

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение
высшего образования
«Санкт-Петербургский государственный университет»
Направление «Медицина»
Кафедра патологии

ВЫПУСКНАЯ КВАЛИФИКАЦИОННАЯ РАБОТА
НА ТЕМУ:
**ИММУНОЭНДОКРИННЫЕ ОСОБЕННОСТИ БОЛЬНЫХ
АУТОИММУННЫМ ТИРОИДИТОМ, ПЕРЕНЕСШИХ
COVID-19**

Выполнил:
студент 16.С05-м группы
Яковлев Дмитрий Сергеевич

Научный руководитель:
профессор кафедры патологии, к.м.н., доцент
Строев Юрий Иванович

Санкт-Петербург
2022

ОГЛАВЛЕНИЕ

Уведомление	3
Перечень условных обозначений и символов	3
Введение	5
Глава 1. Обзор литературы	8
1.1. Влияние аутоиммунного тиреоидита на кроветворную систему	8
1.2. COVID-19 и уровни гормонов щитовидной железы	11
1.3. Взаимосвязи аутоиммунного тиреоидита и COVID-19	19
Глава 2. Характеристика клинического материала и методов исследования .	22
2.1. Материал исследования	22
2.1.1. Пациенты первого этапа исследования	22
2.1.2. Пациенты второго этапа исследования	23
2.1.3. Пациенты третьего этапа исследования	23
2.1.4. Пациенты четвертого этапа исследования	23
2.2. Методы исследования	24
2.3. Статистическая обработка полученных данных	24
Глава 3. Результаты собственных исследований	25
3.1. Результаты первого этапа исследования	25
3.2. Результаты второго этапа исследования	32
3.3. Результаты третьего этапа исследования	35
3.4. Результаты четвертого этапа исследования	37
Заключение	39
Выводы	41
Список литературы	43
Благодарности	52
Опубликованные научные работы по теме ВКР	53
Награды за научные достижения	55

УВЕДОМЛЕНИЕ

Работа поддержана грантом Российского научного фонда № 22–15–00113 от 13.05.2022, <https://rscf.ru/project/22-15-00113>.

ПЕРЕЧЕНЬ УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ И СИМВОЛОВ

Кириллическая графика

АИТ – аутоиммунный тиреоидит Хасимото
АЛТ – аланинаминотрансфераза
АСТ – аспартатаминотрансфераза
АТ – антитела
АЦ2 – альвеолоциты II типа
ВОЗ – Всемирная организация здравоохранения
ГГТП – гамма-глутамилтранспептидаза
ГЩ – гормоны щитовидной железы
ИЛ – интерлейкин
ИМТ – индекс массы тела
КЗ – кортизол
КАЖ – клиренс альвеолярной жидкости
ЛДГ – лактатдегидрогеназа
НКА – натрий-калиевая АТФаза, натриевая помпа
ОРДС – острый респираторный дистресс-синдром
ПРЛ – пролактин
pTТГ – рецепторы тиротропного гормона
pТЗ – реверсивный трийодтиронин
РФ – Российская Федерация
СНТЗ – синдром нетироидных заболеваний
СРБ – С-реактивный белок
ТГ – тироглобулин

ТОРС – тяжёлый острый респираторный синдром

ТПО – тиропероксидаза

ТТГ – тиротропин

Ф – ферритин

ЩЖ – щитовидная железа

Латиническая графика

ACE2 – ангиотензин-превращающий фермент 2

Akt – протеинкиназа B

COVID-19 – коронавирусная болезнь 2019 года

DIO2 – дейодиназа II типа

DIO3 – дейодиназа III типа

FT3 – свободный трийодтиронин

FT4 – свободный тироксин

p38 MAPK – митоген-активированная протеинкиназа p38

SARS-CoV – коронавирус тяжёлого острого респираторного синдрома

SARS-CoV-2 – коронавирус тяжёлого острого респираторного синдрома 2

SpO₂ – сатурация, доля насыщенного кислородом гемоглобина относительно общего гемоглобина в крови

t°C – температура тела по Цельсию

TMPRSS2 – мембрано-связанная сериновая протеаза

T3 – трийодтиронин

T4 – тироксин

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность и научная новизна исследования

Высокая распространенность аутоиммунного тиреоидита Хасимото в общечеловеческой популяции и пандемия COVID-19, а значит, и частое перенесение COVID-19 на фоне аутоиммунного тиреоидита (АИТ), обуславливают актуальность углубленного изучения взаимовлияния этих двух форм патологии.

При том, что оценка функции щитовидной железы (ЩЖ) при COVID-19 Всемирной организацией здравоохранения пока не предписана, между COVID-19 и ЩЖ взаимосвязь несомненна. Имеются данные о многочисленных молекулярных механизмах воздействия гормонов щитовидной железы на ткани легких и клетки иммунной системы при воспалении. Также известно, что тироциты экспрессируют большие количества молекул, «открывающих» вирусу SARS-CoV-2 путь внутрь поражаемых им клеток, следовательно, и первичное повреждение ЩЖ коронавирусами может играть важную роль в патогенезе COVID-19.

Гиперферритинемия считается важным показателем и патогенетическим звеном цитокинового шторма, в частности, при COVID-19. Сведения о ферритине при инфекции COVID-19, протекающей на фоне АИТ, в мировой литературе скудные, а изучение этого аспекта может иметь большое значение как для терапии, так и для периода реабилитации таких пациентов.

Обострения и новые случаи около тридцати различных аутоиммунопатий наблюдались на фоне COVID-19 и после него, что дало возможность охарактеризовать SARS-CoV-2 как «вирус аутоиммунитета». Исследование иммуноэндокринных показателей при COVID-19 на фоне АИТ в этом контексте также имеет большую значимость.

Цель исследования

Оценить иммуноэндокринные особенности больных АИТ, перенесших COVID-19.

Задачи исследования

1. Изучить особенности показателей крови пациентов с АИТ без COVID-19 в анамнезе.
2. Исследовать уровни и динамику показателей крови у лиц с АИТ, страдавших COVID-19, а также изучить клиническую картину COVID-19 у лиц с тиреоидитом Хасимото.
3. Проследить изменения показателей лимфоцитов периферической крови у лиц с АИТ, страдавших COVID-19, и соотнести их цифры с аналогичными у пациентов с АИТ без COVID-19.

Практическая значимость работы

Персонализированная (индивидуализированная, прецизионная) медицина – всё чаще используемая модель построения медицинской помощи пациентам, которая основывается на подборе индивидуальных диагностических, лечебных и превентивных средств.

Данное исследование позволит расширить знания об особенностях патогенеза COVID-19, протекающего на фоне АИТ, о совместном влиянии этих заболеваний на организм пациента для дальнейшей выработки персонализированных подходов к диагностике, лечению, прогнозу и реабилитации таких лиц, а также к профилактике отдаленных расстройств здоровья, связанных с перенесенным COVID-19.

Объем и структура работы

Работа изложена на 56 страницах машинописного текста, состоит из введения, обзора литературы, описания материала и методов исследования, результатов собственных исследований (с их обсуждением), заключения, выводов, списка литературы и дополнительных материалов, включая список опубликованных автором по теме ВКР научных работ и копии дипломов международных конференций за научные достижения.

Работа содержит 1 таблицу и 9 рисунков.

Библиографический список включает 87 источников (8 – на русском и 79 – на иностранных языках).

ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1. Влияние аутоиммунного тиреоидита на кроветворную систему

В XXI веке ведущей причиной гипотироза на планете стал аутоиммунный тиреоидит (АИТ) Хасимото [1, 2, 3].

АИТ – полиорганная аутоиммунная патология, в которую могут вовлекаться, помимо его первой мишени – щитовидной железы (ЩЖ), любые органы и системы организма, в частности, кроветворная – система органов, отвечающих за постоянство состава крови, который часто страдает именно при гипотирозе [4, 5]. Взаимосвязь АИТ и гематологических заболеваний стала особенно интенсивно изучаться в последнее время, хотя воздействие заболеваний щитовидной железы на систему кроветворения давно известно. Так, при гипотирозе в исходе АИТ обычно наблюдается лимфоцитоз, при этом длительное воздействие на ЩЖ антитироидных аутоантител и клональные лимфопрролиферативные процессы в ней могут спровоцировать неопластическую трансформацию лимфоцитов [6, 7]. При изучении историй болезни пациентов с АИТ и гипотирозом, обнаружены анамнестические указания на наличие лимфом (лимфогранулематоза, хронического лимфолейкоза, миеломной болезни, лимфосаркомы и др.) из 7030 у 14 человек (0,2%), что в 20 раз (!) превышает их частоту в общей популяции РФ – (0,01%) [8]. Однако гораздо чаще при гипотирозе страдает картина красной крови. Анемический синдром, по данным Ю.Ш. Халимова [4], имеют более чем 30% лиц с тяжелым гипотирозом. При этом чаще встречается микроцитарная гипохромная железодефицитная анемия, которую связывают с дефицитом эритропоэтина. У 25% больных гипотирозом (не только взрослых, но и детей) различные формы анемии могут быть единственным его проявлением [9]. Примерно в 5–10% случаев гипотироза выявляют макроцитарную гиперхромную анемию как следствие дефицита B_{12} и фолиевой кислоты, которую объясняют сопутствующим аутоиммунным гастритом с дефицитом фактора Кастла. К тому же, АИТ часто сочетается с

аутоиммунными поражениями желудка и кишечника, нарушающими всасывание железа [10].

У лиц с АИТ нередко наблюдается иммунная тромбоцитопеническая пурпура. При этом решающее значение в её возникновении отводится антитромбоцитарным аутоантителам. Отмечена закономерная связь между вовлечением в аутоиммунный процесс как фолликулярных клеток щитовидной железы, так и тромбоцитов [11].

Впервые анемию при гипотирозе ещё в 1881 г. обнаружил знаменитый французский клиницист, учитель Зигмунда Фрейда – Жан-Мартен Шарко (Charcot J.-M., 1825–1893), который одно время наблюдал больного писателя И.С. Тургенева [12]. Однако до сих пор картина периферической крови и патогенез анемии у лиц с АИТ изучены недостаточно.

В последнее время наблюдается повышенный интерес к макрофагальному белку – ферритину (Ф) который окисляет закисное железо в Fe^{+3} и хранит его в метаболически неактивной, недоступной микробным патогенам форме в макрофагах, вовлеченных в аутофагоцитоз стареющих и поврежденных эритроцитов. По уровню ферритина судят о запасах железа в организме. Интерлейкин (ИЛ)-1 и ИЛ-6 (уровень которых при COVID-19 повышается) стимулируют, а оксид азота (в том числе – производимый Th1-лимфоцитами) подавляет его продукцию. В обедненной железом форме ферритин секретируется в кровь [13], обладая иммуносупрессорным эффектом и подавляющим действием на гемопоэз [14].

Гиперферритинемия считается важным показателем и патогенетическим звеном цитокинового шторма, в частности, при COVID-19 [15]. Цитокиновый шторм – это крайне выраженная гипераутоакемия, т.е. процесс, сопровождающийся чрезмерной активизацией системы врожденного и адаптивного иммунитета, утратой барьерности очагов воспаления и лавинообразной продукцией его медиаторов, концентрации которых, при их

выходе за пределы воспалительных очагов, в кровотоке растут в десятки раз, нарушая текучесть крови, несмачиваемость стенок микрососудов и мешая системной регуляции жизненно важных функций [16].

Уровень ферритина повышается при ряде аутоиммунных болезней (ревматоидный артрит, дерматомиозит, системная красная волчанка, рассеянный склероз), хотя при некоторых других аутоиммунопатиях он может и оставаться нормальным. Ф – источник железа для тиропероксидазы, необходимой для синтеза тироидных гормонов [17]. Т3 стимулирует печёночную продукцию ферритина [18].

Впрочем, при тиротоксикозе польские авторы сообщали, напротив, о более низком уровне сывороточного Ф, по сравнению с нормой [19], возможно, в силу ускоренного потребления железа. В мировой литературе крайне мало данных о состоянии обмена Ф при АИТ, хотя АИТ и гипотироз, как указывалось выше, нередко сопровождаются железодефицитной анемией [20, 21].

Takamatsu J. et al. в 80-х годах XX века обнаружили внутрииндивидуальные колебания уровня ферритина в сыворотке крови при изменении функции ЩЖ. Отмечена положительная корреляция между концентрациями гормонов ЩЖ (Т3 и Т4) и уровнем Ф. При терапии анти tiroидными препаратами у пациентов с болезнью фон Базедова-Грейвса уровень Ф снижался, а при лечении АИТ L-тироксинам – незначительно повышался относительно его уровня до лечения [22].

По данным Hernik A. et al., уровень Ф у пациентов с АИТ может быть несколько ближе к нижним границам референсных значений, что выражено более явно у женщин; для лиц с АИТ была характерна положительная корреляция Ф с печёночным гормоном, ограничивающим всасывание железа, – гепсидином. В данном исследовании концентрация Ф после лечения соответствовала исходным показателям (до терапии АИТ) [21].

Имеется упоминание о том, что уровень Ф повышается при подостром

лимфоцитарном тироидите Де Кервена [23], причем гиперферритинемия при этом заболевании сопровождается усиленным острофазным ответом с лихорадкой [24], как и при COVID-19, где избыток Ф в крови служит неотъемлемым звеном цитокинового шторма (по сути – тоже гиперергического острофазного ответа) [15]. Его концентрация нарастает при гемохроматозе, некоторых онкогематологических и онкологических болезнях [25], но особенно – при синдроме гиперактивации макрофагов (гемофагоцитарном лимфогистиоцитозе), сопровождающем острые проявления септических и аутоиммунно-аутовоспалительных заболеваний, в частности, в случаях болезни Стилла у взрослых [17].

Сведения о Ф при инфекции COVID-19, протекающей на фоне АИТ, в литературе крайне скудные. Но в мире описаны уже десятки случаев тироидита Де Кервена, спровоцированного COVID-19 [26, 27] и несколько случаев этой болезни после вакцинации от COVID-19 [28].

1.2. COVID-19 и уровни гормонов ЩЖ

Новая коронавирусная болезнь 2019 года (COVID-19) стала пандемией третьего тысячелетия с беспрецедентными проблемами для мирового здравоохранения [29]. Возбудителем является новый оболочечный (+)РНК бета-коронавирус, который был назван коронавирусом тяжёлого острого респираторного синдрома типа 2 (SARS-CoV-2) [30].

С тех пор, как он был впервые идентифицирован в Ухане (КНР), вирус быстро распространяется, и вспышки росли с экспоненциальной скоростью [31]. SARS-CoV-2 имеет филогенетическое сходство с SARS-CoV, вирусом, ответственным за развитие описанного в 2002-2003 гг. тяжёлого острого респираторного синдрома (ТОРС) (также известного как атипичная пневмония) [30, 32, 33]. Как и ранее SARS-CoV, SARS-CoV-2 заражает ткани человека, попадая в клетки, в основном, через рецептор ACE2 [32, 33].

Коронавирусная инфекция имеет широкий спектр клинических

проявлений, начиная от бессимптомных случаев и легких форм до более тяжёлых и даже смертельных поражений органов дыхания [34].

Инфекция SARS-CoV-2 может вызывать как легочное поражение, так и избыточное системное действие медиаторов воспаления, потенциально определяя развитие токсико-септического шока с полиорганной дисфункцией у пациентов как по прямым (то есть обусловленным вирусной инфекцией клеток-мишеней), так и по косвенным механизмам (в результате гипоперфузии и гипоксии, на почве нарушения иммунно-воспалительной реакции на вирус и, вероятно, с участием нарушений в системе микроциркуляции и гемостаза, при участии системного избытка цитокинов и гиперактивации системы комплемента) [1, 16, 35-38].

Данные о взаимосвязи между COVID-19 и щитовидной железой появлялись и быстро росли в объеме, начиная с весны 2020 года. Известно, что тироидная регуляция участвует в развитии и контроле воспаления и иммунного ответа, в том числе при вирусной инфекции. Эти связи были установлены в физиологических и патологических условиях [39, 40].

По рекомендациям ВОЗ оценка функции ЩЖ при COVID-19 пока не предписана [41]. Однако во время предыдущей вспышки коронавирусной инфекции SARS-CoV с атипичной пневмонией (ТОРС) изменения фона гормонов щитовидной железы (ГЩ) уже наблюдались в некоторых исследованиях [42, 43]. В частности, исследование Wang et al. [42] обнаружило, что сывороточные уровни ТТГ, Т3 и Т4 у пациентов с SARS-CoV были значительно ниже, чем в контрольной группе. Они показали положительную корреляцию между тяжестью ТОРС и уровнем Т3, то есть чем тяжелее было заболевание, тем ниже был уровень Т3 [42]. Кроме того, в зависимости от фазы заболевания было обнаружено различие в частоте низкого уровня тироидных гормонов: уровень Т3 и Т4 снижался соответственно у 94% и 46% больных в фазе обострения и у 90% и 38% в фазе выздоровления [42]. Аналогично, Leow et al. [43] сообщили, что четыре

(6,7%) пациента с атипичной пневмонией через три месяца после выздоровления имели гипотироз по биохимическим показателям, включая трех с центральным гипотирозом и одного с первичным гипотирозом из-за вновь возникшего хронического лимфоцитарного тиреоидита. В то время как у трех пациентов с центральным гипотирозом через три-девять месяцев он спонтанно ремиттировал, больной с первичным гипотирозом требовал постоянной терапии Т4 [43].

Таким образом, уже из опыта эпидемии атипичной пневмонии ТОРС было ясно, что коронавирусная инфекция может индуцировать снижение функции ЩЖ, вызывая её первичное или вторичное повреждение (то есть на уровне самой ЩЖ, либо гипоталамуса или гипофиза), как отдельно, так и в комбинации; либо постоянное, либо преходящее.

Кроме того, особенно у тяжелобольных пациентов, низкие уровни ТТГ и Т3 могут рассматриваться как часть адаптивного «синдрома нетиреоидных заболеваний» (СНТЗ), вызванного сильной стрессовой реакцией (в том числе и вирусным заболеванием), когда организм в экстремальном состоянии тормозит метаболизм, как бы «не торопясь жить». Это свойственно и экстремальным состояниям неинфекционной этиологии.

Синдром нетиреоидных заболеваний

СНТЗ включает в себя совокупность изменений центрального компонента оси гипоталамус-гипофиз-щитовидная железа и изменений метаболизма ГЩ в различных органах-мишенях [44]. СНТЗ может возникать при некоторых острых или хронических заболеваниях, включая сердечно-сосудистые, респираторные, инфекционные и онкологические, как правило – на фоне дистресса, предшоковых, шоковых и предагональных состояний [45, 46]. Наиболее типичными гормональными изменениями являются низкий уровень самого мощного активатора основного обмена – Т3 сыворотки крови, низкий или нормальный уровень Т4 сыворотки или повышенный уровень

реверсивного Т3 (рТ3), при наличии нормальной или незначительно сниженной концентрации ТТГ [45, 47]. Название «синдром нетироидных заболеваний» означает присутствие картины гормонального профиля, отличной от первичных или вторичных нарушений функции ЩЖ [47]. Более того, синоним «эутироидный патологический синдром» указывает на наличие нормальных значений ТТГ в присутствии низких концентраций Т3, а иногда и Т4, в то время как другой синоним «синдром низкого Т3» также подчеркивает, что именно низкий Т3 является биохимическим признаком этого синдрома [47]. На ранней стадии системного заболевания СНТЗ рассматривается как адаптивное и защитное состояние, которое сохраняет энергию у больного, находящегося в состоянии тяжелого стресса и ограничения поставки пластических и энергетических эквивалентов (в том числе – при голодании) [45, 47]. Напротив, при длительном тяжёлом течении заболевания, когда пациенты продолжают зависеть от интенсивной медицинской помощи и парентерального питания, СНТЗ ассоциируется с неблагоприятными исходами, то есть часто – с гибелью больного [48]. На самом деле у критических пациентов, которые в конечном счете умирают, уровень Т4, Т3 и ТТГ в плазме крови значительно ниже, чем у выживших [48]. Основным пусковым элементом СНТЗ считаются цитокины, высвобождающиеся во время болезни, так как они влияют на различные гены, принимающие участие в метаболизме ГЩ [44].

Таким образом, можно предположить, что COVID-19 может индуцировать СНТЗ. И, действительно, тяжёлые случаи COVID-19, сопровождающиеся СНТЗ, были описаны нескольких исследованиях [49, 50].

Отмечено, что СНТЗ может лежать в основе гормональных изменений по меньшей мере у 30% (15/50) госпитализированных пациентов [49]. И, как уже было показано для атипичной пневмонии [42], обнаружена значимая положительная корреляция между тяжестью COVID-19 и значениями ТТГ и FT3 [49]. Интересно, что без какой-либо заместительной терапии ГЩ эти

гормональные изменения нормализовались после выздоровления от COVID-19 [49]. У пациентов с пневмонией COVID-19 средние значения ТТГ и Т3 (и FT3) оказались ниже, чем в контрольных группах в двух исследованиях [49, 51], как следствие СНТЗ или, возможно, уникального эффекта SARS-CoV-2 на секретирующие ТТГ клетки. Однако наблюдаемое снижение уровня ТТГ также могли индуцировать и глюкокортикостероиды [49, 51].

Наконец, важно отметить, что концентрации ТТГ и FT3 были значительно ниже у умерших пациентов, чем у выздоровевших больных с подтвержденным тяжёлым COVID-19 [52]. Последнее обстоятельство может стать ключом к пониманию прогностической ценности низкого уровня ТТГ и FT3 как предикторов плохого исхода у тяжелобольных пациентов с COVID-19.

Молекулярные механизмы воздействия ГЩ на легкие

Молекулярные взаимодействия при воспалении

Воспалительный процесс может индуцировать экспрессию дейодиназы III (DIO3), усиливая инактивацию Т3 и потенциально вызывая локальное гипотиреоидное состояние [44].

Было показано, что при остром респираторном дистресс-синдроме (ОРДС), свойственном шоковому легкому и болезни гиалиновых мембран у новорожденных с недостаточной стрессорной противошоковой реакцией, по сравнению с нормальной легочной тканью человека фермент DIO3 экспрессируется в альвеолоцитах II типа (АЦ2) в большем количестве и обладает большей ферментативной активностью. Это является причиной снижения концентрации Т3 в легких, что предрасполагает к развитию локального гипотиреоидного состояния. Предполагается, что индуцированное DIO3 снижение уровня Т3 может препятствовать клиренсу альвеолярной жидкости (КАЖ), что, в свою очередь, способствует стойкой гипоксии [53].

Улучшение клиренса альвеолярной жидкости

Картина легких при тяжелом COVID-19 имеет много общего с давно известным медицине ОРДС (шоковым легким) [16]. ОРДС наблюдается при разных формах гемодинамического шока, гиалиномембранозе недоношенных, синдроме Хаммена-Рича и др. и является тяжёлой, угрожающей жизни формой дыхательной недостаточности, характеризующейся отеком легких, воспалением и гипоксемией с уровнем смертности до 40%. Для ОРДС не одобрена специфическая молекулярная терапия, и стандарт ведения пациентов по-прежнему ограничивается искусственной вентиляцией легких, кислородотерапией и вспомогательным уходом. Эффективны глюкокортикостероиды. Отек при ОРДС возникает в результате повреждения эпителия и эндотелия с повышением проницаемости эпителия и снижением КАЖ. Клиренс жидкости из альвеол необходим для восстановления и эффективного газообмена, а более высокие показатели КАЖ связаны со снижением смертности [54, 55, 56].

Механизм КАЖ заключается в активном поглощении натрия альвеолярным эпителием, использующим скоординированное действие апикальных эпителиальных натриевых каналов и базолатеральной натриевой помпы, НКА. Трансальвеолярное движение жидкости в альвеолах легких опосредуется прежде всего движением ионов натрия, сопровождаемым вторично ионами хлора [57]. Этот транспорт натрия приводит к осмотическому поглощению воды из альвеол в интерстиций и легочные сосуды.

ГЩ играют множество ролей в развитии, функционировании и восстановлении легких. ГЩ, особенно, ТЗ – наиболее сильные активаторы калий-натриевой АТФазы (НКА), то есть K^+-Na^+ насоса во всех клетках организма. Особое значение имеет то, что ТЗ оказывает множественное воздействие на АЦ2. Было показано, что он усиливает КАЖ в легких взрослых крыс при внутримышечном введении, повышая активность НКА

клеток АЦ2 [58]. Когда ТЗ вводили интратрахеально, он быстро увеличивал КАЖ как в нормальных, так и в поврежденных гипоксией легких крыс [59], что позволяет предполагать, что ТЗ оказывает прямое воздействие на клетки легких. Многочисленные исследования показали, что это увеличение КАЖ с помощью ТЗ происходит с повышением активности НКА в клетках АЦ2. In vitro этот эффект требует нескольких вторичных медиаторов, включая МАР-киназы, Src-киназы и PI-3-киназы, которые действуют посттрансляционным образом, увеличивая количество НКА клеточной мембраны [60, 61, 62].

Как в физиологических, так и в надфизиологических концентрациях ТЗ быстро увеличивает активность натриевого насоса НКА альвеолярных эпителиальных клеток, именно этим способом увеличивая способность АЦ2 транслоцировать жидкость из просвета альвеол.

Повышение толерантности к гипоксии и снижение скорости клеточной гибели

ГЩ не только сами являются de facto фенольными антиоксидантами, но и оказывают ряд антигипоксических эффектов, впрочем, увеличивая и потребность клеток в кислороде за счет активации метаболизма. Дыхательная недостаточность при ОРДС ведёт к развитию тканевой гипоксии [30, 63]. Появляющиеся экспериментальные и клинические данные свидетельствуют о значимом действии ТЗ на адаптацию поврежденных тканей к гипоксическим условиям через подавление активации p38 MAPK и индукцию процессов восстановления тканей через активацию фермента Akt (протеинкиназы В), то есть, соответственно, через блок проапоптотических цепей и снижение вирусной нагрузки с одной стороны и запуск синтеза белка, продукцию рибосом и повышение выживаемости клеток при гипоксическом некробиозе с другой [64, 65, 66, 67].

Улучшение энергетики клеток и антифибротическое действие

Наряду с накоплением альвеолярной жидкости у больных с ОРДС нарушается газообмен. Приводят к дыхательной недостаточности неконтролируемое воспаление и развивающийся фиброз легочной ткани [63].

В отношении последнего было продемонстрировано, что активность дейодиназы II (DIO2), фермента, активирующего ГЩ, коррелирует с тяжестью заболевания у пациентов с идиопатическим легочным фиброзом и что аэрозольная доставка ТЗ может снижать фибротические процессы как в блеомициновых, так и в TGF-бета1-индуцированных моделях легочного фиброза у мышей. Yu et al. пришли к выводу, что ТЗ обладает антифибротическими свойствами, связанными с протекцией альвеолярных эпителиальных клеток путём улучшения митохондриальной биоэнергетики и торможения митохондриального пути запуска апоптоза в них как *in vivo*, так и *in vitro* [68].

ГЩ как лекарство от ОРДС при COVID-19

Рассмотренные выше особенности делают неудивительным тот факт, что в последние годы инициировано несколько исследований по вопросу применения ТЗ в лечении больных с ОРДС при COVID-19. Автору данной ВКР удалось обнаружить данные о двух начатых исследованиях, в одном из которых ТЗ будет вводиться внутривенно [69], а в другом – ингаляционно [70].

Можно предположить, понимая обширную теоретическую базу, лежащую в основе данной терапии, что они пройдут успешно и станут определенным достижением в лечении тяжёлых случаев как нынешней коронавирусной инфекции, так и других форм патологии, сопровождающихся ОРДС.

В этом контексте, ещё более значимым и перспективным является раскрытие взаимного влияния ГЩ и COVID-19, в том числе и при АИТ.

1.3. Взаимосвязи аутоиммунного тиреоидита и COVID-19

В настоящее время инфекция SARS-CoV-2 (COVID-19) всё ещё представляет собой глобальную проблему для всемирного здравоохранения.

Иммунная система – часть нейроиммуноэндокринного коммуникативно-регуляторного аппарата организма, и ответ организма на инфекцию, в том числе – COVID-19, не может рассматриваться как только иммунный.

Патогенный или саногенный результат такого ответа как в острый период, так и в отдаленной перспективе зависит от нейроэндокринных процессов, сопровождающих и балансирующих процессы иммунные, в том числе от регуляторных воздействий ЩЖ и/или нарушений ее функций. Уже опубликованы клинические наблюдения, свидетельствующие о нарушениях со стороны ЩЖ и во время, и после COVID-19. Тироциты экспрессируют большие количества молекул, «открывающих» вирусу SARS-CoV-2 путь внутрь поражаемых им клеток, ACE2 и TMPRSS2, следовательно, и первичное повреждение ЩЖ коронавирусами может играть важную роль в патогенезе COVID-19 [71, 72].

Однако до сих пор дискутируется вопрос о том, может ли COVID-19 привести к дисфункции ЩЖ *de novo*, или же он способен лишь усугубить её уже существующую патологию [73].

На сегодняшний день почти все аутоиммунные и иммунопатологические заболевания ЩЖ (болезнь фон Базедова-Грейвса, тиреоидит Хасимото, подострый тиреоидит Де Кервена, атипичный безболезненный и послеродовой тиреоидиты) зарегистрированы как осложнения COVID-19 [26, 27, 71, 72].

Накапливаются доказательства, касающиеся поздних осложнений COVID-19: аутоиммунной гемолитической анемии, иммунной тромбоцитопенической пурпуры, аутоиммунных заболеваний ЦНС, болезни Кавасаки, синдрома Гийена–Барре, ревматологических заболеваний, а

обнаружение антитироидных аутоантител при COVID-19 является дополнительным свидетельством роли COVID-19 в индуцировании патологического аутоиммунитета вообще [3].

Обострения и новые случаи около тридцати различных аутоиммунопатий наблюдались при COVID-19 и после него, что дало возможность охарактеризовать SARS-CoV-2 как «вирус аутоиммунитета» [74].

И хотя ранее существовавшее аутоиммунное заболевание ЩЖ, по-видимому, вряд ли сделало таких пациентов более уязвимыми к COVID-19, в некоторых сообщениях был зафиксирован рецидив болезни фон Базедова-Грейвса уже через один месяц после инфекции SARS-CoV-2. Вероятность того, что дисфункция ЩЖ может повысить восприимчивость к инфекции COVID-19, требует дальнейшего изучения [2, 75].

COVID-19, как уже было отмечено ранее, вызывает избыточное системное действие медиаторов воспаления, включая цитокины [1, 16]. Некоторые из них – ИЛ-6, ИЛ-1 и фактор некроза опухоли- α – могут существенно влиять на функции ЩЖ и на интенсивность антитироидного аутоиммунного процесса. Типичный для всех критически больных «синдром низкого Т3», при этом также влияет на исход COVID-19, увеличивая смертность от острого респираторного дистресс-синдрома. COVID-19, в условиях выраженного действия на тироциты упомянутых цитокинов, служит фактором риска транзиторного гипотироза, который способствует повышению смертности при COVID-19 [73].

При том, что оценка функции ЩЖ при COVID-19, к сожалению, пока не предписана ВОЗ [41], между COVID-19 и ЩЖ взаимосвязь несомненна [2, 3, 71, 73-79]. Уровни ТТГ и Т3 у лиц с тяжелой коронавирусной инфекцией – обычно ниже контроля. Чем тяжелее коронавирусная инфекция, тем ниже был Т3, что установили еще во время вспышки SARS в 2003 г. [42]. ТТГ и FT3 ниже у умерших от COVID-19, чем у выздоровевших [52].

Если в остром периоде COVID-19 фиксируются эпизоды гипертироза и «синдром низкого Т3», то картина постковидного синдрома, напротив, проявляет ряд признаков, сходных с гипотирозом [2, 71, 78].

Таким образом, заболевания ЩЖ, связанные с COVID-19, включают как вирус-ассоциированный деструктивный тиреоидит, так и её возникающие и/или рецидивирующие аутоиммунные болезни, приводящие к широкому спектру тироидных дисфункций, с разным эндокринным фоном, начиная от тиротоксикоза и заканчивая гипотирозом, что может ухудшать клиническое течение COVID-19 и влиять на его прогноз [77, 80].

Некоторые авторы придают именно тироидным поражениям существенную роль в патогенезе постковидных нарушений здоровья [81], но другие отрицают развитие после COVID-19 *de novo* стойких тироидных нарушений [3]. По свидетельству Yazdanpanah N. и Rezaei N., неясно, развивается ли у пациентов с COVID-19, у которых ранее не было проблем со ЩЖ, её эндокринная дисфункция после данной инфекции [3]. Такого же мнения придерживаются Voelaert K. et al., которые полагают, что аутоиммунные заболевания ЩЖ не связаны с повышенным риском COVID-19 [76]. Так или иначе, но ввиду широчайшей распространенности как тиреоидита Хасимото, так и новой коронавирусной инфекции, количество сочетанных случаев COVID-19 и АИТ, безусловно, велико.

ГЛАВА 2. ХАРАКТЕРИСТИКА КЛИНИЧЕСКОГО МАТЕРИАЛА И МЕТОДОВ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1. Материал исследования

Клинической базой для подбора пациентов и взятия образцов периферической крови служила «Клиника семейной медицины «БалтМед Гавань». Пациенты для исследования отбирались случайным образом, по мере обращения их в клинику. Все исследования проведены с добровольного информированного согласия пациентов.

2.1.1. Пациенты первого этапа исследования

На первом этапе работы обследовано 416 пациентов с АИТ в возрасте от 3 лет до 91 года с различной функцией щитовидной железы. Женщин было 337, мужчин – 79. У всех участников исследования фиксировались антропометрические данные и рассчитывался индекс массы тела (ИМТ) по А. Кетле.

Оценка гемограмм предпринята у 200 пациентов с АИТ в возрасте от 6 до 89 лет. Женщин было 146 (ср. возраст – $40,10 \pm 1,17$ г.), мужчин – 54 (ср. возраст – $33,24 \pm 2,48$ г.).

Уровень Ф исследован у 216 пациентов с АИТ. Данная группа была разделена на две подгруппы: первая – с Ф, не превышающим верхнюю границу нормы для соответствующего пола (195 человек); вторая – с Ф выше нормы (21 человек).

В первой подгруппе женщин было 176 (ср. возраст – $40,26 \pm 1,06$ г.), мужчин – 19 (ср. возраст – $42,74 \pm 4,10$ г.); не было лиц с онкологическими и другими серьезными заболеваниями, которые могли бы сказаться на уровне Ф.

Вторую подгруппу из 21 пациента (женщин – 15, мужчин – 6) составили лица, у которых показатели Ф превышали верхние границы его нормы – 250 нг/мл для мужчин и 120 нг/мл для женщин.

2.1.2. Пациенты второго этапа исследования

На втором этапе работы изучен катамнез 409 лиц с АИТ.

В работу были включены 195 больных АИТ (соответствующая группа лиц из предыдущего этапа) с гипотирозом различной тяжести (возраст – от 9 до 84 лет), не страдавших COVID-19 (женщин было 176 (ср. возраст – $40,26 \pm 1,06$ г.), мужчин – 19 (ср. возраст – $42,74 \pm 4,10$ г.)) и 214 лиц, которые в период с января 2020 г. по октябрь 2021 г. страдали COVID-19. Из 214 у 23 пациентов изучены клинико-лабораторные данные как в острой фазе COVID-19, так и в периоде реконвалесценции, а у 191 – на разных сроках реабилитационного периода (от одного месяца до полутора лет). Наряду с гематологическими, оценивались гепатологические показатели (уровни гамма-глутамилтранспептидазы (ГГТП), лактатдегидрогеназы (ЛДГ), аланинаминотрансферазы (АЛТ) и аспаратаминотрансферазы (АСТ)).

2.1.3. Пациенты третьего этапа исследования

На третьем этапе у отмеченных выше 23 лиц с АИТ, перенесших COVID-19, у которых имелись данные гемограмм в остром периоде и во время реабилитации, мы изучили динамику уровня лимфоцитов периферической крови (среднего абсолютного содержания лимфоцитов и средней доли лимфоцитов среди лейкоцитов крови), а также соотнесли полученные показатели с данными аспирантки СПбГУ А.А. Иванчак [82] по лимфоцитам у лиц с АИТ, не имевших в анамнезе COVID-19.

2.1.4. Пациенты четвертого этапа исследования

На четвертом этапе была охарактеризована клиническая картина с помощью опроса и лабораторно-инструментальных данных у указанных выше 214 лиц с АИТ, перенесших COVID-19. Среди них было 46 мужчин (ср. возр. $37,5 \pm 2,4$ г.) и 168 женщин (ср. возр. $42,3 \pm 1,3$ г.).

2.2 Методы исследования

Гемограммы исследовались на автоанализаторе XN-9000, Sysmex (Япония) на базе клиники «БалтМед Гавань» или тем же методом на аналогичных приборах в других лицензированных диагностических центрах Санкт-Петербурга. Ферритин в плазме крови исследовался турбидиметрическим методом. Гормоны и антитироидные аутоантитела исследовались с помощью электрохемилюминесцентного и иммуноферментного анализа.

Изучены гемограммы, уровни тиротропина (ТТГ), свободного тироксина (FT4), трийодтиронина (FT3), пролактина (ПРЛ), кортизола (КЗ), аутоантител (АТ) к тироглобулину (ТГ), к тиропероксидазе (ТПО), к рецепторам ТТГ (pТТГ), содержание в крови ферритина, абсолютное содержание и относительная доля лимфоцитов среди лейкоцитов периферической крови.

2.3. Статистическая обработка полученных данных

Полученные в ходе исследования данные вносились в таблицы Excel для дальнейшей систематизации и обработки. Представленные в работе диаграммы выполнены при помощи приложения Excel.

Достоверность различий для зависимых групп определялась с помощью параметрического парного t-критерия Стьюдента. Статистически значимыми считали различия при $p < 0,05$.

Полученные данные обработаны статистически точным методом Фишера. Взаимосвязь между отдельными клиническими и лабораторными показателями изучена с помощью корреляционного анализа [83]: при $|r| < 0,3$ связи считали слабыми, при $0,3 \leq |r| < 0,7$ – средней силы, при $|r| \geq 0,7$ – сильными.

ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

3.1. Результаты первого этапа исследования

Оценка гемограмм предпринята у 200 пациентов с АИТ в возрасте от 6 до 89 лет. Женщин было 146 (ср. возраст – $40,10 \pm 1,17$ г.), мужчин – 54 (ср. возраст – $33,24 \pm 2,48$ г.).

Из 200 обследованных пациентов нормальные уровни гемоглобина ($140,41 \pm 0,89$ г/л), эритроцитов ($4,77 \pm 0,03 \times 10^{12}/л$) и цветного показателя ($0,89 \pm 0,004$) имели 179 человек. У 21 пациента (10,5%) обнаружена легкая анемия: гемоглобин составил в среднем – $114,95 \pm 1,91$ г/л, эритроциты – $4,35 \pm 0,9 \times 10^{12}/л$, цветной показатель – $0,80 \pm 0,02$. Гемоглобин ниже 130 г/л был всего у 4 из 54 мужчин (7,4%), а гемоглобин ниже 120 г/л у женщин обнаружился в 17 случаях из 146 (11,6%), т.е. анемия у женщин встречалась в 1,6 раза чаще. Цветной показатель от 0,63 до 0,85 имели 65 женщин, от 0,86 до 0,99 – у 130, выше 0,99 – у 5 женщин.

В общей группе уровень ТТГ составил $2,22 \pm 0,31$ мкМЕ/мл, FT3 – $4,89 \pm 0,67$ пМ/л, FT4 – $16,02 \pm 1,27$ пМ/л, АТ к ТГ – $88,29 \pm 34,54$ МЕ/мл, АТ к ТПО – $124,78 \pm 59,57$ МЕ/мл, ПРЛ – $321,46 \pm 34,67$ мкМЕ/мл. У лиц без анемии уровень ТТГ составил $2,02 \pm 0,33$, а при анемии был выше: $4,03 \pm 1,44$ мкМЕ/мл ($p < 0,01$), что говорило о более выраженном снижении функции щитовидной железы у лиц с анемией (Рис. 1).

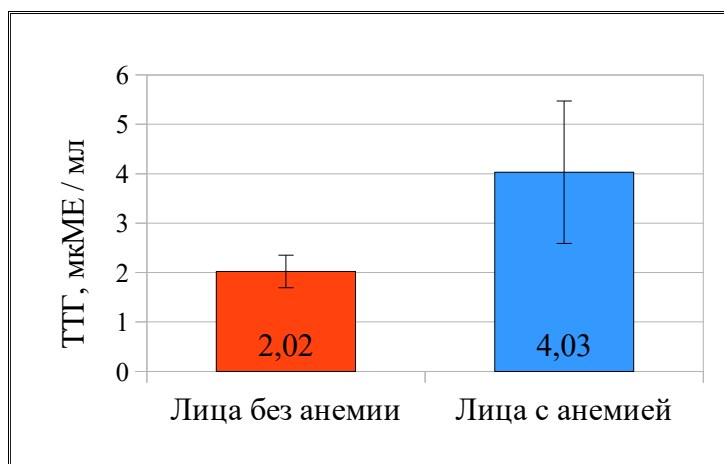


Рисунок 1. Показатели ТТГ в зависимости от наличия анемии у больных с АИТ

Тенденция к более высоким цифрам активатора аутоиммунитета ПРЛ ($393,25 \pm 155,72$ против $312,64 \pm 25,90$ мкМЕ/мл), а также АТ к ТГ (соответственно – $287,81 \pm 150,31$ против $61,33 \pm 18,68$ МЕ/мл), АТ к ТПО (соответственно – $378,36 \pm 273,81$ против $94,35 \pm 19,41$ МЕ/мл) свидетельствовали о более напряжённом антитиреоидном аутоиммунитете у лиц с анемией.

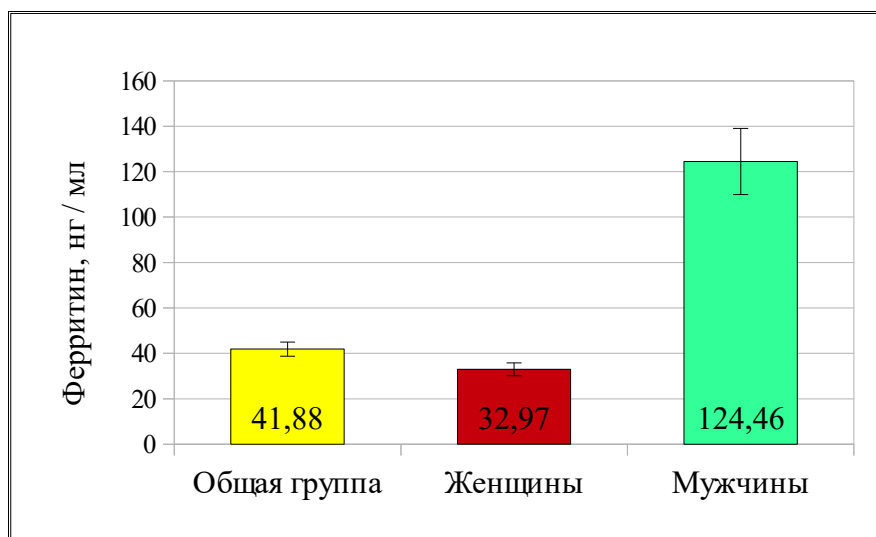


Рисунок 2. Показатели Ф в зависимости от пола больных с АИТ

Уровень Ф исследован у 216 пациентов с АИТ. Данная группа была разделена на две подгруппы: первая – с уровнем Ф, не превышающим верхнюю границу нормы для соответствующего пола (195 человек); вторая – с Ф выше нормы (21 человек). В первой подгруппе женщин было 176 (ср. возраст – $40,26 \pm 1,06$ г.), мужчин – 19 (ср. возраст – $42,74 \pm 4,10$ г.); не было лиц с онкологическими и другими серьезными заболеваниями, которые могли бы сказаться на уровне Ф. Уровень Ф в ней составил $41,9 \pm 3,1$ нг/мл, будучи в пределах нормы (для мужчин – 20–250, для женщин – 10–120 нг/мл); у мужчин ($124,5 \pm 14,6$ нг/мл) и женщин ($33,0 \pm 2,9$ нг/мл) он имел статистически значимые различия (Рис. 2).

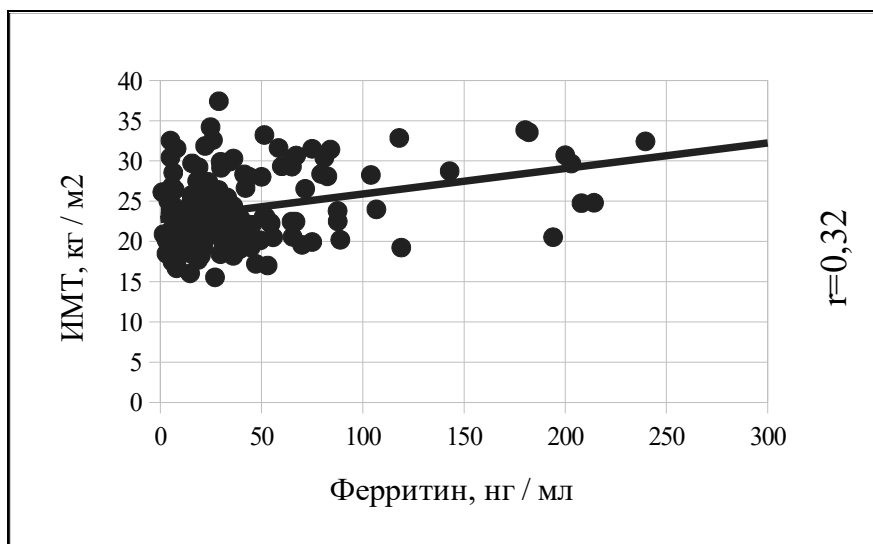


Рисунок 3. Взаимосвязь между ИМТ и уровнем Ф у пациентов с АИТ. Точки здесь и везде ниже соответствуют отдельным случаям.

В той же подгруппе концентрация ТТГ была на верхней границе нормы ($3,27 \pm 2,02$ мкМЕ/мл); ПРЛ – $357,43 \pm 77,56$ мкМЕ/мл; АТ к рТТГ, к ТГ, к ТПО соответственно – $3,37 \pm 1,45$ МЕ/л, $61,12 \pm 29,11$ МЕ/мл, $98,47 \pm 19,92$ МЕ/мл; гемоглобин – $127,36 \pm 1,53$ г/л (у мужчин – $143,00 \pm 5,45$ г/л, у женщин – $125,54 \pm 1,52$ г/л).

Были обнаружены следующие корреляции с Ф: ИМТ ($r=0,32$) (Рис. 3); уровня гемоглобина ($r=0,45$), цветного показателя ($r=0,22$), уровня сывороточного железа ($r=0,06$); ТТГ ($r= -0,001$), АТ к ТГ ($r= -0,12$), АТ к ТПО

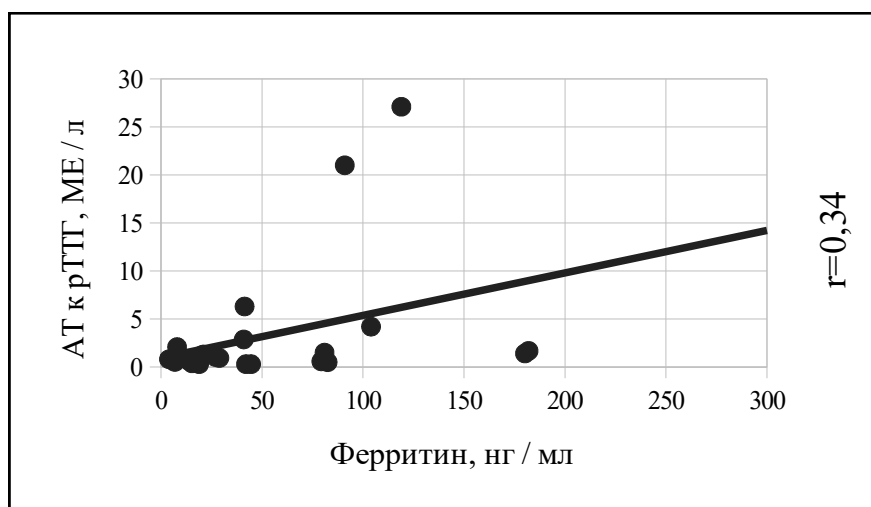


Рисунок 4. Взаимосвязь между уровнями АТ к рТТГ и Ф у пациентов с АИТ

($r = -0,15$), АТ к рТТГ ($r = 0,34$) (Рис. 4), FT3 ($r = 0,14$), FT4 ($r = 0,01$); ПРЛ ($r = -0,11$) (Рис. 5), КЗ ($r = -0,15$).

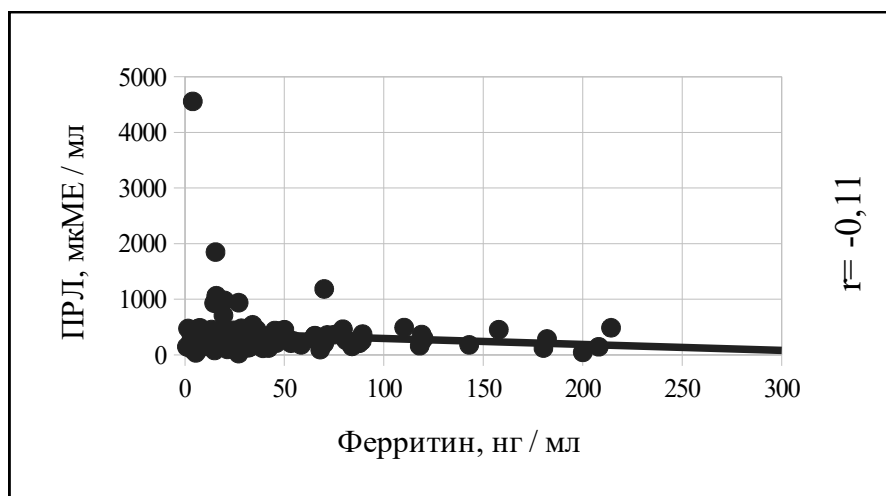


Рисунок 5. Взаимосвязь между уровнями ПРЛ и Ф у пациентов с АИТ

Следовательно, обнаружены положительные связи с уровнем Ф: средней силы (АТ к рТТГ, гемоглобин и ИМТ), слабые (FT3, железо, цветной показатель); найдены слабые отрицательные связи с Ф у АТ к ТГ, АТ к ТПО, ПРЛ и КЗ; отсутствовала связь с Ф у ТТГ и FT4.

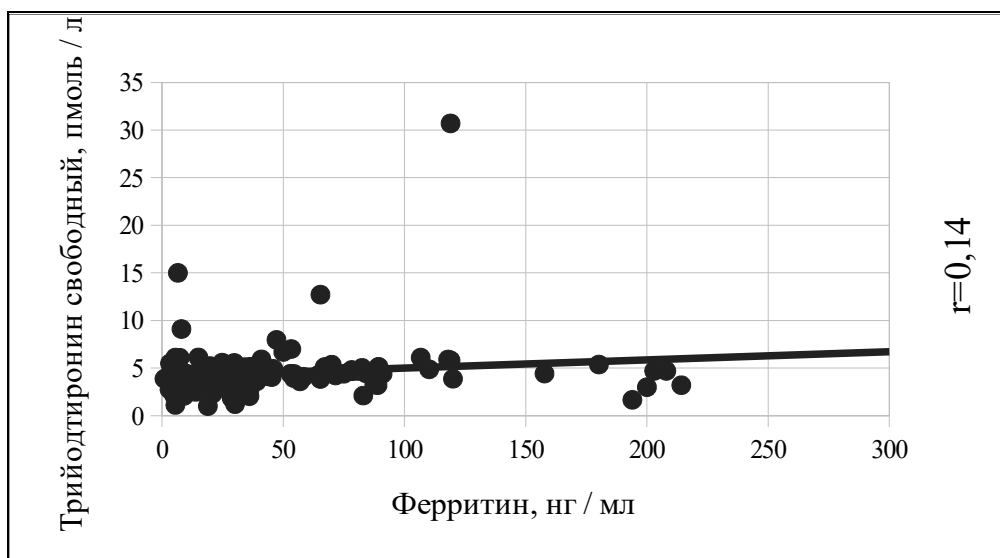


Рисунок 6. Взаимосвязь между уровнями FT3 и Ф у пациентов с АИТ в первой подгруппе

В разных в зависимости от пола пациентов выборках из первой подгруппы нами обнаружены следующие корреляции Φ с FTЗ: у лиц мужского пола $r = -0,59$ (Рис. 7), у женщин $r = 0,31$ (Рис. 8), что говорит о наличии связи средней силы между данными показателями, но с разным знаком у мужчин и женщин (соответственно – отрицательной и положительной). В первой подгруппе в целом, как уже было отмечено, $r = 0,14$ (Рис. 6).

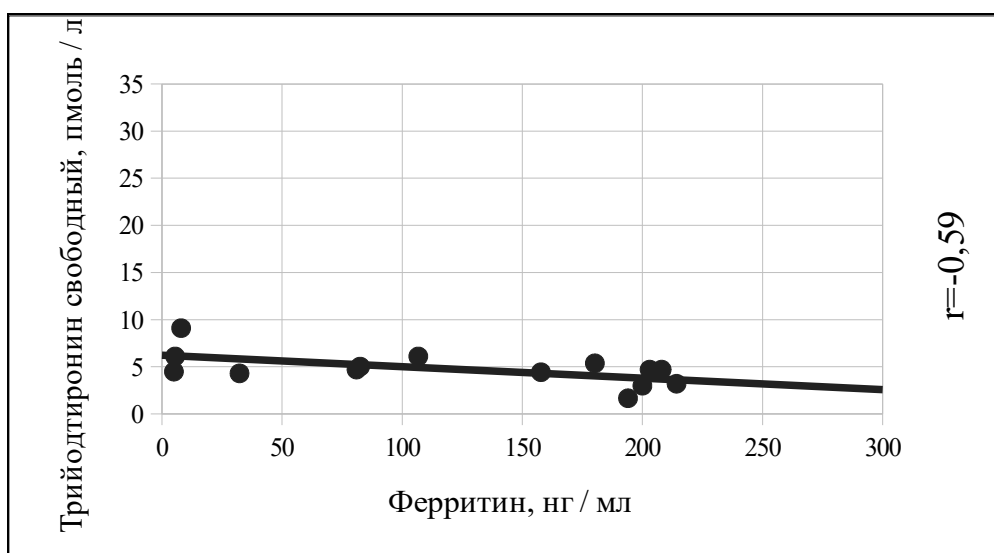


Рисунок 7. Взаимосвязь между уровнями FT3 и Ф у мужчин первой подгруппы

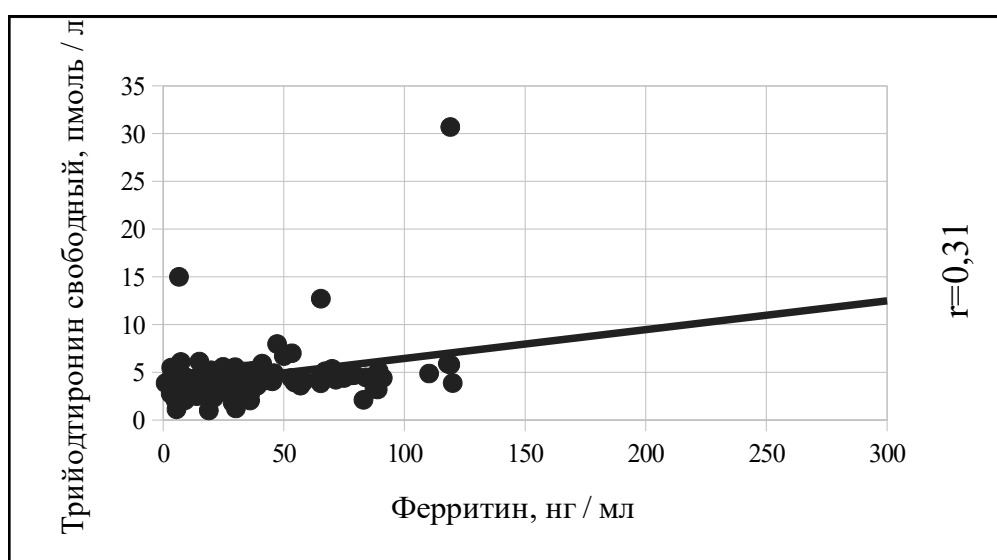


Рисунок 8. Взаимосвязь между уровнем FT3 и Ф у женщин первой подгруппы

Уровни FT3 в этой подгруппе составили: вся подгруппа (195 чел.) – $4,52 \pm 0,48$ пМ/л, мужчины (19 чел.) – $4,77 \pm 0,58$ пМ/л, женщины (176 чел.) – $4,49 \pm 0,51$ пМ/л.

Вторую подгруппу из 21 пациента (женщин – 15, мужчин – 6) составили лица, у которых показатели Ф превышали верхние границы его

нормы – 250 нг/мл для мужчин и 120 нг/мл для женщин. Так, например, крайне высокий уровень Ф, 922,2 нг/мл (!), был обнаружен у пациентки А-вой Л.В., 36 лет, страдавшей хроническим лимфолейкозом.

В порядке обсуждения данных этого этапа следует отметить, что уровень железа и риск аутоиммунного поражения ЩЖ могли быть связаны в силу прооксидантного эффекта гиперферремии. Так, первичный гемохроматоз, характеризующийся высокими уровнями Ф и железа в сыворотке и активными свободно-радикальными процессами в органах, по данным Barton J. C. et al. [84], сочетается с АИТ более, чем в 8% случаев. Характерно, что с АТ к рТТГ уровень Ф коррелировал прямо, вероятно, ввиду тиростимулирующего характера этих АТ, а с уровнем КЗ – обратно, возможно из-за подавления последним острофазного ответа. Уровни Ф и СРБ отражали, скорее всего, не только тяжесть пневмонии (феномен «утечки» из пораженной ткани), но и уровень гиперергического ответа острой фазы.

3.2. Результаты второго этапа исследования

На втором этапе работы мы изучили клинико-лабораторные данные в группе лиц с АИТ до, во время и после перенесенного COVID-19.

Первым подэтапом был изучен катамнез 104 женщин с АИТ в возрасте 38–66 лет, 15 из которых перенесли COVID-19. Из 15 у 13 функция ЩЖ до COVID-19 была компенсированной, у 1 был хаситоксикоз (она лечилась тирозолом), у 1 был тиройдит Де Кервена (она получала преднизолон). Сравнение пациенток с АИТ без COVID-19 (ср. возраст – $53,00 \pm 2,08$ г.) с пациентками с АИТ и с COVID-19 (ср. возраст – $47,38 \pm 0,59$ г.) выявило достоверное различие их показателей. При COVID-19 уровень Ф был в 5 раз выше, чем без него ($183,3 \pm 96,4$ против $34,7 \pm 2,6$ нг/мл; $p < 0,001$), FT3 – $6,6 \pm 2,4$ против $4,28 \pm 0,4$ пМ/л ($p < 0,01$), FT4 – $18,9 \pm 4,9$ против $14,7 \pm 0,5$ пМ/л ($p < 0,05$), Hb – $129,7 \pm 4,4$ против $124,3 \pm 2,2$ г/л ($p < 0,05$), Эр. – $4,4 \pm 0,15$ против $4,3 \pm 0,08 \times 10^{12}$ /л ($p > 0,05$) и их объема – $88,7 \pm 1,6$ против $87,4 \pm 0,9$ fl ($p > 0,05$).

Значимо снизились ТТГ ($1,06 \pm 0,4$ против $2,03 \pm 0,3$ мкМЕ/мл; $p < 0,01$), АТ к ТГ ($23,6 \pm 15$ против $105,4 \pm 50,4$ МЕ/мл; $p < 0,01$) и АТ к ТПО ($19,9 \pm 9,1$ против $111,3 \pm 28,7$ МЕ/мл; $p < 0,001$), ПРЛ – $315,7 \pm 65,4$ против $396,1 \pm 135,1$ мкМЕ/мл ($p > 0,05$) и КЗ – $355,3 \pm 150,6$ против $396,7 \pm 66,7$ нМ/л ($p > 0,05$).

Исследование этих параметров у 13 лиц с АИТ до COVID-19 и в периоде реабилитации показало, что до COVID-19 Ф составил $54,1 \pm 53,9$, после – $93,6 \pm 106,6$ ($p < 0,01$). Максимум Ф был в разгаре COVID-19 – 866 нг/мл. Отмечена положительная корреляция Ф с FT3, FT4, КЗ и лимфоцитами крови, и отрицательная – с АТ к ТГ, лейкоцитами и глюкозой. ТТГ, напротив, снизился с $3,13 \pm 2,1$ до $0,7 \pm 0,16$ мкМЕ/мл ($p < 0,01$) при умеренном нарастании FT3 – с $4,6 \pm 0,26$ до $6,8 \pm 2,8$ пМ/л ($p > 0,05$) и FT4 – с $15,1 \pm 1,4$ до $19,9 \pm 5,9$ пМ/л ($p > 0,05$). Наросли АТ к ТГ – с $14,4 \pm 7,9$ до $26,9 \pm 20,6$ МЕ/мл ($p > 0,05$) и АТ к ТПО – с $11,7 \pm 4,9$ до $18,2 \pm 11,8$ МЕ/мл ($p > 0,05$). В крови в 2 раза повысились цифры АЛТ – с $22,7 \pm 16,9$ до $55,5 \pm 20,3$ Ед/л ($p < 0,01$) и АСТ – с $20 \pm 4,4$ до $52,4 \pm 26,1$ Ед/л ($p < 0,01$), снизился уровень глюкозы с $7,5 \pm 2,9$ до $5,4 \pm 0,6$ мм/л ($p > 0,05$). Содержание лимфоцитов понизилось с $38,2 \pm 3,3$ до $33,8 \pm 4,8\%$ ($p > 0,05$). Ускорила СОЭ – с $18,7 \pm 1,9$ до $24,9 \pm 9,8$ мм/ч (в 1 случае СОЭ достигла 89 мм/ч). В периоде реабилитации понадобилась коррекция доз эутирокса у 14 пациенток и дозы тирозола при хаситоксикозе (у пациентки повысился уровень АТ к рТТГ). В периоде реабилитации выявлена тенденция к росту ПРЛ – с $250,8 \pm 27,3$ до $300,5 \pm 75,8$ мкМЕ/мл ($p > 0,05$) и КЗ – с $307,9 \pm 132,9$ до $355,3 \pm 150,6$ ($p > 0,05$).

В последующем группа лиц с АИТ, перенёвших COVID-19 в период с января 2020 г. по октябрь 2021 г., была расширена до 214 человек (168 женщин и 46 мужчин). Из 214 у 23 пациентов изучены клинико-лабораторные данные как в острой фазе COVID-19, так и в период реконвалесценции, а у 191 – в разные сроки реабилитационного периода (от 1 до 18 месяцев). Результаты этого этапа исследования показали у таких лиц явные расстройства функции ЩЖ с тенденцией к гипотирозу в острой фазе болезни

и к восстановлению, а в отдельных случаях даже к гиперфункции ЩЖ в периоде реабилитации.

Так, уровень ТТГ у пациентов с АИТ до COVID-19 составил $1,85 \pm 0,28$ мкМЕ/мл, FT4 – $16,29 \pm 1,7$ пМ/л, FT3 – $4,93 \pm 0,93$ пМ/л, а в периоде реабилитации соответственно: $1,5 \pm 0,17$ мкМЕ/мл, $14,51 \pm 0,7$ пМ/л и $5,02 \pm 0,32$ пМ/л. Уровень аутоантител до страдания COVID-19 составил: АТ к ТПО – $136,42 \pm 26,03$ МЕ/мл, АТ к ТГ – $78,17 \pm 26,14$ МЕ/мл, АТ к рТТГ – $0,53 \pm 0,23$ МЕ/л, а в периоде реабилитации соответственно: $37,62 \pm 22,7$ МЕ/мл, $7,69 \pm 1,87$ МЕ/мл, а АТ к рТТГ – $1,66 \pm 0,9$ МЕ/л.

Как уже было отмечено ранее, гиперферритинемия считается важным показателем и патогенетическим звеном цитокинового шторма, в частности, при COVID-19. Такая картина цитокинового шторма наблюдалась в одном нашем случае у 40-летнего мужчины с АИТ, переносившего COVID-19 с вовлечением лёгочной паренхимы (по данным КТ: до 30%). Уровень Ф достигал у него в этот момент $828,2$ нг/мл, СРБ – $91,4$ мг/л, АЛТ – 135 Ед/л, АСТ – 163 Ед/л, ГГТП – 99 Ед/л, ЛДГ – 583 Ед/л, D-димера – $0,56$ мг/л, СОЭ – 30 мм/ч, уровень лимфоцитов упал: в абсолютном количестве до $0,63 \times 10^9$ /л, а в относительном – до $13,6\%$.

Примером, иллюстрирующим состояние ЩЖ при тяжелом фатальном COVID-19, может служить наблюдение, отраженное на микрофотографии среза щитовидной железы при COVID-19, полученной post mortem (Рис. 9).

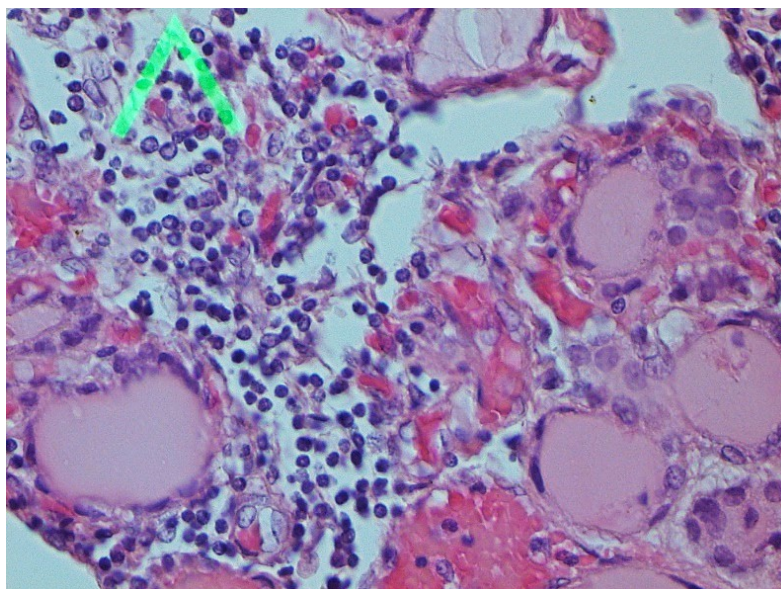


Рисунок 9. Микрофотография среза щитовидной железы. Гематоксилин-эозин, ув. $\times 200$. Пациентка X., 34 лет, погибла от субтотальной ковидной пневмонии с генерализацией процесса после кесарева сечения на 27–28 нед. беременности. В препарате: неравномерные небольшие фолликулы щитовидной железы; выстилающие эпителиальные клетки с крупными светлыми ядрами (возможно, вирусиндуцированными); знаком ^ помечена очаговая лимфоцитарная инфильтрация (наблюдение В.А. Цинзерлинга)

3.3. Результаты третьего этапа исследования

У 23 лиц с АИТ, которые в период с января 2020 г. по октябрь 2021 г. страдали COVID-19, мы изучили динамику содержания лимфоцитов периферической крови. По данным А.А. Иванчак [82], у лиц с АИТ, не имевших в анамнезе COVID-19, среднее абсолютное содержание лимфоцитов составляет $2,32 \pm 0,04 \times 10^9/\text{л}$, а средняя доля лимфоцитов среди лейкоцитов крови – $35,57 \pm 0,47\%$. У наших же пациентов с АИТ в острой фазе COVID-19 эти показатели составили соответственно $1,88 \pm 0,14 \times 10^9/\text{л}$ и $32,02 \pm 2,37\%$, т.е. явно понизились (разница по обоим показателям статистически значима). В периоде реконвалесценции наблюдалось возвращение содержания лимфоцитов практически к норме – соответственно $2,27 \pm 0,09 \times 10^9/\text{л}$ и

36,27±0,85 % (в сравнении с острой фазой COVID-19 разница статистически значима, $p < 0,01$) (Таблица 1).

Таблица 1.

Динамика абсолютного и относительного содержания лимфоцитов периферической крови у лиц с АИТ, страдавших COVID-19

Пациенты с аутоиммунным тиреоидитом Хасимото		Среднее содержание лимфоцитов (абс.), $\times 10^9/\text{л}$	Среднее содержание лимфоцитов, %
Не страдавшие COVID-19		2,32±0,04	35,57±0,47
Страдавшие COVID-19	Острая фаза болезни	1,88±0,14	32,02±2,37
	Период реконвалесценции	2,27±0,09	36,27±0,85

По-видимому, зарегистрированное и нами, и другими авторами падение численности лимфоцитов в крови у лиц с АИТ, страдающих COVID-19, обусловлено не только гибелью этих клеток, усиленной SARS-CoV-2, но также процессами эмиграции и хоуминга лимфоцитов в ходе иммунного ответа и формирования иммунопатологических органных поражений, продиктованных течением COVID-19 [86]. Как видно на рис. 9, представленном выше, лимфоидная инфильтрация по данным аутопсии при тяжелом COVID-19 происходит и в ЩЖ. Следует учесть и влияние на судьбу лимфоцитов крови как собственных (при выраженном стрессорном ответе надпочечников), так и использовавшихся в лечении экзогенных (дексаметазон) глюкокортикоидов, поскольку последние вызывают за счет апоптоза и хоуминга лимфоцитов лимфопению.

Так или иначе, известно, что апоптоз лимфоцитов человека – это процесс, зависящий не только от глюкокортикоидов, но и от тироидных гормонов [87], которые его усиливают, а следовательно, транзиторный гипертироз, о котором сообщалось при остром COVID-19, может лимфопении способствовать.

Вопрос, связанный с перемещением лимфоцитов из крови в ткани во время острой фазы COVID-19, имеет, по-видимому, особую значимость в контексте развития полиорганной аутоиммунной патологии после COVID-19 и требует дальнейшего изучения.

3.4. Результаты четвертого этапа исследования

По накопленным данным, для клиники COVID-19 характерны признаки ОРВИ и острофазного ответа: лихорадка (>90%); кашель (80%); утомляемость (40%), миалгии (11%), головные боли (8%), боли в горле (5%) [85].

На данном этапе работы с помощью опроса и лабораторно-инструментальных данных изучена клиника коронавирусной инфекции у 214 лиц с АИТ, перенесших в 2020-2021 гг. COVID-19. Среди них было 46 мужчин (ср. возр. $37,5 \pm 2,4$ г.) и 168 женщин (ср. возр. $42,3 \pm 1,3$ г.). У большинства был COVID-19 лёгкой и средней степени тяжести. Тяжёлые формы COVID-19 лечились, как правило, в специализированных стационарах Санкт-Петербурга. У большинства больных с тяжёлой и средней тяжести формами COVID-19 использовались глюкокортикоиды (дексаметазон). Всем пациентам назначались иммуномодулирующие препараты и симптоматические средства из группы НПВС (чаще парацетамол), а при наличии пневмонии – антибиотики (азитромицин, цефтриаксон и др.).

Самым частым и ранним его симптомом была аносмия (68,1%). Подъём температуры тела ($t^{\circ}\text{C}$) до 38°C был у 28,5%, от 38 до 41°C – у 37,5%. То есть $t^{\circ}\text{C}$ при АИТ регистрировалась реже (66%), чем при COVID-19 (больше 90%).

19,4% лиц страдали пневмонией с объемом поражения лёгких (по КТ) до 80% (в среднем – $29,0 \pm 4,9\%$). Кашель имели 30,6% лиц. Сильная головная боль преследовала 20,8%, наблюдались артралгии и миалгии – у 18,1%, усталость – у 8,7%, агевзия – у 4,9%, амнезия – у 1,6%, ринит – у 1,6%, одышка – у 0,8%, диспепсия (тошнота, рвота, понос) – у 1,4% больных.

Цитокиновый шторм с тяжкой гипоксемией (SpO_2 – до 77%) возник у одного мужчины и одной женщины, у которой при этом даже наблюдался выраженный акроцианоз (с почернением ногтей). У 3 женщин развился тиреоидит Де Кервена с гипертирозом. СОЭ в одном случае достигла 82-89 мм/ч, СРБ – 102 мг/л. Тяжесть пневмонии отражал уровень Ф (до 2939,8 нг/мл). Падало число лимфоцитов крови ($1,88 \pm 0,14 \times 10^9/\text{л}$). Значимо снижались уровни ТТГ, АТ к ТГ и АТ к ТПО, а также ПРЛ.

В 2 случаях был летальный исход (у мужчины с АИТ и сахарным диабетом 1-го типа и у женщины – вследствие разрыва аневризмы сосуда головного мозга).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Высокая частота АИТ Хасимото в общечеловеческой популяции и пандемия COVID-19, а значит, и частая коморбидность COVID-19 и АИТ, обусловили актуальность подробного изучения взаимовлияния этих двух форм патологии.

Были исследованы иммунные и эндокринные показатели, а также ряд биохимических, гематологических и антропометрических параметров, в общей сложности, у 630 пациентов с АИТ, из которых 214 лиц в период с января 2020 г. по октябрь 2021 г. перенесли COVID-19. Результаты исследований дополнены и соотнесены с имеющимися по данной и смежным темам публикациями мировой научной литературы.

Собственные исследования показали следующие ключевые моменты:

В острой фазе COVID-19 страдает иммунитет со снижением содержания лимфоцитов, уровня иммуностимулирующего пролактина и антитиреоидных аутоантител, что отражается и на функции ЩЖ. У лиц с АИТ COVID-19 может индуцировать как гипер-, так и гипотироз, чем можно объяснить более редкие, чем обычно, случаи гипертермии в острой фазе COVID-19. Уровни Ф и С-реактивного белка, повышаясь, отражают при COVID-19 не только тяжесть пневмонии (феномен «утечки» из гибнущих тканей), но и степень гиперергического ответа острой фазы.

В фазе реабилитации анализ уровня Ф в отдаленные сроки реабилитационного периода показал, что его возврат к нормальным показателям происходил весьма медленно. COVID-19 может индуцировать продолжительное снижение функции ЩЖ. Поэтому у лиц с гипотирозом при заболевании COVID-19 нельзя прекращать терапию тиреоидными гормонами, которые могут стать важным звеном в лечении и реабилитации. У всех больных, перенёсших COVID-19, необходимо отслеживать динамику понижения уровня Ф как ценного показателя успешности реабилитации.

Лимфопения при остром COVID-19 служит результатом действия ряда

механизмов, включая влияние вируса, глюкокортикоидов, транзиторного гипертириоза и не в последнюю очередь – миграции лимфоцитов в пораженные иммунопатологическим процессом ткани, в том числе – ЩЖ (рис. 9). Поэтому дальнейшее изучение процессов лимфоцитарной инфильтрации различных тканей и органов, как в остром периоде COVID-19, так и при постковидном синдроме, у лиц с АИТ и без него крайне актуально.

ВЫВОДЫ

1. У лиц без анемии уровень ТТГ был выше, чем у лиц с анемией, что позволяет сделать вывод о более выраженном снижении функции ЩЖ у лиц с анемией. Тенденция к более высоким концентрациям ПРЛ, а также аутоантител к ТГ и к ТПО у лиц с анемией свидетельствовали о более напряжённом антитироидном аутоиммунитете у них.

2. Уровень Ф при АИТ колеблется в пределах нормы с тенденцией к нижней её границе. Возможно, это является результатом влияния опосредующих АИТ Th1-лимфоцитов. Иммуносупрессорный Ф находился в обратной корреляционной связи с иммуностимулирующим ПРЛ и в прямой – со стимулятором своей печёночной продукции – FT3. Позитивные корреляции с концентрациями гемоглобина, железа и цветным показателем были ожидаемы ввиду функций Ф. В отдаленные сроки реабилитации после COVID-19 возврат к норме уровня Ф происходит замедленно. Отслеживание динамики уровня Ф может использоваться как один из объективных показателей хода реабилитации.

3. В острой фазе COVID-19 страдает иммунитет со снижением уровня иммуностимулирующего пролактина и антитироидных аутоантител. При COVID-19 на фоне АИТ абсолютное содержание и относительная доля лимфоцитов среди лейкоцитов периферической крови явно понизились, с последующим возвращением, практически, к норме в периоде реконвалесценции, причем помимо влияния инфекционного агента, а также стрессорных и ятрогенных глюкокортикоидных воздействий, в этом могли участвовать процессы эмиграции лимфоцитов в пораженные иммунопатологическим процессом органы, в том числе – ЩЖ (рис. 9).

4. У лиц с АИТ, страдавших COVID-19, отмечались явные расстройства функции ЩЖ с тенденцией к гипотирозу в острой фазе болезни (чем можно объяснить более редкие, чем в целом при COVID-19, случаи гипертермии в острой фазе инфекции). В периоде реабилитации отмечена тенденция к

восстановлению, а в отдельных случаях даже к гиперфункции ЩЖ. У большинства пациентов COVID-19 индуцировал гипофункцию ЩЖ. Поэтому у лиц с гипотирозом при заболевании COVID-19 нежелательно прерывать терапию АИТ тиреоидными гормонами, которые могут стать важным звеном лечения и реабилитации.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Dufort E. M. et al. Multisystem inflammatory syndrome in children in New York State //New England Journal of Medicine. – 2020. – Т. 383. – №. 4. – С. 347-358.
2. Duntas L. H., Jonklaas J. COVID-19 and thyroid diseases: A bidirectional impact //Journal of the Endocrine Society. – 2021. – Т. 5. – №. 8. – С. 76.
3. Yazdanpanah N., Rezaei N. Autoimmune complications of COVID-19 //Journal of medical virology. – 2022. – Т. 94. – №. 1. – С. 54-62.
4. Халимов Ю.Ш. Заболевания щитовидной железы. В кн.: Эндокринология: руководство для врачей: в 2 т. /под ред. С.Б. Шустова – СПб.: СпецЛит, 2011. – С. 238-254.
5. Stroeв Y. I. Clinical experience of dispensary observation for ten thousand patients with Hashimoto's autoimmune thyroiditis: Some features of aetiology, manifestations, treatment and comorbidity //Вестник СПбГУ. Медицина. – 2019. – Т. 14. – №. 4. – С. 343.
6. Mancuso S. et al. Lymphomas and thyroid: Bridging the gap //Hematological Oncology. – 2018. – Т. 36. – №. 3. – С. 519-524.
7. Travaglino A. et al. Hashimoto thyroiditis in primary thyroid non-Hodgkin lymphoma: a systematic review and meta-analysis //American Journal of Clinical Pathology. – 2020. – Т. 153. – №. 2. – С. 156-164.
8. Иванчак А.А., Строев Ю.И., Чурилов Л.П. Аутоиммунная патология и лимфоидные неоплазии / Рациональная фармакотерапия «Золотая осень»: сб. матер. XV межд. науч. конгресса. Санкт-Петербург 15-17 октября 2020 г. /под общей ред. гл. клин. фармаколога Комитета по здравоохран. СПб А.К. Хаджидиса. – СПб.: Изд-во СПбГЭУ, 2020. – С. 64-67.
9. Анемии у детей: руководство для врачей / ред. В. И. Калиничева; 2-е изд., перераб. и доп. – Л.: Медицина, 1983 – 360 с.
10. Rayman M. P. Symposium 2: Nutrient interactions and their role in protection

from chronic diseases: Multiple nutritional factors and thyroid disease, with particular reference to autoimmune thyroid disease //Proc Nutr Soc. – 2019. – Т. 78. – №. 1. – С. 34-44.

11. Баранов Д.З., Строев Ю.И., Чурилов Л.П. Тромбоцитарные показатели у гипотиреоидных больных аутоиммунным тиреоидитом, леченных и не леченных левотироксином //Клиническая патофизиология. – 2015. – № 4. – С. 34-40.

12. Charcot M. Мухоедeme, cachexie pachydermique ou etat cretinoide //Gaz. d. hop. – 1881. – Т. 1. – С. 73-75.

13. Nairz M. et al. Iron and innate antimicrobial immunity – Depriving the pathogen, defending the host //Journal of Trace Elements in Medicine and Biology. – 2018. – Т. 48. – С. 118-133.

14. Recalcati S. et al. New functions for an iron storage protein: the role of ferritin in immunity and autoimmunity //Journal of autoimmunity. – 2008. – Т. 30. – №. 1-2. – С. 84-89.

15. Colafrancesco S. et al. COVID-19 gone bad: A new character in the spectrum of the hyperferritinemic syndrome? //Autoimmunity reviews. – 2020. – Т. 19. – №. 7. – С. 102573.

16. Ryabkova V. A., Churilov L. P., Shoenfeld Y. Influenza infection, SARS, MERS and COVID-19: cytokine storm—the common denominator and the lessons to be learned //Clinical Immunology. – 2021. – Т. 223. – С. 108652.

17. Zandman-Goddard G., Shoenfeld Y. Ferritin in autoimmune diseases //Autoimmunity reviews. – 2007. – Т. 6. – №. 7. – С. 457-463.

18. Leedman P. J. et al. Thyroid Hormone Modulates the Interaction between Iron Regulatory Proteins and the Ferritin mRNA Iron-responsive Element //Journal of biological chemistry. – 1996. – Т. 271. – №. 20. – С. 12017-12023.

19. Zwirska-Korczala K. et al. Serum ferritin, iron and transferrin in women with thyrotoxic Graves' disease before and after methimazole treatment //Acta Physiologica Polonica. – 1990. – Т. 41. – №. 7. – С. 163-168.

20. Яковлев Д. С., Строев Ю. И., Чурилов Л. П. Аутоиммунный тиреоидит и кроветворная система //Здоровье – основа человеческого потенциала: проблемы и пути их решения. – 2020. – Т. 15. – №. 1. – С. 663-674.
21. Hernik A. et al. The hepcidin concentration decreases in hypothyroid patients with Hashimoto's thyroiditis following restoration of euthyroidism //Scientific reports. – 2019. – Т. 9. – №. 1. – С. 1-9.
22. Takamatsu J. et al. Serum ferritin as a marker of thyroid hormone action on peripheral tissues //The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism. – 1985. – Т. 61. – №. 4. – С. 672-676.
23. Sakata S. et al. Serum ferritin concentration in subacute thyroiditis //Metabolism. – 1991. – Т. 40. – №. 7. – С. 683-688.
24. Cunha B. A., Chak A., Strollo S. Fever of unknown origin (FUO): de Quervain's subacute thyroiditis with highly elevated ferritin levels mimicking temporal arteritis (TA) //Heart & Lung. – 2010. – Т. 39. – №. 1. – С. 73-77.
25. Tietz N. W. Clinical guide to laboratory tests //Philadelphia, PA: WE Saunders Co. – 1983. – 740 с.
26. Aemaz Ur Rehman M. et al. The association of subacute thyroiditis with COVID-19: a systematic review //SN comprehensive clinical medicine. – 2021. – Т. 3. – №. 7. – С. 1515-1527.
27. Trimboli P. et al. COVID-19-associated subacute thyroiditis: evidence-based data from a systematic review //Frontiers in endocrinology. – 2021. – Т. 12. – С. 707-726.
28. Siolos A., Gartzonika K., Tigas S. Thyroiditis following vaccination against COVID-19: report of two cases and review of the literature //Metabolism open. – 2021. – Т. 12. – С. 100136.
29. WHO. Coronavirus disease (COVID-19) outbreak. //World Health Organization, 2020. – 2020. – 14 с.
30. Zhu N. et al. A novel coronavirus from patients with pneumonia in China, 2019 //New England Journal of Medicine. – 2020. – Т. 382. – С. 727-733.

31. WHO. Coronavirus disease 2019 (COVID-19): situation report, 209. //World Health Organization, 2020. – 2020. – 16 c.
32. Hoffmann M. et al. SARS-CoV-2 cell entry depends on ACE2 and TMPRSS2 and is blocked by a clinically proven protease inhibitor //Cell. – 2020. – T. 181. – №. 2. – C. 271-280.
33. Ziegler C. G. K. et al. SARS-CoV-2 receptor ACE2 is an interferon-stimulated gene in human airway epithelial cells and is detected in specific cell subsets across tissues //Cell. – 2020. – T. 181. – №. 5. – C. 1016-1035.
34. Huang C. et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China //The lancet. – 2020. – T. 395. – №. 10223. – C. 497-506.
35. Ackermann M. et al. Pulmonary vascular endothelialitis, thrombosis, and angiogenesis in Covid-19 //New England Journal of Medicine. – 2020. – T. 383. – №. 2. – C. 120-128.
36. Coperchini F. et al. The cytokine storm in COVID-19: An overview of the involvement of the chemokine/chemokine-receptor system //Cytokine & growth factor reviews. – 2020. – T. 53. – C. 25-32.
37. Java A. et al. The complement system in COVID-19: friend and foe? //JCI insight. – 2020. – T. 5. – №. 15. – C. e140711.
38. Guo Y. et al. Pathogenetic mechanisms of severe acute respiratory syndrome //Virus research. – 2008. – T. 133. – №. 1. – C. 4-12.
39. De Vito P. et al. Thyroid hormones as modulators of immune activities at the cellular level //Thyroid. – 2011. – T. 21. – №. 8. – C. 879-890.
40. Tomer Y., Davies T. F. Infection, thyroid disease, and autoimmunity //Endocrine reviews. – 1993. – T. 14. – №. 1. – C. 107-120.
41. WHO. Clinical management of severe acute respiratory infection (SARI) when COVID-19 disease is suspected: interim guidance, 13 March 2020. //World Health Organization, 2020. – 2020. – 19 c.
42. Wang W. et al. Evaluation and observation of serum thyroid hormone and

parathyroid hormone in patients with severe acute respiratory syndrome //J Chin Antituberculous Assoc. – 2003. – T. 25. – C. 232-234.

43. Leow M. K. S. et al. Hypocortisolism in survivors of severe acute respiratory syndrome (SARS) //Clinical endocrinology. – 2005. – T. 63. – №. 2. – C. 197-202.

44. de Vries E. M., Fliers E., Boelen A. The molecular basis of the non-thyroidal illness syndrome //J Endocrinol. – 2015. – T. 225. – №. 3. – C. 67-81.

45. Fliers E. et al. Thyroid function in critically ill patients //The lancet Diabetes & endocrinology. – 2015. – T. 3. – №. 10. – C. 816-825.

46. Hercbergs A., Mousa S. A., Davis P. J. Nonthyroidal Illness Syndrome and Thyroid Hormone Actions at Integrin $\alpha v \beta 3$ //The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism. – 2018. – T. 103. – №. 4. – C. 1291-1295.

47. Van den Berghe G. Non-thyroidal illness in the ICU: a syndrome with different faces //Thyroid. – 2014. – T. 24. – №. 10. – C. 1456-1465.

48. Peeters R. P. et al. Serum 3, 3', 5'-triiodothyronine (rT3) and 3, 5, 3'-triiodothyronine/rT3 are prognostic markers in critically ill patients and are associated with postmortem tissue deiodinase activities //The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism. – 2005. – T. 90. – №. 8. – C. 4559-4565.

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

50. Muller I. et al. SARS-CoV-2-related atypical thyroiditis //The Lancet Diabetes & Endocrinology. – 2020. – T. 8. – №. 9. – C. 739-741.

51. Li T. et al. Characteristics of laboratory indexes in COVID-19 patients with non-severe symptoms in Hefei City, China: diagnostic value in organ injuries //European Journal of Clinical Microbiology & Infectious Diseases. – 2020. – T. 39. – №. 12. – C. 2447-2455.

52. Chen T. et al. Clinical characteristics of 113 deceased patients with coronavirus disease 2019: retrospective study //Bmj. – 2020. – T. 368. – C. m1091.

53. Rich T. P. et al. D3 Expression And Activation Are Increased In ARDS With Decreased Tissue T3 In Human Lungs //B29. Genetics And Molecular Mechanisms

Of Acute Lung Injury. – American Thoracic Society. – 2010. – C. A2716.

54. Huppert L. A., Matthay M. A. Alveolar fluid clearance in pathologically relevant conditions: in vitro and in vivo models of acute respiratory distress syndrome //Frontiers in Immunology. – 2017. – T. 8. – C. 371.

55. Matthay M. A., Wiener-Kronish J. P. Intact epithelial barrier function is critical for resolution of alveolar edema in humans: reply //American Review of Respiratory Disease. – 1991. – T. 144. – №. 2. – C. 468-468.

56. Ware L. B., Matthay M. A. Alveolar fluid clearance is impaired in the majority of patients with acute lung injury and the acute respiratory distress syndrome //American journal of respiratory and critical care medicine. – 2001. – T. 163. – №. 6. – C. 1376-1383.

57. Matthay M. A., Clerici C., Saumon G. Invited review: Active fluid clearance from the distal air spaces of the lung //Journal of Applied Physiology. – 2002. – T. 93. – №. 4. – C. 1533-1541.

58. Folkesson H. G. et al. Dexamethasone and thyroid hormone pretreatment upregulate alveolar epithelial fluid clearance in adult rats //Journal of Applied Physiology. – 2000. – T. 88. – №. 2. – C. 416-424.

59. Bhargava M. et al. Triiodo-L-thyronine rapidly stimulates alveolar fluid clearance in normal and hyperoxia-injured lungs //American journal of respiratory and critical care medicine. – 2008. – T. 178. – №. 5. – C. 506-512.

60. Bhargava M. et al. Thyroid hormone rapidly stimulates alveolar Na, K-ATPase by activation of phosphatidylinositol 3-kinase //Current Opinion in Endocrinology, Diabetes and Obesity. – 2007. – T. 14. – №. 5. – C. 416-420.

61. Jiang X., Ingbar D. H., O'Grady S. M. Adrenergic regulation of ion transport across adult alveolar epithelial cells: effects on Cl⁻ channel activation and transport function in cultures with an apical air interface //The Journal of membrane biology. – 2001. – T. 181. – №. 3. – C. 195-204.

62. Lei J., Ingbar D. H. Src kinase integrates PI3K/Akt and MAPK/ERK1/2 pathways in T3-induced Na-K-ATPase activity in adult rat alveolar cells

//American Journal of Physiology-Lung Cellular and Molecular Physiology. – 2011. – T. 301. – №. 5. – C. L765-L771.

63. Wygrecka M. et al. Current view on alveolar coagulation and fibrinolysis in acute inflammatory and chronic interstitial lung diseases //Thrombosis and haemostasis. – 2008. – T. 99. – №. 03. – C. 494-501.

64. Pantos C., Mourouzis I., Cokkinos D. V. New insights into the role of thyroid hormone in cardiac remodeling: time to reconsider? //Heart failure reviews. – 2011. – T. 16. – №. 1. – C. 79-96.

65. Marchant D. et al. Bosentan enhances viral load via endothelin-1 receptor type-A-mediated p38 mitogen-activated protein kinase activation while improving cardiac function during coxsackievirus-induced myocarditis //Circulation research. – 2009. – T. 104. – №. 6. – C. 813-821.

66. Mourouzis I. et al. Dose-dependent effects of thyroid hormone on post-ischemic cardiac performance: potential involvement of Akt and ERK signalings //Molecular and Cellular Biochemistry. – 2012. – T. 363. – №. 1-2. – C. 235-243.

67. Pantos C. I. et al. Long-term thyroxine administration protects the heart in a pattern similar to ischemic preconditioning //Thyroid. – 2002. – T. 12. – №. 4. – C. 325-329.

68. Yu G. et al. Thyroid hormone inhibits lung fibrosis in mice by improving epithelial mitochondrial function //Nature medicine. – 2018. – T. 24. – №. 1. – C. 39.

69. Pantos C. et al. Triiodothyronine for the treatment of critically ill patients with COVID-19 infection: A structured summary of a study protocol for a randomised controlled trial //Trials. – 2020. – T. 21. – №. 1. – C. 1-3.

70. Flory C. M. et al. A preclinical safety study of thyroid hormone instilled into the lungs of healthy rats – an investigational therapy for ARDS //Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics. – 2021. – T. 376. – №. 1. – C. 74-83.

71. Clarke S. A., Abbara A., Dhillon W. S. Impact of COVID-19 on the Endocrine System: A Mini-review //Endocrinology. – 2022. – T. 163. – №. 1. – С. 203.
72. Inaba H., Aizawa T. Coronavirus disease 2019 and the thyroid-progress and perspectives //Frontiers in Endocrinology. – 2021. – T. 12. – С. 761.
73. Czarnywojtek A. et al. Influence of SARS-CoV-2 infection on thyroid gland function: The current knowledge //Advances in Clinical and Experimental Medicine. – 2021. – T. 30. – №. 7. – С. 747-755.
74. Dotan A. et al. The SARS-CoV-2 as an instrumental trigger of autoimmunity //Autoimmunity reviews. – 2021. – T. 20. – №. 4. – С. 102792.
75. Dworakowska D., Grossman A. B. Thyroid disease in the time of COVID-19 //Endocrine. – 2020. – T. 68. – №. 3. – С. 471-474.
76. Boelaert K. et al. Endocrinology in the time of COVID-19: management of hyperthyroidism and hypothyroidism //European journal of endocrinology. – 2020. – T. 183. – №. 1. – С. G33-G39.
77. Ruggeri R. M. et al. SARS-COV-2-related immune-inflammatory thyroid disorders: facts and perspectives //Expert review of clinical immunology. – 2021. – T. 17. – №. 7. – С. 737-759.
78. Şandru F. et al. COVID-19-related thyroid conditions //Experimental and therapeutic medicine. – 2021. – T. 22. – №. 1. – С. 1-5.
79. Speer G., Somogyi P. Thyroid complications of SARS and coronavirus disease 2019 (COVID-19) //Endocrine Journal. – 2021. – T. 68. – №. 2. – С. 129-136.
80. Kahaly G. J. Management of Graves thyroïdal and extrathyroïdal disease: an update //The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism. – 2020. – T. 105. – №. 12. – С. 3704-3720.
81. Karimifard M. et al. Subacute Thyroiditis as Evidence of SARS-CoV2 Related Autoimmune Disorders and Case Descriptions //Iranian Red Crescent Medical Journal. – 2021. – T. 23. – №. 10. – С. e1134.
82. Иванчак А.А., Строев Ю.И., Чурилов Л.П. Лимфоциты периферической

крови и аутоиммунный тиреоидит //Здоровье–основа человеческого потенциала: проблемы и пути их решения. – 2019. – Т. 14. – №. 2. – С. 585-605.

83. Юнкеров В. И., Григорьев С. Г. Математико-статистическая обработка данных медицинских исследований //СПб. : ВМедА. – 2002. – 267 с.

84. Barton J. C., Barton J. C. Autoimmune conditions in 235 hemochromatosis probands with HFE C282Y homozygosity and their first-degree relatives //Journal of Immunology Research. – 2015. – Т. 2015: 453046. doi: 10.1155/2015/453046.

85. Временные методические рекомендации «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19)» Версия 13 от 14.10.2021 [Электронный ресурс] //Министерство здравоохранения РФ – Режим доступа : <https://static-0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attaches/000/058/211/original/BMP-13.pdf> (дата обращения : 20.02.2022).

86. Xiang Q. et al. SARS-CoV-2 induces lymphocytopenia by promoting inflammation and decimates secondary lymphoid organs //Frontiers in immunology. – 2021. – Т. 12. – С. 1292.

87. Mihara S. et al. Effects of thyroid hormones on apoptotic cell death of human lymphocytes //The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism. – 1999. – Т. 84. – №. 4. – С. 1378-1385.

БЛАГОДАРНОСТИ

Особую благодарность выражаю своему научному руководителю Юрию Ивановичу Строеву за доброту к ученикам, за опыт, переданный мне в процессе проведения исследования, предоставление (обезличенных) данных историй болезни пациентов для возможности проведения статистического анализа и неоценимую помощь при написании дипломной работы. Также очень благодарю Леонида Павловича Чурилова за ценные советы по выполнению исследования, помощь в анализе полученных данных и бесценный вклад в подготовку материала работы к публикации. Также выражаю благодарность Всеволоду Александровичу Цинзерлингу за предоставленные для исследования патоморфологические материалы из числа личных наблюдений.

ОПУБЛИКОВАННЫЕ НАУЧНЫЕ РАБОТЫ ПО ТЕМЕ ВКР

1. Яковлев Д.С. КЛИНИКА ОСТРОЙ ФАЗЫ COVID-19 ПРИ ТИРОИДИТЕ ХАСИМОТО / XXV Международная медико-биологическая конференция молодых исследователей «Фундаментальная наука и клиническая медицина – человек и его здоровье» : Материалы научной конференции. – СПб.: Сциентиа, 2022. – С. 244-245.
2. Яковлев Д.С. Лимфоцитограмма лиц с тиреоидитом Хасимото, переносящих COVID-19 // Актуальные проблемы биомедицины - 2022 : Материалы XXVIII Всероссийской конференции молодых учёных с международным участием, Санкт-Петербург, 24–26 марта 2022 года. – Санкт-Петербург: Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. академика И.П. Павлова, 2022. – С. 159.
3. Строев Ю.И., Цинзерлинг В.А., Чурилов Л.П., Яковлев Д.С. Щитовидная железа и COVID-19 // Здоровье – основа человеческого потенциала: проблемы и пути их решения. – 2021. – Т. 16.– №. 1. – С. 378-388
4. Строев Ю.И., Чурилов Л.П., Яковлев Д.С. COVID-19 и щитовидная железа. // Рациональная фармакотерапия «Золотая осень»: сб. матер. XVI междунаро. научн. конгресса. Санкт-Петербург 14-16 октября 2021г. – СПб.: Изд-во СПбГЭУ, 2021. – С. 134-140.
5. Churilov L.P., Stroeв Yu.I., Yakovlev D.S. FERRITIN AND HASHIMOTO THYROIDITIS. Abstract 1726. // The 12th international congress of autoimmunity 2021 (AUTO12) virtual. – 2021.
6. Yakovlev D.S. Hashimoto's Thyroiditis, Ferritin And Covid-19 / Joint Russian-German Symposium On Covid-19 And Post Covid-19 «FIGHT The Pandemic Together». XXIV Международная медико-биологическая конференция молодых исследователей. Фундаментальная наука и клиническая медицина – человек и его здоровье» : материалы научной конференции / Санкт-Петербургский гос. ун-т. – СПб.: Сциентиа, 2021. – С. 965-967.

7. Яковлев Д.С. АУТОИММУННЫЙ ТИРОИДИТ, COVID-19 И УРОВЕНЬ ФЕРРИТИНА У ЖЕНЩИН // Актуальные проблемы биомедицины-2021. – 2021. – С. 136-137.

8. Яковлев Д.С., Строев Ю.И., Чурилов Л.П. Аутоиммунный тиреоидит и кроветворная система // Здоровье – основа человеческого потенциала: проблемы и пути их решения. – 2020. – Т. 15. – №. 1. – С. 663–674.

9. Яковлев Д.С. Аутоиммунный тиреоидит Хасимото и ферритин. / XXIII Международная медико-биологическая конференция молодых исследователей «Фундаментальная наука и клиническая медицина – человек и его здоровье», посвященная 25-летию медицинского факультета СПбГУ: Материалы научной конференции. – СПб.: Сциентиа, 2020. – С. 80-81.

10. Яковлев Д.С. Аутоиммунный тиреоидит и красная кровь // Актуальные проблемы биомедицины-2020. – 2020. – С. 204-205.

11. Churilov L., Iakovlev D., Stroeв Y., Normatov M. COVID-19 AND HASHIMOTO'S DISEASE. Abstract 800. // The 13th International congress of autoimmunity in Athens, Greece on 10 – 13 June, 2022. – 2022. (Принято в печать)

НАГРАДЫ ЗА НАУЧНЫЕ ДОСТИЖЕНИЯ



Первый Санкт-Петербургский
государственный медицинский университет
имени академика И.П. Павлова

ДИПЛОМ

II степени

награждается автор:

Яковлев Д.С.

за доклад

**«АУТОИММУННЫЙ ТИРОИДИТ,
COVID-19 И УРОВЕНЬ ФЕРРИТИНА У ЖЕНЩИН»**

на студенческой секции:

«Актуальные проблемы клинической патофизиологии»

**XXVII ВСЕРОССИЙСКОЙ КОНФЕРЕНЦИИ МОЛОДЫХ УЧЁНЫХ
С МЕЖДУНАРОДНЫМ УЧАСТИЕМ**

«АКТУАЛЬНЫЕ ПРОБЛЕМЫ БИМЕДИЦИНЫ – 2021»

25-26 МАРТА 2021 ГОДА,

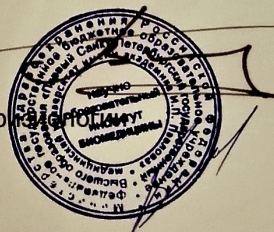
г. САНКТ-ПЕТЕРБУРГ

Председатель Санкт-Петербургского общества патофизиологов,
директор Научно-образовательного института биомедицины
ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова,
профессор

Т.Д. Власов

Заведующий кафедрой патологической физиологии
СЗГМУ им. И.И. Мечникова,
профессор

В.И. Николаев





Первый Санкт-Петербургский
государственный медицинский университет
имени академика И.П.Павлова

ДИПЛОМ

«За практическую значимость исследования»

награждается
Яковлев Д.С.

за доклад
«ЛИМФОЦИТОГРАММА ЛИЦ С ТИРОИДИТОМ
ХАСИМОТО, ПЕРЕНОСЯЩИХ COVID-19»

на виртуальной постерной секции студентов:

«Актуальные вопросы патофизиологии»

**XXVIII ВСЕРОССИЙСКОЙ КОНФЕРЕНЦИИ МОЛОДЫХ УЧЁНЫХ
С МЕЖДУНАРОДНЫМ УЧАСТИЕМ**

«АКТУАЛЬНЫЕ ПРОБЛЕМЫ БИОМЕДИЦИНЫ – 2022»

24–26 МАРТА 2022 ГОДА,
г. САНКТ-ПЕТЕРБУРГ

Директор Научно-образовательного института биомедицины
ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова,
профессор




Т.Д. Власов

Заведующий кафедрой патологической физиологии
СЗГМУ им. И.И. Мечникова,
профессор


В.И. Николаев