

Оригинальная статья

УДК: 616.441-008.63

<https://doi.org/10.21886/2219-8075-2022-13-1-72-79>

Уровень ТТГ у больных COVID-19 средней и тяжёлой степени тяжести в остром периоде заболевания

А.А. Михайлова, Д.И. Лагутина, К.А. Головатюк, Т.Л. Каронова,
А.Т. Андреева, Е.Ю. Васильева, Е.Н. Гринева

Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова, Санкт-Петербург, Россия

Контактное лицо: Арина Алексеевна Михайлова, armikhaylova@yandex.ru

Аннотация. Цель: оценить уровень ТТГ в динамике в остром периоде у больных со средним и тяжёлым течением COVID-19. **Материалы и методы:** в ретроспективное исследование на базе ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» были включены 133 пациента с подтверждённым диагнозом COVID-19 без ранее известных в анамнезе заболеваний щитовидной железы. Были оценены клинические, лабораторные (ТТГ, 25(OH)D, СРБ, ферритин, ЛДГ), инструментальные данные, а также проводимая терапия глюкокортикостероидами. **Результаты:** медиана уровня ТТГ на 1–2-й день и на 9–10-й день госпитализации составила 1,15 мкМЕ/мл [0, 76; 1, 8] и 1,04 мкМЕ/мл [0,7; 1,78] соответственно. Если исходно уровень ТТГ <0,4 мкМЕ/мл имели четыре пациента, то их количество к 9–10-му дню госпитализации увеличилось вдвое и составило 9 (11,7%) человек. Также к 9–10-му дню госпитализации повышение ТТГ более 4,5 мкМЕ/мл было выявлено у четверых пациентов (4,2%). Таким образом у 13 из 77 больных (16,9%) на 9–10-й день госпитализации имелись отклонения в показателях значения ТТГ. **Выводы:** при отклонении ТТГ от референсных значений в острый период COVID-19 необходимо учитывать анамнез в контексте патологии ЩЖ, а также уровень тиреоидных гормонов, маркеров аутоиммунного повреждения, данные УЗИ ЩЖ. Необходимо учитывать, что на ось гипоталамус-гипофиз-ЩЖ могут оказывать влияние препараты, используемые для лечения COVID-19. Вместе с тем, после перенесенной новой коронавирусной инфекции возможно отсроченное появление патологии ЩЖ.

Ключевые слова: COVID-19, щитовидная железа, ТТГ, SARS-CoV-2, гипотиреоз, гипертиреоз

Финансирование. Исследование выполнено при финансовой поддержке Министерства науки и высшего образования Российской Федерации (№075-15-2020-901 от 13.11.2020).

Для цитирования: Михайлова А.А., Лагутина Д.И., Головатюк К.А., Каронова Т.Л., Андреева А.Т., Васильева Е.Ю., Гринева Е.Н. Уровень ТТГ у больных COVID-19 средней и тяжёлой степени тяжести в остром периоде заболевания. Медицинский вестник Юга России. 2022;13(1):72-79. DOI 10.21886/2219-8075-2022-13-1-72-79

Serum TSH level in hospitalized patients with moderate-to-severe COVID-19

A.A. Mikhailova, D.I. Lagutina, K.A. Golovatyuk, T.L. Karonova,
A.T. Andreeva, E.Y. Vasilieva, E.N. Grineva

V.A. Almazov National Medical Research Centre, Saint-Petersburg, Russia

Corresponding author: Arina A. Mikhailova, armikhaylova@yandex.ru

Abstract. Objective: to measure the serum TSH level in hospitalized patients with moderate-to-severe COVID-19. **Material and methods:** this was a retrospective study at Almazov National Medical Research Centre enrolled 133 hospitalized COVID-19 patients without known thyroid disorders. Clinical data, biochemical parameters (TSH, 25(OH)D, C-reactive protein, Lactate dehydrogenase and Ferritin), findings of chest computed tomography (CT) imaging as well as obtained corticosteroids therapy were analyzed. **Results:** the median TSH level at the 1st-2nd day of hospitalization and at the 9-10th day was 1,15 mIU/L [0, 76; 1, 8] and 1,04 mIU/L [0,7; 1,78] respectively. The initial level of TSH <0,4 mIU/L was found in four patients, while by the 9-10th day of hospitalization their number doubled and reached 9 (11,7%). Furthermore, by the 9-10th day of hospitalization the TSH level more than 4,5 mIU/L was detected in four patients (4,2%). Thus, 13 out of 77 patients had the serum TSH level outside the reference range by the 9-10th day of hospitalization. **Conclusions:** in case of alteration in the serum TSH level it is necessary to take into account the personal history of thyroid disorders. The level of thyroid hormones and autoimmune markers as well as thyroid ultrasound results may be useful in clinical interpretation of thyroidal insults during and after COVID-19. The hypothalamic-pituitary-thyroid axis may also be affected by drugs used to treat COVID-19.

Keywords: COVID-19, thyroid gland, TSH, SARS-CoV-2, hypothyroidism, hyperthyroidism

Financing. The research was carried out with the financial support of the Ministry of Science and Higher Education of the Russian Federation (№075-15-2020-901 от 13.11.2020).

For citation: Mikhailova A.A., Lagutina D.I., Golovatyuk K.A., Karonova T.L. Andreeva A.T., Vasilieva E.Y., Grineva E.N. Serum TSH level in hospitalized patients with moderate-to-severe COVID-19. *Medical Herald of the South of Russia*. 2022;13(1):72-79. DOI 10.21886/2219-8075-2022-13-1-72-79

Введение

Инфекция SARS-CoV-2 (COVID-19) на сегодняшний день является серьёзной проблемой для мирового здравоохранения. COVID-19 наносит значительный вред многим системам органов, в особенности дыхательной системе [1]. Вместе с тем SARS-CoV-2 может оказывать отрицательное влияние и на эндокринную систему, в частности на гипоталамо-гипофизарно-тиреоидную ось, однако патогенетические аспекты остаются до конца не ясными [2]. Рядом авторов описывается иммуноопосредованное поражение щитовидной железы (ЩЖ) вследствие развития гипервоспалительного синдрома, ассоциированного с повышением уровня цитокинов и формированием явлений полиорганной недостаточности [3,4]. На сегодняшний день не удавалось определить наличие SARS-CoV-2 в щитовидной железе (ЩЖ) и гипофизе с помощью исследований методами световой микроскопии, иммуногистохимии, электронной микроскопии и количественной РТ-ПЦР [5]. Однако в литературе имеют место указания на возможность прямого цитотоксического действия SARS-CoV-2 на тиреоциты и тиреотрофы посредством взаимодействия с рецепторным аппаратом: ангиотензин-превращающим ферментом 2 (АПФ-2), трансмембранной протеазой серина-2 (TMPRSS2), интегрином $\alpha\text{v}\beta 3$ и нейропилином-1 [6–10].

Результаты ранее проведенных исследований показали, что в разные временные промежутки после перенесённой новой коронавирусной инфекции, увеличивается частота развития патологии ЩЖ, включая болезнь Грейвса, тиреоидит Хашимото, подострый, безболевого и послеродового тиреоидит, ассоциированные с развитием как гипотиреоза, так и тиреотоксического синдрома [11]. Также в литературе имеются данные об изолированном снижении ТТГ и синдроме низкого Т3 (синдром эутиреоидной патологии) в период вспышки SARS-CoV в 2002 г. [12, 13].

С учётом хорошо известной роли нарушений функции ЩЖ в ухудшении течения основных заболеваний, например, сердечно-сосудистой патологии, актуальность изучения патологии ЩЖ, ассоциированной с COVID-19, не вызывает сомнения.

Цель исследования — проведение оценки уровня ТТГ в динамике у больных со средним и тяжёлым течением новой коронавирусной инфекции в остром периоде заболевания.

Материалы и методы

Произведён ретроспективный анализ данных, полученных из медицинской информационной системы qMS на базе ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России (Санкт-Петербург). В исследование были включены пациенты, находившиеся на стационарном лечении по поводу новой коронавирусной инфекции в период с декабря 2020 г. по февраль 2021 г. Критериями включения являлись возраст пациента (от 18 лет и старше) и подтверждённый методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) диагноз COVID-19 средней и тяжёлой

степени тяжести. Критерием исключения являлось наличие в анамнезе заболеваний щитовидной железы. При анализе данных учитывались клинические данные (возраст, пол, индекс массы тела, сопутствующие заболевания, день болезни, на который была выполнена госпитализация и продолжительность госпитализации, а также исход); результаты лабораторных исследований (уровень ТТГ на 1–2-й и 9–10-й день госпитализации, 25(ОН)D, С-реактивного белка (СРБ), ферритина, лактатдегидрогеназы (ЛДГ) на момент госпитализации); результаты инструментальных исследований (объём и степень поражения лёгких по результатам МСКТ), а также терапия препаратами глюкокортикостероидов.

Уровень ТТГ, СРБ, ЛДГ измерялся на автоматическом биохимическом анализаторе Cobas C411 Roche (Швейцария), референсные диапазоны — 0,27–4,2 мМЕ/л, 0–6 мг/л, 133–225 Ед/л соответственно. Уровень 25(ОН)D и ферритина в сыворотке крови определялся на анализаторе Abbott Architect c8000 (США) с использованием калибраторов и контрольных сывороток производителя; референсный диапазон — 9,4–52,4 нг/мл и 30,00–400,00 нг/мл соответственно.

Степень поражения лёгочной ткани была установлена в соответствии с временными методическими рекомендациями Министерства здравоохранения Российской Федерации 13.1 версии от 17.11.2021: КТ-1 (минимальный) — объём поражения < 25 %; КТ-2 (средний) — объём поражения 25–50 %; КТ-3 (значительный) — объём поражения 50–75 %, КТ-4 (субтотальный) — объём поражения > 75 %¹.

Статистический анализ выполнен в программе Jamovi, version 1.6.23 (Jamovi project, 2021). Данные представлены медианой и межквартильным размахом (25; 75 перцентили). Для оценки статистической значимости различий между двумя независимыми группами использовался Т-критерий Манна-Уитни, для парных измерений применялся W-критерий Уилкоксона. Для дисперсионного анализа использовался критерий Фишера, а для корреляционного анализа — критерий корреляции Спирмена. Для оценки статистической значимости полученных результатов была выбрана вероятность случайной ошибки менее 5% ($p < 0,05$).

Результаты

В исследование были включены 133 пациента с подтверждённым диагнозом COVID-19 в вышеуказанный период. Из них 63 женщины (47,7%) и 69 мужчин (52,3%). Медиана возраста женщин составила 62 года [55, 69]

¹ Временные методические рекомендации: профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Министерство здравоохранения Российской Федерации. Версия 13.1 (17.11.2021). Режим доступа: <https://static0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attaches/000/058/392/original/%D0%92%D0%9C%D0%A0-13.1-from-17-11-2021.pdf>

Таблица / Table 1

Общая характеристика включенных в исследование пациентов (n=133)
Patients baseline characteristics (n=133)

Показатель <i>Characteristics</i>	Медиана <i>Median</i>	25;75 перцентиль <i>25;75 percentile</i>
Возраст, лет <i>Age, years</i>	59	[52; 68]
ИМТ, кг/м ² <i>BMI, kg/m²</i>	29,6	[25,7;32,9]
Ожирение, n (%) <i>Obesity, n (%)</i>	55 (41,7)	-
ГБ, n (%) <i>АН, n (%)</i>	96 (72,2)	-
ИБС, n (%) <i>IHD, n (%)</i>	31 (23,3)	-
СД 2 типа, n (%) <i>DM type 2</i>	43 (32,6)	-
День госпитализации от момента появления первых симптомов, день <i>Days from symptoms onset to hospitalization, days</i>	8	[6;10]
Койко-день, дни <i>Bed days, days</i>	17	[14;22]
Исход: Выписано, n (%) летальный исход, n (%) <i>Outcome:</i> <i>Discharged, n (%)</i> <i>Fatal outcome, n (%)</i>	132 (99,2) 1 (0,8)	-
ТТГ (1-2 день), мМЕ/л <i>TSH (1st-2nd day), mIU/L</i>	1,15	[0,760; 1,80]
ТТГ (9-10 день), мМЕ/л <i>TSH (9-10th day), mIU/L</i>	1,04	[0,700; 1,78]
25(ОН)D(исходно), нг/мл <i>25(OH)D (baseline), ng/mL</i>	17,2	[11,7; 26,6]
СРБ (исходно), мг/л <i>CRP (baseline), mg/L</i>	50,14	[19,27; 107,73]
Ферритин (исходно), нг/мл <i>Ferritin (baseline), ng/mL</i>	530,6	[237,5; 940,6]
ЛДГ (исходно), Ед/л <i>LDH (baseline), u/L</i>	342	[265; 493]
Объем поражения легочной ткани, % <i>CT lung involvement, %</i>	35	[25;45]
Степень поражения легочной ткани по КТ <i>CT lung involvement degree</i> 0, n (%) 1, n (%) 2, n (%) 3, n (%) 4, n (%)	7 (5,3) 29 (22) 75 (56,8) 16 (12,1) 5 (38)	

Примечание: ИМТ — индекс массы тела, ГБ — гипертоническая болезнь, ИБС — ишемическая болезнь сердца, СД — сахарный диабет, ТТГ — тиреотропный гормон; СРБ — С-реактивный белок; ЛДГ — лактатдегидрогеназа.

Note: BMI – body mass index, АН – arterial hypertension, IHD – ischemic heart disease, DM – diabetes mellitus, TSH – thyroid stimulating hormone, CRP – C-reactive protein, LDH – Lactate dehydrogenase.

(от 29 до 86 лет), медиана возраста мужчин — 58 лет [48, 68] (от 32 до 81 года). Общая характеристика включённых в исследование больных представлена в таблице 1.

Как видно из представленных данных, средний возраст больных составил 59 [52; 68] лет, медиана индекса массы тела пациентов составила 29,6 кг/м² [25,7, 32,9] (от 18, 2 и до 48, 1 кг/м²). Установлено, что ожирение было характерно для 55 больных (41,7%), а сахарный диабет 2 типа — для 43 (32,6%) больных. Если говорить о сердечно-сосудистых заболеваниях, то гипертоническая болезнь была представлена у 96 (72,2%) пациентов, а ишемическая болезнь сердца — у 31 (23,3%) пациента.

Дополнительно нами были оценены день болезни, на который приходилась госпитализация, в среднем он составил 8 дней [6,10], и количество койко-дней,

проведенных пациентами на стационарном лечении — 17 дней [14,22]. Кроме одного случая, госпитализация оставшихся 132 (99,2%) больных завершилась выпиской.

Уровень ТТГ на 1–2-й день был оценён у всех 133 пациентов, и его медиана составила 1,15 мкМЕ/мл [0,760; 1,80] (референсное значение — от 0,05 до 4,49 мкМЕ/мл). Сравнительная характеристика пациентов в соответствии с уровнем ТТГ на 1–2-й день госпитализации (1 точка) представлена в таблице 2. Было установлено, что семь больных имели уровень ТТГ <0,4. Нами не было выявлено статистически значимых различий по исследованным показателям между пациентами с уровнем ТТГ <0,4 мкМЕ/мл (n=7) и пациентами с ТТГ = 0,4–4,5 мкМЕ/мл (n= 125).

Таблица / Table 2

Сравнительная характеристика пациентов в соответствии с уровнем ТТГ на 1–2-й день госпитализации (n=133)

Patients baseline characteristics depending on serum TSH level at the 1st-2nd day of hospitalization (n=133)

Характеристика Characteristics	ТТГ <0,4 мМЕ/л (n=7) TSH <0,4 mIU/L (n=7)	ТТГ 0,4 – 4,5 мМЕ/л (n= 125) TSH 0,4 – 4,5 mIU/L (n= 125)	Значение P P-value
Возраст, лет Age, years	64 [57; 68]	59 [55; 70]	0,37
ИМТ, кг/м ² BMI, kg/m ²	26,1 [25,3; 29,8]	29,7 [25,8; 33,1]	0,35
Ожирение, n (%) Obesity, n (%)	2 (28,6)	53 (42,4)	0,48
СД, n (%) DM type 2	0 (0)	42 (33,6)	0,065
ГБ, n (%) AH, n (%)	4 (57,1)	92 (73,6)	0,37
ИБС, n (%) IHD, n (%)	1 (14,3)	30 (24)	0,57
25(ОН)D(исходно), нг/мл 25(OH)D (baseline), ng/mL	26,5 [17,2; 29,4]	17 [11,6; 26,1]	0,27
СРБ (исходно), мг/л CRP (baseline), mg/L	88,3 [56,8; 160,9]	48,2 [18,8; 105,6]	0,15
Ферритин (исходно), нг/мл Ferritin (baseline), ng/mL	940,6 [530,7; 1523,8]	513 [237, 4; 879, 4]	0,17
ЛДГ (исходно), Ед/л LDH (baseline), u/L	413 [341,5; 453]	336 [262,8; 494, 5]	0,58
Объем поражения легочной ткани, % CT lung involvement, %	40 [29; 46,5]	35 [25, 45]	0,72
Исход: Выписано, n (%) летальный исход, n (%) Outcome: Discharged, n (%) Fatal outcome, n (%)	7 (100) 0	124 (99,2) 1	0,84

Примечание: ИМТ — индекс массы тела, ГБ — гипертоническая болезнь, ИБС — ишемическая болезнь сердца, СД — сахарный диабет, ТТГ — тиреотропный гормон; СРБ — С-реактивный белок; ЛДГ — лактатдегидрогеназа.

Note: BMI – body mass index, AH – arterial hypertension, IHD – ischemic heart disease, DM – diabetes mellitus, TSH – thyroid stimulating hormone, CRP – C-reactive protein, LDH – Lactate dehydrogenase

Повторный анализ ТТГ на 9–10-й день госпитализации (2-я точка) был проведен у 77 пациентов, его медиана составила 1,04 мкМЕ/мл [0,70; 1,78] (от 0,25 до

7,14 мкМЕ/мл). Сравнительная характеристика пациентов в соответствии с уровнем ТТГ на 9–10 день госпитализации (2-я точка) отражена в таблице 3.

Таблица / Table 3
Сравнительная характеристика пациентов в соответствии с уровнем ТТГ на 9-10 день госпитализации (n=77)
Patients dynamic characteristics depending on serum TSH level at the 9-10th day of hospitalization (n=77)

Характеристика <i>Characteristics</i>	ТТГ <0,4 мМЕ/л (n=9) <i>TSH <0,4 mIU/L</i> (n=9)	ТТГ 0,4 – 4,5 мМЕ/л (n= 64) <i>TSH 0,4 – 4,5 mIU/L</i> (n= 64)	ТТГ >4,5 мМЕ/л (n=4) <i>TSH >4.5 mIU/L</i> (n=4)	Значение Р <i>P-value</i>
Возраст, лет <i>Age, years</i>	59 [55; 68]	61 [54; 70]	57 [53; 62]	0,9
ИМТ, кг/м ² <i>BMI, kg/m²</i>	28,4 [27; 32,7]	30,1 [25,5; 33,8]	35,4 [32; 38,2]	0,17
Ожирение, n (%) <i>Obesity, n (%)</i>	3 (33,3)	32 (50)	2 (50)	0,62
СД, n (%) <i>DM type 2</i>	3 (33,3)	19 (29,7)	1 (25)	0,95
ГБ, n (%) <i>AH, n (%)</i>	8 (88,9)	48 (75)	2 (50)	0,33
ИБС, n (%) <i>IHD, n (%)</i>	4 (44,4)	15 (23,4)	0 (0)	0,2
25(ОН)D, нг/мл <i>25(OH)D, ng/mL</i>	13,7 [7,1; 29,4]	16,8 [12,3; 26,1]	24,2 [20,9; 26,1]	0,57
СРБ, мг/л <i>CRP, mg/L</i>	33,0 [5,1; 88,3]	49,9 [20,9; 100]	59, 2 [29; 108,3]	0,77
Ферритин, нг/мл <i>Ferritin, ng/mL</i>	634,5 [348,4; 1096,7]	522,3 [257,5; 1183]	536,3 [430,9; 618,7]	0,63
ЛДГ, Ед/л <i>LDH, u/L</i>	458 [323; 496]	379 [288; 547]	287 [250,2; 387]	0,59
Объем поражения легочной ткани, % <i>CT lung involvement, %</i>	45 [28; 45]	40 [25, 46]	30 [30, 44]	0,73
Исход: Выписано, n (%) летальный исход, n (%) <i>Outcome:</i> <i>Discharged, n (%)</i> <i>Fatal outcome, n (%)</i>	7 (100) 0	124 (99.2) 1	124 (99.2) 0	0,9

Примечание: ИМТ — индекс массы тела, ГБ — гипертоническая болезнь, ИБС — ишемическая болезнь сердца, СД — сахарный диабет, ТТГ — тиреотропный гормон; СРБ — С-реактивный белок; ЛДГ — лактатдегидрогеназа.

Note: BMI – body mass index, AH – arterial hypertension, IHD – ischemic heart disease, DM – diabetes mellitus, TSH – thyroid stimulating hormone, CRP – C-reactive protein, LDH – Lactate dehydrogenase

В зависимости от уровня ТТГ больные были разделены на три группы: I — ТТГ менее 0,4 мкМЕ/мл; II — ТТГ= 0,4–4,5 мкМЕ/мл; III — ТТГ более 4,5 мкМЕ/мл. Если исходно уровень ТТГ <0,4 мкМЕ/мл имели четыре пациента, то их количество к 9–10-му дню госпитализации увеличилось вдвое и составило 9 (11,7 %) человек. Также, к 9–10-му дню госпитализации повышение ТТГ более 4,5 мкМЕ/мл было выявлено у четверых пациентов (4,2%). Таким образом, у 13 из 77 больных на 9–10-й день

госпитализации имелись отклонения в показателях значения ТТГ. В нашем исследовании не было выявлено ассоциации исхода госпитализации с уровнем ТТГ на 1–2-й или 9–10-й день.

При оценке маркеров системного воспаления, определенных в первые дни госпитализации, отмечалось: СРБ — 50,14 мг/л [19,27;107,73]; ферритин — 530,6 мкг/л [237,5;940,6]; ЛДГ — 342 Ед/л [265;493]. Значения маркеров системного воспаления были сопоставлены со значениями

ТТГ на 1–2-й день госпитализации, однако статистически значимой корреляции получено не было ($r < 0,1$, $p > 0,05$).

Медиана объёма поражения легочной ткани в среднем составила 35% [25;45] (от 0 до 85%). Поражение лёгочной ткани по результатам КТ 0 степени отмечалось у 5,3 % пациентов, 1 степени — у 22 %, 2 степени — у 56,8 %, 3 степени — 12,1%, 4 степени — у 3,8 %. Статистически значимой корреляции между уровнем ТТГ на 1–2-й/9–10-й день и тяжестью поражения лёгочной ткани получено не было ($r=0,059$, $p=0,499$); ($r = -0,110$, $p=0,348$).

Из 133 пациентов, включённых в исследование, 104 пациента получали глюкокортикоиды в виде дексаметазона, 25 пациентов — преднизолона, 10 — метилпреднизолона (некоторые пациенты получали разные препараты глюкокортикостероидов в период госпитализации). Средний уровень ТТГ на 9–10-й день госпитализации при назначении дексаметазона оказался статистически ниже, чем при использовании других препаратов группы глюкокортикостероидов ($p = 0,001$). Для преднизолона и

метилпреднизолона статистически значимых различий получено не было ($p=0,962$, $p=0,898$).

Обсуждение

В настоящее время накапливаются данные, свидетельствующие о поражении щитовидной железы, ассоциированном с перенесенной инфекцией, вызванной SARS-CoV-2 (COVID-19). Целью настоящего исследования была оценка уровня ТТГ в динамике у пациентов без ранее известных заболеваний ЩЖ в остром периоде COVID-19.

Говоря о временных рамках возникновения заболеваний ЩЖ после перенесенной новой коронавирусной инфекции (рис. 1), в обзоре литературы Inaba Н. и соавт. акцентируется внимание читателей на возможности отсроченного (на 4–8-й неделе) возникновения заболеваний ЩЖ после подтверждения COVID-19 [11].

Учитывая тот факт, что больные в среднем госпитализировались в стационар на 8-й день с момента

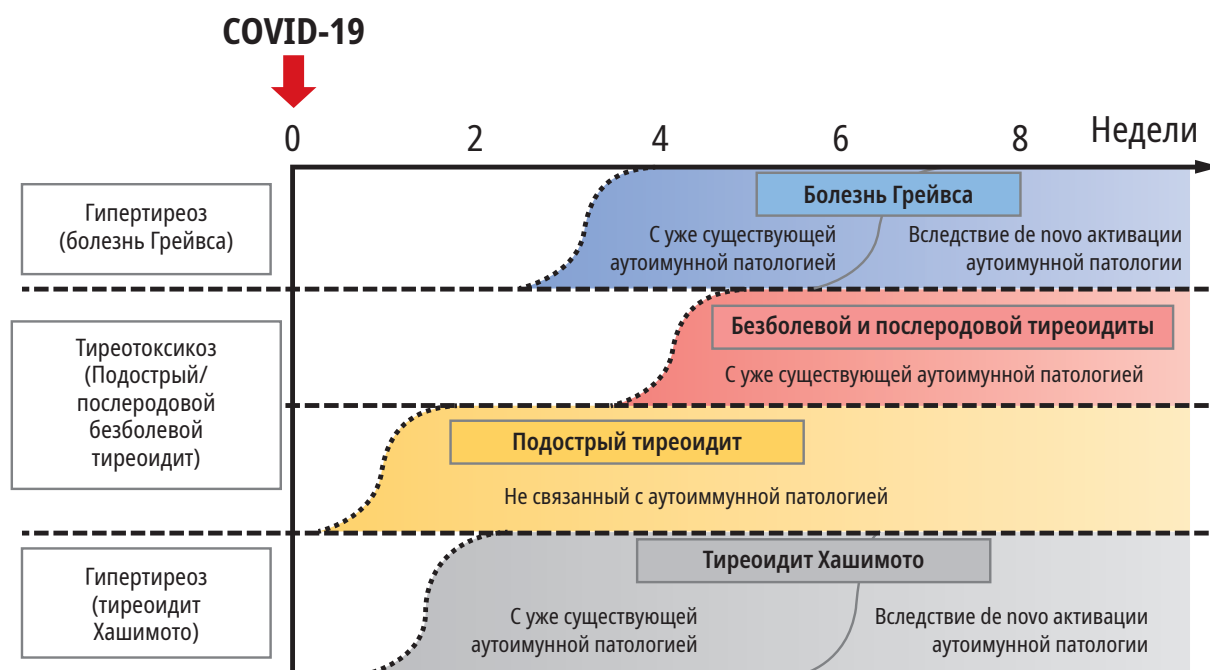


Рисунок 1. Временной профиль развития заболеваний щитовидной железы на фоне COVID-19.

Адаптировано из [Inaba H, Aizawa T. Coronavirus Disease 2019 and the Thyroid - Progress and Perspectives. Front Endocrinol (Lausanne). 2021 Jun 24;12:708333. doi: 10.3389/fendo.2021.708333.]

Figure 1. Temporal profile of development of thyroid diseases in relation to COVID-19.

Adapted from an article [Inaba H, Aizawa T. Coronavirus Disease 2019 and the Thyroid - Progress and Perspectives. Front Endocrinol (Lausanne). 2021 Jun 24;12:708333. doi: 10.3389/fendo.2021.708333.]

появления первых симптомов заболевания и находились в стационаре около 17 дней, можно предположить, что изменение уровня ТТГ, выявленное в ходе госпитализации у 13 больных (16,9%), связано с наличием или развитием тиреоидита Хашимото. Однако для более точного определения функции ЩЖ у больных, перенёвших COVID-19, требуется более длительный период наблюдения. Также выявленные изменения уровня ТТГ как выше, так и ниже референсного диапазона без данных периферических гормонов и уровня антител не

позволяют говорить о первичном или вторичном характере поражения, а также с уверенностью отнести данные изменения к влиянию именно COVID-19. Недостаток информации о значениях ТТГ и состоянии ЩЖ, предшествующих госпитализации, уровне тиреоидных гормонов, маркерах аутоиммунного поражения ЩЖ, а также результатах УЗИ ЩЖ являются ограничением данного анализа и требуют дальнейшего изучения проблемы и отдалённого обследования больных постковидном периоде.

Важно отметить, что в литературе описана возможность влияния препаратов, применяемых для лечения COVID-19 на функцию ЩЖ, в частности препаратов глюкокортикостероидов. Эти данные в некоторой степени подтверждаются и полученными результатами, которые показали более низкое значение среднего уровня ТТГ на 9–10-й день госпитализации при применении дексаметазона по сравнению со значением ТТГ на фоне использования других глюкокортикостероидов. Важно учитывать, что применение препаратов ГКС, а также препаратов других групп, к примеру, низкомолекулярных гепаринов, может приводить к изменению уровня ТТГ и тиреоидных гормонов.

Заключение

У пациентов с COVID-19 средней и тяжёлой степени тяжести в острый период заболевания уровень ТТГ может

быть как ниже, так и выше референса. Однако данные изменения нельзя однозначно приписывать влиянию SARS-CoV-2 на ткань ЩЖ или гипоталамо-гипофизарной системы. Для понимания этиопатогенеза нарушения функции ЩЖ необходимо учитывать соответствующий анамнез, проводить уточняющие исследования и мониторировать функции ЩЖ в пост-ковидном периоде. Для корректной интерпретации лабораторных показателей также важно помнить о возможности влияния препаратов, используемых для лечения COVID-19, на гипоталамо-гипофизарно-тиреоидную ось. Дополнительно следует учитывать вероятность развития отсроченной патологии ЩЖ на амбулаторном этапе лечения и реабилитации.

Таким образом, актуальность проблемы поражения ЩЖ, ассоциированного с COVID-19, не вызывает сомнения и требует проведения дальнейших исследований в этой области.

ЛИТЕРАТУРА

1. Zhu N, Zhang D, Wang W, Li X, Yang B, et al. A Novel Coronavirus from Patients with Pneumonia in China, 2019. *N Engl J Med.* 2020;382(8):727-733. DOI: 10.1056/NEJMoa2001017.
2. Трошина Е.А., Мельниченко Г.А., Сеньюшкина Е.С., Мокрышева Н.Г. Адаптация гипоталамо-гипофизарно-тиреоидной и гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой систем к новому инфекционному заболеванию — COVID-19 в условиях развития COVID-19-пневмонии и/или цитокинового шторма. *Клиническая и экспериментальная тиреоидология.* 2020;16(1):21-27. DOI: 10.14341/ket12461
3. Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet.* 2020;395(10223):497-506. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)30183-5.
4. Tee LY, Harjanto S, Rosario BH. COVID-19 complicated by Hashimoto's thyroiditis. *Singapore Med J.* 2021;62(5):265. DOI: 10.11622/smedj.2020106.
5. Bradley BT, Maioli H, Johnston R, Chaudhry I, Fink SL, et al. Histopathology and ultrastructural findings of fatal COVID-19 infections in Washington State: a case series. *Lancet.* 2020;396(10247):320-332. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)31305-2.
6. Rotondi M, Coperchini F, Ricci G, Denegri M, Croce L, et al. Detection of SARS-CoV-2 receptor ACE-2 mRNA in thyroid cells: a clue for COVID-19-related subacute thyroiditis. *J Endocrinol Invest.* 2021;44(5):1085-1090. DOI: 10.1007/s40618-020-01436-w.
7. Lazartigues E, Qadir MMF, Mauvais-Jarvis F. Endocrine Significance of SARS-CoV-2's Reliance on ACE2. *Endocrinology.* 2020;161(9):bqaa108. DOI: 10.1210/endo/bqaa108.
8. Lam SD, Bordin N, Waman VP, Scholes HM, Ashford P, et al. SARS-CoV-2 spike protein predicted to form complexes with host receptor protein orthologues from a broad range of mammals. *Sci Rep.* 2020;10(1):16471. DOI: 10.1038/s41598-020-71936-5.
9. Luan J, Lu Y, Gao S, Zhang L. A potential inhibitory role for integrin in the receptor targeting of SARS-CoV-2. *J Infect.* 2020;81(2):318-356. DOI: 10.1016/j.jinf.2020.03.046.
10. Daly JL, Simonetti B, Klein K, Chen KE, Williamson MK, et al. Neuropilin-1 is a host factor for SARS-CoV-2 infection. *Science.* 2020;370(6518):861-865. DOI: 10.1126/science.abd3072.
11. Inaba H, Aizawa T. Coronavirus Disease 2019 and the Thyroid - Progress and Perspectives. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2021;12:708333. DOI: 10.3389/fendo.2021.708333.

REFERENCES

1. Zhu N, Zhang D, Wang W, Li X, Yang B, et al. A Novel Coronavirus from Patients with Pneumonia in China, 2019. *N Engl J Med.* 2020;382(8):727-733. DOI: 10.1056/NEJMoa2001017.
2. Troshina E.A., Melnichenko G.A., Senyushkina E.S., Mokrysheva N.G. Adaptation of the hypothalamo-pituitary-thyroid and hypothalamo-pituitary-adrenal systems to a new infectious disease - COVID-19 in the development of COVID-19 pneumonia and/or cytokine storm. *Clinical and experimental thyroidology.* 2020;16(1):21-27. (In Russ.) DOI: 10.14341/ket12461
3. Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet.* 2020;395(10223):497-506. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)30183-5.
4. Tee LY, Harjanto S, Rosario BH. COVID-19 complicated by Hashimoto's thyroiditis. *Singapore Med J.* 2021;62(5):265. DOI: 10.11622/smedj.2020106.
5. Bradley BT, Maioli H, Johnston R, Chaudhry I, Fink SL, et al. Histopathology and ultrastructural findings of fatal COVID-19 infections in Washington State: a case series. *Lancet.* 2020;396(10247):320-332. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)31305-2.
6. Rotondi M, Coperchini F, Ricci G, Denegri M, Croce L, et al. Detection of SARS-CoV-2 receptor ACE-2 mRNA in thyroid cells: a clue for COVID-19-related subacute thyroiditis. *J Endocrinol Invest.* 2021;44(5):1085-1090. DOI: 10.1007/s40618-020-01436-w.
7. Lazartigues E, Qadir MMF, Mauvais-Jarvis F. Endocrine Significance of SARS-CoV-2's Reliance on ACE2. *Endocrinology.* 2020;161(9):bqaa108. DOI: 10.1210/endo/bqaa108.
8. Lam SD, Bordin N, Waman VP, Scholes HM, Ashford P, et al. SARS-CoV-2 spike protein predicted to form complexes with host receptor protein orthologues from a broad range of mammals. *Sci Rep.* 2020;10(1):16471. DOI: 10.1038/s41598-020-71936-5.
9. Luan J, Lu Y, Gao S, Zhang L. A potential inhibitory role for integrin in the receptor targeting of SARS-CoV-2. *J Infect.* 2020;81(2):318-356. DOI: 10.1016/j.jinf.2020.03.046.
10. Daly JL, Simonetti B, Klein K, Chen KE, Williamson MK, et al. Neuropilin-1 is a host factor for SARS-CoV-2 infection. *Science.* 2020;370(6518):861-865. DOI: 10.1126/science.abd3072.
11. Inaba H, Aizawa T. Coronavirus Disease 2019 and the Thyroid - Progress and Perspectives. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2021;12:708333. DOI: 10.3389/fendo.2021.708333.

12. Leow MK, Kwek DS, Ng AW, Ong KC, Kaw GJ, Lee LS. 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.
13. Fliers E, Bianco AC, Langouche L, Boelen A. Thyroid function in critically ill patients. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2015;3(10):816-25. DOI: 10.1016/S2213-8587(15)00225-9.
12. Leow MK, Kwek DS, Ng AW, Ong KC, Kaw GJ, Lee LS. 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.
13. Fliers E, Bianco AC, Langouche L, Boelen A. Thyroid function in critically ill patients. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2015;3(10):816-25. DOI: 10.1016/S2213-8587(15)00225-9.

Информация об авторах

Михайлова Арина Алексеевна, ординатор кафедры по специальности «Эндокринология», Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова, Санкт-Петербург, Россия, armikhaylova@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0001-6066-3525>

Лагутина Дарья Ивановна, ординатор кафедры по специальности «Эндокринология», Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова, Санкт-Петербург, Россия, daria.lagutina.i@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0001-6198-5278>

Головатюк Ксения Андреевна, врач-эндокринолог эндокринологического отделения, Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова, Санкт-Петербург, Россия, ksgolovatiuk@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0002-0651-7110>

Каронова Татьяна Леонидовна, д.м.н., главный научный сотрудник, руководитель НИЛ клинической эндокринологии, профессор кафедры эндокринологии, Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова, Санкт-Петербург, Россия, karonova@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-1547-0123>

Андреева Алёна Тимуровна, младший научный сотрудник научно-исследовательской лаборатории клинической эндокринологии Института эндокринологии, Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова, Санкт-Петербург, Россия, arabicaa@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0002-4878-6909>

Васильева Елена Юрьевна, заведующая Центральной клинико-диагностической лабораторией, Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова, Санкт-Петербург, Россия, vasil'eva_eyu@almazovcentre.ru, <https://orcid.org/0000-0002-2115-8873>

Гринева Елена Николаевна, д.м.н., проф., директор Института эндокринологии Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова, Санкт-Петербург, Россия, grineva_e@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0003-0042-7680>

Вклад авторов

А.А. Михайлова, Д.И. Лагутина, К.А. Головатюк — написание текста рукописи, обзор публикаций по теме статьи;

Т.Л. Каронова, А.Т. Андреева, Е.Ю. Васильева, Е.Н. Гринева — написание текста рукописи.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Information about the authors

Arina A. Mikhailova, resident of the Department of Endocrinology, specialty «Endocrinology» of V.A. Almazov National Medical Research Centre, Saint-Petersburg, Russia armikhaylova@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0001-6066-3525>.

Daria I. Lagutina, resident of the Department of Endocrinology, specialty «Endocrinology» of V.A. Almazov National Medical Research Centre, Saint-Petersburg, Russia daria.lagutina.i@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0001-6198-5278>

Ksenia A. Golovatyuk, doctor in endocrine department of V.A. Almazov National Medical Research Centre, Saint-Petersburg, Russia ksgolovatiuk@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0002-0651-7110>

Tatiana L. Karonova, Dr. Sci. (Med.), Professor, chief researcher, head of Clinical Endocrinology Laboratory, professor of the Department of internal medicine of V.A. Almazov National Medical Research Centre, Saint-Petersburg, Russia karonova@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-1547-0123>

Alyona T. Andreeva, junior researcher of Clinical Endocrinology Laboratory of the Institute of Endocrinology of V.A. Almazov National Medical Research Centre, Saint-Petersburg, Russia arabicaa@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0002-4878-6909>

Elena Yu. Vasilieva, Head of Central Clinical Diagnostics Laboratory, of V.A. Almazov National Medical Research Centre, Saint-Petersburg, Russia vasil'eva_eyu@almazovcentre.ru, <https://orcid.org/0000-0002-2115-8873>

Elena N. Grineva, Dr. Sci. (Med.), Professor, Director of the Endocrinology Institute of V.A. Almazov National Medical Research Centre, Saint-Petersburg, Russia grineva_e@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0003-0042-7680>

Authors' contribution

A.A. Mikhailova, D.I. Lagutina, K. A. Golovatyuk — writing the text of the manuscript, review of publications on the topic of the article;

T.L. Karonova, A.T. Andreeva, E. Y. Vasilieva, E. N. Grineva — writing the text of the manuscript.

Conflict of interest

Authors declares no conflict of interest.

Поступила в редакцию / Received: 04.12.2021

Доработана после рецензирования / Revised: 23.12.2022

Принята к публикации / Accepted: 15.02.2022