Примечание:  $P$  в динамике для СТТ=0,10;  $p$  в динамике для вторичного гипотиреоза=0,32;  $p$  в динамике для низкого Т3/Т4=0,009;  $p$  в динамике для нормы=0,002

Рисунок 3.2 – Функциональное состояние ЩЖ у больных COVID-19 без тиреоидной патологии в динамике (n=22)

Как видно на рисунке 3.3, из 7 больных основной группы с СТТ в остром периоде COVID-19, лишь четверо характеризовались нормализацией тиреоидного профиля в начале постковидного этапа. В двух случаях СТТ сохранился, в одном – имел место рецидив ДТЗ с манифестным тиреотоксикозом. В динамике можно констатировать статистически значимое снижение частоты выявления СТТ в данной группе наблюдения ( $p=0,046$ ).

В контроле из 6 человек с СТТ спонтанная нормализация гормональной активности ЩЖ была отмечена у 5 пациентов. В то же время, у одной больной с ранее нормальным тиреоидным статусом в динамике была установлен СТТ (см. рисунок 3.2).

В итоге в раннем постковидном периоде тиреотоксикоз выявлялся с похожей частотой в основной и контрольной группах наблюдения ( $p=0,50$ ).



Примечание:  $p$  в динамике для СТТ=0,046;  $p$  в динамике для гипотиреоза=0,31;  $p$  в динамике для низкого Т3/Т4=0,046;  $p$  в динамике для нормы=0,003

Рисунок 3.3 – Функциональное состояние ЩЖ у больных COVID-19 с тиреоидной патологией в динамике (n=22)

Среди больных с ранее имевшимися тиреоидными заболеваниями в первые месяцы после COVID-19 отмечалась склонность к постковидной персистенции функциональных отклонений со стороны ЩЖ ( $p=0,066$ ). Отчасти данная тенденция зависела от развития или декомпенсации гипотиреоза при сопутствующем АИТ.

Также стоит особо отметить сохранение СТТ у части пациентов как с тиреологическим анамнезом, так и без него.

В дополнение к этому, на постковидном этапе наблюдения у части больных были диагностированы новые болезни ЩЖ, либо зафиксировано прогрессирование предшествующих тиреопатий. Такие клинические ситуации в 6,7 раз чаще возникали в основной группе ( $p=0,023$ ), что говорит как о предрасположенности к более стойким нарушениям функции ЩЖ при новой коронавирусной инфекции,

так и о повышенном риске развития новых тиреопатий после перенесенного COVID-19.

### **3.3. Некоторые клинико-патогенетические особенности тиреопатий острого периода COVID-19 по данным корреляционного анализа**

На следующем этапе работы были исследованы корреляционные взаимосвязи между характеристиками тиреоидных дисфункций и другими клиническими параметрами.

Выявленные достоверные и близкие к статистически значимым корреляции представлены в таблице 3.3.

Судя по направленности корреляционных взаимосвязей, вероятность развития СТТ была ассоциирована с маркерами возможных гипервоспалительных сдвигов, характерных для острой фазы новой коронавирусной инфекции, включая степень и длительность лихорадки, уровни СРБ и СОЭ.

Кроме того, имелась корреляционная взаимосвязь между СТТ на пике COVID-19 и риском выявления тиреопатий в первые месяцы постковидного периода.

Результаты корреляционного анализа соответствуют современным представлениям о значимой роли COVID-19-ассоциированного деструктивного тиреоидита, спровоцированного гипервоспалением и цитокинемией, в развитии СТТ в острую фазу новой коронавирусной инфекции, и о его вкладе в увеличение риска аутоиммунных заболеваний ЩЖ в будущем [23, 32, 69].

Обращает внимание, что вакцинация против COVID-19 могла способствовать уменьшению риска деструктивного тиреоидита и СТТ, что может иметь важное научно-практическое значение и должно учитываться при ведении пациентов с высоким риском тиреопатий.

Таблица 3.3 – Корреляционные связи между тиреоидной дисфункцией в остром периоде COVID-19 и другими клиническими факторами

Признак	R	p
<b>СТТ</b>		
Вакцинация до COVID-19	-0,31	0,048
Максимальная температура тела	0,30	0,050
Длительность лихорадки	0,27	0,090
max СРБ	0,26	0,092
max СОЭ	0,33	0,031
Новый диагноз заболевания ЩЖ/ прогрессирование заболевания ЩЖ	0,32	0,042
<b>Низкий свТ3/свТ4</b>		
Сопутствующие соматические заболевания	0,29	0,059
ЧСС при поступлении	0,35	0,022
Концентрация натрия в крови	-0,45	0,005
Концентрация кальция в крови	0,36	0,021
АсАТ	0,27	0,090
Неоднородная эхогенность ЩЖ на визите 2	-0,34	0,023
Новый диагноз заболевания ЩЖ/ прогрессирование заболевания ЩЖ	-0,26	0,092
<b>Гипотиреоз первичный</b>		
Заболевания ЩЖ в анамнезе	0,35	0,022
Глюкоза крови при поступлении	-0,36	0,021
Гемоглобин при поступлении	-0,27	0,090
АТПО	0,57	0,0001
АТТГ	0,62	0,00001
Неоднородная эхогенность ЩЖ на визите 2	0,45	0,005
Новый диагноз АИТ/ декомпенсация гипотиреоза на фоне АИТ на визите 2	0,40	0,011

Синдром низкого Т3/Т4 ассоциировался с наличием клинически значимых сопутствующих заболеваний внутренних органов, с гемодинамическими сдвигами (особенно, с тахиаритмическими нарушениями), с изменениями биохимического и электролитного состава крови, что является факторами, существенно влияющими на общее состояние пациента. Однако синдром низкого Т3/Т4 не был взаимосвязан с развитием постковидных тиреопатий. Диагностика первичного гипотиреоза во время госпитализации по причине COVID-19 ассоциировалась с заболеваниями ЩЖ в анамнезе, высокими титрами антитиреоидных антител, характерными для

гипотиреоза изменениями по типу анемии и гипогликемии, а также с большей вероятностью выявления либо прогрессирования АИТ.

### **3.4. Предикторы постковидных тиреопатий из числа клинико-лабораторных показателей острого периода COVID-19. Алгоритм оценки клинико-лабораторных данных при определении показаний к тиреологическому обследованию в постковидном периоде**

В таблице 3.4 представлены статистически значимые результаты однофакторного анализа, направленного на оценку прогностической значимости клинико-лабораторных характеристик острого периода COVID-19 в отношении постковидных структурно-функциональных нарушений ЩЖ.

Одним из предикторов выявления на визите 2 таких клинических ситуаций, как «сохраняющийся в динамике тиреотоксикоз», «новый диагноз заболевания ЩЖ», «новый случай АИТ / декомпенсации тиреоидной функции на фоне АИТ» оказалась длительность лихорадочного синдрома более 5 дней. При этом продолжительность лихорадки в 5 дней соответствовала верхнему квартилю (75 перцентилю) данного показателя в объединенной страте пациентов.

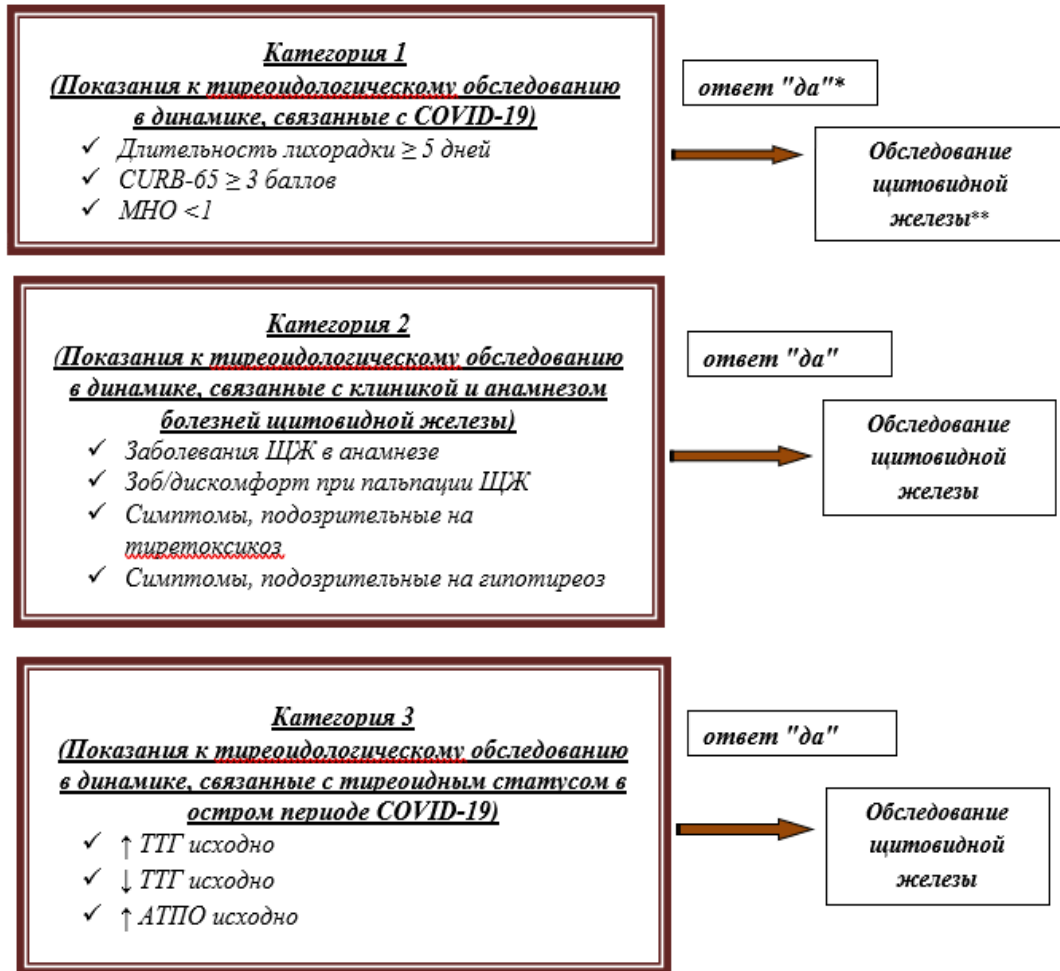
Следует отметить, что показатель «количество дней до нормализации температуры» является одним из признанных клинических маркеров степени воспалительного процесса при новой коронавирусной инфекции, что подтверждено отечественными и иностранными экспертами [16, 147]. В частности, В.Ю. Мареев и соавторы показали, что длительность лихорадки достоверно коррелирует с такими маркерами гипервоспаления и тяжести COVID-19, как С-реактивный белок, индекс лимфоциты/СРБ, баллы специализированной шкалы ШОКС-КОВИД, процент поражения легких по компьютерной томографии, Д-димер и другие [16].

Таблица 3.4 – Предикторы постковидных тиреопатий из числа клинико-лабораторных показателей в остром периоде COVID-19

<b>Признак</b>	<b>ОШ [ДИ]</b>	<b>p</b>
<b>Тиреотоксикоз в динамике</b>		
Длительность лихорадки $\geq 5$ дней	1,50 [0,96; 2,36]	0,037
CURB-65 $\geq 3$ баллов	7,6 [0,90; 68,90]	0,050
↓ ТТГ исходно	10,8 [1,0; 116,72]	0,022
<b>Гипотиреоз в динамике</b>		
↑ ТТГ исходно	45,3 [3,45; 550,46]	0,00053
↑ АТПО исходно	13,8 [1,36; 140,33]	0,00005
Заболевания ЩЖ в анамнезе	2,8 [1,05; 4,65]	0,018
<b>Новый диагноз АИТ/декомпенсация АИТ</b>		
Длительность лихорадки $\geq 5$ дней	5,7 [0,97; 35,80]	0,039
МНО $<1$	19,2 [1,64; 224,17]	0,003
Заболевания ЩЖ в анамнезе	22,8 [2,41; 215,69]	0,0002
↑ ТТГ исходно	12,4 [1,14; 135,64]	0,015
↑ АТПО исходно	24,2 [3,80; 154,14]	0,00004
<b>Новый диагноз заболевания ЩЖ</b>		
Длительность лихорадки $\geq 5$ дней	1,82 [1,07; 3,10]	0,003
МНО $<1$	21,0 [1,68; 261,97]	0,002
↓ ТТГ исходно	4,0 [0,98; 16,27]	0,042
Зоб/дискомфорт при пальпации ЩЖ	1,10 [0,98; 1,22]	0,037

В свете перечисленных публикаций можно заключить, что длительность лихорадки при COVID-19 является одним из доступных и чувствительных клинических маркеров гипервоспаления.

Поскольку именно гиперактивность воспаления и повреждающее действие провоспалительных цитокинов вызывают атипичный деструктивный COVID-19-ассоциированный тиреоидит, предсказуемая роль длительности лихорадки в отношении развития тиреопатий в постковидном периоде представляется закономерной.



Примечание: \* – ответ «да» на любой вопрос указывает на целесообразность обследования щитовидной железы в динамике; при ответе «нет» или «неизвестно» следует перейти к следующему вопросу;

\*\* – обследование щитовидной железы подразумевает оценку ТТГ, свТ4, ультразвуковое исследование, консультацию эндокринолога, с последующим уточнением дальнейшего плана ведения больного

Рисунок 3.4 – Категории пациентов с COVID-19, нуждающихся в тиреологическом обследовании в динамике

Определенной прогностической значимостью обладали и некоторые показатели тяжести течения COVID-19, включая высокий индекс потребности в респираторной поддержке (CURB-65  $\geq 3$ ).

Косвенным, но важным маркером тяжести инфекции SARS-Cov-2 можно также считать гиперкоагуляцию по интегральному показателю МНО. Следует отметить, что все больные в остром периоде COVID-19 получали терапию

антикоагулянтами. С учетом этого факта, относительно низкие значения МНО (МНО <1) можно расценивать как сохраняющуюся, несмотря на прием антикоагулянтов, тенденцию к гиперкоагуляции. Как видно из таблицы 3.4, значения МНО <1 ассоциировались с увеличением риска выявления «новых» заболеваний ЩЖ в 21 раз ( $p=0,002$ ). Как известно, гиперкоагуляция и тромбозы при COVID-19 являются одной из возможных причин полиорганной недостаточности. Нельзя исключить, что и тиреоидная ткань может быть дополнительно повреждена за счет формирования микротромбов, что создает условия для возникновения или усугубления постковидных тиреопатий. В этом плане представляет интерес публикация Zubov A.D. et al. [205], где авторы указали на значительное число микрокальцинатов внутри узлов ЩЖ у перенесших COVID-19 пациентов, что было объяснено развитием множественных микротромбозов остром периоде заболевания с их последующей кальцификацией. В свете этих данных, прогностическая значимость снижения МНО в отношении постковидных тиреопатий выглядит логически обоснованной.

Также обращает внимание блок данных о предикторах постковидных тиреоидных нарушений, в который вошли показатели, характеризующие предшествующую тиреоидную патологию и возникающие в острой фазе COVID-19 дисфункции ЩЖ (наличие анамнеза заболеваний ЩЖ, снижение или повышение ТТГ в остром периоде, высокий титр антитиреоидных антител (особенно АТПО), зоб и/или дискомфорт при пальпации ЩЖ). Наконец, при определении показаний к тиреологическому обследованию после COVID-19 следует учитывать общие подходы к диагностике, изложенные в клинических рекомендациях по наиболее распространенным заболеваниям ЩЖ [5, 13, 25], которые во многом ориентированы на учет характерных клинических и лабораторных данных в диагностическом процессе.

На основе собственных данных и общепринятых клинических стандартов ведения пациентов с патологией щитовидной железы был разработан опросник, позволяющий врачу инфекционного госпиталя для лечения больных COVID-19 быстро оценить целесообразность обследования щитовидной железы в динамике у

конкретного пациента (см. рисунок 3.4). Также предложен электронный вариант данного опросника, который поможет эффективнее использовать рабочее время медицинского персонала [33].

Итак, в остром периоде новой коронавирусной инфекции функциональные нарушения со стороны ЩЖ имели место почти у 70% госпитализированных лиц. В 29,5% они были представлены синдромом СТТ, развившимся на почве деструктивного COVID-19 ассоциированного тиреоидита, в 25% – синдромом низкого свТ3/свТ4, в 11,4% – первичным гипотиреозом на фоне сопутствующего АИТ и/или носительства антитиреоидных антител, в 2,3% случаев – изменениями по типу вторичного гипотиреоза, связанными с влиянием вируса SARS-Cov-2 на гипоталамо-гипофизарно-тиреоидную ось.

После выздоровления пациентов от COVID-19 происходила нормализация синдромов низкого свТ3/свТ4 и изменений по типу вторичного гипотиреоза, при сохранении проявлений первичного гипотиреоза и тиреотоксикоза в ряде случаев (18,2 и 11,4% соответственно). К сохранению тиреоидных дисфункций в первые месяцы после перенесенного COVID-19 и к развитию новых заболеваний ЩЖ в постковидном периоде были больше предрасположены лица с предшествующим анамнезом заболеваний ЩЖ.

СТТ был патогенетически связан с гипервоспалительными нарушениями на пике COVID-19, а его отсроченные последствия включали повышенный шанс выявления постковидных тиреопатий. Своевременная вакцинация, напротив, минимизировала эти риски.

Синдром низкого Т3/Т4 был взаимосвязан с наличием конкурирующей коморбидной патологии, но не вел к возрастанию риска постковидных тиреопатий.

Первичный гипотиреоз на пике COVID-19 выявлялся у лиц с анамнезом АИТ, указывая в прогностическом плане на риск прогрессирования аутоиммунной патологии ЩЖ после перенесенной инфекции.

Корреляционный анализ подтвердил целесообразность динамического исследования тиреоидного статуса у переживших COVID-19 больных, особенно при наличии в острой фазе заболевания признаков гипервоспаления, нарушений

гемостаза, функциональных и физикальных изменений со стороны ЩЖ, а также при выявлении тиреологического анамнеза.

Полученные данные о предикторах постковидных тиреопатий помогли разработать программу для ЭВМ, позволяющую уменьшить затраты рабочего времени врачей инфекционного госпиталя в процессе определения показаний к динамическому тиреологическому обследованию больных с перенесенным COVID-19 [33].

#### **ГЛАВА 4. КЛИНИЧЕСКИЕ, ЦИТОМОРФОЛОГИЧЕСКИЕ И ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ПАТОЛОГИИ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ В ПОСТКОВИДНОМ ПЕРИОДЕ**

Дисфункции ЩЖ возможны не только в острой фазе COVID-19, но и после выздоровления пациента.

С точки зрения патогенеза, в развитии структурно-функциональных нарушений ЩЖ после перенесенного COVID-19 могут играть роль: 1) последствия прямого повреждающего действия вируса на ЩЖ [50, 70, 77] и 2) иммунопатологические реакции вследствие гиперактивности цитокинов или перекрестной иммунной реактивности [23, 32, 132].

Несмотря на имеющиеся данные в пользу возможного проникновения вируса в тиреоциты в остром периоде COVID-19 [50, 91], не установлено, в течение какого времени он может находиться в паренхиме ЩЖ после выздоровления. В случае длительной персистенции возможно его участие в сохранении тиреопатий в постковидном периоде.

Аналогично, требует уточнения патогенетическая роль и отдаленные последствия различных иммунопатологических реакций. По разным данным, в постковидном периоде тиреоидные нарушения могут развиваться в результате отсроченного негативного влияния цитокин-индуцированных деструктивных процессов острого периода COVID-19 [23, 32, 91, 77, 132, 162], перекрестных иммунных и аутоиммунных реакций [66, 72, 202].

Единого мнения о клинике постковидных тиреоидных нарушений также нет, включая неоднозначные данные о характере и динамике возникающих гормональных нарушений [23, 32, 61, 114, 141, 196, 198].

Исходя из данных предпосылок, одной из задач исследования стало выявление клинических и цитологических особенностей постковидных тиреопатий, а также их оценка в аспекте патогенетической роли возможных COVID-19-ассоциированных механизмов поражения ЩЖ (персистенция вируса,

перекрестные иммунопатологические реакции, последствия цитокин-индуцированного деструктивного тиреоидита).

#### 4.1. Клинические особенности тиреоидной патологии, впервые диагностированной в постковидном периоде

Прежде всего, были определены наиболее частые особенности структурно-функционального состояния ЩЖ у больных с впервые выявленной тиреоидной патологией и COVID-19 в недавнем анамнезе.

Как уже указывалось в главе «Материалы и методы», с точки зрения нозологии, основная и контрольная группы были сходными ( $p > 0,05$  в плане распространенности разных заболеваний ЩЖ).

Однако выявлялись тенденции к изменениям внутригруппового спектра гормональных нарушений после перенесенного COVID-19: наглядно структура групп с учетом распределения больных на подгруппы с гипотиреозом, эутиреозом и тиреотоксикозом отражена на рисунке 4.1.

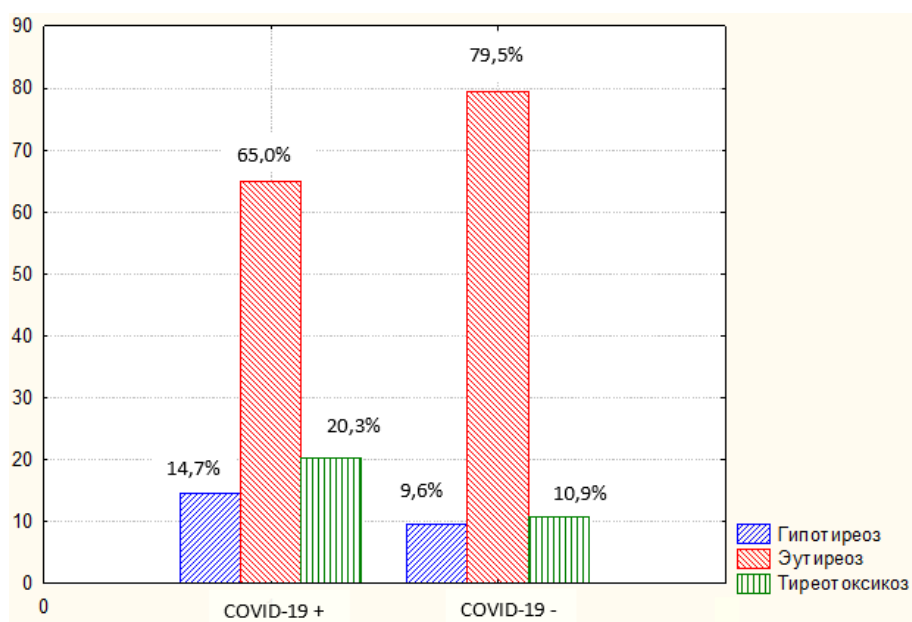


Рисунок 4.1 – Структура гормональных нарушений среди пациентов с новыми заболеваниями ЩЖ при наличии и отсутствии анамнеза COVID-19

Диаграммы выше хорошо иллюстрируют относительное увеличение распространенности нарушений функции ЩЖ (гипотиреоза и, особенно, тиреотоксикоза) по сравнению с эутиреозом среди пациентов, переболевших COVID-19.

Более подробно гормональные и другие показатели структурно-функционального состояния ЩЖ в обеих группах представлены в таблице 4.1.

Таблица 4.1 – Клинические, лабораторные и ультразвуковые показатели состояния ЩЖ в группах с и без анамнеза COVID-19

<b>Признак</b>	<b>Все N=250</b>	<b>После COVID-19 N=177</b>	<b>Без COVID-19 N=73</b>	<b>p</b>
<b>Эутиреоз абс/%</b>	173 (69,2%)	115 (65,0%)	58 (79,5%)	0,024
<b>Гипотиреоз абс/%</b>	33 (13,2%)	26 (14,7%)	7 (9,6%)	0,19
<i>Субклинический</i>	24 (9,6%)	19 (10,7%)	5 (6,8%)	0,24
<i>Манифестный</i>	9 (3,6%)	7 (4,0%)	2 (2,7%)	0,48
<b>Тиреотоксикоз абс/%</b>	44 (17,6%)	36 (20,3%)	8 (10,9%)	0,077
<i>Субклинический</i>	37 (14,8%)	31 (17,5%)	6 (8,2%)	0,060
<i>Манифестный</i>	7 (2,8%)	5 (2,8%)	2 (2,75%)	0,67
<b>ТТГ мЕд/л</b>	1,2 [0,63; 2,20]	1,3 [0,57; 2,19]	1,4 [0,81; 2,24]	0,32
<b>свТ4 мкмоль/л</b>	13,5 [11,6; 15,5]	13,6 [12,4;15,5]	12,8 [11,0; 15,3]	0,046
<b>свТ3 пмоль/л</b>	4,8 [4,3; 5,2]	4,8 [4,1; 5,2]	4,8 [4,5; 5,3]	0,47
<b>АТПО Ед/л</b>	10,0 [1,0; 327,2]	10,0 [1,0; 280,7]	10,0 [1,0; 507,8]	0,38
<b>АТТГ Ед/л</b>	10,0 [2,36; 20,0]	9,7 [1,4; 21,7]	11,7 [4,5; 20,0]	0,37
<b>Объем ЩЖ мл</b>	13,5 [9,80; 18,8]	13,8 [9,9;18,6]	13,0 [9,75; 18,8]	0,49
<b>УЗИ изменения абс/%</b>				
Фок.изм. <1,0 см	140 (56%)	99 (55,9%)	41 (56,2%)	0,54
Узлы >1,0 см	132 (52,8%)	96 (54,2%)	36 (49,3%)	0,28
Неоднородность дифф.	130 (52,0%)	93 (52,5%)	37 (50,7%)	0,46
Гипоэхогенные зоны	95 (38%)	68 (38,4%)	27 (37,0%)	0,47
Гиперэхогенные зоны	21 (8,4%)	16 (9,0%)	5 (6,8%)	0,39

Как видно из таблицы 4.1, главным различием между больными «новыми» заболеваниями ЩЖ с и без COVID-19 в анамнезе, была меньшая пропорция лиц с эутиреозом в группе переболевших инфекцией SARS-Cov-2 ( $p=0,024$ ). Последнее преимущественно связано с тенденцией к учащению тиреотоксикоза, однако могло иметь значение и недостоверно более частое развитие гипотиреоза после перенесенного COVID-19.

С упомянутыми выше изменениями тиреоидного статуса после COVID-19 хорошо согласуется и второе достоверное различие между группами наблюдения, которое заключалось в большем уровне свТ4 у лиц с анамнезом инфекции SARS-Cov-2.

При оценке УЗИ ЩЖ в данной главе учитывались диффузные изменения в ткани ЩЖ; особенности узловых образований подробно описаны в главе 5. Как видно из таблицы 4.1, в обеих группах имелись лица с разнообразными, характерными для выявленной у них патологии ЩЖ, сонографическими изменениями, но без существенных межгрупповых различий по их распространенности.

#### **4.2. Цитоморфологические особенности щитовидной железы в постковидном периоде**

Поскольку тенденция к увеличению частоты СТТ после COVID-19 не была связана с изменением нозологии (см. «Материалы и методы»), можно предположить, что на тиреоидную ткань разных пациентов оказывалось схожее воздействие, повышающее вероятность формирования тиреотоксикоза.

Данная гипотеза представляется логичной с учетом имеющихся публикаций о риске деструктивных тиреоидитов на пике COVID-19 [32, 77, 126, 196], с высокой вероятностью выявления транзиторного тиреотоксикоза.

Поскольку на пике COVID-19 могли проявляться деструктивные процессы в ткани ЩЖ, было бы важно установить их выраженность в начале постковидного

этапа: являются ли они активно продолжающимися, или недавно завершившимися, с остаточными дисфункциями ЩЖ. Соответственно, результаты цитологии могли характеризоваться либо острыми изменениями тиреоидной паренхимы с апоптозом фолликулярных клеток [46, 132], либо следами поствоспалительной дегенерации тиреоцитов.

С учетом указанных возможностей осуществлялась интерпретация результатов цитологического и иммунохимического анализа биологических образцов, полученных посредством ТАБ в группе с историей перенесенного COVID-19.

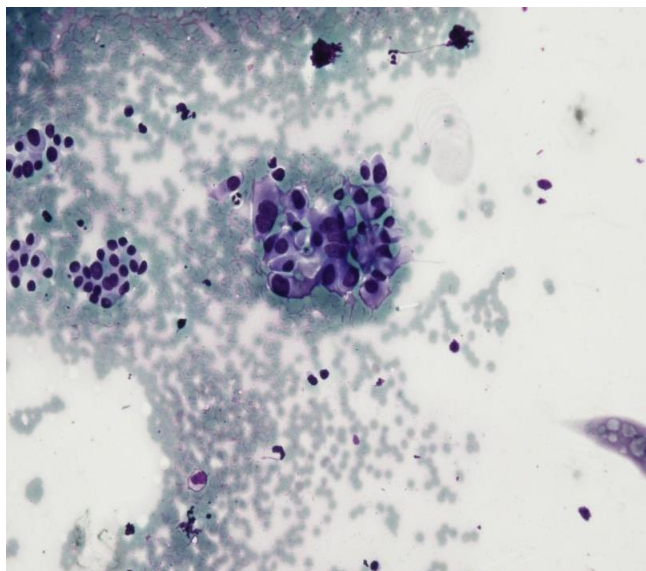
При иммунохимическом исследовании не было получено ни одного SARS-Cov-2-позитивного препарата из 41 образца биологического материала, взятого у пациентов с «новым» диагнозом узлового зоба и недавно перенесенным COVID-19. Данный факт подтверждает, что персистенции вируса SARS-Cov-2 в ЩЖ на постковидном этапе не было. Однако последнее не исключает возможности прямой инвазии и повреждающего действия данного вируса на фолликулярные структуры ЩЖ на пике COVID-19.

Также ни в одном препарате не прослеживалось проявлений острой деструкции и апоптоза фолликулярных клеток, что было бы характерно для начальной фазы атипичного COVID-19 ассоциированного деструктивного тиреоидита.

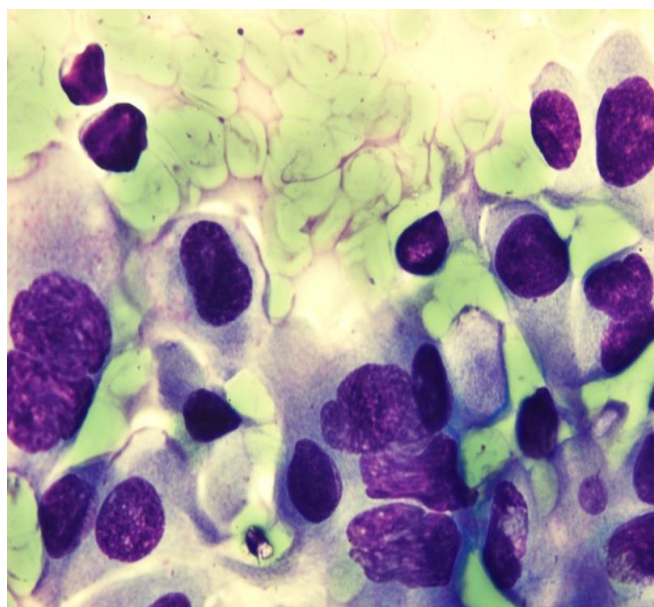
Однако значительное число образцов содержало скопления макрофагов, как правило, в сочетании с дистрофией тиреоцитов (см. рисунок 4.2).

При этом доля образцов со скоплениями макрофагов в основной группе вчетверо превышала контрольные показатели: 16 (39,0%) vs 2 (10,0%),  $p=0,017$ .

С учетом многообразия функций макрофагов, частое выявление их скоплений в биологических образцах переболевших новой коронавирусной инфекцией пациентов может объясняться по-разному, однако одной из наиболее частых причин подобных цитологических находок считают дегенеративные нарушения, включая кистозную дегенерацию ЩЖ [39].



*Увеличение X 20*



*Увеличение X 100*

Рисунок 4.2 – Скопления макрофагов в цитологическом образце

Также в образцах лиц с перенесенным COVID-19 чаще наблюдалась тенденция к развитию лимфоцитарной инфильтрации (9 (21,9%) и 1 (5,0%) больных в основной и контрольной группах соответственно,  $p=0,09$ ), возможно, вследствие активизации аутоиммунных процессов после инфекции SARS-Cov-2.

Итак, результаты цитологического и иммунохимического анализа подтверждают отсутствие активной деструкции фолликулярных клеток и персистенции вируса SARS-Cov-2 в ткани ЩЖ после выздоровления от COVID-19.

Однако более чем у трети больных в первые месяцы после перенесенного COVID-19 сохраняются остаточные последствия деструктивного тиреоидита, включая дистрофические изменения фолликулярного эпителия и присутствие макрофагов в скоплениях.

У пятой части пациентов также прослеживаются неспецифические признаки активизации аутоиммунных процессов в виде лимфоцитарной инфильтрации паренхимы ЩЖ.

#### **4.3. COVID-19-ассоциированные иммунопатологические реакции в постковидном периоде: клиничко-патогенетические взаимосвязи с тиреопатиями**

На следующем этапе работы проводилась оценка возможного вклада COVID-19-ассоциированных иммунопатологических реакций (цитокининдуцированных и иммуноперекрестных) в развитие тиреопатий в постковидном периоде, которая выполнялась на основе косвенных клиничко-лабораторных данных.

Как показано в параграфе 4.1, наиболее значимой клинической особенностью патологии ЩЖ постковидного периода была меньшая частота эутиреоидного состояния.

С учетом этого, вначале была рассмотрена гипотеза о том, что более редкое выявление эутиреоза может иметь связь с атипичным деструктивным тиреоидитом на пике COVID-19.

Если на фоне COVID-19 в основной группе происходила деструкция тиреоидной ткани, то в постковидном периоде у данных пациентов следовало бы ожидать первоначальной тенденции к тиреотоксикозу, с последующей нормализацией функции ЩЖ, либо с развитием преходящего гипотиреоза.

В этом свете и производилась оценка динамики тиреоидного профиля больных с субклиническими дисфункциями ЩЖ, диагностированными в постковидном периоде.

Как уже было отмечено, из 31 больного с СТТ в основной группе наблюдения на повторный визит пришло 20 человек.

Из них у 12 (60%) уровень ТТГ спонтанно нормализовался, а у 8 (40%) СТТ сохранился.

Из 19 исходно выявленных больных с СГ, в динамике были обследованы 14 человек, и у 8 из них (57,1%) произошла спонтанная нормализация функции ЩЖ.

В контрольной группе в динамике были прослежены только трое больных (2 с СГ и 1 с СТТ), у которых на момент повторного визита субклинические тиреоидные дисфункции сохранялись.

Данные о постковидной динамике уровней ТТГ и свТ4 у больных с минимальными дисфункциями ЩЖ представлены в таблице 4.2.

Таблица 4.2 – Динамика ТТГ и свТ4 среди больных с впервые диагностированными субклиническими дисфункциями ЩЖ и COVID-19 в анамнезе

Показатель	Исходно	Через 6-9 мес	p
<b>Субклинический тиреотоксикоз (n=20)</b>			
<b>ТТГ мЕд/л</b>	0,17 [0,01; 0,215]	0,57 [0,19; 1,09]	0,001
<b>свТ4 мкмоль/л</b>	12,8 [11,55; 18,50]	12,5 [10,80; 20,30]	0,93
<b>Субклинический гипотиреоз (n=14)</b>			
<b>ТТГ мЕд/л</b>	8,8 [5,84; 12,00]	2,6 [1,70; 4,46]	0,003
<b>свТ4 мкмоль/л</b>	13,3 [12,30; 13,90]	14,8 [13,30; 16,20]	0,13

Можно заключить, что на протяжении постковидного периода примерно у 60% больных с субклиническими дисфункциями ЩЖ происходит их спонтанная нормализация.

Частое восстановление эутиреоза по мере увеличения продолжительности постковидного периода подтверждается корреляционным анализом.

В том числе, давность COVID-19 прямо коррелировала с наличием эутиреоза ( $R=0,20$ ,  $p=0,008$ ) и обратно – тиреотоксикоза ( $R=-0,18$ ,  $p=0,017$ ). Хотя данные корреляционные взаимосвязи были слабыми, они носили статистически значимый характер.

Кроме того, имелись слабые, но достоверные взаимосвязи тиреоидных дисфункций с косвенными маркерами более тяжелого течения COVID-19.

Потребность в госпитализации в связи с COVID-19 обратно коррелировала с наличием эутиреоза при выздоровлении ( $R=-0,16$ ,  $p=0,029$ ).

Диагноз вирусной пневмонии и степень поражения легких по КТ прямо коррелировали с выявлением неоднородной эхогенности ЩЖ по УЗИ в постковидном периоде ( $R=0,23$ ,  $p=0,002$  и  $R=0,24$ ,  $p=0,001$ ).

Большая тяжесть вирусной пневмонии увеличивает степень гипервоспаления и гиперцитокинемии, что позволяет рассматривать приведенные выше корреляции как косвенный аргумент в пользу роли цитокининдуцированного тиреоидита в развитии постковидных тиреопатий.

Таким образом, характер клинического течения тиреопатий постковидного периода хорошо согласуется с предположением относительно вклада в их формирование деструктивного COVID-19-ассоциированного тиреоидита.

Далее был исследован возможный вклад в развитие постковидных тиреопатий такого фактора, как перекрестные иммунопатологические реакции; об их потенциале в плане индукции постковидных тиреоидных нарушений косвенно свидетельствуют публикации о способности IgG к SARS-Cov-2 перекрестно взаимодействовать с тиреоидной пероксидазой [202].

В таблице 4.3 показаны достоверные и близкие к уровню статистической значимости корреляционные связи между показателями состояния ЩЖ и уровнем IgG SARS-Cov-2, направленность которых не исключает вклада антител IgG SARS-Cov-2 в увеличение частоты выявления тиреотоксикоза у больных с впервые

диагностированными заболеваниями ЩЖ и анамнезом недавно перенесенной новой коронавирусной инфекции.

Таблица 4.3 – Корреляционные взаимосвязи между показателями структурно-функционального состояния ЩЖ и концентрацией IgG SARS-Cov-2

<b>Показатель</b>	<b>R</b>	<b>p</b>
Эутиреоз	-0,35	0,034
Тиреотоксикоз	0,36	0,033
ТТГ	-0,28	0,079
свТ4	0,24	0,093
АТПО	0,30	0,052
Неоднородность ЩЖ по УЗИ	0,33	0,046

Можно предположить также патогенетическое участие перекрестных иммунопатологических реакций в нарастании титра антитиреоидных антител, что в итоге может способствовать возникновению аутоиммунной тиреоидной патологии (особенно АИТ).

#### **4.4. Влияние предшествующей вакцинации против COVID-19 на функциональное состояние щитовидной железы**

Ранее подчеркивалось, что из 177 больных с впервые выявленными постковидными тиреоидными нарушениями, 78 не были вакцинированы против SARS-Cov-2, 54 были вакцинированы до, а 45 - после перенесенной новой коронавирусной инфекции.

Более подробная информация о применявшихся вакцинах дана в главе 2.

В таблице 4.4 сопоставлены показатели тиреоидного профиля вакцинированных и не вакцинированных пациентов в обеих группах наблюдения; при этом в подгруппе вакцинированных лиц с перенесенным COVID-19 учитывались результаты только тех обследованных, у которых вакцинация против SARS-Cov-2 предшествовала данному заболеванию.

Таблица 4.4 – Тиреоидный профиль у лиц с и без анамнеза COVID-19 и вакцинации

Признак	После COVID-19		p <sub>1</sub>	Без COVID-19		p <sub>2</sub>
	Вакцинация «-» N=78	Вакцинация «+» N=54		Вакцинация «-» N=30	Вакцинация «+» N=43	
↑АТ к ЩЖ	35 (44,9%)	14 (25,9%)	0,020	14 (46,7%)	17 (39,5%)	0,36
↑АТПО	29 (37,2%)	12 (22,2%)	0,052	11 (36,7%)	15 (34,9%)	0,53
↑АТГ	8 (10,3%)	3 (5,6%)	0,27	4 (13,3%)	4 (9,3%)	0,43
ТТГ	1,45 [0,87; 3,15]	0,92 [0,43; 1,56]	0,001	1,6 [1,01; 2,54]	1,2 [0,68; 2,15]	0,094
свТ4	13,5 [12,54; 15,0]	13,4 [12,4; 15,50]	0,63	11,9 [10,4; 13,60]	13,5 [11,60; 15,8]	0,015
свТ3	4,4 [3,89; 5,00]	4,8 [4,38; 5,27]	0,070	4,7 [4,61; 5,20]	5,0 [4,36; 5,60]	0,98
АТПО	13,5 [1,0; 280,70]	4,0 [1,0; 87,03]	0,19	12,8 [1,0; 1000,0]	10,0 [1,0; 378,22]	0,68
АТТГ	10,9 [4,76; 33,33]	7,7 [1,42; 15,71]	0,11	13,03 [1,0; 95,21]	11,5 [5,04; 20,0]	0,56
Эутиреоз	56 (71,8%)	39 (72,2%)	0,96	24 (80,0%)	34 (79,1%)	0,92
Гипотиреоз	14 (17,9%)	3 (5,6%)	0,030	4 (13,3%)	3 (7,0%)	0,30
Тиреотокс.	8 (10,3%)	12 (22,2%)	0,060	2 (6,6%)	6 (13,9%)	0,28

У пациентов без анамнеза COVID-19 (то есть, в контрольной группе), различия в функциональном состоянии ЩЖ между лицами с вакцинацией и без нее сводились к небольшому, но достоверному увеличению уровня свТ4, а также к тенденции к уменьшению ТТГ при наличии прививки против SARS-Cov-2. По своей направленности эти изменения могут говорить о сдвигах в сторону тиреотоксикоза, однако их выраженность была невелика; в итоге, при сравнении долей пациентов с гипотиреозом, эутиреозом и тиреотоксикозом никаких достоверных различий между подгруппами с разным статусом вакцинации выявлено не было.

В группе пациентов с анамнезом COVID-19 отличия в функциональном состоянии ЩЖ после вакцинации также характеризовались сдвигами в сторону тиреотоксикоза, в виде меньшего ТТГ ( $p=0,001$ ) и тенденции к увеличению свТ3 ( $p=0,070$ ). При этом доля больных с тиреотоксикозом демонстрировала недостоверную, но отчетливую тенденцию к росту ( $p=0,060$ ). В то же время, лабораторные данные указывали, что у вакцинированных пациентов после COVID-

19 гораздо реже отмечалось увеличение титров антитиреоидных антител ( $p=0,020$ ), особенно АТПО ( $p=0,052$ ), что предполагает определенное торможение аутоиммунных процессов. Важно, что и частота выявления гипотиреоза, характерного для АИТ, среди вакцинированных участников с анамнезом COVID-19 была меньше в 3,2 раза,  $p=0,030$ .

Итак, влияние вакцинации против COVID-19 на функциональное состояние ЩЖ не было однозначным: возникающие после вакцинации иммунологические процессы были взаимосвязаны с небольшими отклонениями в сторону тиреотоксикоза.

Однако после возникновения новой коронавирусной инфекции у вакцинированных больных прослеживался некоторый протективный эффект в отношении ЩЖ, связанный с уменьшением аутоиммунных процессов, снижением распространенности гипотиреоза и носительства антитиреоидных антител на постковидном этапе.

Можно заключить, что клинической особенностью болезней ЩЖ, впервые выявленных после выздоровления от COVID-19, была меньшая доля лиц с эутиреозом, по причине тенденции к большей распространенности тиреотоксикоза (особенно СТТ), и, менее значительно, первичного гипотиреоза.

Снижение доли лиц с эутиреозом не определялось какими-либо изменениями в нозологической структуре тиреоидной патологии, впервые выявленной на постковидном этапе.

При этом субклинические постковидные дисфункции ЩЖ демонстрировали склонность к постепенной спонтанной нормализации (около 60% случаев).

Результаты цитологического и иммунохимического исследования подтвердили отсутствие персистенции вируса SARS-Cov-2 в фолликулярном эпителии ЩЖ в постковидном периоде.

При этом цитологические проявления дистрофических и остаточных дегенеративных последствий перенесенного деструктивного тиреоидита сохранялись, также имелись и признаки возросшей активности аутоиммунных процессов в ЩЖ.

COVID-19-ассоциированные иммунопатологические реакции могли, по косвенным клинико-лабораторным признакам, участвовать в формировании постковидных тиреопатий.

Влияние вакцинации против COVID-19 на тиреоидный статус было неоднозначным, но прослеживалось ее протективное действие на ЩЖ, связанное с уменьшением аутоиммунных процессов, снижением распространенности гипотиреоза и носительства антитиреоидных антител на постковидном этапе.

## **ГЛАВА 5. УЗЛОВОЙ ЗОБ В ПОСТКОВИДНОМ ПЕРИОДЕ: КЛИНИКО-МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ**

Литературные данные и приведенные в главах 3 и 4 результаты свидетельствуют о развитии структурно-функциональных нарушений ЩЖ в острую фазу COVID-19 и в ближайшем постковидном периоде, в патогенезе которых могут участвовать деструктивный тиреоидит, гипервоспалительные сдвиги и другие иммунные реакции.

Данные процессы воздействуют не избирательно, но охватывают весь тиреоидный объем, включая узловые образования ЩЖ.

В мире и в РФ имеется большое число больных УЗ, что, с учетом сведений об отрицательном действии COVID-19 на его течение [85, 180, 191, 205], актуализирует проблему изучения последствий коронавирусной инфекции в контексте патоморфоза данного тиреоидного заболевания.

В этой связи была предпринята попытка оценить характерные клинические черты вновь диагностированного УЗ при наличии COVID-19 в анамнезе, а также изучить клинико-патогенетические взаимосвязи между данными заболеваниями.

### **5.1. Тиреоидный статус и сонографические особенности узлового зоба у больных с анамнезом COVID-19**

В объединенной группе больных с «новой» тиреоидной патологией узловой зоб оказался наиболее распространенным заболеванием и выявлялся у 132 пациентов из 250 (52,8% случаев).

Показатели тиреоидного статуса больных УЗ, имевших и не имевших COVID-19 в анамнезе, представлены в таблице 5.1.

Таблица 5.1 – Тиреоидный статус у больных УЗ с и без анамнеза COVID-19

<b>Признак</b>	<b>Все N=132</b>	<b>После COVID- 19 N=96</b>	<b>Без COVID-19 N=36</b>	<b>p</b>
<b>ТТГ</b> (мЕд/л)	1,1 [0,65; 1,88]	1,0 [0,55; 1,75]	1,2 [0,77; 2,11]	0,25
<b>свТ4</b> (мкмоль/л)	13,5 [11,60; 15,80]	13,5 [11,94;15,50]	13,5 [11,40; 16,14]	0,98
<b>свТ3</b> (нг/л)	4,9 [4,36; 5,27]	4,8 [4,24; 5,25]	5,0 [4,42; 5,60]	0,29
<b>АТПО</b> (Ед/л)	5,0 [1,00; 96,02]	3,4 [1,00; 84,45]	7,8 [1,0; 169,85]	0,77
<b>АТТГ</b> (Ед/л)	9,2 [1,66; 19,07]	9,4 [1,54; 15,16]	9,0 [1,77; 20,00]	0,76

Как видно из таблицы 5.1, с точки зрения функции ЩЖ, различия между группами больных УЗ с и без анамнеза новой коронавирусной инфекции были недостоверными. При этом функциональная автономия выявлялась у 10 (10,4%) и 3 (8,3%) пациентов соответственно ( $p=0,50$ , см. «Глава 2»).

Основные показатели, которые оценивались в ходе ультразвукового исследования узловых образований в обеих группах наблюдения, представлены в таблице 5.2.

По данным УЗИ исследования, средний объем ЩЖ определялся в нормальном диапазоне в обеих группах наблюдения; достоверных межгрупповых различий по нему не было ( $p=0,95$ ).

Полученные данные несколько отличаются от результатов Urhan E. et al. [182], которые констатировали отрицательную динамику размеров ЩЖ после COVID-19 вследствие деструкции тиреоцитов и последующей атрофии. Данное отличие может объясняться особенностями групп пациентов, которые включались в настоящую работу и в исследование Urhan E. et al., поскольку в последнем не участвовали лица с УЗ. Кроме того, около четверти обследованных нами больных с УЗ имели конкурирующий АИТ (см. главу 2). По литературным данным, на фоне АИТ в постковидном периоде может произойти увеличение лимфоидной

инфильтрации и разрастание псевдоузловых тиреоидных образований [205]. В нашем случае, наличие УЗ и, у части больных основной группы, АИТ могло нивелировать снижающее влияние постковидных атрофических изменений на тиреоидный объем.

Таблица 5.2 – Сонографические особенности УЗ у больных с и без анамнеза COVID-19

Признак	Все N=132	После COVID-19 N=96	Без COVID-19 N=36	p
Объем ЩЖ (мл)	14,7 [11,9; 20,40]	14,8 [11,90; 19,95]	14,0 [11,8; 21,60]	0,95
Многоузловой зоб	74 (56,1%)	51 (53,1%)	23 (63,8%)	0,27
Фокальные изменения <1,0 см	78 (59,1%)	54 (56,25%)	24 (66,7%)	0,19
Диффузная неоднородность ЩЖ	56 (42,4%)	45 (46,9%)	11 (30,6%)	0,082
Гипоэхогенные области в ЩЖ	43 (32,6%)	32 (33,3%)	11 (30,6%)	0,47
<b>Особенности узлов по УЗИ</b>				
- гипоэхогенный солидный узел/компонент узла	27 (20,4%)	23 (23,9%)	4 (11,1%)	0,078
- с микрокальцинатами	19 (14,4%)	17 (17,8%)	2 (5,6%)	0,047
- с макрокальцинатами	4 (3,0%)	3 (3,1%)	1 (2,8%)	0,70
- кистозный компонент	28 (21,2%)	22 (22,9%)	2 (5,6%)	0,015
- нечеткий/неровный контур	9 (6,8%)	8 (8,3%)	1 (2,8%)	0,23
- выше/чем/шире	7 (5,3%)	5 (5,2%)	2 (5,6%)	0,62

Обращала внимание заметная пропорция лиц с многоузловым зобом и фокальными изменениями ЩЖ (>50% участников в каждой группе,  $p > 0,05$ ). Это предполагает некоторый стаж УЗ до момента диагностики, хотя данная патология у всех включенных в исследование пациентов была диагностирована впервые.

Не исключено и влияние COVID-19-ассоциированных факторов, отчасти объясняющих значительное количество выявленных узловых образований и фокальных изменений.

Прежде всего, УЗ был диагностирован на фоне пандемии COVID-19, когда имелись логистические сложности с посещениями профильных медицинских учреждений для проведения клинико-инструментального тиреоидологического обследования.

Кроме того, возможно и иное не прямое влияние пандемии на течение УЗ, причем не только у переболевших COVID-19 пациентов. Так, обусловленные пандемией депрессия, тревога и стресс могут влиять на заболеваемость УЗ, как и в случае других травмирующих жизненных ситуаций [58].

После перенесенного COVID-19 прослеживалась тенденция ( $p=0,082$ ) к большей распространенности диффузной неоднородности ЩЖ, возникавшей на фоне активизации лимфоцитарной инфильтрации и аутоиммунных нарушений в тиреоидной ткани, что нередко выявляется на постковидном этапе [205].

Особый интерес представляют те УЗИ изменения, которые относят к "большим" сонографическим симптомам, подозрительным на злокачественность: гипоехогенная солидная структура узла; его неровный, нечеткий контур; микрокальцинаты; преобладание высоты над шириной [13].

В этой связи имеет значение тенденция к увеличению в основной группе доли пациентов с узлами со сниженной эхогенностью, которых там было в 2,2 раза больше, чем в контроле,  $p=0,078$ .

Случай выявления узлов с гипоехогенными компонентами у пациентки с перенесенным 5 месяцев назад COVID-19 представлен ниже в виде клинического наблюдения 1 (см. рисунок 5.1 и описание клинического наблюдения 1).

#### *Описание клинического наблюдения 1*

Пациентка Б., 55 лет, обратилась за консультацией к эндокринологу по направлению лечащего кардиолога, с жалобами на ухудшение контроля артериальной гипертензии в виде учатившихся эпизодов повышения артериального давления до 150–160 / 95–110 мм рт. ст., что отмечалось 2–3 раза в неделю и сопровождалось сердцебиениями, потливостью, слабостью и ощущениями «кома в горле». Также в последние месяцы имелось ощущение дискомфорта в области ЩЖ.



Рисунок 5.1 – УЗИ ЩЖ пациентки Б. с впервые выявленным узловым зобом и анамнезом COVID-19 (Клиническое наблюдение 1)

Из анамнеза: 15 лет страдает артериальной гипертензией, наблюдается у кардиолога. В последние 2 года получала телмисартан 40 мг/сут, небиволол 5 мг/сут и индапамид 5 мг/сут; на фоне проводимой терапии был достигнут устойчивый контроль АГ.

Другую соматическую патологию отрицает. Заболеваний ЩЖ в анамнезе также нет. Ухудшение в виде описанных выше жалоб возникло около 4-х месяцев назад, после перенесенного COVID-19.

Новая коронавирусная инфекция была подтверждена тестом ПЦР по мазку из носоглотки. КТ показала наличие вирусной пневмонии (КТ1), однако от госпитализации в инфекционный стационар больная в то время отказалась. Лечение проходила амбулаторно, принимала противовирусные препараты, а также пероральные антикоагулянты (ривароксабан 20 мг/сут на протяжении 2-х месяцев).

На момент обращения состояние удовлетворительное. Кожные покровы чистые. Объективный статус – без патологии. Рост 165 см, вес 82 кг, ИМТ 30,1 кг/м<sup>2</sup>. ЩЖ при пальпации неоднородная, эластической консистенции, зоб I ст. Лабораторное исследование: ТТГ 1,48 мкМЕ/мл, свТ4 13,83 пмоль/л, свТ3 – 4,80 пмоль/л, АТПО <1,0 МЕ/мл.

По данным УЗИ ЩЖ: локализация обычная, контур ровный, эхогенность не изменена. Размеры: перешеек 4 мм, правая доля 42x15x17 мм, левая доля 46x16x18

мм. В проекции правой и левой долей лоцируются два гипоэхогенных узла диаметром 14 и 15 мм, с признаками с дегенерации, консолидации тканевой массы и макрокальцификации. Указанные изменения могли быть следствием деструктивного тиреоидита острой фазы COVID-19, с микронекрозами, гемorragиями и последующими процессами фиброзирования и кальцификации. Больной запланированы ТАБ узловых образований и цитологическое исследование.

Дальнейший анализ полученных в ходе диссертационного исследования данных установил, что в основной группе чаще встречались микрокальцинаты внутри узловых образований ЩЖ.

В отдельных публикациях уже было отмечено существенное увеличение распространенности микрокальцинатов в узлах ЩЖ по данным УЗИ у переболевших COVID-19 больных (до 55%), что объясняли вирусным поражением микрососудов и точечными кровоизлияниями с кальцификацией в течение последующего времени [205].

Распространенность микрокальцинатов среди перенесших COVID-19 в нашем исследовании была меньше, чем в упомянутой выше публикации, составив 17,8%, но, тем не менее, она достоверно превышала соответствующие значения в контроле, которые составляли 5,6% (в 3,2 раза,  $p=0,047$ ).

Представленные нами данные по частоте выявления микрокальцинатов были ближе к опубликованным в других источниках, где, по результатам анализа КТ пациентов с COVID-19, распространенность микрокальцинатов в узлах ЩЖ была оценена в 20 % [191].

На рисунке 5.2 представлено клиническое наблюдение 2, отражающее случай выявления узла с микрокальцинатами у пациентки основной группы.

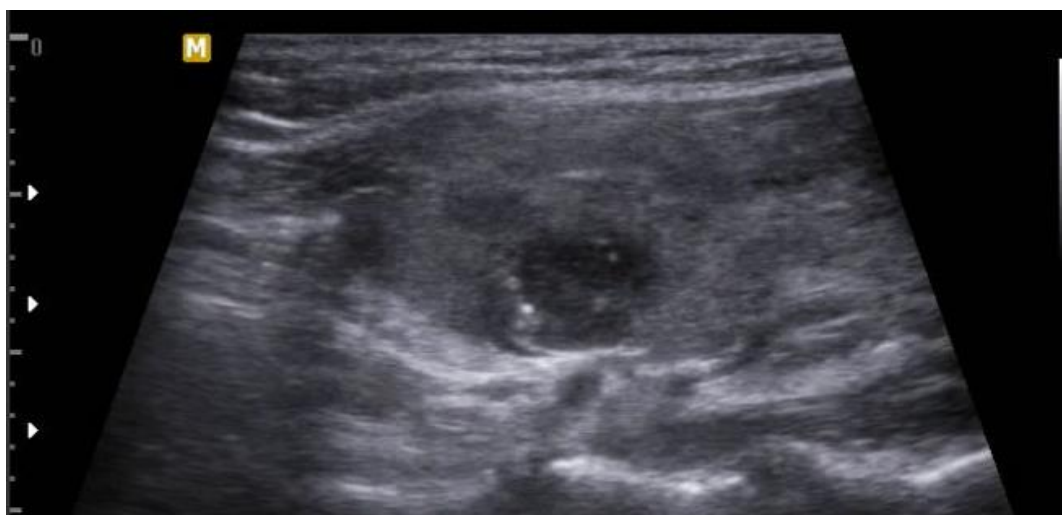


Рисунок 5.2 – УЗИ ЩЖ пациентки К. с впервые выявленным узловым зобом и анамнезом COVID-19

### *Описание Клинического наблюдения 2*

Пациентка К., 67 лет, обратилась за консультацией к эндокринологу с жалобами на сонливость, утомляемость и ощущение дискомфорта в области ЩЖ. Из анамнеза: в последние несколько лет периодически повышается АД, однако систематической гипотензивной терапии не получает. Другую соматическую патологию отрицает. Заболеваний ЩЖ в анамнезе нет.

Ухудшение в виде описанных выше жалоб возникло около полугода назад, после перенесенного COVID-19. Новая коронавирусная инфекция была подтверждена тестом ПЦР по мазку из носоглотки. КТ показала наличие вирусной пневмонии (КТ2), после чего больная была госпитализирована в специализированный инфекционный стационар.

Была выписана через неделю, с отрицательными результатами ПЦР теста. Лечение включало противовирусные препараты, антикоагулянты и глюкокортикостероиды. Объективный статус – без патологии. Состояние удовлетворительное.

Кожные покровы чистые. Рост 156 см, вес 68 кг, ИМТ 27,9 кг/м<sup>2</sup>. ЩЖ при пальпации неоднородная, уплотнена, пальпируется узловое образование в области правой доли ЩЖ. Регионарные лимфатические узлы не увеличены.

Лабораторное исследование: ТТГ 2,63 мкМЕ/мл, свТ4 14,12 пмоль/л, свТ3 – 4,72 пмоль/л, АТПО >1000 МЕ/мл.

По данным УЗИ ЩЖ, в проекции нижнего полюса правой доли выявляется гипоэхогенный узел с микрокальцинатами, овальной формы, длиной до 1 см, на фоне гиперпластического аутоиммунного тиреоидита. Больной запланированы ТАБ узловых образований и цитологическое исследование для исключения папиллярного рака ЩЖ.

Другие «большие» УЗИ признаки возможной злокачественности (неровность контуров и преобладание высоты над шириной) являлись относительно редкими, и их распространенность в основной и в контрольной группах не различалась (см. таблица 5.2).

В общей когорте больных УЗ (n=132) выявление гипоэхогенных узлов обратно коррелировало с уровнем ТТГ ( $R = -0,21$ ,  $p = 0,018$ ), а наличие микрокальцинатов демонстрировало слабую, но достоверную прямую взаимосвязь с содержанием свТ4 ( $R = 0,16$ ,  $p = 0,071$ ). Такая ассоциация между УЗИ маркерами риска злокачественности узлов и изменениями тиреоидного профиля в направлении тиреотоксикоза может косвенно подтверждать вклад предшествующей деструкции фолликулов ЩЖ в развитие указанных сонографических симптомов.

Таким образом, в основной группе была выявлена большая частота некоторых сонографических симптомов возможной злокачественности, не исключающих нарастание онкогенного потенциала «новых» узлов ЩЖ после перенесенного COVID-19; данная гипотеза, безусловно, должна уточняться в рамках продолжительных проспективных исследований.

Также у больных УЗ, перенесших COVID-19, чаще выявлялись кистозные компоненты узла: доля таких участников превысила показатели контроля более чем вчетверо ( $p = 0,015$ , см. таблица 5.2).

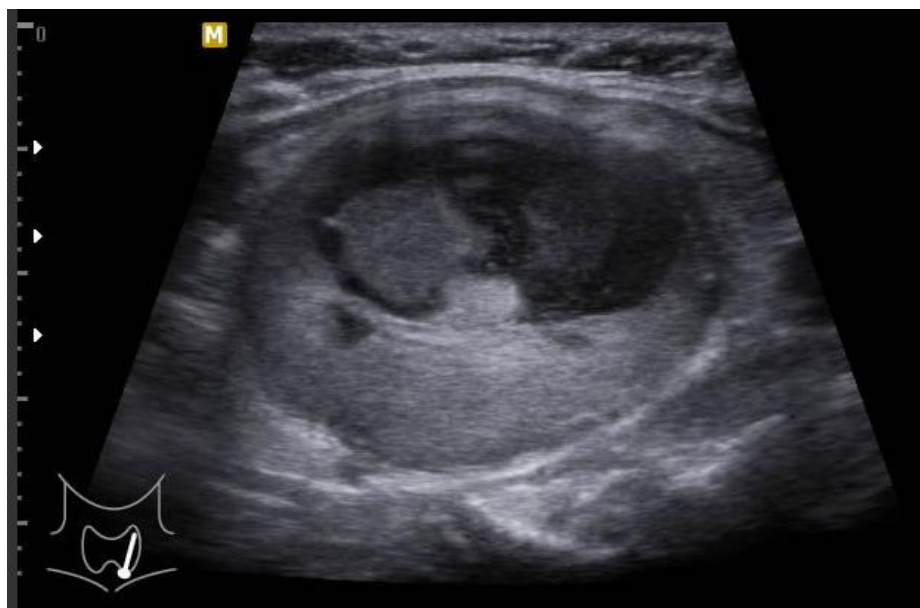
Больше всего было солидно-кистозных узловых образований (18 (18,8%) в основной и 1 (2,8%) в контрольной группе); коллоидные, геморрагические кисты и губчатые узлы оказались относительно редкими.

Ниже на рисунках 5.3 и 5.4 приведены примеры выявления солидно-кистозных узлов и других вариантов кистозных изменений ЩЖ у больных основной группы наблюдения.

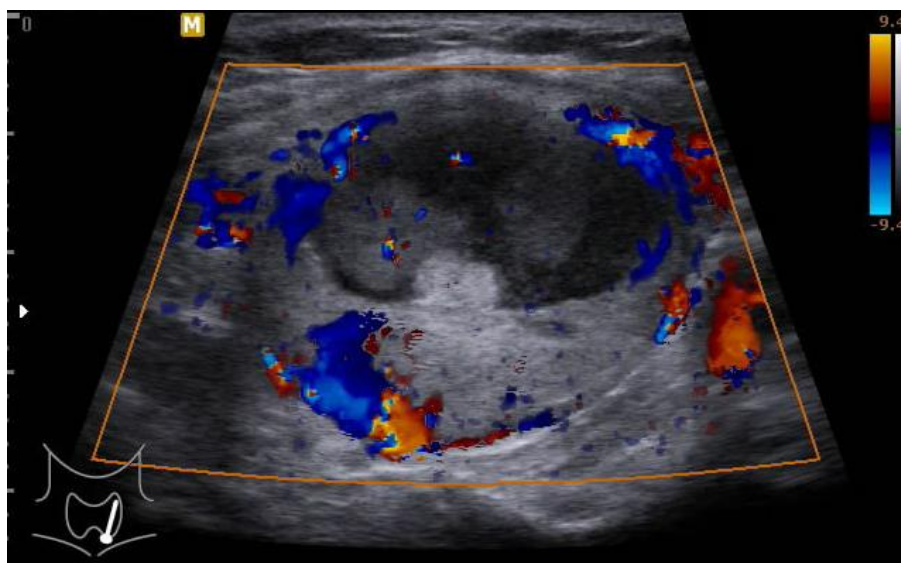
Представляется вероятной патофизиологическая связь кистообразования с COVID-19-ассоциированными нарушениями микрососудистого кровотока и кровоизлияниями в ткань узла, что патогенетически значимо и в контексте формирования микрокальцинатов. Данная гипотеза подтверждается результатами корреляционного анализа. В том числе, в группе переживших COVID-19 больных наличие кисты обратно коррелировало с содержанием ТТГ ( $R = -0,26$ ,  $p = 0,027$ ) и прямо, на близком к порогу статистической значимости уровне, – с концентрацией свТ4 ( $R = 0,20$ ,  $p = 0,087$ ). Направленность выявленных корреляционных взаимосвязей косвенно подтверждает участие деструктивных процессов в формировании кистозных полостей.

В дополнение к этому, имелись корреляции с госпитализацией по причине COVID-19 ( $R = 0,34$ ,  $p = 0,014$ ), приемом оральных антикоагулянтов ( $R = 0,32$ ,  $p = 0,019$ ), подтвержденной КТ вирусной пневмонией ( $R = 0,23$ ,  $p = 0,083$ ). В целом перечисленные корреляционные взаимосвязи могут отражать увеличение вероятности кистообразования в ЩЖ при большей тяжести вирусного процесса.

А)

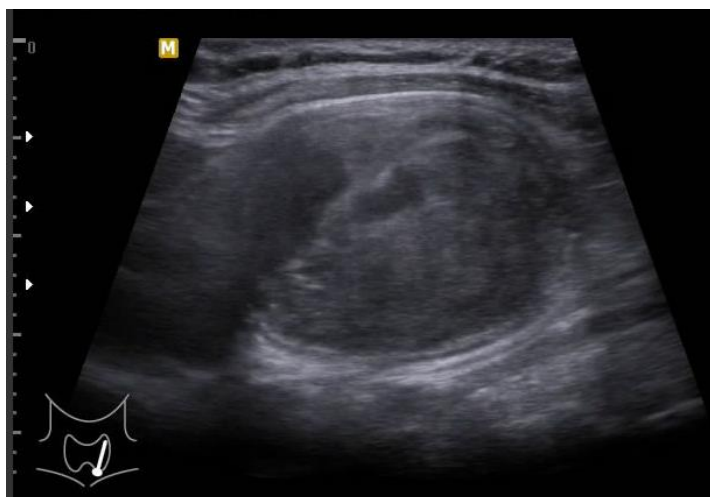


Б)



Примечание: выявлен кистозно-солидный узел, солидный компонент изоэхогенный, с кистозной дегенерацией и сгустком фибрина в полости кисты, длиной до 22 мм, локализованный в области верхнего полюса левой доли ЩЖ

Рисунок 5.3 – УЗИ ЩЖ пациентки Н. с впервые выявленным узловым зобом и анамнезом COVID-19: А) результаты сонографического исследования; Б) данные цветового картирования, позволяющие оценить расположение перинодулярных сосудов



Примечание: выявлена киста, осложненная кровоизлиянием (геморрагическая киста) диаметром до 20 мм

Рисунок 5.4 – УЗИ ЩЖ пациентки И. с впервые выявленным узловым зобом и анамнезом COVID-19

Более частое выявление кист ЩЖ в основной группе не указывало на большую вероятность доброкачественности узлов, поскольку обычно они включали и солидный компонент. Одновременное же наличие кистозного компонента подразумевало дополнительные риски, включая возможность внутриузлового кровоизлияния и инфицирования.

## 5.2. Цитологические особенности узлового зоба в постковидном периоде

Цитологические особенности зоба в постковидном периоде оценивались с помощью ТАБ, которая по показаниям выполнялась у части пациентов основной и контрольной групп наблюдения (см. таблица 5.3).

Таблица 5.3 – Цитологические показатели материала ТАБ у больных УЗ с и без анамнеза COVID-19

Показатель	после COVID-19, n=41	без COVID-19, n=20	p
<i>Цитологическая классификация Bethesda System</i>			
<b>Bethesda 2</b> (доброкачественный процесс)	33 (80,5%)	18 (90,0%)	0,29
<b>Bethesda 3</b> (атипия неопред. значения)	3 (7,3%)	1 (5%)	0,60
<b>Bethesda 4</b> (фолликулярная неоплазия)	3 (7,3%)	1 (5%)	0,60
<b>Bethesda 5</b> (подозрение на рак)*	2 (4,8%)	0 (0%)	0,44
<i>Цитологические особенности клеточного материала</i>			
<b>Лимфоцитарная инфильтрация</b>	9 (21,9%)	1 (5,0%)	0,090
Продолжение Таблицы 5.3			
<b>Макрофаги в скоплениях</b>	16 (39,0%)	2 (10,0%)	0,017
<b>Клетки Гюртля</b>	3 (7,3%)	0 (0%)	-
<b>Многоядерные клетки</b>	5 (12,2 %)	0 (0%)	-
Примечание: * – за время наблюдения прооперирован 1 пациент; гистологический диагноз – папиллярная микрокарцинома			

Как видно из таблицы 5.3, лица с УЗ, имеющие и не имеющие COVID-19 в анамнезе, не различались частоте выявления узлов с разными категориями риска по классификации Bethesda System.

Сопутствующий АИТ имелся у 6 больных (5 - среди лиц с перенесенным COVID-19 и 1 – в контроле).

Как уже упоминалось, в плане цитологии характерной чертой УЗ, выявленного после выздоровления от COVID-19, была большая встречаемость макрофагов в скоплениях ( $p=0,017$ ) и лимфоцитарной инфильтрации ( $p=0,090$ ). С учетом многообразия функций макрофагов, нарастание их количества в образцах, полученных посредством ТАБ, может объясняться комплексом причин, из которых наиболее частой является наличие дегенеративных процессов в фолликулярной ткани, включая кистозную дегенерацию узлов ЩЖ [39]. Лимфоцитарную инфильтрацию, также характерную для постковидных изменений в ЩЖ ( $p=0,090$ ), обычно объясняют аутоиммунными процессами, хотя аналогичные изменения возможны и в других случаях, например, при деструктивных тиреоидитах.

Корреляционные взаимосвязи между цитологическими и клиническими особенностями УЗ у больных с анамнезом COVID-19 представлены в таблице 5.4.

Таблица 5.4 – Корреляционные взаимосвязи между цитологическими и клиническими данными больных УЗ с анамнезом COVID-19

<b>Признак</b>	<b>Макрофаги R (p)</b>	<b>Лимфоцитарная инфильтрация R (p)</b>
АТПО	-0,06 (0,72)	0,44 (0,012)
АИТ	0,11 (0,53)	0,64 (0,0000)
Давность COVID-19	-0,32 (0,050)	0,26 (0,10)
Вирусная пневмония	0,33 (0,049)	-0,21 (0,17)
Антицитокинотерапия	0,30 (0,065)	-0,15 (0,32)
Кистозная дегенерация узла	0,76 (0,0000)	-0,28 (0,078)
Наличие макрофагов	–	-0,33 (0,049)
Лимфоцитарная инфильтрация	-0,33 (0,049)	–

Таким образом, наличие скоплений макрофагов в материале ТАБ было более типично для ранних сроков после выздоровления от COVID-19 и ассоциировалось с большей тяжестью данной вирусной инфекции.

Последнее согласуется с публикациями об участии макрофагов в гипервоспалительных и гиперкоагуляционных нарушениях при новой коронавирусной инфекции [126].

Большая степень опосредованных макрофагами иммунологических сдвигов не исключает более мощных деструктивных, а позднее – дегенеративных процессов в ЩЖ, последствиями которых могут стать явления кистообразования в тиреоидной ткани.

Лимфоцитарная инфильтрация у части больных, вероятно, характерна для более поздних сроков постковидного периода и ассоциируется в большей степени с аутоиммунными сдвигами. Интересно, что в некоторых публикациях обращалось внимание на связь этих сдвигов с риском формирования или прогрессирования АИТ в постковидном периоде, что особенно часто происходило на фоне высокой и длительной гиперцитокинемии [23, 32].

Суммируя, стоит подчеркнуть, что характерными сонографическими чертами УЗ, диагностированного в постковидном периоде, были значительная встречаемость микрокальцинатов и склонность к гипоехогенности узлов, что может косвенно указывать на больший онкогенный потенциал и нуждается в более глубоком изучении.

Ассоциация данных сонографических симптомов (как гипоехогенности, так и микрокальцинатов) с отклонениями гормонального тиреоидного статуса в направлении тиреотоксикоза не исключает участия в их патогенезе деструктивного тиреоидита острой фазы COVID-19. Последний мог стать непосредственной причиной повреждения тиреоцитов с последующим выбросом синтезированных гормонов ЩЖ в кровотоки и формированием транзиторного тиреотоксикоза.

Для переболевших COVID-19 лиц с УЗ характерно более активное кистообразование, с частым формированием кистозно-солидных узлов ЩЖ, что усугубляет риски внутриузловых геморрагий и инфицирования.

Патогенетически кистозная дегенерация ЩЖ может быть взаимосвязана с деструктивными изменениями тироцитов на пике COVID-19, а ее вероятность растет при увеличении тяжести инфекции SARS-Cov-2, а также при проведении терапии пероральными антикоагулянтами.

К цитологическим характеристикам УЗ, выявленного в первые месяцы после перенесенного COVID-19, относится частое присутствие в препарате скоплений макрофагов и, реже, признаков лимфоцитарной инфильтрации.

## ГЛАВА 6. ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ

Несмотря на окончание пандемии COVID-19, сохраняется ряд связанных с данным заболеванием проблем, напрямую затрагивающих состояние здоровья населения. Это в полной мере относится и к COVID-19-ассоциированным тиреоидным нарушениям.

Необходимость изучения структурно-функциональных изменений ЩЖ, возникающих вследствие COVID-19, связана с несколькими факторами. Во-первых, COVID-19 остается одной из частых респираторных инфекций, циркулирующих в популяции. Это означает, что и обусловленные им тиреоидные нарушения могут постоянно воспроизводиться среди большого числа заболевших данной инфекцией пациентов. Во-вторых, не исключен патоморфоз широко распространенных в популяции заболеваний ЩЖ, течение которых может измениться под влиянием перенесенной новой коронавирусной инфекции (в том числе, имевшей место в период пандемии).

В этой связи представлялось важным оценить состояние структуры и функции ЩЖ в острой фазе COVID-19, ближайшем постковидном периоде, а также и в отдаленные сроки после вирусной инфекции, в свете возможного патоморфоза новых тиреоидных заболеваний.

На первом этапе нами оценивались особенности тиреоидных нарушений в остром периоде новой коронавирусной инфекции, а также в ближайшие сроки после выздоровления.

По литературным данным, само наличие таких нарушений не вызывало сомнений, но их частота, характер и обратимость явно требовали уточнений. Так, установлена возможность развития на пике инфекции SARS-Cov-2 деструктивного COVID-19-ассоциированного тиреоидита, проявлением которого может быть СТТ [32, 69, 187, 196]. Однако литературные данные о распространенности СТТ в острой фазе COVID-19 варьируют в очень широких пределах: 4–5,2% [32, 187], 20,2% [196] и даже 56% [69]. Кроме того, нет и единого мнения о стойкости и клинической значимости возникающих нарушений [121, 188]. Аналогично, по-

разному оценивались частота, риски и обратимость выявленных в остром периоде COVID-19 синдрома низкого Т3/Т4 [90, 151] и первичного гипотиреоза [51, 57].

Большой разброс литературных данных относительно особенностей тиреопатий при COVID-19 в определенной мере мог быть связан с различиями в изучаемых выборках пациентов, включая тяжесть вирусного заболевания и предшествующую патологию ЩЖ в медицинском анамнезе.

При этом связь между COVID-19-ассоциированными тиреоидными дисфункциями и тяжестью новой коронавирусной инфекции подтверждалась многими работами [23, 32, 187, 196], тогда как влияние на них предшествующей тиреоидной патологии оставалось мало изученным. Более того, наличие заболеваний ЩЖ в анамнезе являлось критерием исключения в ряде знаковых исследований, посвященных тиреопатиям острой фазы COVID-19 [69, 187]. Очевидно, что и вопрос о влиянии сопутствующих заболеваний ЩЖ на течение COVID-19-ассоциированных тиреоидных дисфункций требовал прояснения. В связи с этим, в главе 3 настоящего исследования была предпринята попытка оценить особенности течения тиреопатий во время инфекции SARS-Cov-2 и вскоре после выздоровления, с учетом возможного влияния предшествующей патологии ЩЖ.

С этой целью в первый этап исследования были введены 44 участника, получавших лечение COVID-19 в общем отделении инфекционного госпиталя. В основную группу вошли 22 последовательно поступивших пациента с COVID-19 и сопутствующим заболеванием ЩЖ. Группу сравнения формировали по принципу «случай-контроль» с учетом пола, возраста и тяжести COVID-19. Структурно-функциональное состояние ЩЖ оценивали в 1–3 дни госпитализации и в процессе амбулаторного наблюдения, через 1–3 месяца после выписки.

Согласно полученным данным, в остром периоде COVID-19 в объединенной группе больных с и без сопутствующих заболеваний ЩЖ нарушения тиреоидного статуса возникали почти в 70% случаев, включая 29,5% лиц с СТТ (рассматривался как возможный результат деструктивного тиреоидита), 25% - с синдромом низкого свТ3/Т4, 11,4% – с первичным гипотиреозом (только у лиц с предшествующим

АИТ и/или носительством антитиреоидных антител), 2,3% - с редкими, но описанными в литературе изменениями по типу вторичного гипотиреоза, обусловленными влиянием SARS-Cov-2 на гипоталамо-гипофизарно-тиреоидную ось [64, 196].

При сравнении групп пациентов с и без тиреоидного анамнеза различий по суммарной частоте дисфункций ЩЖ в остром периоде COVID-19, по распространенности СТТ и синдрома низкого Т3/Т4 не было ( $p > 0,05$  по всем показателям). При этом первичный гипотиреоз чаще выявлялся в группе, сопутствующей тиреоидной патологии ( $p = 0,024$ ).

В первые 1–3 месяца постковидного периода происходила нормализация синдромов низкого свТ3/свТ4, устранялся вторичный гипотиреоз, но первичный гипотиреоз и тиреотоксикоз частично сохранялись (18,2 и 11,4% в основной и контрольной группах). При этом длительное сохранение тиреоидных дисфункций в постковидном периоде и/или развитие новых заболеваний ЩЖ почти в 7 раз чаще ( $p = 0,023$ ) возникало у пациентов с предшествующей тиреоидной патологией.

Определение клинико-патогенетических взаимосвязей, характерных для COVID-19-ассоциированных тиреопатий, проведенное путем корреляционного анализа, показало ряд характерных для них особенностей.

Прежде всего, развитие СТТ было взаимосвязано с наличием вероятных гипервоспалительных нарушений на пике инфекции SARS-Cov-2, клинико-лабораторными маркерами которых являлись степень и длительность лихорадки, С-реактивный белок, СОЭ.

В прогностическом плане, представляла интерес статистически значимая корреляционная взаимосвязь между СТТ острого периода и вероятностью развития/прогрессирования болезней ЩЖ на раннем постковидном этапе.

В целом, характер корреляций соответствовал мнению экспертов о вкладе COVID-19-ассоциированного деструктивного тиреоидита, возникающего на почве гипервоспаления и гиперцитокинемии, в развитие СТТ на пике инфекции, а также в увеличение риска формирования «новой» (прежде всего, аутоиммунной) патологии ЩЖ в перспективе [23, 32, 69].

Синдром низкого Т3/Т4 был взаимосвязан с наличием клинически значимой коморбидной патологии, но не ассоциировался с нарастанием риска постковидных тиреопатий.

Выявление первичного гипотиреоза на пике COVID-19 было взаимосвязано с наличием предшествующего тиреоидологического анамнеза, с исходным повышением антитиреоидных антител, с характерными для данной дисфункции сдвигами в сторону анемии и гипогликемии, а также с большей вероятностью выявления или прогрессирования АИТ на постковидном этапе ( $p < 0,05$  для всех перечисленных корреляционных взаимосвязей).

С помощью однофакторного регрессионного анализа был установлен ряд предикторов возникновения и/или сохранения тиреоидных дисфункций в постковидном периоде. Далее наиболее значимые из числа выявленных факторов риска, достоверно предсказывающие развитие и/или прогрессирование тиреопатий в ближайшем постковидном периоде, были сгруппированы в несколько категорий:

1) факторы, связанные с особенностями течения COVID-19, включая его тяжесть и клинико-лабораторные маркеры гипервоспалительных и гиперкоагуляционных нарушений (наибольшую предсказующую ценность имели длительность лихорадки  $\geq 5$  дней, CURB-65  $\geq 3$  балла, МНО  $< 1$ );

2) факторы, связанные с клиникой и анамнезом болезней ЩЖ (анамнез заболеваний ЩЖ, болезненность/дискомфорт при пальпации ЩЖ, симптомы, подозрительные на тиреотоксикоз и гипотиреоз)

3) факторы, связанные с лабораторно подтвержденными тиреоидными нарушениями, выявленными в остром периоде COVID-19 (исходные  $\downarrow$ ТТГ,  $\uparrow$ ТТГ,  $\uparrow$ АТПО).

В практическом плане, установленные факторы риска постковидных тиреопатий указывали на целесообразность динамической оценки тиреоидного статуса всем больным COVID-19, имевшим на пике инфекции признаки гипервоспаления, гиперкоагуляции, клинико-лабораторные симптомы гипотиреоза или тиреотоксикоза, нарушения со стороны ЩЖ по данным пальпации, анамнез тиреоидной патологии и/или носительство антитиреоидных антител.

На основе полученных данных был предложен алгоритм для определения показаний к динамическому тиреодологическому обследованию больных, перенесших COVID-19. В дальнейшем он послужил базой для разработки программы для ЭВМ, применение которой врачами инфекционного стационара уменьшает затраты рабочего времени на оценку показаний к тиреодологическому обследованию перенесших COVID-19 больных в динамике.

На следующем этапе исследования была предпринята попытка оценить более отдаленное, отсроченное, влияние перенесенного COVID-19 на течение «новых» болезней ЩЖ, впервые диагностированных на протяжении 9-месячного постковидного периода, а также проанализировать их возможные клиничко-патогенетические взаимосвязи.

В рамках 2-го этапа работы было проведено одномоментное поперечное исследование с включением 250 последовательно обратившихся больных, которым впервые был поставлен диагноз заболевания ЩЖ. Из них 73 отрицали анамнез инфекции SARS-Cov-2 (контрольная группа), а 177 перенесли COVID-19 в течение предшествующих 9 месяцев (основная группа). Показатели структурно-функционального состояния ЩЖ в основной и контрольной группах были сопоставлены.

В дополнение к этому, мы проследили динамику тиреоидного статуса у лиц с впервые выявленными субклиническими тиреоидными дисфункциями, для уточнения стойкости последних. Отдельно оценили результаты тиреодологического обследования больных с узловым зобом, которых в основной и контрольной группах оказалось 96 и 36 человек соответственно.

Часть пациентов с УЗ проходили процедуру ТАБ в соответствии с имеющимися показаниями, с последующим цитологическим исследованием. У 41 больного с УЗ и недавним анамнезом COVID-19, помимо цитологического, провели иммуноцитохимическое исследование, для поиска антигенов SARS-Cov-2 в тиреоидной паренхиме.

В настоящее время единого мнения о клинических особенностях постковидных тиреопатий не сложилось, о чем говорят неоднозначные данные

исследователей о характере и динамике возникающих при них гормональных нарушений [23, 32, 114, 141, 196, 198].

По нашим данным, основным общим проявлением патоморфоза тиреоидной патологии после COVID-19 стала меньшая распространенность эутиреоза (65% vs 79,5%,  $p=0,024$ ), за счет большей частоты тиреотоксикоза, и, в меньшей степени, гипотиреоза. Уменьшение доли лиц с эутиреозом не зависело от нозологического спектра «новой» тиреоидной патологии (группы были сопоставимыми по распространенности основных заболеваний ЩЖ,  $p>0,05$  по всем показателям). В динамике субклинические постковидные дисфункции ЩЖ демонстрировали склонность к спонтанной нормализации, которая происходила примерно у 60% больных.

Одной из задач настоящего исследования была оценка патоморфоза постковидных тиреопатий в аспекте патогенетической роли возможных COVID-19-ассоциированных механизмов поражения ЩЖ, к которым относят персистенцию вируса, перекрестные иммунные реакции, последствия цитокин-индуцированного тиреоидита [23, 32, 50, 70, 77, 132].

В этом контексте мы оценили возможность персистенции вируса SARS-Cov-2 в ткани ЩЖ на постковидном этапе.

В настоящее время, несмотря на имеющиеся данные в пользу возможного проникновения вируса в тиреоциты в остром периоде COVID-19 [50, 91], не изучено, в течение какого времени вирус SARS-Cov-2 может сохраняться в фолликулярной ткани ЩЖ. В случае выявления длительной персистенции вируса, он мог бы вносить существенный прямой вклад в сохранение или усугубление дисфункций ЩЖ в постковидном периоде.

Итоги проведенного нами исследования указали на отсутствие активной деструкции фолликулярного эпителия ЩЖ и персистенции в тиреоцитах вируса SARS-Cov-2 в постковидном периоде (по результатам иммуноцитохимического исследования, не было обнаружено ни одного SARS-Cov-2-позитивного образца). Однако выявлялись цитологические последствия перенесенного деструктивного тиреоидита в виде дистрофии фолликулярного эпителия и присутствия скоплений

макрофагов (встречались почти в 4 раза чаще в биологическом материале ТАБ основной группы,  $p=0,017$ ), в сочетании с тенденцией к аутоиммунным процессам, подтвержденной лимфоцитарной инфильтрацией ( $p=0,09$ ).

Полученные данные показывают, что одной из причин патоморфоза «новой» тиреоидной патологии в постковидном периоде могли быть последствия ранее перенесенного COVID-19-ассоциированного тиреоидита, но не острые деструктивные изменения на фоне персистенции вируса в ЩЖ.

Как уже упоминалось, в патоморфозе постковидных тиреопатий могли участвовать и COVID-19-ассоциированные иммунопатологические реакции (включая перекрестные взаимодействия, обусловленные способностью антител к SARS-Cov-2 реагировать с тиреоидной пероксидазой).

В этой связи была проведена оценка потенциального вклада реакций с участием антител к SARS-Cov-2 в патоморфоз постковидных тиреопатий. Оценка носила предварительный характер и основывалась на косвенных клинико-лабораторных признаках.

В том числе, корреляционный анализ выявил ряд достоверных ( $p<0,05$ ), хотя и слабых, взаимосвязей между уровнем антител к SARS-Cov-2 и показателями тиреоидного статуса в основной группе. Увеличения уровня антител к SARS-Cov-2 ассоциировалось с изменениями тиреоидного профиля в сторону снижения вероятности эутиреоза и повышения склонности к тиреотоксическим нарушениям (что, по нашим данным, и характерно для патоморфоза постковидных тиреопатий).

В дополнение к этому, сопоставление тиреоидного профиля вакцинированных к COVID-19 и невакцинированных больных контрольной группы показало статистически значимое увеличение уровня свТ4 в случае вакцинации ( $p=0,015$ ). Поскольку подгруппы различались лишь по факту вакцинации, имеющей целью повышение уровня антител к SARS-Cov-2, сдвиги в сторону тиреотоксикоза среди вакцинированных лиц косвенно подтверждают потенциальный вклад перекрестных иммунных реакций в патоморфоз постковидных тиреопатий.

Можно заключить, что общий для всех «новых» постковидных заболеваний ЩЖ патоморфоз заключается в большей частоте тиреоидных дисфункций, а его патогенетические причины носят комплексный характер, подразумевая вклад иммунных перекрестных реакций и последствий перенесенного в остром периоде COVID-19 деструктивного тиреоидита.

На следующем этапе работы был проведен отдельный субанализ патоморфоза УЗ у больных, перенесших COVID-19. Данная тиреоидная патология широко распространена; если же дополнительно учесть масштабы пандемии COVID-19, важность изучения патоморфоза УЗ в контексте здоровья больших групп населения не вызывает сомнений.

Описанные выше патофизиологические процессы, ведущие к деструкции тиреоцитов в острую фазу COVID-19, оказывают неизбирательное воздействие на весь объем тиреоидной паренхимы, включая узловые образования ЩЖ и их микроокружение. Таким образом, широко распространенные в популяции узлы ЩЖ также могут подвергаться прямому или опосредованному повреждающему влиянию вируса SARS-Cov-2.

Данные о течении УЗ в условиях пандемии немногочисленны и, чаще всего, описывают влияние эпидемиологической ситуации на лечебно-диагностический процесс. В том числе, полученные в ходе недавних исследований данные об увеличении частоты агрессивных форм новообразований ЩЖ в постпандемический период трактуются авторами исключительно в свете снижения хирургической активности во время пандемии COVID-19 [85, 180].

Логистические и эпидемиологические ограничения в условиях пандемии COVID-19 действительно привели к переносам диагностических и хирургических мероприятий по поводу УЗ, что могло оказать отсроченное неблагоприятное влияние на исходы заболевания [87, 97, 105, 194].

Вместе с тем, негативное влияние эпидемиологических ограничений может оказаться не единственной причиной высокой встречаемости неблагоприятных форм УЗ в постпандемических реалиях. Многие исследователи отмечают и

необходимость прояснения онкогенного потенциала вируса SARS-Cov-2 [88, 89, 203], в том числе, при УЗ.

Для решения вопроса о долгосрочном влиянии перенесенного COVID-19 на УЗ необходимо проведение масштабных и продолжительных проспективных исследований, которых в настоящее время нет.

Поэтому актуальны работы, посвященные УЗИ, цитологическим и другим особенностям узловых образований, выявленных в постковидном периоде. В немногочисленных публикациях, посвященных данной проблеме, показаны изменения отдельных клиничко-инструментальных характеристик узлов ЩЖ в сторону повышения риска их злокачественности [191, 205], что требует дальнейшего изучения.

В этой связи в главе 5 была предпринята попытка оценить сонографические и цитологические характеристики УЗ у лиц с COVID-19 в анамнезе, а также установить взаимосвязи между клиничко-инструментальными особенностями узлов и течением перенесенной инфекции SARS-Cov-2.

По данным сравнительного анализа, к сонографическим особенностям УЗ, впервые выявленного в постковидном периоде, можно отнести большую распространенность микрокальцинатов (17,8% vs 5,6%,  $p=0,047$ ) и тенденцию к понижению эхогенности узлов (23,9% vs 11,1%,  $p=0,078$ ).

Эти нарушения относятся к «большим» УЗИ признакам злокачественности, и могут указывать на негативный патоморфоз УЗ в контексте увеличения онкогенного потенциала.

Согласно корреляционному анализу, гипоехогенность узлов имела взаимосвязь со снижением ТТГ ( $R=-0,21$ ,  $p=0,018$ ), а присутствие в них микрокальцинатов - с ростом свТ4 ( $R=0,16$ ,  $p=0,071$ ). Ассоциация между УЗИ маркерами риска злокачественности узлов и изменениями тиреоидного профиля в сторону тиреотоксикоза косвенно подтверждает роль предшествующей деструкции фолликулов ЩЖ в развитии указанных симптомов.

Кроме того, для перенесших COVID-19 пациентов с УЗ было характерно более активное кистообразование (22,9% vs 5,6%,  $p=0,015$ ), с частым

формированием кистозно-солидных узлов, что не исключает дополнительных рисков внутриузловых геморрагий и инфицирования.

По данным корреляционного анализа, кистозная дегенерация ЩЖ может быть взаимосвязана с деструктивными изменениями фолликулярного эпителия на пике COVID-19, особенно в случае тяжелого течения инфекции SARS-Cov-2 и на фоне антикоагулянтов ( $p < 0,05$  по указанным взаимосвязям).

К цитологическим особенностям Уз, диагностированного в постковидном периоде, относилось более частое выявление макрофагов и, в меньшей степени, лимфоцитарной инфильтрации. Характеристика узлов в плане цитологических признаков атипии с использованием классификации Bethesda System не выявила достоверных различий между основной и контрольной группами, что необходимо подтвердить в дальнейших исследованиях.

Итак, на пике COVID-19 около 2/3 больных с тяжелым и среднетяжелым течением данного заболевания имели тиреоидные нарушения, чаще всего, СТТ, синдром низкого Т3/Т4 и первичный гипотиреоз.

СТТ и гипотиреоз, наряду с синдромами гипервоспаления, гиперкоагуляции и предшествующим тиреоидным анамнезом, являются факторами риска постковидных тиреопатий.

Клинической особенностью заболеваний щитовидной железы, впервые диагностированных в постковидном периоде, является значимо меньшая распространенность эутиреоза, с тенденцией к росту частоты субклинического тиреотоксикоза и гипотиреоза, преимущественно транзиторных.

В патогенезе постковидных тиреоидных нарушений может участвовать комплекс факторов, включая остаточные явления деструктивного COVID-19-ассоциированного тиреоидита и характерные для инфекции SARS-Cov-2 иммунопатологические реакции.

Узловой зоб, впервые выявленный в постковидном периоде, характеризуется ростом распространенности микрокальцинатов, кистозных изменений, тенденцией к снижению эхогенности узлов по сонографическим данным.

Клинико-инструментальные особенности узлового зоба, диагностированного в постковидном периоде, не исключают большей предрасположенности больных к онкогенным нарушениям, локальным кровоизлияниям и нагноениям.

В рамках дальнейшей разработки проблемы COVID-19-ассоциированных тиреопатий, научный и практический интерес могут представлять продолжительные проспективные исследования, направленные на оценку патоморфоза и исходов наиболее распространенных в популяции заболеваний щитовидной железы, в том числе узлового зоба и аутоиммунной тиреоидной патологии.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Результаты исследования показали высокую частоту выявления дисфункций щитовидной железы среди госпитализированных больных COVID-19, что может оказывать влияние на состояние больного не только на стационарном этапе, но и в последующие месяцы амбулаторного наблюдения.

В остром периоде COVID-19 чаще отмечались такие изменения тиреоидного статуса, как субклинический тиреотоксикоз на фоне вызванного SARS-Cov-2 тиреоидита, синдром низкого Т3/Т4 и первичный гипотиреоз у лиц с предрасположенностью к аутоиммунной патологии.

В случае синдрома низкого Т3/Т4 у всех больных при дальнейшем наблюдении была констатирована спонтанная нормализация гормонального профиля, тогда как субклинический тиреотоксикоз и первичный гипотиреоз могли сохраняться в постковидном периоде, являясь маркерами повышенного риска развития и/или прогрессирования тиреопатий.

Предшествующая тиреоидная патология также оказалась значимым предиктором длительных дисфункций и/или манифестация новых заболеваний щитовидной железы после перенесенного COVID-19.

В итоге наиболее уязвимыми в плане постковидных тиреопатий оказались пациенты, имевшие в острой фазе COVID-19 клинико-лабораторные признаки гипервоспаления, гиперкоагуляции, гипотиреоза или тиреотоксикоза, а также нарушения со стороны щитовидной железы по данным пальпации, анамнез предшествующей тиреоидной патологии, носительство антитиреоидных антител. С учетом данных предикторов структурно-функциональных нарушений щитовидной железы в постковидном периоде, была предложена программа для ЭВМ, применение которой врачами инфекционного стационара уменьшит затраты их рабочего времени на определение показаний к тиреологическому обследованию перенесших COVID-19 больных в динамике.

Патогенетическую роль в развитии постковидных тиреоидных нарушений могут играть остаточные явления деструктивного тиреоидита острого периода

COVID-19 и перекрестные иммунопатологические реакции с участием антител к SARS-Cov-2, но не персистенция вируса SARS-Cov-2 в тироцитах.

Особенностью патоморфоза тиреоидной патологии, впервые выявленной в постковидном периоде, стала меньшая распространенность эутиреоза, при тенденции к увеличению частоты субклинического тиреотоксикоза и гипотиреоза.

Характерными чертами узлового зоба, диагностированного в постковидном периоде, стало частое выявление сонографических признаков, подозрительных на кистообразование, а также на онкогенез (микрокальцинаты, гипоэхогенность узловых образований), что требует более строгого динамического контроля за пациентами.

## ВЫВОДЫ

1. В острой фазе COVID-19 тиреоидные дисфункции возникают почти у 70% госпитализированных больных; чаще всего они представлены субклиническим тиреотоксикозом (29,5%), синдромом низкого Т3/Т4 (25%) и первичным гипотиреозом у предрасположенных к аутоиммунным процессам лиц (11,4%). Особую значимость имеют субклинический тиреотоксикоз и первичный гипотиреоз, которые могут сохраняться в ближайшем постковидном периоде и связаны с риском развития и/или прогрессирования тиреопатий.

2. Длительное сохранение дисфункций и/или манифестация новых заболеваний щитовидной железы после COVID-19 почти в 7 раз чаще возникает у лиц с предшествующей тиреоидной патологией.

3. Особенностью патоморфоза тиреоидной патологии, впервые выявленной в постковидном периоде, является меньшая распространенность эутиреоза, за счет тенденции к увеличению частоты субклинического тиреотоксикоза, и, в меньшей степени, гипотиреоза. В динамике легкие постковидные дисфункции щитовидной железы имеют тенденцию к спонтанной нормализации примерно в 60% случаев.

4. В патогенезе постковидных тиреоидных нарушений может участвовать комплекс факторов, включая остаточные явления деструктивного тиреоидита острого периода COVID-19 и перекрестные иммунопатологические реакции с участием антител к SARS-Cov-2. Результаты иммуноцитохимического исследования не выявляют признаков персистенции вируса SARS-Cov-2 в тиреоцитах в постковидном периоде.

5. К клиническим особенностям узлового зоба, выявленного в постковидном периоде, относятся большая распространенность микрокальцинатов и тенденция к снижению эхогенности узлов по сонографическим данным, что может быть связано с большим риском онкогенных нарушений. Также характерна кистозная дегенерация с формированием кистозно-солидных тиреоидных узлов, что не исключает дополнительных клинических рисков.

## ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Динамическое исследование тиреоидного статуса в постковидном периоде рекомендовано всем больным COVID-19, имеющим в острой фазе заболевания клиничко-лабораторные признаки гипервоспаления, гиперкоагуляции, гипотиреоза или тиреотоксикоза, нарушения со стороны щитовидной железы по данным пальпации, а также анамнез тиреоидной патологии и/или носительство антитиреоидных антител.

2. С учетом выявленных предикторов структурно-функциональных нарушений щитовидной железы в постковидном периоде, предложена программа для ЭВМ, применение которой врачами инфекционного стационара уменьшит затраты их рабочего времени на определение показаний к тиреологическому обследованию перенесших COVID-19 больных в динамике (Государственная регистрация программы для ЭВМ 2024688185 «Программа для определения показаний к динамическому тиреологическому обследованию больных, перенесших COVID-19»).

3. Узловой зоб, диагностированный в постковидном периоде, чаще характеризуется сонографическими признаками, подозрительными на кистообразование, наличие микрокальцинатов и гипоехогенности узловых образований, что требует более строгого динамического наблюдения за пациентами.

**СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ**

- АГ – артериальная гипертензия  
АИТ – аутоиммунный тиреоидит  
АлАТ – аланин-аминотрансфераза  
АПФ2 – ангиотензинпревращающий фермент-2  
АсАТ – аспартатаминотрансфераза  
АТПО – антитела к тиреоидной пероксидазе  
АТТГ – антитела к тиреоглобулину  
АЧТВ – активированное частичное тромбопластиновое время  
ГКС – глюкокортикостероид  
ДТЗ – диффузный токсический зоб  
ИБС – ишемическая болезнь сердца  
ИМТ – индекс массы тела  
КТ – компьютерная томограмма  
МНО – международное нормализованное отношение  
ОАК – общий анализ крови  
ОАМ – общий анализ мочи  
ОРИТ – отделение реанимации и интенсивной терапии  
ПТВ – протромбиновое время  
СГ – субклинический гипотиреоз  
СТТ – субклинический тиреотоксикоз  
СОЭ – скорость оседания эритроцитов  
СРБ – С-реактивный белок  
СЭП – синдром эутиреоидной патологии  
ТАБ – тонкоигольная аспирационная биопсия  
свТ3 – свободный трийодтиронин  
свТ4 – свободный тироксин  
ТТГ – тиреотропный гормон  
УЗ – узловой зоб

УЗИ – ультразвуковое исследование

ФГ – фибриноген

ЦШ – цитокиновый шторм

ЦИТ – цитокин-индуцированные тиреопатии

ЧДД – частоты дыхательных движений

ЧСС – частота сердечных сокращений

ЩЖ – щитовидная железа

COVID-19 – новая коронавирусная инфекция 2019г

SARS-CoV-2 – новая коронавирусная инфекция 2019г

SMART-COP – Systolic blood pressure, Multilobar infiltration, Albumin, Respiratory rate, Tachycardia, Confusion, Oxygenation, pH, шкала оценки риска потребности в респираторной поддержке и вазопрессорах

SMRT-CO – Systolic blood pressure, Multilobar infiltration, Respiratory rate, Tachycardia, Confusion, Oxygenation, модифицированный вариант шкалы SMART-COP

SpO<sub>2</sub> – сатурация кислорода

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Аметов, А. С. Динамика углеводного обмена, ассоциированная с COVID-19 (роль и место флеш-мониторирования гликемии) / А. С. Аметов, Л. Л. Камынина // Эндокринология. Новости. Мнения. Обучение. – 2021. – Т. 10, № 1. – С. 78–87.
2. Анализ рисков летальности 337 991 пациента с сахарным диабетом, перенесшего COVID-19, за период 2020–2022 гг.: всероссийское ретроспективное исследование / Н. Г. Мокрышева, М. В. Шестакова, О. К. Викулова [и др.] // Сахарный диабет. – 2022. – Т. 25, № 5. – С. 404–417.
3. Аналитический обзор результатов мониторинга основных эпидемиологических характеристик йододефицитных заболеваний у населения Российской Федерации за период 2009–2015 гг. / Е. А. Трошина, Н. М. Платонова, Е. А. Панфилова, К. О. Панфилов // Проблемы эндокринологии. – 2018. – Т. 64, № 1. – С. 21–37.
4. Внебольничная пневмония у взрослых : клинические рекомендации : год утв. 2024 / Российское респираторное общество ; Межрегиональная ассоциация по клинической микробиологии и антимикробной химиотерапии // Рубрикатор клинических рекомендаций Минздрава России : [сайт]. – URL: [https://cr.minzdrav.gov.ru/view-cr/654\\_2](https://cr.minzdrav.gov.ru/view-cr/654_2) (дата обращения: 14.11.2025).
5. Гипотиреоз : клинические рекомендации : год утв. 2024 / Российская ассоциация эндокринологов // Рубрикатор клинических рекомендаций Минздрава России : [сайт]. – URL: [https://cr.minzdrav.gov.ru/view-cr/531\\_4](https://cr.minzdrav.gov.ru/view-cr/531_4) (дата обращения: 14.11.2025).
6. Грехов, А. В. Некоторые этические вопросы, возникающие при исследовании COVID-19 ассоциированного подострого тиреоидита в современной медицинской литературе / А. В. Грехов, И. Г. Починка, А. И. Некрасов. – DOI 10.17513/spno.31686 // Современные проблемы науки и образования : электронный журнал. – 2022. – № 3. – URL: <https://science-education.ru/article/view?id=31686>. – Дата публикации: 06.05.2022.

7. Давыдова, А. В. Эпикардиальный жир и активность провоспалительных цитокинов и адипокинов у пациентов с нестабильной стенокардией и метаболическими нарушениями / А. В. Давыдова, В. С. Никифоров, Ю. Ш. Халимов // Эндокринология. Новости. Мнения. Обучение. – 2022. – Т. 11, № 2. – С. 27–33.

8. Демидова, Т. Ю. Особенности течения и последствия COVID-19 у пациентов с избыточным весом и ожирением. Уроки текущей пандемии / Т. Ю. Демидова, Е. И. Волкова, Е. Ю. Грицкевич // Ожирение и метаболизм. – 2020. – Т. 17, № 4. – С. 375–384.

9. Значение обмена железа, цитокинов в патогенезе анемии у больных ревматологического профиля / В. Т. Сахин, Е. В. Крюков, М. А. Григорьев [и др.] // Клиническая медицина. – 2020. – Т. 98, № 9, ч. 10. – С. 691–698.

10. Измайлова, М. Я. Коморбидный пациент с сахарным диабетом 2 типа в постковидном периоде: клиническое наблюдение / М. Я. Измайлова, К. М. Белова, Т. Л. Богачева // Focus Эндокринология. – 2023. – Т. 4, № 1. – С. 31–37.

11. Клинико-патогенетические особенности тиреопатий постковидного периода / А. И. Некрасов, И. Г. Починка, Л. Г. Стронгин [и др.] // Медицинский совет. – 2024. – Т. 18, № 13. – С. 164–172.

12. Клиническая характеристика пациентов с COVID-19 в зависимости от получаемой терапии и наличия сахарного диабета 2 типа / Т. Ю. Демидова, К. Г. Лобанова, С. Н. Переходов, М. Б. Анциферов // Сахарный диабет. – 2021. – Т. 24, № 3. – С. 231–242.

13. Клинические рекомендации Российской Ассоциации Эндокринологов по диагностике и лечению (много)узлового зоба у взрослых (2015 год) / Д. Г. Бельцевич, В. Э. Ванушко, Г. А. Мельниченко [и др.] // Эндокринная хирургия. – 2016. – Т. 10, № 1. – С. 5–12.

14. Контроль гликемии и выбор антигипергликемической терапии у пациентов с сахарным диабетом 2 типа и COVID-19: консенсусное решение совета экспертов Российской ассоциации эндокринологов / И. И. Дедов, Н. Г. Мокрышева, М. В. Шестакова [и др.] // Сахарный диабет. – 2022. – Т. 25, № 1. – С. 27–49.

15. Луговая, Л. А. Особенности ультразвуковой картины при исследовании узлов щитовидной железы у пациентов с COVID-19 в недавнем анамнезе / Л. А. Луговая, А.И. Некрасов // Трансляционная медицина. – 2024. – Т. 11. – Приложение 1. – С. 37.

16. Мареев, В. Ю. Как оценивать результаты лечения больных с новой коронавирусной инфекцией (COVID-19)? Шкала оценки клинического состояния (ШОКС-КОВИД) / В. Ю. Мареев, Ю. Л. Беграмбекова, Ю. В. Мареев // Кардиология. – 2020. – Т. 60, № 11. – С. 35–41.

17. Нарушения углеводного обмена, ассоциированные с COVID-19: клинко-морфологическое исследование / Т. Л. Каронова, А. А. Михайлова, Д. И. Лагутина [и др.] // Сахарный диабет. – 2023. – Т. 26, № 6. – С. 515–525.

18. Некрасов, А. И. Клинико-морфологические особенности узлов щитовидной железы, диагностированных в постковидном периоде / А. И. Некрасов, Л. А. Луговая, И. Г. Починка // ВолгаМед : материалы X Всероссийской научно-практической конференции молодых ученых и студентов с международным участием (Нижний Новгород, 27–29 марта 2024 г.). – Н. Новгород : Изд-во ПИМУ, 2024. – С. 164–166.

19. Некрасов, А. И. Клинико-морфологические особенности узлового зоба у пациентов с недавним анамнезом COVID-19 / А. И. Некрасов, Л. А. Луговая // Терапия. – 2024. – Т. 10, № S1. – С. 78.

20. Некрасов, А. И. Особенности течения аутоиммунного тиреоидита, впервые диагностированного в постковидном периоде / А. И. Некрасов, И. Г. Починка // Материалы III Всероссийского конгресса клинической медицины с международным участием им. С. С. Зимницкого (Казань, 8–9 декабря 2022 г.). – Казань : Изд-во КГМА, 2022. – С. 65.

21. Некрасов, А. И. Сонографические и цитологические особенности узлового зоба у больных с COVID-19 в ближайшем анамнезе / А. И. Некрасов // XIX Международная (XXVIII Всероссийская) Пироговская научная медицинская конференция студентов и молодых ученых (Москва, 21 марта 2024 г.). – М. : РНИМУ им. Н. И. Пирогова, 2024. – С. 173–174.

22. Некрасов, А. И. Структурно-функциональное состояние щитовидной железы у больных COVID-19: особенности госпитального и постковидного периодов / А. И. Некрасов // Персонализированная медицина и практическое здравоохранение : материалы X (XXIX) Национального конгресса эндокринологов с международным участием (Москва, 23–26 мая 2023 г.). – М. : [б. и.], 2023. – С. 293.

23. Новая инфекция SARS-Cov-2 – возможный триггер аутоиммунных заболеваний щитовидной железы / Е. А. Колпакова, А. Р. Елфимова, Л. В. Никанкина [и др.] // Клиническая и экспериментальная тиреоидология. – 2022. – Т. 18, № 3. – С. 4–12.

24. Особенности тиреоидной патологии в постковидном периоде и влияние на них предшествующей вакцинации / А. И. Некрасов, Л. Г. Стронгин, И. Г. Починка [и др.] // Медицинский альманах. – 2023. – № 4. – С. 27–33.

25. Острые и хронические тиреоидиты (исключая аутоиммунный тиреоидит) : клинические рекомендации : год утв. 2024 / Российская ассоциация эндокринологов // Рубрикатор клинических рекомендаций Минздрава России : [сайт]. – URL: [https://cr.minzdrav.gov.ru/preview-cr/621\\_3](https://cr.minzdrav.gov.ru/preview-cr/621_3) (дата обращения: 14.11.2025).

26. Пандемия COVID-19 и эндокринопатии / Н. Г. Мокрышева, Г. Р. Галстян, М. А. Киржаков [и др.] // Проблемы эндокринологии. – 2020. – Т. 66, № 1. – С. 7–13.

27. Петунина, Н. А. Гипотиреоз в практике врача-терапевта: подходы к диагностике и лечению / Н. А. Петунина, Л. В. Трухина, Н. С. Мартиросян // Терапия. – 2017. – № 3. – С. 84–88.

28. Петунина, Н. А. Сравнительный анализ уровней адипонектина, лептина, резистина, показателей липидного обмена и инсулинорезистентности при субклиническом гипотиреозе в зависимости от наличия/отсутствия заместительной терапии левотироксином / Н. А. Петунина, Н. Э. Альтшулер // Эндокринология. Новости. Мнения. Обучение. – 2013. – № 2. – С. 27–31.

29. Починка, И. Г. Особенности тиреоидной патологии, возникающей в постковидном периоде у пациентов с предшествующей вакцинацией и без нее / И. Г. Починка, А. И. Некрасов // Терапия. – 2022. – Т. 8, № S7. – С. 72.

30. Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19) : временные методические рекомендации Министерства Здравоохранения Российской Федерации. Версия 11 (07.05.2021) / С. Н. Авдеев, Л. В. Адамян, Е. И. Алексеева [и др.]. – URL: [https://medtechmarket.ru/zadmin\\_data/file.attach/48178.pdf](https://medtechmarket.ru/zadmin_data/file.attach/48178.pdf) (дата обращения: 14.11.2025).

31. Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19) : временные методические рекомендации Министерства Здравоохранения Российской Федерации. Версия 18 (26.10.2023) / С. Н. Авдеев, Л. В. Адамян, Е. И. Алексеева [и др.]. – URL: [https://minzdrav.gov.ru/system/attachments/attaches/000/064/610/original/%D0%92%D0%9C%D0%A0\\_COVID-19\\_V18.pdf](https://minzdrav.gov.ru/system/attachments/attaches/000/064/610/original/%D0%92%D0%9C%D0%A0_COVID-19_V18.pdf) (дата обращения: 14.11.2025).

32. Роль гиперактивации иммунной системы в развитии дисфункции щитовидной железы при COVID-19 / Е. А. Колпакова, А. Р. Елфимова, Л. В. Никанкина, Е. А. Трошина // Терапевтический архив. – 2022. – Т. 94, № 10. – С. 1136–1142.

33. Свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ № 2024688185 РФ. Программа для определения показаний к динамическому тиреодологическому обследованию больных, перенесших COVID-19 : № 2024687513 : заявл. 14.11.2024 : опубл. 26.11.2024 / Некрасов А. И. // Федеральный институт промышленной собственности : [сайт]. – URL: [https://new.fips.ru/register-doc-view/fips\\_servlet?DB=EVM&DocNumber=2024688185&TypeFile=html](https://new.fips.ru/register-doc-view/fips_servlet?DB=EVM&DocNumber=2024688185&TypeFile=html).

34. Структурные и морфологические характеристики узлового зоба в условиях хронического дефицита йода / Е. А. Трошина, Н. П. Маколина, Е. А. Колпакова [и др.] // Клиническая и экспериментальная тиреодология. – 2023. – Т. 19, № 1. – С. 20–28.

35. Субклинический гипотиреоз – новый фактор сердечно-сосудистого риска / А. Р. Волкова, С. В. Дора, О. А. Беркович [и др.] // Терапия. – 2016. – № 6. – С. 23–28.
36. Тиреоидный статус при COVID-19: особенности функциональных нарушений, роль предшествующей патологии щитовидной железы / А. И. Некрасов, И. Г. Починка, Л. Г. Стронгин [и др.] // Медицинский альманах. – 2024. – № 3. – С. 12–21.
37. Узловой зоб и перенесенный COVID-19: клинико-патогенетические взаимосвязи, сонографические и цитологические особенности / А. И. Некрасов, И. Г. Починка, Л. Г. Стронгин [и др.] // Клиническая медицина. – 2024. – Т. 102, № 9, ч. 10. – С. 714–722.
38. Факторы риска летального исхода у больных сахарным диабетом 2 типа и новой коронавирусной инфекцией / Т. Н. Маркова, А. А. Пономарева, И. В. Самсонова [и др.] // Эндокринология. Новости. Мнения. Обучение. – 2022. – Т. 11, № 1. – С. 8–16.
39. Функциональная и топическая диагностика в эндокринологии : руководство для врачей / С. Б. Шустов, Ю. Ш. Халимов, В. В. Салухов, Г. Е. Труфонов. – 3-е изд., перераб. и доп. – М. : ГЭОТАР-Медиа, 2017. – 272 с. – ISBN 978-5-9704-4118-3.
40. Цитокин-индуцированное воспаление при анемии у больных хронической сердечной недостаточностью / Е. И. Ткаченко, Н. Ю. Боровкова, М. В. Буянова, Н. Н. Боровков // Клиническая медицина. – 2020. – Т. 98, № 2. – С. 122–129.
41. Эндокринные нарушения на фоне COVID-19 и при постковидном синдроме / А. В. Климчук, В. А. Белоглазов, И. А. Яцков, Я. В. Дворянчиков // Ожирение и метаболизм. – 2022. – Т. 19, № 2. – С. 206–212.
42. Эпидемиология доброкачественных заболеваний щитовидной железы у взрослого населения Республики Беларусь: анализ общенациональных статистических данных за период 2009–2019 гг. / С. В. Якубовский, Г. Г. Кондратенко, О. Б. Салко, Е. И. Кузьменкова // Проблемы эндокринологии. – 2022. – Т. 68, № 3. – С. 30–43.

43. Эпидемиология и результаты хирургического лечения эутиреоидного и токсического зоба в зависимости от особенностей клинического течения, степени компрессии трахеи и коморбидности / Е. А. Ильичева, Г. А. Берсенев, В. Н. Махутов [и др.] // Проблемы эндокринологии. – 2020. – Т. 66, № 1. – С. 87–92.

44. Эффективность и безопасность инициации терапии агонистами рецепторов глюкагоноподобного пептида-1 у пациентов с сахарным диабетом 2 типа, госпитализированных с коронавирусной инфекцией / Т. Н. Маркова, М. А. Лысенко, М. С. Стас, А. А. Анчутина // Сахарный диабет. – 2023. – Т. 26, № 6. – С. 537–548.

45. A 33-year-old man with COVID-19 presented with subacute thyroiditis: a rare case report and literature review / L. Davoodi, Z. Oladi, H. Jafarpour [et al.]. – DOI 10.1016/j.nmni.2021.100871 // New microbes and new infections : electronic journal. – 2021. – Vol. 41. – URL: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2052297521000354?via%3Dihub>. – Дата публикации: 22.03.2021.

46. A pathological report of three COVID-19 cases by minimal invasive autopsies / X. H. Yao, T. Y. Li, Z. C. He [et al.] // Zhonghua Bing Li Xue Za Zhi. – 2020. – Vol. 49, № 5. – P. 411–417.

47. A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin / P. Zhou, X.-L. Yang, X.-G. Wang [et al.] // Nature. – 2020. – Vol. 579, № 7798. – P. 270–273.

48. Abbasi, J. Regulatory T cells tested in patients with COVID-19 ARDS / J. Abbasi // JAMA. – 2020. – Vol. 324, № 6. – P. 539.

49. Abreu, R. Subacute (De Quervain) thyroiditis during the COVID-19 pandemic / R. Abreu, R. Miguel, M. Saieg // Cancer cytopathology. – 2021. – Vol. 29, № 11. – P. 844–846.

50. Activation of type I and type II interferon signaling in SARS-CoV-2-Positive thyroid tissue of patients dying from COVID-19 / A. M. Poma, A. Basolo, D. Bonuccelli [et al.] // Thyroid : official journal of the American Thyroid Association. – 2021. – Vol. 31, № 12. – P. 1766–1775.

51. Adhikari, P. Subclinical hypothyroidism among patients with COVID-19 infection in a tertiary care centre: a descriptive cross-sectional study / P. Adhikari, R. Singh // *Journal of the nepal medical association*. – 2023. – Vol. 61, № 262. – P. 531–534.
52. Ahn, H. Y. Subacute thyroiditis in the time of COVID-19 / H. Y. Ahn // *Endocrinology and metabolism*. – 2024. – Vol. 39, № 1. – P. 186–187.
53. Alvarez Martin, M. C Subacute de quervain thyroiditis after SARS-CoV-2 infection / M. C. Álvarez Martín, C. Del Peso Gilsanz, L. A. Hernández. – DOI 10.1016/j.endien.2020.10.010 // *Endocrinology, diabetes and nutrition : electronic journal*. – 2021. – Vol. 68, № 10. – P. 754–755. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34924165/>. – Дата публикации: 08.12.2020.
54. Analysis of the long-term impact on cellular immunity in COVID-19-recovered individuals reveals a profound NKT cell impairment / J. Liu, X. Yang, H. Wang [et al.]. – DOI 10.1128/mBio.00085-21 // *mBio : electronic journal*. – 2021. – Vol. 12, № 2. – URL: <https://journals.asm.org/doi/10.1128/mbio.00085-21>. – Дата публикации: 27.04.2021.
55. Arefzadeh, A. A. Review of thyroid dysfunction due to COVID-19 / A. A. Arefzadeh // *Mini reviews in medicinal chemistry*. – 2024. – Vol. 24, № 3. – P. 265–271.
56. Asfuroglu, K. E. A case of subacute thyroiditis associated with Covid-19 infection / K. E. Asfuroglu, I. Ates // *Journal of endocrinological investigation*. – 2020. – Vol. 43, № 5. – P. 1173–1174.
57. Association of hypothyroidism with acute COVID-19: a systematic review / J. Malik, S. M. Zaidi, A. U. Waqar [et al.] // *Expert review of endocrinology and metabolism*. – 2021. – Vol. 16, № 5. – P. 251–257.
58. Associations of psychological status and ultrasonic characteristics of thyroid nodules in adults during the COVID-19 pandemic / Z. Lei, Z. He, Y. Mei [et al.]. – DOI 10.3389/fpsyg.2023.1202122 // *Frontiers in psychology : electronic journal*. – 2023. – Vol. 14. – URL: <https://www.frontiersin.org/journals/psychology/articles/10.3389/fpsyg.2023.1202122/full>. – Дата публикации: 14.07.2023.

59. ASTCT consensus grading for cytokine release syndrome and neurologic toxicity associated with immune effector cells / D. W. Lee, B. D. Santomaso, F. L. Locke [et al.] // *Biology of blood and marrow transplantation : journal of the American Society for Blood and Marrow Transplantation*. – 2019. – Vol. 25, № 4. – P. 625–638.

60. Autoantibodies related to systemic autoimmune rheumatic diseases in severely ill patients with COVID-19 / P. G. Vlachoyiannopoulos, E. Magira, H. Alexopoulos [et al.] // *Annals of the rheumatic diseases*. – 2020. – Vol. 79, № 12. – P. 1661–1663.

61. Bimodal distribution of thyroid dysfunction triggered by COVID-19 Infection: an experience from a single endocrine center-a case series and literature review / T. Elhadd, W. Gul, Z. Dabbous [et al.] // *Qatar medical journal*. – 2022. – Vol. 3. – P. 39.

62. Boyle, D. C. Thyrotoxicosis after COVID-19 infection with a delay in graves' disease antibody positivity / D. C. Boyle, J. A. Mullally // *Case reports in endocrinology*. – 2023. – Vol. 1. – P. [1–4].

63. Burekovic, A. Hypothyroidism and subclinical hypothyroidism as a consequence of COVID-19 infection / A. Burekovic, D. Halilovic, A. Sahbaz // *Medical archives*. – 2022. – Vol. 76, № 1. – P. 12–16.

64. Cabuk, S. A. Thyroid function during and after COVID-19 infection: a review / S. A. Cabuk, A. Z. Cevher, Y. Küçükardali. – DOI 10.17925/EE.2022.18.1.58 // *Touch reviews in endocrinology : electronic journal*. – 2022. – Vol. 18, № 1. – P. 58–62. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35949365/>. – Дата публикации: 13.06.2022.

65. Campos-Barrera, E. Subacute thyroiditis associated with COVID-19 / E. Campos-Barrera, T. Alvarez-Cisneros, M. Davalos-Fuentes // *Case reports in endocrinology*. – 2020. – Vol. 1. – P. [1–4].

66. Caron, P. Autoimmune and inflammatory thyroid diseases following vaccination with SARS-CoV-2 vaccines: from etiopathogenesis to clinical management / P. Caron // *Endocrine*. – 2022. – Vol. 78, № 3. – P. [1–12].

67. Caution against corticosteroid-based COVID-19 treatment / C. Tang, Y. Wang, H. Lv [et al.] // *Lancet*. – 2020. – Vol. 395, № 10239. – P. 1759–1760.

68. Changes in thyroid fine needle aspiration practice during the COVID-19 pandemic / D. Rossi, A. Belotti, C. di Tonno [et al.] // *Cytopathology : official journal of the British Society for Clinical Cytology*. – 2021. – Vol. 32, № 6. – P. 732–737.

69. Chen, M. Thyroid function analysis in 50 patients with COVID-19: a retrospective study / M. Chen, W. Zhou, W. Xu // *Thyroid*. – 2021. – Vol. 31, № 1. – P. 8–11.

70. Chen, W. Thyroid function changes and COVID-19 severity: egg or chicken? / W. Chen, J. Lei, Z. Li // *Endocrine*. – 2022. – Vol. 78, № 3. – P. 436–440.

71. Chimeric antigen receptor-modified T cells for acute lymphoid leukemia / S. A. Grupp, M. Kalos, D. Barrett [et al.] // *The New England journal of medicine*. – 2013. – Vol. 368, № 16. – P. 1509–1518.

72. Churilov, L. P. Molecular Mimicry between SARS-CoV-2 and human endocrinocytes: a prerequisite of post-COVID-19 Endocrine autoimmunity? / L. P. Churilov, M. G. Normatov, V. J. Utekhin // *Pathophysiology*. – 2022. – Vol. 29, № 3. – P. 486–494.

73. Clinical and thyroid profile in patients with COVID-19 hospitalized in an intensive care unit / N. Macías-Gómez, O. Montañez-Valdez, E. Leal-Ugarte [et al.] // *European review for medical and pharmacological sciences* – 2023. – Vol. 27, № 17. – P. 8314–8321.

74. Clinical review 169: interferon-alpha-related thyroid disease: pathophysiological, epidemiological, and clinical aspects / C. Carella, G. Mazziotti, G. Amato [et al.] // *Journal of clinical endocrinology and metabolism*. – 2004. – Vol. 89, № 8. – P. 3656–3661.

75. Clinicopathologic features of COVID-19: a case report and value of forensic autopsy in studying SARS-CoV-2 infection / L. Ren, Q. Liu, R. Wang [et al.] // *The American journal of forensic medicine and pathology*. – 2021. – Vol. 42. – P. 164–169.

76. Concurrent, new-onset autoimmune hepatitis, celiac disease, and Hashimoto's thyroiditis following COVID-19: a case report / M. Mostafavi, A. Abraham, J. Mueller, W. Sayej. – DOI 10.1097/PG9.0000000000000388 // *Journal of pediatric gastroenterology and nutrition reports : electronic journal*. – 2023. – Vol. 4, № 4. – URL:

<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1097/PG9.0000000000000388>. – Дата публикации: 27.11.2023.

77. COVID-19 and thyroid function: what do we know so far? / C. L. Rossetti, J. Cazarin, F. Hecht [et al.]. – DOI 10.3389/fendo.2022.1041676 // *Frontiers in endocrinology : electronic journal*. – 2022. – Vol. 13 – URL: <https://www.frontiersin.org/journals/endocrinology/articles/10.3389/fendo.2022.1041676/full>. – Дата публикации: 19.12.2020.

78. COVID-19: a potential trigger for thyroid dysfunction / S. Ashraf, M. A. Imran, S. Ashraf [et al.] // *The American journal of the medical sciences*. – 2021. – Vol. 362, № 3. – P. 303–307.

79. COVID-19-induced autoimmune thyroiditis: exploring molecular mechanisms / B. Mohammadi, K. Dua, M. Saghafi [et al.] // *Journal of medical virology*. – 2023. – Vol. 95, № 8. – P. [1–11].

80. CRB-65 predicts death from community acquired pneumonia / T. Bauer, S. Ewig, R. Marre [et al.] // *Journal of internal medicine*. – 2006. – Vol. 260, № 1. – P. 93–101.

81. Cytokine release syndrome in COVID-19 patients, a new scenario for an old concern: the fragile balance between Infections and autoimmunity / A. Picchianti Diamanti, M. M. Rosado, C. Pioli [et al.]. – DOI 10.3390/ijms21093330 // *International journal of molecular sciences : electronic journal*. – 2020. – Vol. 21, № 9. – URL: <https://www.mdpi.com/1422-0067/21/9/3330>. – Дата публикации: 08.05.2020.

82. De Vries, E. M. The molecular basis of the non-thyroidal illness syndrome / E. M. de Vries, E. Fliers, A. Boelen // *The Journal of endocrinology*. – 2015. – Vol. 225, № 3. – P. 67–81.

83. Defining community acquired pneumonia severity on presentation to hospital: an international derivation and validation study / W. Lim, M. M. van der Eerden, R. Laing [et al.] // *Thorax*. – 2003. – Vol. 58, № 5. – P. 377–382.

84. Edwards, K. Two cases of severe autoimmune thyrotoxicosis following SARS-CoV-2 infection / K. Edwards, I. Hussain. – DOI 10.1177/23247096211056497 // *Journal of investigative medicine high impact case reports : electronic journal*. – 2021. – Vol. 9.

– URL: <https://journals.sagepub.com/doi/10.1177/23247096211056497>. – Дата публикации: 29.11.2021.

85. Effect of the COVID-19 pandemic on surgery for indeterminate thyroid nodules (THYCOVID): a retrospective, international, multicentre, cross-sectional study / F. Medas, C. Dobrinja, E. Abdullah Al-Suhaimi [et al.] // *The lancet. Diabetes and endocrinology*. – 2023. – Vol. 11, № 6. – P. 402–413.

86. Endocrine involvement in COVID-19: mechanisms, clinical features, and implications for care / M. K. Garg, M. Gopalakrishnan, P. Yadav, S. Misra // *Indian journal of endocrinology and metabolism*. – 2020. – Vol. 24, № 5. – P. 381–386.

87. Endocrine surgery during COVID-19 pandemic: do we need an update of indications in Italy? / C. P. Lombardi, A. D'Amore, G. Grani [et al.] // *Endocrine*. – 2020. – Vol. 68, № 3. – P. 485–488.

88. Endocrinology in the time of COVID-19: management of thyroid nodules and cancer / A. Vrachimis, I. Iakovou, E. Giannoula, L. Giovanella // *European journal of endocrinology/European Federation of Endocrine Societies*. – 2020. – Vol. 183, № 1. – P. 41–48.

89. ETA public health board statement. COVID-19: information and recommendations for patients with thyroid diseases / International Thyroid Federation ; European Society of Endocrinology. – 2020. – URL: <https://www.eurothyroid.com/files/download/ETA-PHB.pdf> (дата обращения: 14.11.2025).

90. Euthyroid sick syndrome in patients with COVID-19 / R. Zou, C. Wu, S. Zhang [et al.]. – DOI 10.3389/fendo.2020.566439 // *Frontiers in endocrinology : electronic journal*. – 2020. – Vol. 11. – URL: <https://www.frontiersin.org/journals/endocrinology/articles/10.3389/fendo.2020.566439/full>. – Дата публикации: 07.10.2020.

91. 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 // *Infectious diseases of poverty*. – 2020. – Vol. 9, № 1. – P. [1–7].

92. Expression profile of immune response genes in patients with severe acute respiratory syndrome / R. Reghunathan, M. Jayapal, L. Y. Hsu [et al.] // *BMC immunology*. – 2005. – Vol. 8, № 6. – P. [1–11].

93. Ferrara, J. L. Cytokine dysregulation as a mechanism of graft versus host disease / J. L. Ferrara // *Current opinion in immunology*. – 1993. – Vol. 5, № 5. – P. 794–799.

94. Fliers, E. An update on non-thyroidal illness syndrome / E. Fliers, A. Boelen // *Journal of Endocrinological Investigation*. – 2021. – Vol. 44, №8. – P. 1597–1607.

95. Galeotti, C. Autoimmune and inflammatory diseases following COVID-19 / C. Galeotti, J. Bayry // *Nature Reviews. Rheumatology*. – 2020. – Vol. 16, № 8. – P. 413–414.

96. Geslot, A. COVID-19, the thyroid and the pituitary – the real state of play / A. Geslot, Ph. Chanson, Ph. Caron // *Annales d'endocrinologie*. – 2022. – Vol. 83, № 2. – P. 103–108.

97. Global impact of COVID-19 on nuclear medicine departments: an international survey in April 2020 / L. S. Freudenberg, D. Paez, F. Giammarile [et al.] // *Journal of Nuclear Medicine*. – 2020. – Vol. 61, № 9. – P. 1278–1283.

98. Halpert, G. SARS-CoV-2, the autoimmune virus / G. Halpert, Y. Shoenfeld // *Autoimmunity reviews*. – 2020. – Vol. 19, № 12. – P. 102695.

99. Harris, A. Graves' thyrotoxicosis following SARS-CoV-2 infection / A. Harris, M. Al Mushref. – DOI 10.1016/j.aace.2020.12.005 // *AACE clinical case reports : electronic journal*. – 2021. – Vol. 7, № 1. – P. 14–16. – URL: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S237606052031052X?via%3Dihub>. – Дата публикации: 01.02.2021.

100. Hashimoto's thyroiditis following SARS-CoV-2 infection / R. S. Knack, T. Hanada, R. S. Knack, K. Mayr. – DOI 10.1136/bcr-2021-244909 // *BMJ case reports : electronic journal*. – 2021. – Vol. 14, № 8. – URL: <https://casereports.bmj.com/content/14/8/e244909>. – Дата публикации: 09.08.2021.

101. High prevalence of non-thyroidal illness syndrome in patients at long-term care facilities / J. Lado-Abeal, C. Diaz, G. Berdine [et al.] // *Endocrine*. – 2020. – Vol. 70, № 2. – P. 348–355.

102. Histopathological findings and viral tropism in UK patients with severe fatal COVID-19: a post-mortem study / B. Hanley, K. Naresh, C. Roufousse [et al.]. – DOI 10.1016/S2666-5247(20)30115-4 // *The Lancet. Microbe : electronic journal*. – 2020. – Vol. 1, № 6. – P. e245–e253. – URL: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2666524720301154?via%3Dihub>. – Дата публикации: 01.10.2020.

103. Hypothyroidism May be associated with post-COVID-19 pulmonary fibrosis / J. A. Santare, T. J. Diaz, T. Ahmed [et al.] // *Thyroid : official journal of the American Thyroid Association*. – 2023. – Vol. 33, № 7. – P. 877–879.

104. Impact of COVID-19 on the thyroid gland: an update / L. Scappaticcio, F. Pitoia, K. Esposito [et al.] // *Reviews in endocrine and metabolic disorders*. – 2021. – Vol. 22, № 4. – P. 803–815.

105. Impact of COVID-19 on thyroid cancer surgery and adjunct therapy / S. Bakkar, K. Al-Omar, Q. Aljarrah [et al.] // *Updates in surgery*. – 2020. – Vol. 72, № 3. – P. 867–869.

106. Impact of COVID-19 on thyroid gland functions with reference to Graves' disease: a systematic review / I. S. Vamshidhar, S. S. Rani, M. Kalpana [et al.] // *Journal of family medicine and primary care*. – 2023. – Vol. 12, № 9. – P. 1784–1789.

107. Impaired cellular immunity to SARS-CoV-2 in severe COVID-19 patients / L. Ni, M. L. Cheng, Y. Feng [et al.]. – DOI 10.3389/fimmu.2021.603563 // *Frontiers in immunology : electronic journal*. – 2021. – Vol. 12 – URL: <https://www.frontiersin.org/journals/immunology/articles/10.3389/fimmu.2021.603563/full>. – Дата публикации: 02.02.2021.

108. Impaired type I interferon activity and inflammatory responses in severe COVID-19 patients / J. Hadjadj, N. Yatim, L. Barnabei [et al.] // *Science*. – 2020. – Vol. 369, № 6504. – P. 718–724.

109. Increased prevalence of autoimmune thyroid disease after COVID-19: a single-center, prospective study / A. Rossini, S. Cassibba, F. Perticone [et al.]. – DOI 10.3389/fendo.2023.1126683 // *Frontiers in endocrinology : electronic journal*. – 2023. – Vol. 14. – URL:

<https://www.frontiersin.org/journals/endocrinology/articles/10.3389/fendo.2023.1126683/full>. – Дата публикации: 08.03.2023.

110. Increased risk of thyroid eye disease following Covid-19 vaccination / I. Muller, D. Consonni, E. Crivicich [et al.] // *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. – 2024. – Vol. 109, № 2. – P. 516–526.

111. Increases of the Th1/Th2 cell ratio in severe Hashimoto's disease and in the proportion of Th17 cells in intractable Graves' disease / T. Nanba, M. Watanabe, N. Inoue, Y. Iwatani // *Thyroid : official journal of the American Thyroid Association*. – 2009. – Vol. 19, № 5. – P. 495–501.

112. Insights from a prospective follow-up of thyroid function and autoimmunity among COVID-19 survivors / D. T. Lui, C. H. Lee, W. S. Chow [et al.] // *Endocrinology and metabolism*. – 2021. – Vol. 36, № 3. – P. 582–589.

113. Interleukin-6: a marker of thyroid-destructive processes? / L. Bartalena, S. Brogioni, L. Grasso [et al.] // *Journal of clinical endocrinology and metabolism*. – 1994. – Vol. 79, № 5. – P. 1424–1427.

114. Investigating thyroid dysfunction in the context of COVID-19 infection / A. Mehta, W. Andrew Awuah, R. Yarlagadda [et al.]. – DOI 10.1016/j.amsu.2022.104806 // *Annals of medicine and surgery : electronic journal*. – 2022. – Vol. 84. – URL: [https://journals.lww.com/annals-of-medicine-and-surgery/fulltext/2022/12000/investigating\\_thyroid\\_dysfunction\\_in\\_the\\_context.9.aspx](https://journals.lww.com/annals-of-medicine-and-surgery/fulltext/2022/12000/investigating_thyroid_dysfunction_in_the_context.9.aspx). – Дата публикации: 31.10.2022.

115. Ippolito, S. SARS-CoV-2: a potential trigger for subacute thyroiditis? Insights from a case report / S. Ippolito, F. Dentali, M. L. Tanda // *Journal of endocrinological investigation*. – 2020. – Vol. 43, № 8. – P. 1171–1172.

116. Is subacute thyroiditis an underestimated manifestation of SARS-CoV-2 infection? Insights from a case series / A. Brancatella, D. Ricci, D. Cappellani [et al.] // *Journal of clinical endocrinology and metabolism*. – 2020. – Vol. 105, № 10. – P. [1–12].

117. Jiménez-Blanco, S. M. COVID-19: a cause of recurrent Graves' hyperthyroidism? / S. Jiménez-Blanco, B. Pla-Peris, M. Marazuela // *Journal of endocrinological investigation*. – 2021. – Vol. 44, № 2. – P. 387–388.

118. Kanduc, D. From Anti-SARS-CoV-2 immune responses to COVID-19 via molecular mimicry / D. Kanduc. – DOI 10.3390/antib9030033 // *Antibodies : electronic journal*. – 2020. – Vol. 9, № 3. – URL: <https://www.mdpi.com/2073-4468/9/3/33>. – Дата публикации: 16.07.2020.

119. Khatri, A. Subacute thyroiditis from COVID-19 infection: a case report and review of literature / A. Khatri, E. Charlap, A. Kim // *European thyroid journal*. – 2021. – Vol. 9, № 6. – P. 324–328.

120. Lanzolla, G. Graves' disease and Graves' orbitopathy following COVID-19 / G. Lanzolla, C. Marcocci, M. Marinò // *Journal of endocrinological investigation*. – 2021. – Vol. 44, № 9. – P. 2011–2012.

121. Long COVID in patients with mild to moderate disease: do thyroid function and autoimmunity play a role? / D. T. Lui, C. H. Lee, W. S. Chow [et al.] // *Endocrine practice : official journal of the American College of Endocrinology and the American Association of Clinical Endocrinologists*. – 2021. – Vol. 27, № 9. – P. 894–902.

122. Long-term outcome of thyroid abnormalities in patients with severe Covid-19 / I. Muller, A. Daturi, M. Varallo [et al.]. – DOI 10.1530/ETJ-22-0200 // *European thyroid journal : electronic journal*. – 2023. – Vol. 12, № 2. – URL: <https://etj.bioscientifica.com/view/journals/etj/12/2/ETJ-22-0200.xml>. – Дата публикации: 10.03.2023.

123. Maldonado, F. J. Biopsy confirmed subacute thyroiditis associated with COVID-19 / F. J. Maldonado, R. A. Cota Arreola. – DOI 10.1210/jendso/bvab048.1884 // *Journal of the Endocrine Society : electronic journal*. – 2021. – Vol. 5. – Suppl. 1. – URL: [https://academic.oup.com/jes/article/5/Supplement\\_1/A922/6241107](https://academic.oup.com/jes/article/5/Supplement_1/A922/6241107). – Дата публикации: 03.05.2021.

124. Marazuela, M. Endocrine and metabolic aspects of the COVID-19 pandemic / M. Marazuela, A. Giustina, M. Puig-Domingo // *Reviews in endocrine and metabolic disorders*. – 2020. – Vol. 21, № 4. – P. 495–507.

125. 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 // *Journal of endocrinological investigation*. – 2020. – Vol. 43, № 10. – P. 1527–1528.

126. Merad, M. Pathological inflammation in patients with COVID-19: a key role for monocytes and macrophages / M. Merad, J. C. Martin // *Nature reviews. Immunology*. – 2020. – Vol. 20, № 6. – P. 355–362.

127. Molecular mimicry and autoimmunity in the time of COVID-19 / M. Rojas, M. Herrán, C. Ramírez-Santana [et al.] // *Journal of autoimmunity*. – 2023. – Vol. 139. – P. [1–19].

128. Moore, J. B. Cytokine release syndrome in severe COVID-19 / J. B. Moore, C. H. June // *Science*. – 2020. – Vol. 368, № 6490. – P. 473–474.

129. Mortezaee, K. Cellular immune states in SARS-CoV-2-induced disease / K. Mortezaee, J. Majidpoor. – DOI 10.3389/fimmu.2022.1016304 // *Frontiers in immunology : electronic journal*. – 2022. – Vol. 13. – URL: <https://www.frontiersin.org/journals/immunology/articles/10.3389/fimmu.2022.1016304/full>. – Дата публикации: 23.11.2022.

130. Munarin, J. Differences in the clinical picture at the onset of diagnosis of severe autoimmune hypothyroidism in children depending on the time of diagnosis: before or during the SARS-CoV-2 pandemic / J. Munarin, G. Tuli // *Pediatric endocrinology, diabetes, and metabolism*. – 2023. – Vol. 29, № 4. – P. 253–258.

131. Murugan, A. K. SARS-CoV-2: emerging role in the pathogenesis of various thyroid diseases / A. K. Murugan, A. S. Alzahrani // *Journal of inflammation research*. – 2021. – Vol. 14. – P. 6191–6221.

132. Naguib, R. Potential relationships between COVID-19 and the thyroid gland: an update / R. Naguib // *The Journal of international medical research* – 2022. – Vol. 50, № 2. – P. [1–16].

133. Neuroinvasion, neurotropic, and neuroinflammatory events of SARS-CoV-2: understanding the neurological manifestations in COVID-19 patients / Y. Yachou, A. El Idrissi, V. Belapasov, S. Ait Benali // *Neurological sciences*. – 2020. – Vol. 41, № 10. – P. 2657–2669.

134. Neurological manifestations of patients with COVID-19: potential routes of SARS-CoV-2 neuroinvasion from the periphery to the brain / Z. Li, T. Liu, N. Yang [et al.] // *Frontiers of medicine*. – 2020. – Vol. 14, № 5. – P. 533–541.

135. Oguz, S. H. Endocrine disorders and COVID-19 / S. H. Oguz, B. O. Yildiz // *Annual review of medicine*. – 2023. – Vol. 74. – P. 75–88.

136. Pathogenic Th17 and Th22 cells are increased in patients with autoimmune thyroid disorders / M. Vitales-Noyola, A. M. Ramos-Levi, R. Martínez-Hernández [et al.] // *Endocrine*. – 2017. – Vol. 57, № 3. – P. 409–417.

137. Patients with cancer appear more vulnerable to SARS-COV-2: a multi-center study during the COVID-19 outbreak / M. Dai, D. Lu, M. Liu [et al.] // *Cancer discovery*. – 2020. – Vol. 10, № 6. – P. 783–791.

138. Petranovic Ovcaricek, P. Autoimmune thyroid diseases / P. Petranovic Ovcaricek, R. Görges, L. Giovanella // *Seminars in nuclear medicine*. – 2024. – Vol. 54, № 2. – P. 219–236.

139. Possible role of hypothyroidism in the prognosis of COVID-19 / M. Daraei, M. Hasibi, H. Abdollahi [et al.] // *Internal medicine journal*. – 2020. – Vol. 50, № 11. – P. 1410–1412.

140. Post-COVID endocrine disorders: putative role of molecular mimicry and some pathomorphological correlates / M. G. Normatov, V. E. Karev, A.V. Kolobov [et al.] // *Diagnostics*. – 2023. – Vol. 13, № 3. – P. [1–13].

141. Post-COVID-19 condition: where are we now? / P. Boaventura, S. Macedo, F. Ribeiro [et al.]. – DOI 10.3390/life12040517 // *Life : electronic journal*. – 2022. – Vol. 12, № 4. – URL: <https://www.mdpi.com/2075-1729/12/4/517>. – Дата публикации: 31.03.2022.

142. Post-COVID-19 fatigue: a case of infectious hypothyroidism / A. Whiting, J. V. Reyes, S. Ahmad, J. Lieber. – DOI 10.7759/cureus.14815 // *Curēus : electronic journal*. – 2021. – Vol. 13, № 5. – URL: <https://www.cureus.com/articles/57018-post-covid-19-fatigue-a-case-of-infectious-hypothyroidism#!/>. – Дата публикации: 03.05.2021.

143. Potential interaction between SARS-CoV-2 and thyroid: a review / W. Chen, Y. Tian, Z. Li [et al.] // *Endocrinology*. – 2021. – Vol. 162, № 3. – P. [1–13].

144. Ramsay, N. Coronavirus disease 2019-induced thyroiditis / N. Ramsay, R. Carizey, D. Popa // *The Journal of emergency medicine*. – 2021. – Vol. 61, № 4. – P. 420–423.

145. Reactive arthritis and silent thyroiditis following SARS-CoV-2 infection: case report and review of the literature / J. Quaytman, U. Gollamudi, N. Bass, S. Suresh. – DOI 10.1002/ccr3.5430 // *Clinical Case Reports : electronic journal*. – 2022. – Vol. 10. – URL: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/ccr3.5430>. – Дата публикации: 08.02.2022.

146. Regulatory T cells for treating patients with COVID-19 and acute respiratory distress syndrome: two case reports / D. E. Gladstone, B. S. Kim, K. Mooney [et al.] // *Annals of internal medicine*. – 2020. – Vol. 173, № 10. – P. 852–853.

147. Remdesivir for 5 or 10 days in patients with severe COVID-19 / J. D. Goldman, D. C. Lye, D. S. Hui [et al.] // *The New England journal of medicine*. – 2020. – Vol. 383, № 19. – P. 1827–1837.

148. Risk factors, treatment and outcomes of subacute thyroiditis secondary to COVID-19: a systematic review / J. Christensen, K. O’Callaghan, H. Sinclair [et al.] // *Internal medicine journal*. – 2022. – Vol. 52, № 4. – P. 522–529.

149. Robust and functional immune memory Up to 9 months after SARS-CoV-2 infection: a Southeast Asian Longitudinal cohort / H. T. Vo, A. Maestri, H. Auerswald [et al.]. – DOI 10.3389/fimmu.2022.817905 // *Frontiers in immunology : electronic journal*. – 2022. – Vol. 13. – URL: <https://www.frontiersin.org/journals/immunology/articles/10.3389/fimmu.2022.817905/full>. – Дата публикации: 03.02.2022.

150. Role of cytokines in the pathogenesis of the euthyroid sick syndrome / L. Bartalena, F. Bogazzi, S. Brogioni [et al.] // *European journal of endocrinology*. – 1998. – Vol. 138, № 6. – P. 603–614.

151. Role of non-thyroidal illness syndrome in predicting adverse outcomes in COVID-19 patients predominantly of mild-to-moderate severity / D. T. Lui, C. H. Lee, W. S. Chow [et al.] // *Clinical endocrinology*. – 2021. – Vol. 95, № 3. – P. 469–477.

152. Ruggeri, R. M. Autoimmune endocrine diseases / R. M. Ruggeri, G. Giuffrida, A. Campenni // *Minerva endocrinologica*. – 2018. – Vol. 43, № 3. – P. 305–322.

153. San Juan, M. D. Subacute thyroiditis in a patient with coronavirus disease 2019 / M. D. San Juan, M. Q. Florencio, M. H. Joven. – DOI 10.4158/ACCR-2020-0524 // *AACE clinical case reports : electronic journal*. – 2020. – Vol. 6, № 6. – P. e361–e364. – URL:

<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2376060520306441?via%3Dihub>. –

Дата публикации: 23.11.2020.

154. SARS-CoV-2 cell entry depends on ACE2 and TMPRSS2 and is blocked by a clinically proven protease inhibitor / M. Hoffmann, H. Kleine-Weber, S. Schroeder [et al.] // *Cell*. – 2020. – Vol. 181, № 2. – P. 271–280.e8.

155. SARS-CoV-2 infection and cardiovascular disease: COVID-19 heart / B. P. Dhakal, N. K. Sweitzer, J. H. Indik [et al.] // *Heart, lung and circulation*. – 2020. – Vol. 29, № 7. – P. 973–987.

156. 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. Ziegler, S. J. Allon, S. K. Nyquist [et al.] // *Cell*. – 2020. – Vol. 181, № 5. – P. 1016–1035.

157. SARS-CoV-2 specific T-cell immunity in COVID-19 convalescent patients and unexposed controls measured by ex vivo ELISpot assay / I. Cassaniti, E. Percivalle, F. Bergami [et al.] // *Clinical microbiology and infection*. – 2021. – Vol. 27, № 7. – P. 1029–1034.

158. SARS-COV-2 specific t-cells in patients with thyroid disorders related to COVID-19 are enriched in the thyroid and acquire a tissue-resident memory phenotype / Y. Silvestri, F. Clemente, G. Moschetti [et al.] // *Clinical immunology : the official journal of the Clinical Immunology Society*. – 2023. – Vol. 254. – P. [1–16].

159. SARS-CoV-2 spread to endocrine organs is associated with obesity: an autopsy study of COVID-19 cases / A. M. Poma, A. Basolo, D. Bonuccelli [et al.] // *Endocrine*. – 2024. – Vol. 83, № 1. – P. 110–117.

160. SARS-CoV-2, fertility and assisted reproduction / B. Ata, N. Vermeulen, E. Mocanu [et al.] // *Human reproduction update*. – 2023. – Vol. 29, № 2. – P. 177–196.

161. SARS-CoV-2-related atypical thyroiditis / I. Muller, D. Cannavaro, D. Dazzi [et al.] // *The lancet. Diabetes and endocrinology*. – 2020. – Vol. 8, № 9. – P. 739–741.

162. SARS-COV-2-related immune-inflammatory thyroid disorders: facts and perspectives / R. M. Ruggeri, A. Campenni, D. Deandreis [et al.] // *Expert review of clinical immunology*. – 2021. – Vol. 17, № 7. – P. 737–759.

163. SARS-CoV-2-Related subacute thyroiditis, myocarditis, and hepatitis after full resolution of COVID-19 serum markers / A. O. Martínez, V. T. González-Razo, V. Navarro-Sánchez [et al.]. – DOI 10.12659/AJCR.932321 // *The American journal of case reports : electronic journal*. – 2021. – Vol. 22. – URL: <https://amjcaserep.com/abstract/full/idArt/932321>. – Дата публикации: 17.06.2022.

164. Serum 3,3',5'-triiodothyronine (rT3) and 3,5,3'-triiodothyronine/rT3 are prognostic markers in critically ill patients and are associated with postmortem tissue deiodinase activities / R. P. Peeters, P. J. Wouters, H. van Toor [et al.] // *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. – 2005. – Vol. 90, № 8. – P. 4559–4565.

165. Stasiak, M. New aspects in the pathogenesis and management of subacute thyroiditis / M. Stasiak, A. Lewiński // *Reviews in endocrine and metabolic disorders*. – 2021. – Vol. 22, № 4. – P. 1027–1039.

166. Subacute thyroiditis after Sars-COV-2 infection / A. Brancatella, D. Ricci, N. Viola [et al.] // *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. – 2020. – Vol. 105, № 7. – P. [1–4].

167. Subacute thyroiditis after SARS-CoV-2 infection / V. I. Semikov, D. L. Aghayan, A. M. Shulutko [et al.]. – DOI 10.1002/ccr3.5109 // *Clinical case reports : electronic journal*. – 2021. – Vol. 9, № 11. – URL: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/ccr3.5109>. – Дата публикации: 22.11.2021.

168. Subacute thyroiditis as a presenting manifestation of COVID-19: a report of an exceedingly rare clinical entity / U. Chakraborty, S. Ghosh, A. Chandra, A. Ray. – DOI 10.1136/bcr-2020-239953 // *BMJ case reports : electronic journal*. – 2020. – Vol. 13, № 12. – URL: <https://casereports.bmj.com/content/13/12/e239953.long>. – Дата публикации: 18.12.2020.

169. Subacute thyroiditis associated with COVID-19 / S. A. Mattar, S. J. Koh, S. R. Chandran, B. P. Cherng. – DOI 10.1136/bcr-2020-237336 // *British medical journal case reports : electronic journal*. – 2020. – Vol. 13, № 8. – URL: <https://casereports.bmj.com/content/13/8/e237336>. – Дата публикации: 25.08.2020.

170. Subacute thyroiditis during the COVID-19 pandemic: a prospective study / A. B. Bahçecioğlu, Z. C. Karahan, B. I. Aydoğan [et al.] // *Journal of endocrinological investigation*. – 2022. – Vol. 45, № 4. – P. 865–874.

171. Subacute thyroiditis during the SARS-CoV-2 pandemic / A. Brancatella, N. Viola, G. Rutigliano [et al.]. – DOI 10.1210/jendso/bvab130 // *Journal of the endocrine society : electronic journal*. – 2021. – Vol. 5, № 10. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34458656/>. – Дата публикации: 28.07.2021.

172. Subacute thyroiditis in a patient infected with SARS-COV-2: an endocrine complication linked to the COVID-19 pandemic / R. M. Ruggeri, A. Campenni, M. Siracusa [et al.] // *Hormones : international journal of endocrinology and metabolism*. – 2021. – Vol. 20, № 1. – P. 219–221.

173. Subacute thyroiditis in active COVID-19 infection: a report of two cases with a systematic review of the literature / M. A. Ganie, H. Rashid, A. Qadir, P. A. Koul. – DOI 10.7759/cureus.52611 // *Cureus : electronic journal*. – 2024. – Vol. 20, № 6. – URL: <https://www.cureus.com/articles/151298-subacute-thyroiditis-in-active-covid-19-infection-a-report-of-two-cases-with-a-systematic-review-of-the-literature#!/>. – Дата публикации: 20.01.2024.

174. Subacute thyroiditis in the setting of coronavirus disease 2019 / W. H. Chong, B. Shkolnik, B. Saha, S. Beegle // *The American journal of the medical sciences*. – 2021. – Vol. 361, № 3. – P. 400–402.

175. 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 reports : electronic journal*. – 2020. – Vol. 13. – URL: <https://casereports.bmj.com/content/13/11/e236909>. – Дата публикации: 08.11.2020.

176. Swiatkowska-Stodulska, R. Thyroglobulin levels in COVID-19-positive patients: correlations with thyroid function tests, inflammatory markers, and glucocorticoid use / R. Swiatkowska-Stodulska, A. Berlinska, E. Puchalska-Reglinska. – DOI 10.3389/fendo.2022.1031188 // *Frontiers in endocrinology : electronic journal*. – 2023. – Vol. 13. – URL: <https://www.frontiersin.org/journals/endocrinology/articles/10.3389/fendo.2022.1031188/full>. – Дата публикации: 09.03.2023.

177. The cytokine storm in COVID-19: an overview of the involvement of the chemokine/chemokine-receptor system / F. Coperchini, L. Chiovato, L. Croce [et al.] // *Cytokine and growth factor reviews*. – 2020. – Vol. 53. – P. 25–32.

178. The effect of COVID-19 pandemic restrictions on the management of differentiated thyroid cancer in Turkey: a single tertiary center experience / M. Calapkulu, M. E. Sencar, U. I. Ozturk [et al.] // *European archives of otorhinolaryngology*. – 2024. – Vol. 281, № 5. – P. 2587–2595.

179. The impact of COVID-19 on thyroid function tests in pregnancy / A. Atalay, B. Besimoglu, S. Sinaci [et al.] // *Endocrine*. – 2023. – Vol. 79, № 3. – P. 502–511.

180. The impact of the COVID-19 pandemic on thyroid nodular disease: a retrospective study in a single center in the western part of Romania / O. Popa, R. A. Barna, A. Borlea [et al.]. – DOI 10.3389/fendo.2023.1221795 // *Frontiers in endocrinology : electronic journal*. – 2023. – Vol. 14. – URL: <https://www.frontiersin.org/journals/endocrinology/articles/10.3389/fendo.2023.1221795/full>. – Дата публикации: 11.07.2023.

181. The pathogenesis of thyroid autoimmune diseases: New T lymphocytes - Cytokines circuits beyond the Th1-Th2 paradigm / Q. Li, B. Wang, K. Mu, J. A. Zhang // *Journal of cellular physiology*. – 2019. – Vol. 234, № 3. – P. 2204–2216.

182. The potential impact of COVID-19 on thyroid gland volumes among COVID-19 survivors / E. Urhan, Z. Karaca, C. S. Kara [et al.] // *Endocrine*. – 2022. – Vol. 76, № 3. – P. 635–641.

183. The spectrum of thyroid function tests and autoantibodies during hospitalization and after six months of discharge in COVID-19 patients: does COVID-19 trigger autoimmunity? / Ус. Z. Alphan, P. Yagcı, Z. Adibelli, C. Duran // *Endocrine research*. – 2023. – Vol. 48, № 2/3. – P. 44–54.

184. Thyroid autoimmunity and SARS-CoV-2 infection / P. Fallahi, G. Elia, F. Ragusa [et al.]. – DOI 10.3390/jcm12196365 // *Journal of clinical medicine : electronic journal*. – 2023. – Vol. 12, № 19. – URL: <https://www.mdpi.com/2077-0383/12/19/6365>. – Дата публикации: 05.10.2023.

185. Thyroid disease and hypothyroidism are associated with poor COVID-19 outcomes: a systematic review, meta-analysis, and meta-regression / F. A. Damara, G. R. Muchamad, R. Ikhsani [et al.] // *Diabetes and metabolic syndrome*. – 2021. – Vol. 15, № 6. – P. [1–9].

186. Thyroid disturbances after COVID-19 and the effect of vaccination in children: a prospective tri-center registry analysis / V. Herczeg, R. Garai, J. Takács [et al.] // *European journal of pediatrics*. – 2023. – Vol. 182, № 10. – P. 4443–4455.

187. Thyroid dysfunction in relation to immune profile, disease status, and outcome in 191 patients with COVID-19 / D. T. W. Lui, C. H. Lee, W. S. Chow [et al.] // *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. – 2021. – Vol. 106, № 2. – P. e926–e935.

188. Thyroid function before, during, and after COVID-19 / B. Khoo, T. Tan, E. Mills [et al.]. – DOI 10.1210/jendso/bvab048.1728 // *Journal of the Endocrine Society : electronic journal*. – 2021. – Vol. 5. – Suppl. 1. – P. A846–A847. – URL: [https://academic.oup.com/jes/article/5/Supplement\\_1/A846/6241258](https://academic.oup.com/jes/article/5/Supplement_1/A846/6241258). – Дата публикации: 03.05.2021.

189. Thyroid function in critically ill patients / E. Fliers, A. C. Bianco, L. Langouche, A. Boelen // *Lancet diabetes and endocrinology*. – 2015. – Vol. 3, № 10. – P. 816–825.

190. Thyroid hormone levels during hospital admission inform disease severity and mortality in COVID-19 patients / F. E. Beltrao, D. C. Beltrao, G. Carvalhal [et al.] // *Thyroid*. – 2021. – Vol. 31, № 31. – P. 1639–1649.

191. Thyroid incidentalomas in hospitalized patients with COVID-19: a single-center retrospective analysis / M. Jantarapootirat, S. Traiwanatham, P. Hirunpat [et al.]. – DOI 10.1210/jendso/bvad060 // *Journal of Endocrine Society reports : electronic journal*. – 2023. – Vol. 7, № 6. – URL: <https://academic.oup.com/jes/article/doi/10.1210/jendso/bvad060/7159860>. – Дата публикации: 11.05.2023.

192. Thyroid inflammation and immunity during the COVID-19 pandemic: a comprehensive review and case study / E. Lampropoulou, C. Benz, G. J. Kahaly, D. Führer // *Hormone and metabolic research*. – 2024. – Vol. 56, № 2. – P. 111–117.

193. Thyroid stimulating hormone as a possible additional COVID-19 outcome marker / A. Zrilic Vrkljan, A. Majic Tengg, T. Palaversa [et al.] // *Medicina*. – 2024. – Vol. 60, № 2. – P. [1–11].

194. Thyroid surgery during coronavirus-19 pandemic phases I, II and III: lessons learned in China, South Korea, Iran and Italy / D. Zhang, Y. Fu, L. Zhou [et al.] // *Journal of endocrinological investigation*. – 2021. – Vol. 44, № 5. – P. 1065–1073.

195. Thyroiditis and COVID-19: focus on pediatric age. A narrative review / F. d’Aniello, M. E. Amodeo, A. Grossi, G. Ubertini // *Journal of endocrinological investigation*. – 2024. – Vol. 7, № 7. – P. 1633–1640.

196. Thyrotoxicosis in patients with COVID-19: the THYRCOV study / A. Lania, M. T. Sandri, M. Cellini [et al.] // *European journal of endocrinology*. – 2020. – Vol. 183, № 4. – P. 381–387.

197. Treatment with nonmitogenic anti-CD3 monoclonal antibody induces CD4+ T cell unresponsiveness and functional reversal of established experimental autoimmune encephalomyelitis / A. P. Kohm, J. S. Williams, A. L. Bickford [et al.] // *The Journal of immunology : official journal of the American Association of Immunologists*. – 2005. – Vol. 174, № 8. – P. 4525–4534.

198. Tatal, E. Systematic review of COVID – 19 and autoimmune thyroiditis / E. Tatal, R. Ozaras, H. Leblebicioglu // *Travel medicine and infectious disease*. – 2022. – Vol. 47. – P. [1–7].

199. Updated clinical management guidance during the COVID-19 pandemic: thyroid nodules and cancer / E. Giannoula, I. Iakovou, L. Giovanella, A. Vrachimis // *European journal of endocrinology*. – 2022. – Vol. 186, № 4. – P. G1–G7.

200. Van den Berghe, G. Non-thyroidal illness in the ICU: a syndrome with different faces / G. Van den Berghe // *Thyroid*. – 2014. – Vol. 24, № 10. – P. 1456–1465.

201. Vargas-Uricoechea, H. Molecular mechanisms in autoimmune thyroid disease / H. Vargas-Uricoechea. – DOI 10.3390/cells12060918 // *Cells : electronic journal*. – 2023. – Vol. 12, № 6. – URL: <https://www.mdpi.com/2073-4409/12/6/918>. – Дата публикации: 16.03.2023.

202. 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 // *Frontiers in immunology : electronic journal*. – 2021. – Vol. 11. – URL: <https://www.frontiersin.org/journals/immunology/articles/10.3389/fimmu.2020.617089/full>. – Дата публикации: 19.01.2021.

203. Wu, Z. Characteristics of and important lessons from the coronavirus disease 2019 (COVID-19) outbreak in China: summary of a report of 72314 cases from the Chinese center for disease control and prevention / Z. Wu, J. M. McGoogan // *JAMA*. – 2020. – Vol. 323, № 13. – P. 1239–1242.

204. Yazdanpanah, N. Autoimmune complications of COVID-19 / N. Yazdanpanah, N. Rezaei // *Journal of medical virology*. – 2022. – Vol. 94, № 1. – P. 54–62.

205. Zubov, A. D. Changes in thyroid nodules caused by COVID-19, according to ultrasound. First observations / A. D. Zubov, A. A. Zubov, A. P. Zyatueva // *Ultrasound in medicine and biology*. – 2022. – Vol. 48. – Suppl. 1. – P. S56.