

Роль гиперактивации иммунной системы в развитии дисфункции щитовидной железы при COVID-19

Е.А. Колпакова[✉], А.Р. Елфимова, Л.В. Никанкина, Е.А. Трошина

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии» Минздрава России, Москва, Россия

Аннотация

Обоснование. Изучение цитокин-индуцированных тиреопатий в условиях пандемии коронавирусной инфекции является актуальной проблемой. С одной стороны, COVID-19 нередко сопровождается массивной гиперпродукцией цитокинов, вследствие чего можно ожидать усиления их воздействия на щитовидную железу (ШЖ), а с другой – не исключено, что биологическая терапия тоцилизумабом, имеющим мощный иммуносупрессивный эффект, играет протекторную роль в отношении развития цитокин-индуцированных тиреопатий на фоне COVID-19. Результаты исследования могут стать начальным этапом для понимания механизмов вероятной компроментации тиреоидной функции у лиц с COVID-19.

Цель. Первичной конечной точкой исследования является оценка взаимосвязи уровней тиреотропного гормона (ТТГ), трийодтиронина свободного (Т3св) и тироксина свободного (Т4св) с маркерами воспалительного процесса. Вторичная конечная точка – выявление связи между значениями ТТГ, Т3св и Т4св и выживаемостью пациентов.

Материалы и методы. В одноцентровое одномоментное ретроспективное исследование включены 122 пациента, госпитализированные в ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» с клинико-лабораторной картиной COVID-19 и двусторонней полисегментарной вирусной пневмонией. Для оценки функционального статуса ШЖ всем больным проводилось определение ТТГ, Т3св, Т4св, антител к тиреопероксидазе и антител к рецептору ТТГ. При опросе все пациенты отрицали наличие у них заболеваний ШЖ, при пальпации ШЖ патологических изменений не выявлено. Дополнительно у всех пациентов оценивали маркеры воспалительного процесса: интерлейкин-6, С-реактивный белок, степень поражения легочной ткани по данным мультиспиральной компьютерной томографии легких, процент насыщения крови кислородом (SpO₂) по данным пульсоксиметрии, исходы лечения.

Результаты. Субклинический тиреотоксикоз выявлен у 5/122 (4%) пациентов. Уровень интерлейкина-6 статистически значимо отрицательно коррелировал со значениями ТТГ ($r=-0,221$; $p=0,024$) и Т3св ($r=-0,238$; $p=0,015$). Анализ уровня госпитальной смертности, стратифицированный по ТТГ, выявил статистически значимо более низкие значения ТТГ в группе умерших пациентов ($p=0,012$). Медиана ТТГ у выживших пациентов составила 1,34 [0,85; 1,80], у умерших – 0,44 [0,29; 0,99].

Заключение. Наше исследование показывает, что триггером тиреопатий при коронавирусной инфекции с большой вероятностью является повреждение ткани ШЖ провоспалительными цитокинами. Помимо патофизиологических аспектов тиреотоксикоза это исследование подчеркивает некоторые конкретные клинические аспекты, касающиеся клинической значимости и лечения тиреотоксикоза у пациентов с COVID-19, а именно высокий уровень госпитальной смертности.

Ключевые слова: COVID-19, коронавирусная инфекция, тиреотоксикоз, щитовидная железа, цитокиновый шторм

Для цитирования: Колпакова Е.А., Елфимова А.Р., Никанкина Л.В., Трошина Е.А. Роль гиперактивации иммунной системы в развитии дисфункции щитовидной железы при COVID-19. Терапевтический архив. 2022;94(10):1136–1142. DOI: 10.26442/00403660.2022.10.201879 © ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2022 г.

ORIGINAL ARTICLE

The role of systemic immune activation in the development of thyroid dysfunction in COVID-19

Evgenia A. Kolpakova[✉], Alina R. Elfimova, Larisa V. Nikankina, Ekaterina A. Troshina

National Medical Research Center for Endocrinology, Moscow, Russia

Abstract

Background. The research of cytokine-induced thyroopathies in the midst of continuing coronavirus infection (COVID-19) pandemic is a very important and urgent problem. On the one hand, COVID-19 is often accompanied by a massive overproduction of cytokines, so we can expect an enhanced cytokines effects impact on the thyroid gland. On the other hand, it is possible that biological therapy with tocilizumab, which has a powerful immunosuppressive effect, plays a protective role to the development of cytokines-induced thyroopathies amidst COVID-19. The results of the study should be the starting point for understanding the mechanisms of possible compromise of thyroid function during COVID-19.

Aim. The primary endpoint is to assess the relationship between the levels of thyroid-stimulating hormone (TSH), free triiodothyronine (FT3), and free thyroxine (FT4) with the inflammatory process markers. The secondary endpoint is the identification of an association between TSH, FT3 and FT4 values, and patient survival.

Materials and methods. This retrospective, single-center study included 122 patients hospitalized at the National Medical Research Center for Endocrinology with a clinical and laboratory analysis of COVID-19 and bilateral polysegmental viral pneumonia. To assess the functional status of the thyroid gland all patients underwent observation of the TSH, FT3, FT4, antibodies to thyroid peroxidase, antibodies to the TSH receptor (AT-recTSH). The markers of the inflammatory process were assessed: interleukin-6, C-reactive protein, the degree of lung tissue damage according to multispiral computed tomography of the lungs, the percentage of blood oxygen saturation (SpO₂), the treatment outcomes.

Results. Five (4%) patients were found with subclinical thyrotoxicosis. Serum TSH values were inversely correlated with interleukin-6 ($r=-0.221$; $p=0.024$). Analysis of the level of hospital mortality, stratified by TSH, revealed statistically significantly lower TSH values in the group of deceased patients ($p=0.012$). The median TSH in surviving patients was 1.34 [0.85; 1.80], for the deceased 0.44 [0.29; 0.99].

Conclusion. Our research shows that the trigger of thyroopathies in coronavirus infection is most likely thyroid tissue damage by the proinflammatory cytokines. This study shows some specific clinical aspects regarding the clinical relevance in patients with thyrotoxicosis and COVID-19, namely, the high hospital mortality rate.

Keywords: COVID-19, coronavirus infection, thyrotoxicosis, thyroid, cytokine storm

For citation: Kolpakova EA, Elfimova AR, Nikankina LV, Troshina EA. The role of systemic immune activation in the development of thyroid dysfunction in COVID-19. Terapevticheski Arkhiv (Ter. Arkh.). 2022;94(10):1136–1142. DOI: 10.26442/00403660.2022.10.201879

Информация об авторах / Information about the authors

[✉]Колпакова Евгения Александровна – аспирант, врач-эндокринолог, сотрудник Координационного совета.
E-mail: colpakova.ev@mail.ru; ORCID: 0000-0003-2283-8958

[✉]Evgenia A. Kolpakova. E-mail: colpakova.ev@mail.ru; ORCID: 0000-0003-2283-8958

Введение

Пандемия новой коронавирусной инфекции с декабря 2019 г., согласно данным Университета Джона Хопкинса, унесла жизни более 3,8 млн человек. Коронавирус тяжелого острого респираторного синдрома 2 (SARS-CoV-2) продолжает быстро распространяться по миру, поражая миллионы людей, а также оставляя последствия болезни со стороны различных органов и систем человека [1–3].

Несмотря на то, что основной мишенью вируса являются альвеолярные клетки 2-го типа легких, имеется достаточное количество научных публикаций о мультиорганным поражении при коронавирусной инфекции и внелегочном распространении инфекции [1]. Есть сообщения о потенциальном проникновении SARS-CoV-2 в такие эндокринные органы, как щитовидная железа (ЩЖ), гипофиз, гипоталамус и др. [1].

На сегодняшний день механизм повреждения ЩЖ при коронавирусной инфекции недостаточно изучен, также не изучены последствия COVID-19 со стороны данного органа, однако регулярно публикуются исследования на предмет функциональных нарушений ЩЖ после болезни [1–3].

Особенностью поражения SARS-CoV-2 является высокая аффинность S-гликопротеинов коронавируса к рецепторам ангиотензинпревращающего фермента 2-го типа (АПФ2). Обнаружено, что многие эндокринные органы экспрессируют АПФ2: самые высокие уровни экспрессии АПФ2 – в яичках и ЩЖ, а самый низкий уровень обнаружен в гипоталамусе. Не исключено, что эндокринная система человека – это потенциальная мишень для проникновения SARS-CoV-2 [1].

Есть несколько теорий, объясняющих нарушения функции ЩЖ во время острого периода коронавирусной инфекции и после выздоровления (рис. 1):

1. Повреждение ЩЖ может быть следствием прямого действия вируса SARS-CoV-2 на клетки через рецептор АПФ2 [4–6].
2. Среднетяжелое и тяжелое течение COVID-19 сопровождается гиперактивацией иммунной системы с гиперпродукцией провоспалительных цитокинов, так называемый цитокиновый шторм (ЦШ), и возможным развитием цитокин-индуцированных тиреопатий [1, 3]. Такой иммунный ответ напоминает, по крайней мере частично, активацию иммунной системы при иммуноопосредованных заболеваниях ЩЖ [4].
3. У пациентов с коронавирусной инфекцией возможна дисфункция оси гипоталамус–гипофиз–ЩЖ, что может быть связано с возможным повреждением SARS-CoV-2 клеток гипофиза/гипоталамуса с развитием центрального гипотиреоза [2].
4. Следующей возможной причиной изменения гормонального статуса ЩЖ в остром периоде болезни является синдром эутиреоидной патологии (СЭП), характеризующейся нормальной или низкой концентрацией тиреотропного гормона (ТТГ) сыворотки крови при низкой концентрации трийодтиронина свободного (Т3св) и нормальной тироксина свободного (Т4св) при тяжелом течении COVID-19 [1].

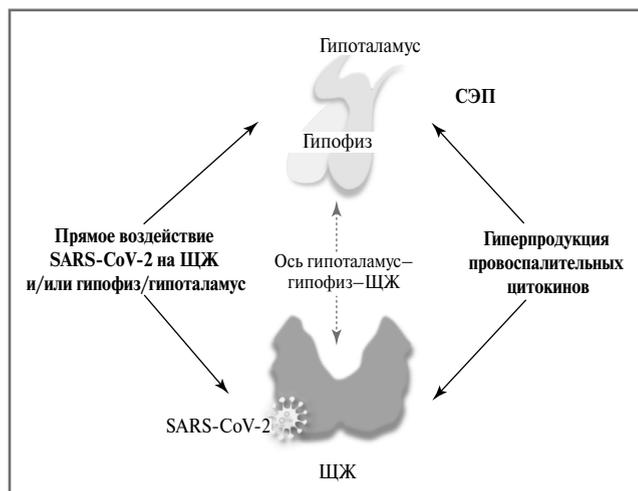


Рис. 1. Возможные причины нарушения функции ЩЖ при COVID-19 [1–4].

Fig. 1. Possible causes of thyroid dysfunction at COVID-19 [1–4].

В основе возникновения данной патологии лежит нарушение дейодирования Т4св в печени, изменение связывания гормонов ЩЖ с белками плазмы, нарушение секреции ТТГ [1].

В будущих исследованиях будут изучены интригующие связи между SARS-CoV-2 и аутоиммунитетом ЩЖ, а также предполагается потенциальное долгосрочное увеличение аутоиммунных заболеваний ЩЖ после пандемии COVID-19.

Первичной конечной точкой исследования является оценка взаимосвязи уровней ТТГ, Т3св и Т4св с маркерами воспалительного процесса. Вторичной конечной точкой является выявление связи между значениями ТТГ, Т3св и Т4св и выживаемостью пациентов.

Материалы и методы

Дизайн исследования

Одномоментное ретроспективное одноцентровое исследование.

Критерии включения

В исследование включены пациенты, госпитализированные по скорой медицинской помощи в ФГБУ «НМИЦ эндокринологии». Установленный диагноз при поступлении: «Коронавирусная инфекция, вирус идентифицирован/не идентифицирован. Внебольничная вирусная пневмония». Вирусная пневмония подтверждена у всех пациентов при проведении мультиспиральной компьютерной томографии (КТ) легких при поступлении. У 43% (51/119) пациентов диагноз COVID-19 подтвержден методом полимеразной цепной реакции. В дебюте заболевания отмечалось повышение температуры до 39°C.

Набор пациентов проводился с 5 мая по 5 июня 2020 г. Исследование проведено на базе центра, перестроенного

Ефимова Алина Ринатовна – врач-кибернетик отд. эпидемиологии и эндокринологии. ORCID: 0000-0001-6935-3187

Никанкина Лариса Вячеславовна – канд. мед. наук, и.о. зав. клинико-диагностической лаб. ORCID: 0000-0001-8303-3825

Трошина Екатерина Анатольевна – чл.-кор. РАН, д-р мед. наук, проф., зам. дир. – дир. Института клинической эндокринологии. ORCID: 0000-0002-8520-8702

Alina R. Elfimova. ORCID: 0000-0001-6935-3187

Larisa V. Nikankina. ORCID: 0000-0001-8303-3825

Ekaterina A. Troshina. ORCID: 0000-0002-8520-8702

Таблица 1. Клинические характеристики пациентов (n=122) на момент включения в исследование**Table 1. Clinical characteristics of patients (n=122) at the time of inclusion in the study**

Возраст, лет	59 [47; 72]
Пол, мужской/женский	63/59 (52%/48%)
Гипертоническая болезнь	50 (41%)
СД 2-го типа	14 (11%)
СД 1-го типа	1 (0,8%)
Заболевания дыхательной системы (хроническая обструктивная болезнь легких, бронхиальная астма и др.)	12 (10%)

как стационар для пациентов с COVID-19 в соответствии с приказом Минздрава России №397 от 01.05.2020.

Все пациенты дали информированное согласие на обследование согласно требованиям локального этического комитета.

Критерии исключения:

- прием системных глюкокортикостероидов до госпитализации;
- беременность и период грудного вскармливания;
- диагностированные ранее заболевания ЩЖ.

Описание медицинского вмешательства

Всем включенным в исследование пациентам определены:

- ТТГ;
- Т4св;
- Т3св;
- антитела к тиреопероксидазе (АТ-ТПО);
- антитела к рецептору ТТГ;
- С-реактивный белок (СРБ);
- интерлейкин-6 (ИЛ-6);
- сатурация (SpO₂);
- выполнена КТ органов грудной клетки.

Всем пациентам проводилась пульсоксиметрия с измерением степени насыщения крови кислородом (SpO₂) и мультиспиральная КТ легких при поступлении с определением процента поражения легочной ткани.

Обследование и лечение пациентов осуществлялись согласно Временным методическим рекомендациям Минздрава России «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции COVID-19», версия 6 (28.04.2020).

Методы регистрации исходов

Все лабораторные исследования образцов сыворотки крови проводились в клинико-диагностической лаборатории ФГБУ «НМИЦ эндокринологии».

- Уровни ТТГ, Т4св, Т3св, АТ-ТПО определяли методом хемилуминесцентного иммуноанализа на автоматическом анализаторе ARCHITECT i2000 (Abbott).

Референсные значения для ТТГ – 0,25–3,5 мМЕ/л.

Референсные интервалы для Т3св – 2,6–5,7 пмоль/л, для Т4св – 9–19 пмоль/л.

- Исследование уровня антител к рецептору ТТГ проводили методом электрохемилуминесцентного анализа на автоматическом анализаторе Cobas 6000 (Roche).
- Маркеры воспаления: СРБ измеряли на автоматическом биохимическом анализаторе ARCHITECT c8000 (Abbott). Определение ИЛ-6 выполнено с помощью иммуноферментного набора «Вектор-Бест» (Россия),

оптическую плотность измеряли на счетчике 1420 Multilabel Counter VICTOR2 (Perkin Elmer).

Референсные интервалы составляли: СРБ – 0,1–5 мг/л, ИЛ-6 – 0–10 пг/мл.

- Оценка объема изменений ткани легких проводилась с помощью программы обсчета Thoracic VCAR на AW Server 3.2. (General Electric). Автоматически определялся объем пораженной паренхимы и ее процент относительно неизменной ткани легкого, который высчитывался как для всего легкого, так и для каждой его доли.
- Процент насыщения крови кислородом (SpO₂) оценивался по данным пульсоксиметрии.

Статистический анализ

Принципы расчета размера выборки. Размер выборки предварительно не рассчитывался.

Методы статистического анализа данных. Статистический анализ осуществлялся с использованием программ MS Excel и Statistica 13 (StatSoft, США). Для определения соответствия распределения количественных данных нормальному закону использовался тест Шапиро–Уилка. Описание количественных данных представлено в виде медианы, 1 и 3-м квартилями (Me [Q1; Q3]), качественных – в виде абсолютных и относительных частот (n, %). Сравнение двух независимых групп для количественных показателей осуществляли при помощи критерия Манна–Уитни, сравнение трех независимых групп проводили с помощью критерия Краскела–Уоллиса. Для исследования взаимосвязи между количественными признаками использовали корреляционный анализ Спирмена. Уровень значимости для всех проверяемых гипотез принят как p=0,05.

Этическая экспертиза

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

Результаты**Характеристика пациентов**

После применения критериев исключения в исследование включены 122 пациента. Пациенты госпитализированы в связи с ухудшением состояния, в дебюте заболевания отмечалось повышение температуры до 39°C.

Медиана возраста пациентов составила 59 лет [47; 72], соотношение мужчин/женщин 63/59 (52%/48%).

Так, 50/122 (41%) госпитализированных страдали гипертонической болезнью, заболевания органов дыхательной системы (хроническая обструктивная болезнь легких, бронхиальная астма и др.) наблюдались у 12/122 (10%) больных, 11% (14/122) составляли пациенты с сахарным диабетом (СД) 2-го типа и 1/122 (0,8%) пациент с СД 1-го типа (табл. 1).

Результаты исследования

В зависимости от тяжести течения коронавирусной инфекции пациенты разделены на 2 группы [7]: группа А: пациенты со среднетяжелым течением COVID-19 (повышение температуры тела более 38,5°C, SpO₂ ≤95%, отсутствие одышки в покое); группа Б: пациенты с тяжелым течением болезни (диспноэ, SpO₂ ≤93%, одышка в покое).

Всем пациентам выполнен анализ крови на ТТГ, Т3св и Т4св. Медиана ТТГ в группе пациентов со среднетяжелым течением составила 1,33 мМЕ/л [0,83; 1,80], в группе

Таблица 2. Сравнение групп пациентов средней тяжести и тяжелого течения COVID-19**Table 2. Comparison of groups of patients of moderate gravity and severe current COVID-19**

Показатель	Средняя тяжесть (n=106)	Тяжелое состояние (n=16)	p, критерий Манна-Уитни	Вся группа (n=122)
ТТГ, мМЕ/л	1,33 [0,83; 1,80]	0,97 [0,52; 1,50]	0,148	1,30 [0,79; 1,77]
ТЗсв, пмоль/л	3,82 [3,31; 4,23]	2,30 [2,30; 4,04]	0,004	3,72 [3,13; 4,23]
Т4св, пмоль/л	13,37 [12,04; 14,78]	12,53 [11,60; 14,58]	0,268	13,28 [11,92; 14,94]

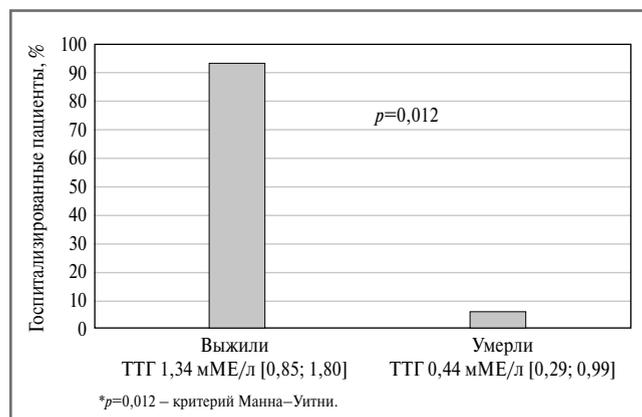
**Рис. 2. Госпитальная смертность среди пациентов с COVID-19, стратифицированная по значениям ТТГ.**

Fig. 2. Hospital mortality among patients with COVID-19, stratified by thyroid stimulating hormone (TSH) values.

пациентов с тяжелым течением – 0,97 мМЕ/л [0,52; 1,50] ($p=0,148$). Уровни ТЗсв у пациентов в тяжелом состоянии статистически значимо ниже, чем у пациентов со средней тяжестью течения COVID-19. Медиана ТЗсв в группе Б составила 2,30 пмоль/л [2,30; 4,04], в группе А – 3,82 пмоль/л [3,31; 4,23] ($p=0,004$); табл. 2.

Субклинический тиреотоксикоз выявлен у 5 (4%) пациентов. Низкий ТЗсв выявлен у 19/122 (15,6%) пациентов. Манифестные тиреотоксикоз или гипотиреоз среди данной когорты не зафиксированы.

Не обнаружено значительной разницы в значениях ТТГ сыворотки крови между мужчинами и женщинами ($p=0,794$ – критерий Манна-Уитни). Статистически значимой корреляции между ТТГ и возрастом не получено ($p=0,238$, метод Спирмена).

За время работы ФБГУ «НМИЦ эндокринологии» в качестве стационара для пациентов с COVID-19 зарегистрировано 8 смертей, что соответствует уровню внутрибольничной летальности 6,5% к общему числу госпитализированных больных за указанный период ($n=122$). Выполнен сравнительный анализ ТТГ между группами выживших и умерших пациентов. Медиана ТТГ у выживших пациентов составила 1,34 [0,85; 1,80], у умерших – 0,44 [0,29; 0,99]. Уровень госпитальной смертности значимо выше у пациентов с низким уровнем ТТГ ($p=0,012$ – критерий Манна-Уитни); рис. 2.

Корреляционный анализ значений гормонов ЩЖ, ТТГ и воспалительных маркеров

Лабораторное исследование ИЛ-6 и СРБ выполнялось всем пациентам с коронавирусной инфекцией ($n=122$). Высокие значения ИЛ-6 наблюдались у пациентов с низкими ТТГ и ТЗсв: уровень ИЛ-6 статистически значимо отрицательно коррелировал со значениями ТТГ ($r=-0,221$; $p=0,024$, метод Спирмена) и ТЗсв ($r=-0,238$; $p=0,015$ – метод Спирме-

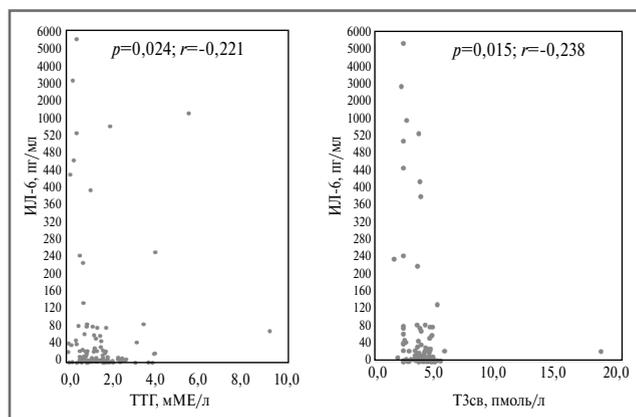
**Рис. 3. Корреляционный анализ значений ИЛ-6 и ТТГ, ТЗсв (метод Спирмена).**

Fig. 3. Correlation analysis of Interleukin 6 (IL-6) and TSH, Free Triiodothyronine (FT3) (Spirmen method).

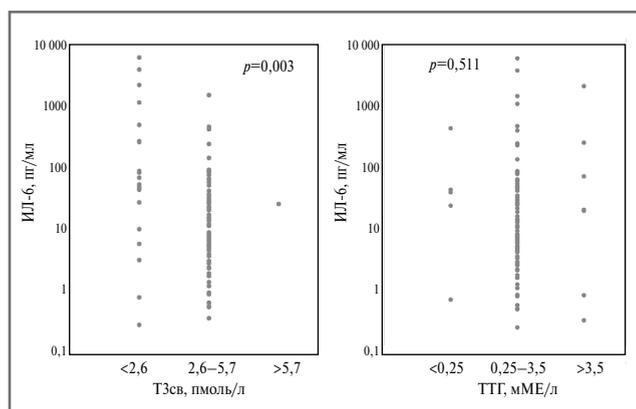
**Рис. 4. Сравнительный анализ групп пациентов с низкими, нормальными и высокими значениями ТЗсв и ТТГ по уровню ИЛ-6 (критерий Краскела-Уоллиса).**

Fig. 4. Comparative analysis of IL-6 (Kruskal-Wallis criterion) of groups of patients with low, normal and high TSH and FT3.

на), статистически значимой корреляции между значениями ИЛ-6 и Т4св не получено ($p=0,738$, метод Спирмена); рис. 3.

Выполнен сравнительный анализ групп пациентов с низким значением ТЗсв (<2,6 пмоль/л), нормальным ТЗсв (2,6–5,7 пмоль/л) и высоким ТЗсв (>5,7 пмоль/л) по уровню ИЛ-6 при помощи критерия Краскела-Уоллиса. Медиана ИЛ-6 в группе пациентов с низким ТЗсв составила 63,2 [19,7; 386,5] пг/мл, в группе пациентов с нормальным ТЗсв – 9,3 [3,9; 30,4] пг/мл, с высоким ТЗсв – 26,9 пг/мл. Результаты сравнения указанных групп представлены на рис. 4 и в табл. 3 ($p=0,003$). Статистически значимых

Таблица 3. Различия между группами ТЗсв по ИЛ-6 ($p=0,003$ – критерий Краскела–Уоллиса).**Table 3. The differences between the groups of patients FT3 on the level of IL-6 ($p=0.003$, Kruskal-Wallis criterion)**

	ТЗ<2,6 пмоль/л	ТЗ 2,6–5,7 пмоль/л	ТЗ>5,7 пмоль/л	Критерий Краскела–Уоллиса
ИЛ-6	63,2 [19,7; 386,5]	9,3 [3,9; 30,4]	26,9	$p=0,003$

Таблица 4. Различия между группами ТЗсв по SpO₂ ($p=0,047$ – критерий Краскела–Уоллиса)**Table 4. Differences between SpO₂ FT3 groups ($p=0.047$, Kruskal-Wallis criterion)**

	ТЗ<2,6 пг/мл (n=20)	ТЗ 2,6–5,7 пг/мл	ТЗ>5,7 пг/мл (n=1)	Критерий Краскела–Уоллиса
SpO ₂ , %	93 [91; 96]	95 [93; 97]	99	$p=0,047$

различий между группами ТТГ, мМЕ/л: <0,25; 0,25–3,5, >3,5 по ИЛ-6 ($p=0,511$); см. рис. 4; и между группами Т4св пмоль/л: ≤8; 9–19; >20 по ИЛ-6 не выявлено ($p=0,115$ – критерий Краскела–Уоллиса).

Дополнительно проведен корреляционный анализ значений СРБ и ТТГ, Т4св и ТЗсв. Статистически значимой корреляции между значениями ТТГ и СРБ ($p=0,136$, метод Спирмена), между ТЗсв и СРБ ($p=0,846$, метод Спирмена), между Т4св и СРБ ($p=0,242$, метод Спирмена) не выявлено.

Одним из маркеров тяжелого течения коронавирусной инфекции является уровень SpO₂ ≤93% [7]. При корреляционном анализе значений ТЗсв и уровней SpO₂ методом Спирмена выявлена положительная умеренная корреляция ($p<0,001$, $r=0,305$); рис. 5. Значительно более низкие уровни SpO₂ наблюдались в группе пациентов с низким ТЗсв ($p=0,047$, критерий Краскела–Уоллиса); см. рис. 5. Медиана SpO₂ в группе пациентов с низким ТЗсв составила 93% [91; 96], в группе пациентов с нормальным ТЗсв – 95% [93; 97], с высоким ТЗсв – 99% (табл. 4).

Статистически значимой корреляции SpO₂ с уровнями Т4св ($p=0,726$) и ТТГ ($p=0,506$) не получено (метод Спирмена); см. рис. 3.

Биологическая терапия COVID-19 и тиреотидный профиль

Пациенты с развитием ЦШ (ИЛ-6>40 пг/мл) разделены на 2 группы: в 1-й группе пациенты получали тоцилизумаб – рекомбинантное моноклональное антитело к человеческому рецептору ИЛ-6, во 2-й группе пациентам с ИЛ-6>40 пг/мл проводилась базовая терапия основного заболевания [8]. На основании гипотезы, что иммуносупрессивный эффект генно-инженерной биологической терапии может оказывать протективную роль в отношении повреждения ЦЖ при развитии ЦШ, выполнен сравнительный анализ значений ТТГ в двух группах с гиперпродукцией провоспалительных цитокинов. Выявлены различия на уровне статистической тенденции ($p=0,080$ – критерий Манна–Уитни): уровень ТТГ оказался выше в группе пациентов, получавших тоцилизумаб по поводу ЦШ. За пациентами продолжается динамическое наблюдение.

Обсуждение

Репрезентативность выборок

Исследование проведено по принципу сплошного, выборка формировалась из пациентов, проходивших лечение только в ФБГУ «НМИЦ эндокринологии», в связи с чем оценка репрезентативности выборки по отношению к общей популяции невозможна.

Сопоставление с другими публикациями

Тяжелое течение коронавирусной инфекции может осложняться развитием тиреотоксикоза, что подтверждено

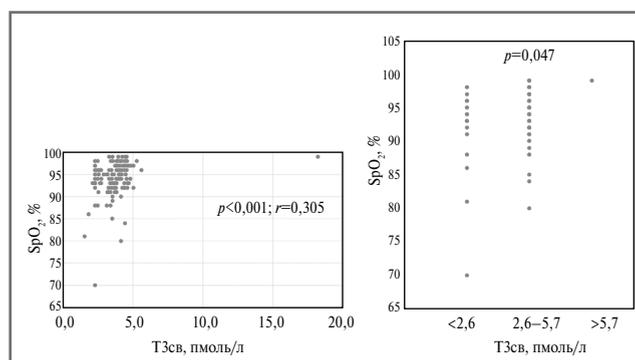


Рис. 5. Корреляционный анализ значений SpO₂ и ТЗсв (метод Спирмена) и сравнительный анализ групп пациентов с низкими, нормальными и высокими значениями ТЗсв по уровню SpO₂ (критерий Краскела–Уоллиса).

Fig. 5. Correlation analysis of SpO₂ and FT3 (Spirmen method) values and comparison of groups of patients with low, normal and high FT3 values on SpO₂ level (Kruskal-Wallis criterion).

многими исследованиями [9–12]. Ученые регистрировали манифестацию тиреотоксикоза в остром периоде COVID-19, которая сопровождалась развитием сердечно-сосудистых катастроф у госпитализированных пациентов [9–12]. Выполненный нами анализ уровня госпитальной смертности, стратифицированный по ТТГ, выявил статистически значимо более низкие значения ТТГ в группе умерших пациентов, проходивших лечение на базе Федерального научного центра. Доктора из Италии показали конкретные аспекты, касающиеся клинической значимости тиреотоксикоза у пациентов с COVID-19 [9]. По представленным оценкам, у 16% пациентов с манифестным тиреотоксикозом тромбоэмболические осложнения развивались в 2 раза чаще, чем у пациентов с COVID-19, госпитализированных в отделения реанимации и интенсивной терапии [9]. Данная корреляция наряду с высокой распространенностью фибрилляции предсердий, а также высокой смертностью и более длительной госпитализацией группы пациентов с тиреотоксикозом позволяют говорить о важной клинической значимости данной патологии у больных COVID-19 и необходимости своевременной диагностики [9].

В нашей выборке субклинический тиреотоксикоз выявлен у 4% (5/122) пациентов, а исследователи из Первой клинической больницы Чжэцзянского университета Китая обнаружили тиреотоксикоз у 56% (28/50) пациентов [10]. При изучении функции ЩЖ у пациентов с COVID-19 на базе Миланского эндокринологического научного центра тиреотоксикоз обнаружен у 20,2% больных (58/287), а манифестный – у 31 пациента [9], что значительно выше встречаемости в общей популяции [13, 14].

Сравнительный анализ уровней ТТГ между группами пациентов с пневмонией одинаковой степени тяжести, но различной этиологии (одну группу составляли пациенты с пневмонией, вызванной SARS-CoV-2, другую – пациенты с вирусной/бактериальной пневмонией иной этиологии) показал более низкие значения ТТГ у больных COVID-19, что свидетельствует об уникальном повреждении ЩЖ при коронавирусной болезни ($p < 0,001$) [10].

В проведенном исследовании выявлена тесная связь между изменениями тиреоидного профиля и высокими значениями маркеров ЦЩ у пациентов с COVID-19. В изучаемой выборке значения ТТГ статистически значимо отрицательно коррелировали с ИЛ-6. Данная находка свидетельствует в пользу подтверждения гипотезы о повреждении ткани ЩЖ провоспалительными цитокинами при гиперактивации иммунной системы во время коронавирусной болезни. Корреляционный анализ в THYRCOV study также показал связь возникновения тиреотоксикоза и высоких значений ИЛ-6 ($p < 0,001$) [9]. Доказательствами данной теории являются и обнаруженные различия значений ТТГ на уровне статистической тенденции в 2 группах пациентов с ЦЩ (ИЛ-6 > 40 пг/мл), получавших терапию тоцилизумабом или симптоматическую терапию основного заболевания. Тоцилизумаб, обладая мощным иммуносупрессивным эффектом, может играть протекторную роль в отношении развития цитокин-индуцированных тиреопатий на фоне COVID-19 [15].

Фактически нарушение оси гипоталамус–гипофиз–ЩЖ происходит при тяжелых соматических заболеваниях у пациентов без сопутствующей патологии ЩЖ, формируя СЭП, характеризующийся низкими значениями ТЗсв, низкими или нормальными ТТГ и Т4св [16, 17]. Данные изменения происходят вследствие нарушения дейодирования Т4св, изменения связывания гормонов ЩЖ с белками плазмы и нарушения секреции ТТГ [16, 17]. Однако у исследуемых нами пациентов при низком/низконормальном уровнях ТТГ выявлены нормальные значения ТЗсв, что указывает на развитие тиреотоксикоза, а не СЭП. Аналогичные данные получены и в исследовании THYRCOV study [9]. Исследователи не выявили ни у одного из пациентов с низким ТТГ низких значений ТЗсв, и более чем у 1/2 из них значения Т4св оказались выше референсного диапазона.

Ограничения исследования

У всех пациентов функция ЩЖ оценивалась на фоне терапии низкомолекулярными гепаринами в качестве профилактики венозных и артериальных тромбоэмболических осложнений COVID-19 [18]. Свойства гепарина повышать концентрацию свободных Т3 и Т4 впервые замечена D. Schatz и соавт. у 12 пациентов, проходивших лечение программным гемодиализом [19]. Дальнейшие исследования показали быстрое (в течение 2–15 мин) повышение (до 5 раз) концентрации Т4св после внутривенных инфузий гепарина [20]. Однако взятие образца крови более чем через 10 ч после последней инъекции гепарина и его незамедлительный анализ могут помочь снизить риск артефактной гипертироксинемии, хотя клиницисты должны иметь в виду, что небольшое повышение уровня Т4св может быть неизбежным [21].

Можно утверждать, что использование низкомолекулярного гепарина могло способствовать повышению уровня Т4св сыворотки крови наших пациентов, однако подавленные значения ТТГ скорее указывают на истинный тиреотоксикоз, чем на лекарственное вмешательство. Более того, разумно ожидать, что предполагаемая погрешность

оказалась незначительной, поскольку между биохимическим исследованием функции ЩЖ и последним введением гепарина прошло не менее 6 ч.

Направления дальнейших исследований

В продолжение проведенного исследования планируется наблюдение за обследованными пациентами с оценкой функции ЩЖ в динамике.

Заключение

Наше исследование и научные работы иностранных коллег показывают, что триггером тиреопатий при коронавирусной инфекции с большой вероятностью является повреждение ткани ЩЖ провоспалительными цитокинами. Помимо патофизиологических аспектов тиреотоксикоза это исследование подчеркивает некоторые конкретные клинические аспекты, касающиеся клинической значимости и лечения тиреотоксикоза у пациентов с COVID-19, а именно высокий уровень госпитальной смертности. Полученные результаты указывают на высокий риск развития цитокин-индуцированных тиреопатий у пациентов с COVID-19, что требует отдельного анализа и указывает на необходимость дальнейшего наблюдения за пациентами.

Раскрытие интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Disclosure of interest. The authors declare that they have no competing interests.

Вклад авторов. Авторы декларируют соответствие своего авторства международным критериям ICMJE. Все авторы в равной степени участвовали в подготовке публикации: разработка концепции статьи, получение и анализ фактических данных, написание и редактирование текста статьи, проверка и утверждение текста статьи.

Authors' contribution. The authors declare the compliance of their authorship according to the international ICMJE criteria. All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work.

Информированное согласие на публикацию. Пациенты подписали форму добровольного информированного согласия на публикацию медицинской информации.

Consent for publication. Written consent was obtained from the patients for publication of relevant medical information and all of accompanying images within the manuscript.

Соответствие принципам этики. Протокол исследования был одобрен локальным этическим комитетом ФГБУ "НМИЦ эндокринологии" (№397 от 05.05.2020). Одобрение и процедуру проведения протокола получали по принципам Хельсинкской конвенции.

Ethics approval. The study was approved by the local ethics committee of National Medical Research Center for Endocrinology (protocol No. 397 from 05.05.2020). The approval and procedure for the protocol were obtained in accordance with the principles of the Helsinki Convention.

Источники финансирования. Фрагмент работы (исследование маркеров воспалительного процесса (уровней ИЛ-6) выполнен при финансовой поддержке гранта РФ «Аутоиммунные эндокринопатии с полиорганными поражениями: геномные, постгеномные и метаболомные маркеры. Генетическое прогнозирование рисков, мониторинг, ранние предикторы, персонализированная коррекция и реабилитация». Определение уровней ТТГ, Т4св, ТЗсв, а также

АТ-ТПО и антител к рецептору ТТГ выполнено в рамках НИР Рег. №АААА-А20-120011790180-4 «Эпидемиологические и молекулярно-клеточные характеристики опухолевых, аутоиммунных и йододефицитных тиреопатий, как основа профилактики осложнений и персонализации лечения».

Funding sources. The fragment of the work (research of markers of the inflammatory process (levels IL-6) is carried out with the financial support of the grant РНР "Autoimmune endocrinology with polyorgan lesions: genomic, post-genomic and metaboloma markers. Genetic prediction of risks, monitoring, early predictors, personalized correction and rehabilitation".

Determination of levels of TSH, FT4, FT3, as well as antibodies to thyreoperoxidase and antibodies to the TSH receptor was performed as part of the state task АААА-А20-120011790180-4 "Epidemiological and molecular-cellular characteristics of tumor, autoimmune and iodine-deficiency thyreopathies as a basis for prevention of complications and personalization of treatment".

Благодарности. Авторы выражают искреннюю благодарность пациентам, принявшим участие в проведении исследования.

Thanks. The authors express their sincere gratitude to the patients who took part in the study.

Список сокращений

АПФ2 – ангиотензинпревращающий фермент 2-го типа

АТ-ТПО – антитела к тиреопероксидазе

ИЛ-6 – интерлейкин-6

КТ – компьютерная томография

СД – сахарный диабет

СЭП – синдром эутиреоидной патологии

ТЗсв – трийодтиронин свободный

Т4св – тироксин свободный

ТТГ – тиреотропный гормон

ЦШ – цитокиновый шторм

ЩЖ – щитовидная железа

SPO₂ – степень насыщения крови кислородом

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Chen W, Tian Y, Li Z, et al. Potential Interaction between SARS-CoV-2 and Thyroid: A Review. *Endocrinology*. 2021;162(3):1-13. DOI:10.1210/endo/bqab004
- Leow MKS, Kwek DSK, Ng AWK, et al. Hypocortisolism in survivors of severe acute respiratory syndrome (SARS). *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2005;63(2):197-202. DOI:10.1111/j.1365-2265.2005.02325.x
- Zhang W, Zhao Y, Zhang F, et al. The use of anti-inflammatory drugs in the treatment of people with severe coronavirus disease 2019 (COVID-19): The experience of clinical immunologists from China. *Clin Immunol*. 2020;214. DOI:10.1016/j.clim.2020.108393
- Ruggeri RM, Campenni A, Deandrei D, et al. SARS-COV-2-related immune-inflammatory thyroid disorders: facts and perspectives. *Expert Rev Clin Immunol*. 2021;17(7):737-59. DOI:10.1080/1744666X.2021.1932467
- Wei L, Sun S, Xu CH, et al. Pathology of the thyroid in severe acute respiratory syndrome. *Hum Pathol*. 2007;38(1):95-102. DOI:10.1016/j.humphath.2006.06.011
- Li MY, Li L, Zhang Y, Wang XS. Expression of the SARS-CoV-2 cell receptor gene ACE2 in a wide variety of human tissues. *Infect Dis Poverty*. 2020;9(1):1-7. DOI:10.1186/s40249-020-00662-x
- Ortiz-Prado E, Simbaña-Rivera K, Gómez-Barreno L, et al. Clinical, molecular, and epidemiological characterization of the SARS-CoV-2 virus and the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19), a comprehensive literature review. *Diagn Microbiol Infect Dis*. 2020;98(1):115094. DOI:10.1016/j.diagmicrobio.2020.115094
- Hill JA, Menon MP, Dhanireddy S, et al. Tocilizumab in hospitalized patients with COVID-19: Clinical outcomes, inflammatory marker kinetics, and safety. *J Med Virol*. 2021;93(4):2270-80. DOI:10.1002/jmv.26674
- Lania A, Sandri MT, Cellini M, et al. Thyrotoxicosis in patients with COVID-19: The THYRCOV study. *Eur J Endocrinol*. 2020;183(4):381-7. DOI:10.1530/EJE-20-0335
- Chen M, Zhou W, Xu W. Thyroid Function Analysis in 50 Patients with COVID-19: A Retrospective Study. *Thyroid*. 2021;31(1):8-11. DOI:10.1089/thy.2020.0363
- Wang W, Su X, Ding Y, et al. Thyroid Function Abnormalities in COVID-19 Patients. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2021;11. DOI:10.3389/fendo.2020.623792
- Mattar SAM, Koh SJQ, Rama Chandran S, Cherng BPZ. Subacute thyroiditis associated with COVID-19. *BMJ Case Rep*. 2020;13(8):1-4. DOI:10.1136/bcr-2020-237336
- Carlé A, Andersen SL, Boelaert K, Laurberg P. Management of endocrine disease: Subclinical thyrotoxicosis: Prevalence, causes and choice of therapy. *Eur J Endocrinol*. 2017;176(6):R325-37. DOI:10.1530/EJE-16-0276
- Fade JV, Franklyn JA, Cross KW, et al. Prevalence and follow-up of abnormal thyrotrophin (TSH) concentrations in the elderly in the United Kingdom. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 1991;34(1):77-84. DOI:10.1111/j.1365-2265.1991.tb01739.x
- Nugroho CW, Suryantoro SD, Yuliasih Y, et al. Optimal use of tocilizumab for severe and critical COVID-19: A systematic review and meta-analysis. *F1000Research*. 2021;10. DOI:10.12688/f1000research.45046.1
- Wartofsky L, Burman KD. Alterations in thyroid function in patients with systemic illness: The 'Euthyroid sick syndrome'. *Endocr Rev*. 1982;3(2):164-217. DOI:10.1210/edrv-3-2-164
- Fliers E, Boelen A. An update on non-thyroidal illness syndrome. *J Endocrinol Invest*. 2021;44(8):1597-607. DOI:10.1007/s40618-020-01482-4
- Lodigiani C, Iapichino G, Carenzo L, et al. Venous and arterial thromboembolic complications in COVID-19 patients admitted to an academic hospital in Milan, Italy. *Thromb Res*. 2020;191(7):9-14. DOI:10.1016/j.thromres.2020.04.024
- Schatz DL, Sheppard RH, Steiner G, et al. Influence of heparin on serum free thyroxine. *J Clin Endocrinol Metab*. 1969;29(8):1015-22. DOI:10.1210/jcem-29-8-1015
- Mendel CM, Frost PH, Kunitake ST, Cavalieri RR. Mechanism of the heparin-induced increase in the concentration of free thyroxine in plasma. *J Clin Endocrinol Metab*. 1987;65(6):1259-64. DOI:10.1210/jcem-65-6-1259
- Laji K, Rhidha B, John R, et al. Abnormal serum free thyroid hormone levels due to heparin administration. *QJM – Mon J Assoc Physicians*. 2001;94(9):471-3. DOI:10.1093/qjmed/94.9.471

Статья поступила в редакцию / The article received: 25.01.2022



OMNIDOCTOR.RU