

На правах рукописи



Некрасов Андрей Игоревич

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

3.1.19. Эндокринология

Автореферат
диссертации на соискание учёной степени
кандидата медицинских наук

Москва - 2026

Работа выполнена в федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Приволжский исследовательский медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Научный руководитель:

доктор медицинских наук, доцент

Починка Илья Григорьевич

Официальные оппоненты:

Волкова Анна Ральфовна - доктор медицинских наук, профессор, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра терапии факультетской с курсом эндокринологии, кардиологии с клиникой имени академика Г.Ф. Ланга, профессор кафедры

Маркова Татьяна Николаевна - доктор медицинских наук, доцент, Государственное бюджетное учреждение здравоохранения города Москвы «Московский клинический научно-исследовательский центр больница 52 Департамента здравоохранения города Москвы», эндокринологическое отделение, заведующая отделением

Ведущая организация: Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии имени академика И.И. Дедова» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Защита диссертации состоится «21» сентября 2026 года в 14.00 часов на заседании диссертационного совета ДСУ 208.001.33 при ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) по адресу: 119991, Москва, ул. Трубецкая, д.8, стр. 2.

С диссертацией можно ознакомиться в Фундаментальной учебной библиотеке ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) по адресу: 119034, г. Москва, Зубовский бульвар, д.37/1 и на сайте организации: <https://www.sechenov.ru>.

Автореферат разослан «__» _____ 2026 года

Ученый секретарь диссертационного совета
кандидат медицинских наук



Мартиросян Нарине Степановна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования

Актуальность изучения структурно-функциональных изменений щитовидной железы (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. Во-вторых, возможен патоморфоз распространенных в популяции заболеваний ЩЖ, течение которых может измениться под влиянием перенесенного COVID-19.

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

Вместе с тем, литературные данные по этой проблеме ограничены и противоречивы. Так, доказана возможность развития субклинического тиреотоксикоза (СТТ) в острой фазе COVID-19, что считают проявлением деструктивного COVID-19-ассоциированного тиреоидита [Колпакова ЕА и др., 2022, Chen M et al., 2021, Lania A et al., 2020, Lui DTW et al., 2021]. Однако литературные данные о распространенности СТТ на фоне инфекции SARS-Cov-2 варьируют в очень широких пределах: 4-5,2% [Колпакова ЕА и др., 2022, Lui DTW et al., 2021], 20,2% [Lania A, et al., 2020] и даже 56% [Chen M et al., 2021]. Не сложилось и единого мнения о стойкости и значимости возникающих нарушений [Elhadd T et al., 2022, Khoo B et al., 2021, Lui DTW et al., 2021]. По-разному оцениваются частота, риски и обратимость других тиреоидных дисфункций острого периода COVID-19, включая синдром низкого Т3/Т4 [Lui DTW et al., 2021, Zou R et al., 2020] и первичный гипотиреоз [Adhikari P, Singh R., 2023, Malik J et al., 2021].

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 подтверждалась многими работами [Колпакова ЕА и др., 2022, Lania A, et al., 2020, Lui DTW et al., 2021], 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 [Chen M et al., 2021, Lui DTW et al., 2021]. Очевидно, что и данный аспект влияния COVID-19 на состояние ЩЖ 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 [Boaventura P et al., 2022, Elhadd T et al., 2022, Lania A, et al., 2020, Mehta A et al., 2022, Tatal E et al., 2022]. Дополнительного анализа требует и патогенез постковидных тиреопатий, включая роль перекрестных иммунных реакций и последствий цитокин-индуцированного тиреоидита [Колпакова ЕА и др., 2022, Chen W. Et al., 2022, Naguib R. 2022, Poma AM et al., 2021, Rossetti CL et al., 2022]. 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 острой фазе COVID-19 были получены рядом исследователей [Li MY et al., 2020, Poma AM et al., 2021, 2024].

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 узлового зоба (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 [Medas F et al., 2023, Popa O et al., 2023]. 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 [Vrachimis A e tal., 2020, Wu Z et al., 2020], в том числе в аспекте УЗ. В немногочисленных клинических исследованиях, посвященных течению УЗ в постпандемическое время, показаны изменения отдельных клинико-инструментальных характеристик узлов ЩЖ в сторону повышения риска их злокачественности [Jantarapootirat M et al., 2023, Zubov AD et al., 2022], 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 клинико-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 клинических 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 ЩЖ 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 тиреоидологическому 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" Министерства здравоохранения Российской Федерации г. Нижнего Новгорода.

Общий объем клинического материала включал 294 пациента.

Исследование проводилось в 2 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 атипичного 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 эхогенности 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 (медицинские науки; клиническая медицина), 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, а также корректных подходов к статистической обработке и анализу полученных данных.

Материалы диссертации неоднократно представлены на заседаниях кафедры эндокринологии и внутренних болезней ФГБОУ ВО «ПИМУ» Минздрава России, а также на VI Межрегиональной научно-практической конференции «Вограликовские чтения» (Нижний Новгород, 2022), 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), XIX Международной Пироговской научной медицинской конференции студентов и молодых ученых (Москва, 2024). 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 объём 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.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материалы и методы исследования

Исследование проведено в 2 этапа. Первый этап был проспективным; в его ходе дважды оценивали структурно-функциональное состояние ЩЖ у 44 госпитализированных с COVID-19 больных, как с предшествующими заболеваниями ЩЖ ($n=22$, основная группа, формировалась методом сплошной выборки с 10. 2021 по 01. 2022 г), так и без них ($n=22$, контрольная группа, формировалась методом «случай-контроль» в то же время, с учетом пола, возраста и тяжести COVID-19). Оценку проводили в 1-3 дни госпитализации и через 1-3 месяца после выписки.

На этапе 1 применяли следующие критерии включения: 1) госпитализация в общее отделение инфекционного госпиталя с COVID-19; 2) лабораторное подтверждение инфекции SARS-Cov-2 положительной полимеразной цепной реакцией при анализе мазка со слизистой носоглотки; 3) наличие сопутствующих заболеваний ЩЖ по данным обследования и анамнеза (основная группа); 4) отсутствие сопутствующих заболеваний ЩЖ по данным обследования и анамнеза (контрольная группа); 5) соответствие по полу, возрастной декаде и тяжести COVID-19 включенному в исследование участнику основной группы (контрольная группа).

Наглядно дизайн 1-го этапа исследования представлен на рисунке 1.

Основная и контрольная группы были сопоставимы по полу (по 1 (4,5%) мужчине в группе), возрасту ($61,2 \pm 6,47$ vs $60,4 \pm 8,10$ лет), индексу массы тела ИМТ ($32,8 \pm 7,63$ vs $30,1 \pm 7,04$ кг/м²), долям лиц со среднетяжелым (по 18 (81,8%)) и тяжелым COVID-19 (по 4 (18,2%) участника), а также по характеру сопутствующей патологии и лечения COVID-19 ($p > 0,05$ по всем параметрам).



Рисунок 1 - Анализ состояния ЩЖ в остром периоде COVID-19 и в ближайшем постковидном периоде (1-3 месяца после выздоровления)

В основной группе 11 (50,0%) больных страдали аутоиммунным тиреоидитом (АИТ), из них у 4-х (18,2%) был медикаментозно компенсированный гипотиреоз. Диффузный токсический зоб (ДТЗ) в анамнезе имелся у 3-х пациентов (13,6%); на момент COVID-19 все имели его длительную ремиссию. Узловой коллоидный зоб (УЗ) был у 9 (40,9%) больных; у 5 человек УЗ сочетался с АИТ. Случаев функциональной автономии при УЗ не было.

Второй этап был поперечным, но с элементами проспективного наблюдения за лицами с субклиническими дисфункциями ЩЖ (рисунок 2). Его участниками стали 250 больных, которые последовательно обратились к эндокринологу в октябре-мае 2021-2022 гг, где им впервые поставили диагноз заболевания ЩЖ. Из них 73 отрицали анамнез SARS-Cov-2 (контрольная группа), а 177 болели COVID-19 в течение предшествующих 9 месяцев (основная группа).

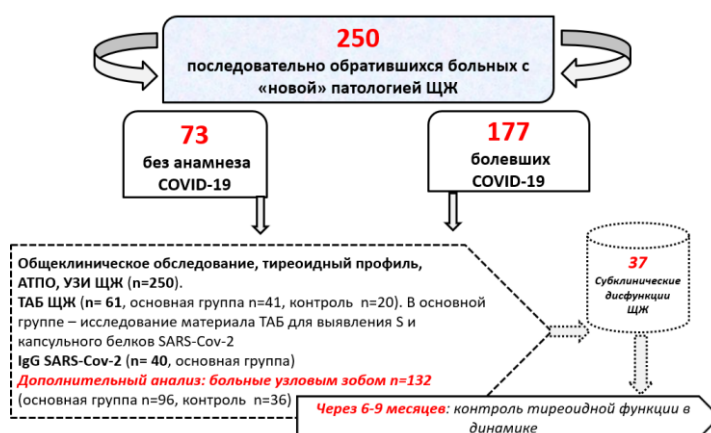


Рисунок 2 - Анализ клинических особенностей тиреоидных заболеваний, впервые выявленных в постковидном периоде

Критериями включения были: 1) впервые поставленный диагноз болезни ЩЖ; 2) лабораторно подтвержденный COVID-19 в течение 9 месяцев до диагностики болезни ЩЖ (основная группа); 3) отсутствие в анамнезе диагноза COVID-19 (контрольная группа). Критериями исключения были: 1) отказ от участия; 2) респираторная инфекция в 9-ти месячном анамнезе без проведения теста ПЦР для COVID-19.

Основная и контрольная группы были сопоставимы по возрасту ($52,2 \pm 14,97$ vs $52,9 \pm 13,61$ лет) и ИМТ ($29,2 \pm 7,40$ vs $27,4 \pm 5,38$ кг/м²), но среди болевших COVID-19 было меньше мужчин (10 (5,6%) vs 11 (15,1%), $p=0,017$). В основной и контрольной группе АИТ диагностировали у 64 (36,2%) и 28 (38,4%), ДТЗ – у 6 (3,4%) и 1 (1,4%), УЗ – у 96 (54,2%) и 36 (49,3%), подострый тиреоидит – у 15 (8,5%) и 2 (2,7%) больных ($p>0,05$). У всех оценили структуру и функцию ЩЖ.

Отдельно анализировали данные больных УЗ, которых в основной и контрольной группах было 96 и 36 человек. По стандартным показаниям проводилась тонкоигольная аспирационная биопсия (ТАБ) узлов ЩЖ. Цитологическое исследование провели 61 пациенту, в том числе 41 – в основной группе, где также выполняли иммуноцитохимическое исследование для выявления белков вируса SARS-CoV-2 в ткани ЩЖ. Также проследили динамику тиреоидного статуса при субклинических дисфункциях ЩЖ через 6-9 месяцев (37 человек).

Всем участникам оценивали уровни тиреотропного гормона (ТТГ), свободных Т4 и Т3 (свТ4, свТ3), антител к тиреоглобулину (АТТГ) и тиреоидной пероксидазе (АТПО). У 40 больных дополнительно определяли содержание антител класса IgG к вирусу SARS-CoV-2 путем иммуноферментного анализа. Ультразвуковое исследование (УЗИ) ЩЖ проводили с использованием сканеров Electric Vivid Q5 и Медисон Accuvix V20. Для цитологического анализа использован аппарат Novaprep Processor System (Франция). Иммуноцитохимический анализ провели непрямой иммуноферментным методом, с применением антител к SARS-CoV-2 и оценкой числа позитивных клеток к S-белку и нуклеокапсиду, показывающих инвазию SARS-CoV-2. Подсчет иммунопозитивных клеток проводили на микроскопе «Leica DV 2500».

При статистической обработке использован пакет программ Statistica 8.0. Для оценки распределения применен метод Колмогорова–Смирнова. Для сравнения количественных данных в двух независимых выборках применен U-критерий Манна-Уитни, качественных данных – критерии Хи-квадрат и Фишера, для сравнения двух количественных показателей в динамике – Т-критерий Вилкоксона, двух качественных показателей в динамике – критерий МакНемара. Для корреляционного анализа использован критерий Спирмена. Зависимость дихотомических переменных от независимых факторов изучалась методом 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 ($Me [MKI]$). Различия при $p \leq 0,05$ считали статистически значимыми.

РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

Особенности нарушений тиреоидной функции в острой фазе COVID-19, их обратимость и роль предшествующей патологии щитовидной железы

В остром периоде COVID-19 нарушения тиреоидного профиля выявлялись у 68,2% участников первого этапа исследования. В 29,5% случаев у них выявлялся СТТ, что можно расценить как проявление COVID-19-ассоциированного тиреоидита [Колпакова Е.А. и др., 2022, Çabuk SA et al, 2022, Chen M et al, 2021, Rossi D et al, 2021], в 25% - синдром низкого свТ3/свТ4; реже отмечались первичный гипотиреоз, обычно субклинический (СГ), а также сочетанное снижение ТТГ, свТ3 и свТ4, как результат влияния SARS-Cov-2 на гипоталамо-гипофизарно-тиреоидную ось [Lania A et al, 2020] (таблица 1).

Данные о динамике функции ЩЖ представлены на рисунках 3, 4 и в таблице 2.

В динамике усредненные уровни тиреоидных гормонов остались сопоставимыми в обеих группах ($p>0,05$), однако среди лиц с патологией ЩЖ по-прежнему были выше АТПО ($p=0,006$). Синдром низкого свТ3/свТ4 полностью нормализовался в обеих группах (рисунки 3 и 4). Проявления первичного гипотиреоза и тиреотоксикоза были более стойкими: в динамике у 4-х больных основной группы (18,2%) лабораторные симптомы гипотиреоза сохранились либо требовали дополнительного лечения; также в обеих группах оставались случаи тиреотоксикоза.

Таблица 1 - Тиреоидный статус госпитализированных больных COVID-19 с и без заболеваний щитовидной железы

Показатель	COVID-19, все N=44	COVID-19, болезни ЩЖ «+» N=22	COVID-19, болезни 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; 17,2]	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 [7,1; 249,0]	81,6 [7,70; 630,0]	7,9 [5,30; 15,60]	0,004
Дисфункции ЩЖ в период госпитализации (абс/%)				
СТТ	13 (29,5%)	7 (31,8%)	6 (27,3%)	0,74
Гипотиреоз первичный	5 (11,4%)	5 (22,7%)	0 (0,0%)	-
субклинический	4 (9,1%)	4 (18,2%)	0 (0,0%)	-
манифестный	1 (2,3%)	1 (4,5%)	0 (0,0%)	-
Гипотиреоз вторичный	1 (2,3%)	0 (0,0%)	1 (4,5%)	-
Синдром низкого Т3/Т4	11 (25,0%)	4 (18,2%)	7 (31,8%)	0,24
Всего	30 (68,2%)	16 (72,7%)	14 (63,6%)	0,52

Таблица 2 - Тиреоидный статус и показатели УЗИ ЩЖ через 1-3 месяца после COVID-19 при наличии и отсутствии сопутствующих заболеваний ЩЖ

Показатель	Все N=44	COVID-19 болезни ЩЖ «+» N=22	COVID-19 болезни 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 [12,4; 14,5]	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
Дисфункции ЩЖ через 1-3 мес (абс/%)				
Тиреотоксикоз	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%)	-
Гипотиреоз первичный	4 (9,1%)	4 (18,2%)	0 (0,0%)	-
- СГ	3 (6,8%)	3 (13,6%)	0 (0,0%)	-
- компенсация с дополнит. лечением	1 (2,3%)	1 (4,5%)	0 (0,0%)	-
Всего	9 (20,4%)	7 (31,8%)	2 (9,1%)	0,066
Новые заболевания/прогрессирование заболеваний ЩЖ через 1-3 мес (абс/%)				
Узловой зоб	3 (6,8%)	2 (9,1%)	1 (4,5%)	0,55
АИТ/декомпенсация	8 (18,2%)	6 (27,3%)	2 (9,1%)	0,12
Подострый тиреоидит	1 (2,3%)	1 (4,5%)	0 (0,0%)	-
ДТЗ (рецидив)	1 (2,3%)	1 (4,5%)	0 (0,0%)	-
Всего	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 обеих группах доли больных с наиболее распространенными дисфункциями ЩЖ менялись однонаправленно: снижалась частота выявления 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).				

Суммируя, необходимо подчеркнуть тенденцию к сохранению дисфункций ЩЖ в раннем постковидном периоде у лиц с анамнезом предшествующей тиреоидной патологии (p=0,066). Кроме того, на визите 2 у части участников были диагностированы новые болезни ЩЖ, либо отмечено прогрессирование тиреоидной патологии. Эти нарушения в 6,7 раз чаще возникали в основной группе (p=0,023, таблица 2), что говорит о предрасположенности лиц с тиреоидной патологией не только к продолжительным изменениям гормональной функции, но и к индукции дополнительных повреждений ЩЖ в условиях инфекции SARS-Cov-2.

Факторы риска выявления дисфункций и патологии ЩЖ в постковидном периоде по данным логистического регрессионного анализа представлены в таблице 3.

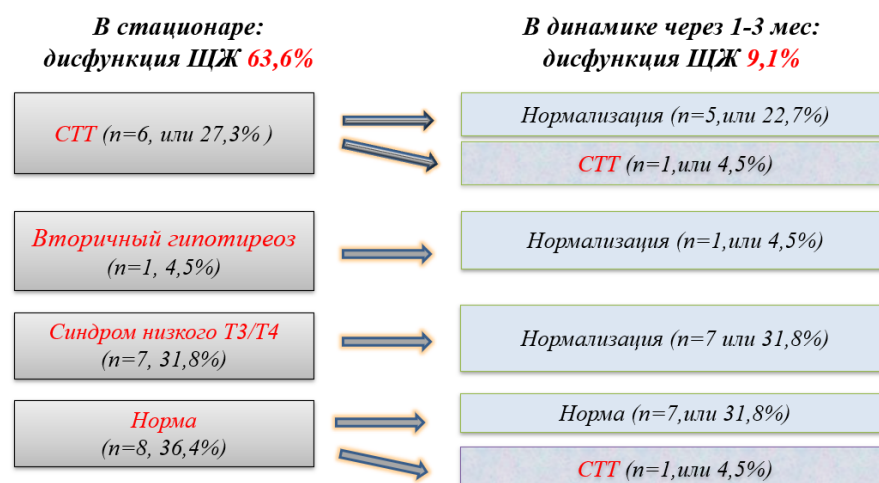


Рисунок 3 – Тиреоидный статус у больных COVID-19 без патологии ЩЖ в динамике (n=22)

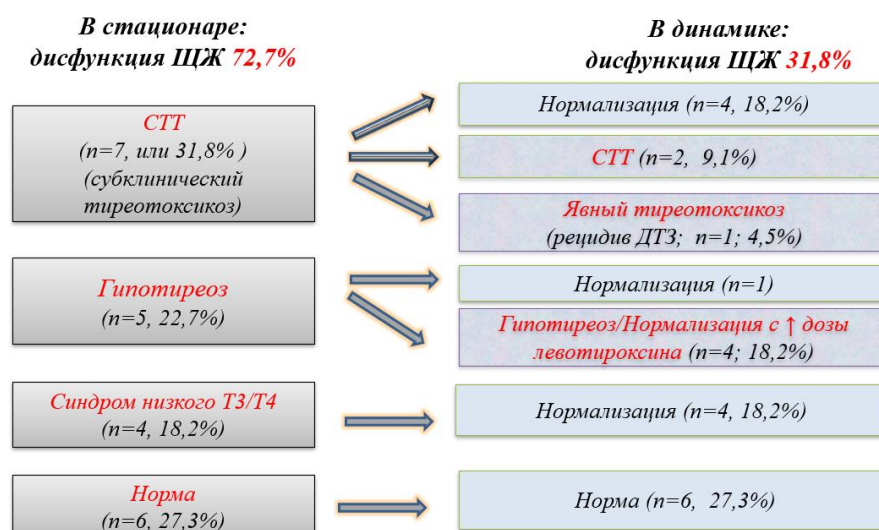


Рисунок 4 - Тиреоидный статус у больных COVID-19 с патологией ЩЖ в динамике (n=22)

Одним из предикторов выявления/прогрессирования тиреопатий на визите 2 была длительность лихорадочного синдрома более 5 дней, что соответствовало верхнему квартилю показателя в объединенной когорте пациентов. Параметр «количество дней до нормализации температуры» является одним из признанных маркеров активности воспаления при COVID-19 [Мареев ВЮ и др., 2020, Goldman JD et al, 2020]. Поскольку гиперактивность провоспалительных цитокинов лежит в основе COVID-19-ассоциированного тиреоидита [Колпакова Е.А. и др., 2022], предсказуемая роль длительности лихорадки представляется закономерной.

Прогностической значимостью обладали и показатели тяжести течения COVID-19, включая высокий индекс потребности в респираторной поддержке (CURB-65 ≥ 3).

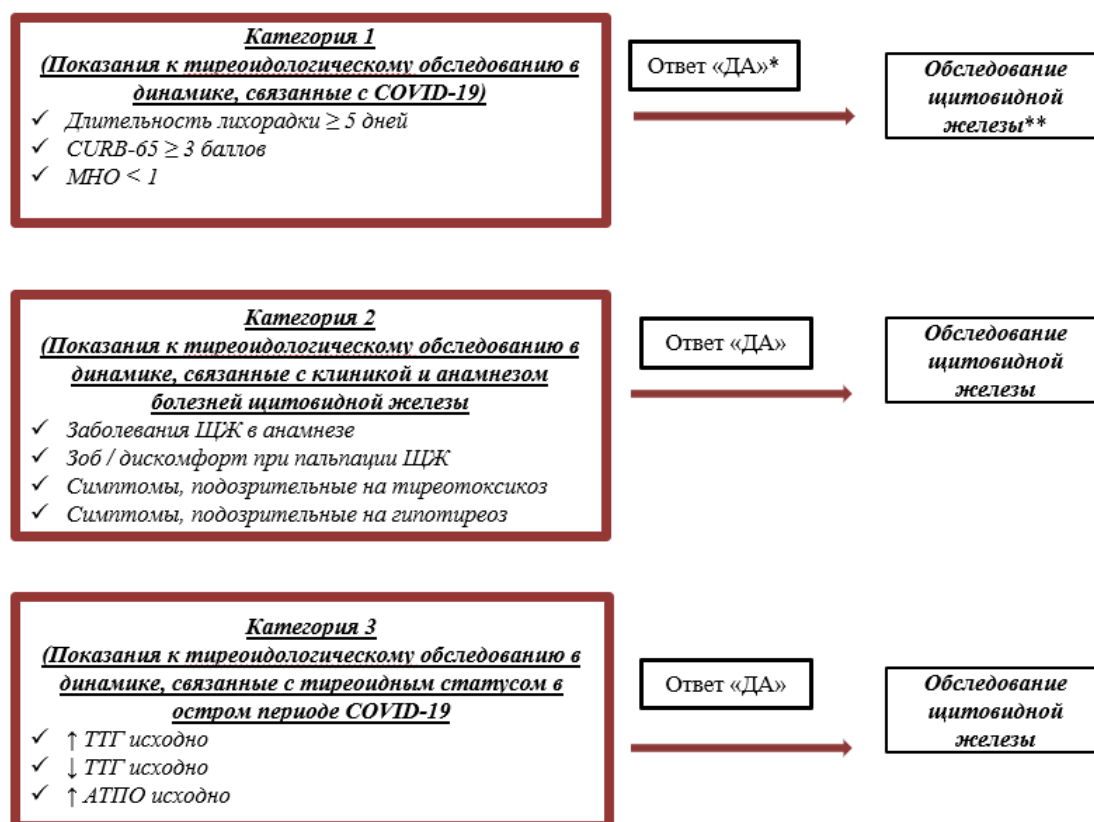
Таблица 3 - Предикторы постковидных тиреопатий из числа клинико-лабораторных показателей в остром периоде COVID-19

Признак	ОШ [ДИ]	р
Тиреотоксикоз в динамике		
Длительность лихорадки ≥ 5 дней	1,50 [0,96; 2,36]	0,037
CURB-65 ≥ 3 баллов	7,6 [0,90; 68,90]	0,050
↓ ТТГ исходно	10,8 [1,0; 116,72]	0,022
Гипотиреоз в динамике		
↑ 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
Новый диагноз АИТ/декомпенсация АИТ		
Длительность лихорадки ≥ 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
Новый диагноз заболевания ЩЖ		
Длительность лихорадки ≥ 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

Косвенным, но важным маркером тяжести инфекции SARS-Cov-2 можно также считать гиперкоагуляцию по 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, значения МНО <1 ассоциировались с увеличением риска выявления «новых» заболеваний ЩЖ в 21 раз ($p=0,002$). Нельзя исключить, что тиреоидная ткань может быть дополнительно повреждена за счет формирования микротромбов, что создает условия для постковидных тиреопатий.

Обращает внимание блок данных о предикторах постковидных тиреопатий, куда вошли характеристики предшествующей тиреоидной патологии и возникающие в острой фазе COVID-19 дисфункции ЩЖ (анамнез патологии ЩЖ, изменения ТТГ, высокий титр антитиреоидных антител (особенно АТПО), зоб и/или дискомфорт при пальпации ЩЖ).

На основе собственных данных и общепринятых клинических стандартов ведения пациентов с патологией щитовидной железы был разработан опросник, позволяющий врачу инфекционного госпиталя для больных COVID-19 быстро оценить целесообразность обследования ЩЖ в динамике (см. рисунок 5). Также был предложен электронный вариант данного опросника (Государственная регистрация программы для ЭВМ 2024688185).



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 5 - Категории пациентов с COVID-19, нуждающихся в тиреондологическом обследовании в динамике

Клинические, цитоморфологические и патогенетические особенности патологии щитовидной железы в постковидном периоде

Одной из задач второго этапа работы было выявление клинических особенностей тиреоидных заболеваний, диагностированных в постковидном периоде, и оценка их патоморфоза в аспекте патогенетической роли COVID-19-ассоциированных механизмов поражения ЩЖ (персистенция вируса, иммунопатологические реакции, последствия цитокин-индуцированного тиреоидита). Главным различием между лицами с «новой» патологией ЩЖ, с и без анамнеза COVID-19, оказалась меньшая распространенность эутиреоза среди перенесших инфекцию SARS-Cov-2 пациентов ($p=0,024$), за счет тенденций к росту частоты тиреотоксикоза и, в меньшей степени, гипотиреоза. С этим хорошо согласуется и второе значимое различие между группами, в виде большего свТ4 после COVID-19 (таблица 4).

Таблица 4 - Клинические, лабораторные и ультразвуковые характеристики состояния ЩЖ у больных с и без анамнеза COVID-19

Признак	Все N=250	COVID-19 «+» N=177	COVID-19 «-» N=73	p
Эутиреоз абс/%	173 (69,2%)	115 (65,0%)	58 (79,5%)	0,024
Гипотиреоз абс/%	33 (13,2%)	26 (14,7%)	7 (9,6%)	0,19
Субклинический	24 (9,6%)	19 (10,7%)	5 (6,8%)	0,24
Манифестный	9 (3,6%)	7 (4,0%)	2 (2,7%)	0,48
Тиреотоксикоз абс/%	44 (17,6%)	36 (20,3%)	8 (10,9%)	0,077
Субклинический	37 (14,8%)	31 (17,5%)	6 (8,2%)	0,060
Манифестный	7 (2,8%)	5 (2,8%)	2 (2,75%)	0,67
ТТГ мЕд/л	1,2 [0,63; 2,20]	1,3 [0,57; 2,19]	1,4 [0,81; 2,24]	0,32
свТ4 мкмоль/л	13,5 [11,6; 15,5]	13,6 [12,4;15,5]	12,8 [11,0; 15,3]	0,046
свТ3 пмоль/л	4,8 [4,3; 5,2]	4,8 [4,1; 5,2]	4,8 [4,5; 5,3]	0,47
АТПО Ед/л	10,0 [1,0; 327,2]	10,0 [1,0; 280,7]	10,0 [1,0; 507,8]	0,38
Объем ЩЖ мл	13,5 [9,80; 18,8]	13,8 [9,9;18,6]	13,0 [9,75; 18,8]	0,49
УЗИ изменения абс/%				
Фокальные изменения	140 (56%)	99 (55,9%)	41 (56,2%)	0,54
Узлы	132 (52,8%)	96 (54,2%)	36 (49,3%)	0,28
Неоднородность	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

Поскольку тенденция к большей частоте СТТ после COVID-19 не связана с изменением нозологии ($p > 0,05$), можно предположить действие вируса на тиреоидную ткань, увеличивающее риск тиреотоксикоза, что ожидаемо в свете литературных данных о деструктивных тиреоидитах на фоне COVID-19 [Колпакова Е.А. и др., 2022, Çabuk SA et al, 2022, Chen M et al, 2021, Rossi D et al, 2021]. Если же в остром периоде COVID-19 имели место деструктивные процессы в тиреоидной паренхиме, возникает вопрос об их текущем статусе: они могут быть как активными, так и недавно перенесенными, с остаточной дисфункцией ЩЖ. Иммуноцитохимическое исследование не выявило ни одного SARS-Cov-2-позитивного образца из 41, взятого при ТАБ у пациентов с УЗ и недавним COVID-19. Таким образом, персистенции вируса SARS-Cov-2 в ЩЖ в постковидном периоде не было. Также не выявлено острой деструкции и апоптоза тиреоцитов, характерных для начала COVID-19 ассоциированного тиреоидита. Однако значимая доля образцов лиц с анамнезом COVID-19 включала скопления макрофагов (39,0% vs 10,0%, $p = 0,017$), в сочетании с дистрофией тиреоцитов, что типично для дегенеративных изменений [Шустов С.Б., 2017], включая следы деструктивных тиреоидитов.

Оценка вклада COVID-19-ассоциированных иммунопатологических реакций в патогенез постковидных тиреопатий базировалась на косвенных клинико-лабораторных данных. Если в острой фазе COVID-19 в основной группе имелись деструктивные процессы в ЩЖ, то в постковидном периоде возможны тенденции к тиреотоксикозу, а затем – либо нормализация тиреоидного профиля, либо гипотиреоз (вероятно, транзиторный). Под этим углом зрения была прослежена динамика тиреоидного статуса у лиц с «новыми» субклиническими дисфункциями ЩЖ. Из 31 больного с СТТ в основной группе в динамике обследовано 20, причем у 12 (60%) ТТГ спонтанно нормализовался, а у 8 (40%) сохранился СТТ. Из 19 больных с СГ, на визит 2 пришли 14, и у 8 (57,1%) отмечалась спонтанная нормализация функции ЩЖ. О восстановлении эутиреоза по мере удлинения постковидного периода говорят и результаты корреляционного анализа: давность COVID-19 была прямо связана с наличием эутиреоза ($R=0,20$, $p=0,008$) и обратно – тиреотоксикоза ($R=-0,18$, $p=0,017$).

Далее оценили вклад в постковидные дисфункции ЩЖ иммунопатологических перекрестных реакций; о возможности их участия в патогенезе тиреопатий говорят литературные данные о способности IgG к SARS-Cov-2 перекрестно реагировать с тиреоидной пероксидазой [Vojdani A et al., 2020]. По данным корреляционного анализа, уровень IgG SARS-Cov-2 был взаимосвязан с наличием тиреотоксикоза ($R=0,36$, $p=0,033$), эутиреоза ($R=-0,35$, $p=0,034$), уровнями ТТГ ($R=-0,28$, $p=0,079$), свТ4 ($R=0,24$, $p=0,093$), АТПО ($R=0,30$, $p=0,052$), выявлением диффузной неоднородности по УЗИ ЩЖ ($R=0,33$, $p=0,046$). Общая направленность корреляций не исключает вклада IgG SARS-Cov-2 в рост распространенности тиреотоксикоза среди лиц с впервые выявленными болезнями ЩЖ, перенесших COVID-19. Можно предположить также участие перекрестных иммунных реакций в нарастании титра антитиреоидных антител, что позже может способствовать появлению аутоиммунной тиреоидной патологии.

Еще одним аргументом в пользу влияния антител к SARS-Cov-2 на функциональное состояние ЩЖ может быть изменение тиреоидного статуса в зависимости от вакцинации против COVID-19. В таблице 5 сопоставлены показатели тиреоидного профиля вакцинированных и не вакцинированных пациентов в обеих группах наблюдения. У пациентов без анамнеза COVID-19, различия в функциональном состоянии ЩЖ между лицами с вакцинацией и без нее были минимальны и сводились к небольшому, но достоверному росту свТ4, а также тенденции к уменьшению ТТГ при наличии прививки против SARS-Cov-2.

В группе пациентов с анамнезом COVID-19 в случае вакцинации также имелись сдвиги в сторону тиреотоксикоза, в виде меньшего ТТГ ($p=0,001$), тенденции к росту свТ3 ($p=0,070$) и доли лиц с тиреотоксикозом ($p=0,060$). В то же время, лабораторные данные указывали, что у вакцинированных пациентов после COVID-19 гораздо реже отмечалось увеличение титров антитиреоидных антител ($p=0,020$), что предполагает определенное торможение аутоиммунных

процессов. Распространенность гипотиреоза, характерного для декомпенсации АИТ, среди вакцинированных с анамнезом COVID-19 также была ниже (в 3,2 раза, $p=0,030$).

Таблица 5 - Тиреоидный профиль у лиц с и без анамнеза COVID-19 и вакцинации

Признак	После COVID-19		p ₁	Без COVID-19		p ₂
	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 мЕд/л	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 мкмоль/л	13,5 [12,54; 15,0]	13,4 [12,4; 15,5]	0,63	11,9 [10,4; 13,60]	13,5 [11,60; 15,8]	0,015
свТ3 пмоль/л	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 Ед/л	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 Ед/л	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
Тиреотоксикоз	8 (10,3%)	12 (22,2%)	0,060	2 (6,6%)	6 (13,9%)	0,28

Итак, клинической особенностью тиреоидной патологии, выявленной после COVID-19, является меньшая распространенность эутиреоза, за счет тенденций к большей частоте тиреотоксикоза и гипотиреоза. В динамике субклинические постковидные дисфункции ЩЖ нормализуются примерно в 60% случаев. Цитологические и иммуноцитохимические данные указывают на отсутствие активной деструкции тиреоцитов и персистенции вируса SARS-Cov-2 в ЩЖ в постковидном периоде, но возможны остаточные признаки деструктивного тиреоидита в виде дистрофии тиреоцитов и скоплений макрофагов. Не исключен и патогенетический вклад COVID-19-ассоциированных иммунопатологических реакций в развитие тиреопатий, что подтверждается корреляциями между уровнем антител к SARS-Cov-2 и тиреоидными показателями, а также изменениями со стороны ЩЖ после вакцинации против COVID-19.

Узловой зоб в постковидном периоде: клинко-морфологические особенности

Приведенные выше результаты говорят о развитии структурно-функциональных нарушений ЩЖ в острую фазу COVID-19 и в постковидном периоде. Очевидно, что данные процессы характерны для всей тиреоидной ткани, включая узлы и их микроокружение. В этом

контексте были отдельно оценены сонографические и цитологические особенности УЗ после COVID-19. В плане функции ЩЖ, различия между больными УЗ с и без анамнеза COVID-19 были недостоверными; функциональная автономия выявлялась у 10 (10,4%) и 3 (8,3%) пациентов соответственно ($p=0,50$). Объем ЩЖ составил 14,8 [11,9; 19,9] и 14,0 [11,8; 21,6] мл, $p=0,95$. Особенности УЗИ ЩЖ представлены в таблице 6.

Таблица 6 - 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
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	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
Особенности узлов по УЗИ				
- 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

В фокусе были сонографические признаки, относящиеся к "большим" критериям возможной злокачественности узла: гипоэхогенная солидная структура; неровный, нечеткий контур; микрокальцинаты; преобладание высоты над шириной [Бельцевич Д.Г. и др., 2016]. У лиц с анамнезом COVID-19 распространенность микрокальцинатов была выше контроля в 3,2 раза, $p=0,047$; имелась тенденция к большей частоте гипоэхогенных узлов (в 2,2 раза, $p=0,078$).

Полученные УЗИ данные не исключают повышения онкогенного потенциала впервые выявленных узловых образований ЩЖ после перенесенного COVID-19, однако для прояснения этого вопроса необходимы дальнейшие исследования. На рисунке 7 представлено клиническое наблюдение - случай выявления узла с микрокальцинатами у больной основной группы.

Еще одним УЗИ симптомом, характерным для перенесших COVID-19 больных УЗ, стала большая доля лиц с кистозным компонентом узла, превысившая показатели контроля более чем в 4 раза (таблица 6). Не исключена патогенетическая связь кистообразования с вызванными COVID-19 микрососудистыми нарушениями и кровоизлияниями в ткань узла. Косвенно это подтверждают корреляции признаков кистозной дегенерации с госпитализацией с COVID-19 ($R=0,34$, $p=0,014$) и приемом оральных антикоагулянтов ($R=0,32$, $p=0,019$).

Цитологические особенности УЗ представлены в таблице 7 и на рисунке 8



Рисунок 7 - УЗИ ЩЖ: случай выявления узла с микрокальцинатами в постковидном периоде

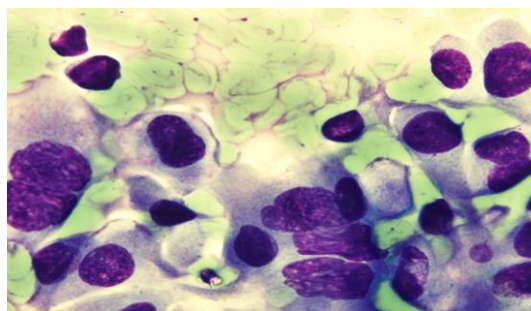


Рисунок 8 - Скопления макрофагов в цитологическом образце в постковидном периоде

Таблица 7 - Результаты цитологического исследования материала, полученного при проведении ТАБ у больных УЗ с и без анамнеза COVID-19

Показатель абс/°%	COVID-19 «+» n=41	COVID-19 «-» n=20	p
Цитологическая классификация Bethesda System			
Bethesda 2 (доброкачественный процесс)	33 (80,5%)	18 (90,0%)	0,29
Bethesda 3 (атипия неопределенного значения)	3 (7,3%)	1 (5%)	0,60
Bethesda 4 (фолликулярная неоплазия)	3 (7,3%)	1 (5%)	0,60
Bethesda 5 (подозрение на рак)	2 (4,8%)	0 (0%)	-
Цитологические особенности клеточного материала			
Лимфоцитарная инфильтрация	9 (21,9%)	1 (5,0%)	0,090
Макрофаги в скоплениях	16 (39,0%)	2 (10,0%)	0,017
Клетки Гюртля	3 (7,3%)	0 (0%)	-
Многоядерные клетки	5 (12,2 %)	0 (0%)	-

Группы не различались по долям узлов с разными категориями риска Bethesda System. Корреляции цитологических и клинических особенностей УЗ после COVID-19 даны в таблице 8.

Таблица 8 - Корреляционные взаимосвязи между результатами цитологического исследования и клиническими характеристиками больных УЗ, перенесших COVID-19

Показатель	Инфильтрация R (p)	
	Макрофаги	Лимфоциты
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)
Кистозная дегенерация	0,76 (0,00001)	-0,28 (0,078)
Наличие макрофагов	-	-0,33 (0,049)

Направленность взаимосвязей показывает, что скопления макрофагов в образцах ТАБ характерны для раннего постковидного периода и большей тяжести инфекции, что согласуется с данными об особой роли макрофагов в гипервоспалительных сдвигах при COVID-19 [Merad M

et al., 2020]. Большая степень опосредованных ими иммунологических нарушений предполагает и развитие более мощных деструктивных, а позднее – дегенеративных процессов в ЩЖ.

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 экзогенности 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 клинико-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 тиреоидологическому обследованию перенесших COVID-19 больных в динамике (Государственная регистрация программы для ЭВМ 2024688185 «Программа для определения показаний к динамическому тиреоидологическому 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 РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

1. **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.

2. 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.

3. Починка, И.Г. Особенности тиреоидной патологии, возникающей в постковидном периоде у пациентов с предшествующей вакцинацией и без нее/ И.Г. Починка, **А.И. Некрасов**//Тезисы 17 Национального конгресса терапевтов с международным участием. – Терапия. – 2022. – Т. 8, № S7. – С. 72.

4. **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.

5. **Некрасов, А.И.** Особенности тиреоидной патологии в постковидном периоде и влияние на них предшествующей вакцинации/ **А.И. Некрасов**, Л.Г. Стронгин, И.Г. Починка, Н.И. Тарасова, О.В. Леденцова, И.Н. Воловатова// **Медицинский альманах**. –2023. – том 77, №4. –С. 27-33.

6. **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.

7. 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**// Сборник тезисов научно-практической конференции с международным участием «Инновации в эндокринологии–2024» – Санкт Петербург. Трансляционная медицина. – 2024. – Т. 11. – Приложение 1. – С. 37.

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

9. **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.

10. **Некрасов, А.И.** Клинико-патогенетические особенности тиреопатий постковидного периода/**А.И. Некрасов**, И.Г. Починка, Л.Г. Стронгин, Н.Ю. Орлинская, Л.А. Луговая, Е.С. Малышева, И.Н. Воловатова// **Медицинский совет**. – 2024. – Т. 18, № 13. – С. 164–172. [RSCI, Scopus]

11. **Некрасов, А.И.** Тиреоидный статус при COVID-19: особенности функциональных нарушений, роль предшествующей патологии щитовидной железы/ **А.И. Некрасов**, И.Г. Починка, Л.Г. Стронгин, Л.А. Луговая, Н.И. Тарасова, О.В. Леденцова, О.В. Мельниченко// **Медицинский альманах**. – 2024. – №3. – С. 12-21.

12. **Некрасов, А.И.** Узловой зоб и перенесенный COVID-19: клинико-патогенетические взаимосвязи, сонографические и цитологические особенности/**А.И. Некрасов**, И.Г. Починка, Л.Г. Стронгин, Н.Ю. Орлинская, Л.А. Луговая, О.В. Мельниченко// **Клиническая медицина**. – 2024.- № 9-10. – С.714–722. [RSCI]

13. **Свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ № 2024688185 РФ.** Программа для определения показаний к динамическому тиреологическому обследованию больных, перенесших COVID-19 : **№ 2024687513** : заявл. **14.11.2024** : опубл. **26.11.2024** / **Некрасов А. И.** // Федеральный институт промышленной собственности.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

АГ – артериальная гипертензия
АИТ – аутоиммунный тиреоидит
АТПО – антитела к тиреоидной пероксидазе
АТТГ – антитела к тиреоглобулину
ГКС – глюкокортикостероид
ДТЗ – диффузный токсический зоб
ИБС – ишемическая болезнь сердца
ИМТ – индекс массы тела
КТ – компьютерная томограмма
МНО – международное нормализованное отношение
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 – узловый зоб
УЗИ – ультразвуковое исследование
ЧСС – частота сердечных сокращений
ЩЖ – щитовидная железа
COVID-19 – новая коронавирусная инфекция 2019 г
SARS-CoV-2 – новая коронавирусная инфекция 2019 г