

НОВАЯ ИНФЕКЦИЯ SARS-COV-2 — ВОЗМОЖНЫЙ ТРИГГЕР АУТОИММУННЫХ
ЗАБОЛЕВАНИЙ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ© Е.А. Колпакова^{1*}, А.Р. Елфимова¹, Л.В. Никанкина¹, И.Н. Дьяков², К.К. Бушкова², Е.А. Трошина¹¹Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии, Москва, Россия²Научно-исследовательский институт вакцин и сывороток им. И. И. Мечникова

ОБОСНОВАНИЕ. В период продолжающейся пандемии новой коронавирусной инфекции (COVID-19) отмечается рост заболеваемости различными аутоиммунными патологиями, в связи с чем изучение аутоиммунных расстройств, ассоциированных с COVID-19, является интригующей и актуальной проблемой мирового здравоохранения. Особое внимание к потенциальной взаимосвязи коронавирусной инфекции и аутоиммунных заболеваний (АИЗ) привлекает положительный терапевтический эффект лечения тяжелых форм COVID-19 лекарственными препаратами, используемыми в терапии ревматологических заболеваний, учитывая присутствие стойких иммунных реакций в патогенезе обоих патологических состояний.

Результаты проведенного исследования могут стать отправной точкой в понимании механизмов срыва иммунологической толерантности и развития АИЗ щитовидной железы (ЩЖ) у лиц, перенесших COVID-19.

ЦЕЛЬ. Оценить риски развития АИЗ ЩЖ при сравнительном анализе тиреоидного профиля (исследование уровней тиреотропного гормона (ТТГ), свободного трийодтиронина (Т3св), свободного тироксина (Т4св), антител к тиреопероксидазе (АТ-ТПО) и антител к рецептору ТТГ (АТ-рецТТГ)) в остром периоде болезни и после перенесенной COVID-19, а также исследовать влияние проводимой терапии в остром периоде коронавирусной болезни на возможное развитие АИЗ ЩЖ.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ. В данное наблюдательное проспективное сравнительное исследование были включены пациенты, госпитализированные в ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России с клинико-лабораторной картиной COVID-19 и двусторонней полисегментарной вирусной пневмонией (n=41). Пациенты с COVID-19 были разделены на две подгруппы: 1-я подгруппа представлена пациентами, которые получали терапию тоцилизумабом (n=10) в остром периоде, 2-я подгруппа — симптоматическую терапию COVID-19 (n=31).

Для оценки функционального статуса щитовидной железы (ЩЖ) проводилось определение уровней ТТГ, Т3св, Т4св, АТ-ТПО и АТ-рецТТГ, оценка тиреоидного профиля проводилась как в остром периоде болезни, так и через 6 мес после выздоровления.

Также были определены концентрации 27 сигнальных молекул в сыворотке крови с помощью технологии проточного мультиплексного иммуноанализа с использованием набора Bio-Plex Pro Human Cytokine 27-plex Assay (каталожный номер #M500KCAF0Y) цитокинов и хемокинов как в остром периоде болезни, так и через 6 мес после выздоровления: интерлейкины (IL)-1b, -1ra, -2, 4-10, -12, -13, -15, -17, эотаксин (Eotaxin), фактор роста фибробластов (FGF), гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор (GM-CSF), гранулоцитарный колониестимулирующий фактор (G-CSF), интерферон-гамма (IFN-γ), ИФНγ-индуцируемый белок 10 (IP-10), моноцитарный хемотаксический протеин-1 (MCP-1), также известный как моноцитарный хемотаксический и активирующий фактор (MCAF), макрофагальный белок воспаления-1 (MIP-1a и -1b), фактор роста тромбоцитов BB (PDGF-bb), хемокин, экспрессируемый и секретируемый Т-клетками при активации (RANTES, от англ. Regulated on Activation Normal T-cell Expressed and Secreted), фактор некроза опухоли-альфа (TNF-α), фактор роста эндотелия сосудов (VEGF).

При опросе все пациенты с COVID-19 отрицали наличие у них заболеваний ЩЖ, при пальпации ЩЖ узловые образования определялись у 5% пациентов, пациентам были даны соответствующие рекомендации.

РЕЗУЛЬТАТЫ. Манифестный гипотиреоз в исходе аутоиммунного тиреоидита (АИТ) выявлен у 2,4% пациентов, субклинический — у 7,3% пациентов через полгода от дебюта коронавирусной инфекции, также выявлен рост АТ-ТПО через полгода после выздоровления от коронавирусной инфекции (p=0,023 — критерий Вилкоксона).

В группе пациентов с ростом АТ-ТПО после перенесенной COVID-19 получены статистически значимо высокие уровни IFN-γ (p=0,007), Eotaxin (p=0,008), критерий Манна–Уитни). Выявлен рост АТ-рецТТГ в группе пациентов с тяжелым течением COVID-19, не получавших патогенетическую терапию тоцилизумабом в остром периоде болезни (p=0,046 — критерий Манна–Уитни).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ. Результаты нашего исследования и научные работы иностранных коллег демонстрируют потенциальные риски развития АИЗ ЩЖ после перенесенной коронавирусной инфекции. Выявлена тесная взаимосвязь изменений тиреоидного профиля и гиперактивации иммунной системы с гиперпродукцией провоспалительных интерлейкинов при COVID-19. Подтверждением данного утверждения являются выявленные манифестный и субклинический гипотиреоз в исходе АИТ, а также рост АТ-ТПО в данной группе пациентов после перенесенной коронавирусной инфекции (p=0,023 — критерий Вилкоксона) с одновременным сохраняющимся повышением некоторых провоспалительных цитокинов в динамике, определяемых при АИЗ ЩЖ.

В пользу подтверждения гипотезы о повреждении ткани ЩЖ провоспалительными цитокинами при COVID-19, а также гипотезы, предполагающей протективный эффект в отношении развития АИЗ ЩЖ при назначении патогене-

*Автор, ответственный за переписку/Corresponding author.



нетической терапии рекомбинантным гуманизированным моноклональным антителом к человеческому рецептору IL-6 (тоцилизумаба) в остром периоде болезни, свидетельствуют рост АТ-рецептТТГ у пациентов с тяжелым течением COVID-19, не получавших тоцилизумабом в остром периоде ($p=0,046$ — критерий Манна–Уитни), и дельта снижения провоспалительных интерлейкинов у пациентов, получавших тоцилизумаб (Δ IL-7 ($p=0,039$), Δ IL-8 ($p=0,006$), Δ G-CSF ($p=0,046$), Δ IP-10 ($p<0,001$), Δ MCP-1 (MCAF) ($p<0,001$), Δ MIP-1a ($p=0,042$), Δ VEGF ($p=0,039$) — критерий Манна–Уитни). Результаты данного исследования демонстрируют важность настороженности клиницистов в отношении развития АИЗ ЩЖ, ассоциированных с COVID-19.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: COVID-19; цитокиновый шторм; коронавирусная инфекция; аутоиммунные заболевания щитовидной железы; тиреотоксикоз; диффузный токсический зоб; аутоиммунный тиреоидит; гипотиреоз.

COVID-19 AND THE POSSIBLE DEVELOPMENT OF AUTOIMMUNE THYROID DISEASES

© Evgenia A. Kolpakova^{1*}, Alina R. Elfimova¹, Larisa V. Nikankina¹, Ilya N. Dyakov¹, Kristina K. Bushkova², Ekaterina A. Troshina¹

¹Endocrinology Research Centre, Moscow, Russia

²I. I. Mechnikov Research Institute of Vaccines and Serums

In the midst of continuing coronavirus infection (COVID-19) there has been an increase in the incidence of various autoimmune pathologies. Particular attention to the potential relationship between coronavirus infection and autoimmune diseases is attracted by the positive therapeutic effect of the treatment of severe forms of COVID-19 with drugs used in the treatment of rheumatologically diseases.

The results of the study should be the starting point for understanding the mechanisms of possible breakdown of immunological tolerance and the development of autoimmune thyroid diseases.

AIM: To assess the risks of developing autoimmune thyroid disease after COVID-19, and to investigate the effect of therapy in the acute period on the possible development of autoimmune thyroid diseases.

MATERIALS AND METHODS: This prospective comparative study included patients hospitalized at the National Medical Research Center for Endocrinology with a clinical and laboratory analysis of COVID-19 and bilateral polysegmental viral pneumonia ($n=41$). Patients with COVID-19 were divided into two subgroups: a subgroup of patients who received tocilizumab therapy in acute period ($n=10$), the second subgroup of patients who received symptomatic therapy during the acute period COVID-19 ($n=31$).

To assess the functional status of the thyroid gland all patients underwent observation of the thyroid-stimulating hormone (TSH), free triiodothyronine (T3f), free thyroxine (T4f), antibodies to thyroperoxidase (Ab-TPO) and antibodies to the TSH receptor (Ab-recTSH).

The concentrations of 27 signaling molecules in the blood serum were assessed by the technology of multiplex flow immunoassay using the Bio-Plex Pro Human Cytokine 27-plex Assay kit of cytokines and chemokines: interleukins-1b, -1ra, -2, 4-10, -12, -13, -15, -17 (IL-1b, IL-1ra, IL-2, IL-4-10, IL-12, IL-13, IL-15, IL-17), Eotaxin, fibroblast growth factor (FGF), granulocyte-macrophage colony stimulating factor (GM-CSF), granulocyte colony stimulating factor (G-CSF), interferon-gamma (IFN-g), IFN γ -inducible protein 10 (IP-10), monocyte chemotactic protein-1 (MCP-1), also known as monocyte chemotactic and activating factor (MCAF), macrophage inflammatory protein -1 (MIP-1a and -1b), platelet growth factor BB (PDGF-bb), Regulated on Activation Normal T-cell Expressed and Secreted (RANTES), tumor necrosis factor-alpha (TNF-a), vascular endothelial growth factor (VEGF).

All patients denied the presence of thyroid diseases, palpation of the thyroid gland revealed nodular formations in 5% of patients, and appropriate recommendations were given to patients.

RESULTS: The overt hypothyroidism was detected in 2.4% of patients, subclinical - in 7.3% of patients in six months after the onset of coronavirus infection, and also found increased levels of the Ab-TPO in six months after recovery ($p=0.023$ - Wilcoxon test).

In the group of patients with increased Ab-TPO levels after COVID-19, statistically significantly high levels of IFN-g ($p=0.007$), Eotaxin ($p=0.008$) were obtained. An increased Ab-recTSH were revealed in the group of patients with severe COVID-19 who did not receive pathogenetic therapy with tocilizumab in the acute period ($p=0.046$ - Mann-Whitney test).

CONCLUSION: The results of our study and the scientific work of foreign colleagues demonstrate the potential risks of developing autoimmune thyroid diseases after a coronavirus infection. A close relationship was found between changes in the thyroid profile and hyperactivation of the immune system with hyperproduction of pro-inflammatory interleukins in COVID-19. This statement is confirmed by the revealed overt and subclinical hypothyroidism, as well as an increase in Ab-TPO levels in this group of patients after a coronavirus infection ($p=0.023$ - Wilcoxon test) with a simultaneous persistent increased levels of some pro-inflammatory cytokines in dynamics, determined by autoimmune thyroiditis.

The hypothesis of thyroid tissue damage by pro-inflammatory cytokines during COVID-19, as well as the hypothesis suggesting a protective effect on the development of autoimmune thyroid diseases by therapy with tocilizumab in the acute period were confirmed by increased levels of Ab-recTSH in patients with severe COVID-19 who did not receive tocilizumab in the acute period ($p=0.046$ - Mann-Whitney test).

KEYWORDS: COVID-19; cytokine storm; coronavirus infection; autoimmune thyroid disease; thyrotoxicosis; autoimmune thyroiditis; hypothyroidism.

ОБОСНОВАНИЕ

Пандемия новой коронавирусной инфекции представляет собой глобальную проблему мирового здравоохранения. Коронавирус тяжелого острого респираторного синдрома-2 (SARS-CoV-2) не только поражает жизненно важные органы, но и может являться триггером АИЗ. На данный момент описаны случаи возникновения синдрома Гийена-Барре, аутоиммунной гемолитической анемии, аутоиммунной тромбоцитопении, АИЗ ЩЖ после COVID-19 [1, 2].

В течение мес в больницах на севере Италии было выявлено пять случаев дебюта синдрома Гийена-Барре у пациентов с коронавирусной инфекцией. По статистическим данным, частота встречаемости данной патологии у пациентов с COVID-19 значительно выше распространенности заболевания в общей популяции [1][3]. Первыми симптомами синдрома Гийена-Барре были слабость, парестезии нижних конечностей, лицевая диплегия с последующей атаксией. Генерализованный тетрапарез или тетраплегия развились в течение 1-4 дней, трое пациентов впоследствии были переведены на искусственную вентиляцию легких (ИВЛ). Интервал между появлением симптомов COVID-19 и первыми симптомами синдрома Гийена-Барре колебался от 5 до 10 дней. Результаты проведенного обследования в ходе госпитализаций соответствовали аксональному варианту синдрома Гийена-Барре у трех пациентов и демиелинизирующему процессу у двух пациентов [1]. Развитие аутоиммунной гемолити-

ческой анемии на фоне коронавирусной инфекции описывают коллеги из Франции и Бельгии. Средний возраст пациентов при постановке диагноза составлял 62 года (61–89 лет), у всех пациентов были факторы риска развития тяжелой формы COVID-19: гипертоническая болезнь, сахарный диабет 2 типа и хроническая болезнь почек. Среднее время между первыми симптомами COVID-19 и дебютом аутоиммунной гемолитической анемии составило девять дней. Уровень гемоглобина у больных снизился более чем на 30 г/л, у всех пациентов были выраженные признаки гемолиза, а прямой антиглобулиновый тест был положительным во всех случаях [2].

Среди АИЗ ЩЖ, ассоциированных с перенесенной коронавирусной инфекцией, встречаются как случаи развития аутоиммунного тиреоидита Хашимото (АИТ), так и дебюта болезни Грейвса (диффузного токсического зоба, ДТЗ) (рисунок 1) [4–6].

До сих пор между учеными возникают споры о природе возникновения АИЗ. Реализация триггерных функций вирусных инфекций включает молекулярную мимикрию вирусных и человеческих белков, неспецифическую активацию и распространение эпитопа, в результате чего синтезируются аутоантитела к аутоантигенам и активируются аутореактивные Т-лимфоциты, что является ключевой особенностью развития АИЗ [7]. Доказано, что некоторые эпитопы SARS-CoV-2 проявляют перекрестную реактивность с аутоантигенами и вызывают аутоиммунные реакции посредством молекулярной мимикрии [8, 9].

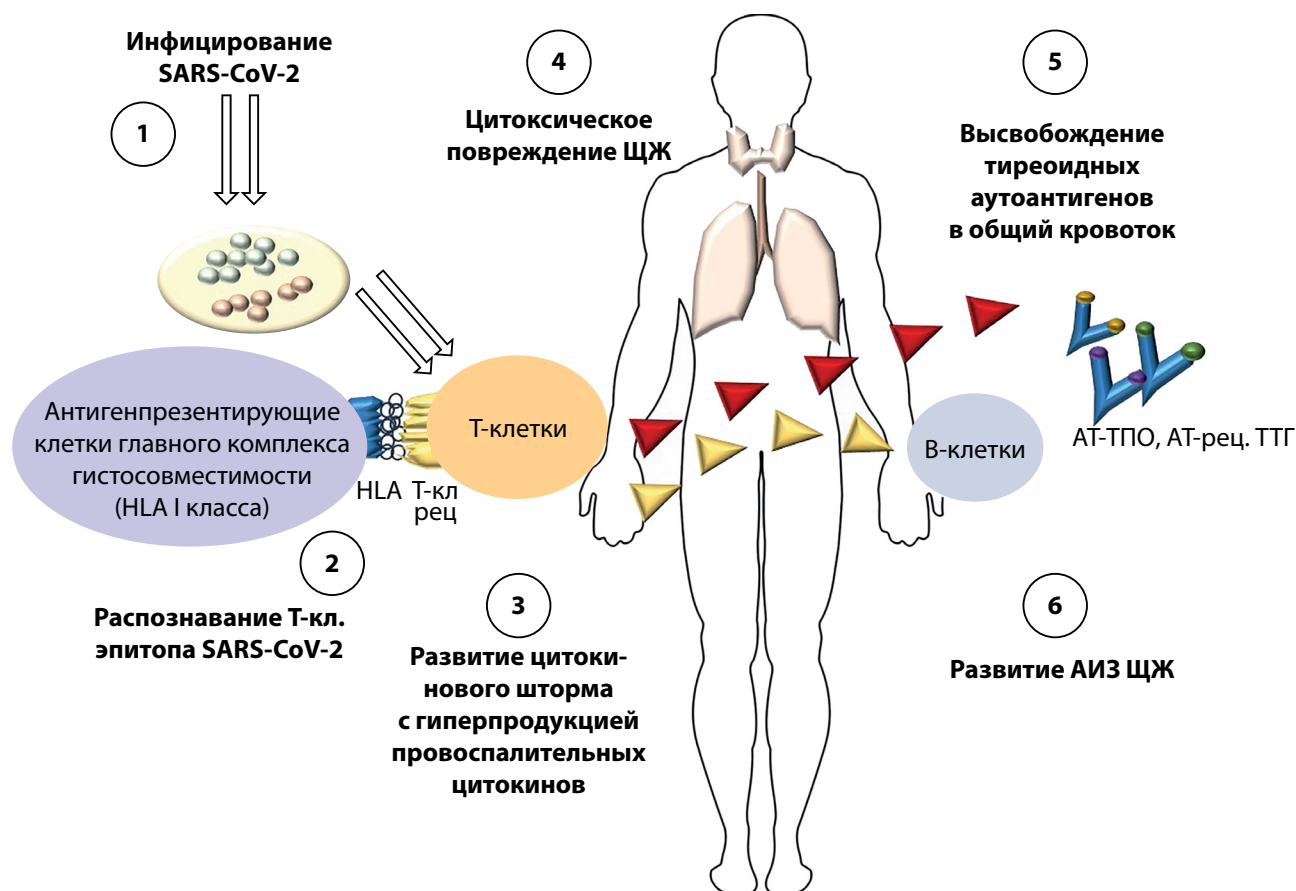


Рисунок 1. Патогенез АИЗ ЩЖ при COVID-19 [28]

Lucchese и Floel сравнили аминокислотную последовательность SARS-CoV-2 с некоторыми человеческими аутоантигенами, и показали, что пептиды, встроенные в иммунореактивные эпитопы вируса, имеют ту же последовательность, что и белки теплового шока человека, Hsp60 и Hsp90, связанные со многими АИЗ [10]. Ученые из Швейцарии также выявили множество иммунореактивных эпитопов SARS-CoV-2, общих с белками человека, что является возможным объяснением различных клинических проявлений и патологий, возникающих после инфицирования коронавирусом тяжелого острого респираторного синдрома-2. Схематично возможный патогенез развития АИЗ ЩЖ при COVID-19 представлен на рисунке 1 [11–27].

Публикаций о поражении ЩЖ SARS-CoV-2 на сегодняшний день мало. Мы провели исследование, посвященное изучению рисков развития АИЗ ЩЖ после дебюта коронавирусной инфекции. Мы стремились изучить детерминанты нарушения функции ЩЖ у пациентов, госпитализированных по поводу COVID-19. Также мы проверили гипотезу, предполагающую протективный эффект в отношении развития АИЗ ЩЖ впоследствии при назначении патогенетической терапии рекомбинантным гуманизированным моноклональным антителом к человеческому рецептору IL-6 — тоцилизумабом [24].

1. Инфицирование SARS-CoV-2.
2. Распознавание Т-клеткой эпитопа SARS-CoV-2 на поверхности антигенпрезентирующих клеток главного комплекса гистосовместимости (HLA) 1 класса.
3. Развитие цитокинового шторма с гиперпродукцией провоспалительных цитокинов.
4. Цитотоксическое повреждение ЩЖ.
5. Высвобождение тиреоидных аутоантигенов в общий кровоток.
6. Развитие АИЗ ЩЖ.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Оценить риски развития АИЗ ЩЖ при сравнительном анализе тиреоидного профиля (исследование уровней ТТГ, Т3св. и Т4св., АТ-ТПО, АТ-репТТГ) в остром периоде и после перенесенной COVID-19, а также исследовать влияние проводимой терапии в остром периоде коронавирусной болезни на возможное развитие АИЗ ЩЖ.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Дизайн исследования:

Наблюдательное проспективное сравнительное.

Критерии включения

В данное наблюдательное проспективное сравнительное исследование были включены пациенты, госпитализированные в ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России с клинико-лабораторной картиной COVID-19 и двусторонней полисегментарной вирусной пневмонией (n=41). Пациенты с COVID-19 были разделены на две подгруппы: 1-я подгруппа пациентов, которые получали терапию тоцилизумабом (n=10), 2-я подгруппа — симптоматическую терапию COVID-19 (n=31).

Пациенты, получавшие симптоматическую терапию COVID-19 в остром периоде болезни (подгруппа 1)

Критерии включения:

- возраст старше 18 лет;
- мужской и женский пол;
- острый период COVID-19;
- верифицированный диагноз COVID-19 по данным ПЦР;
- изменения в легких при МСКТ, типичные для вирусного поражения;
- острый период COVID-19;
- $SpO_2 < 93\%$;
- одышка в покое;
- снижение уровня сознания.

Критерии исключения:

- беременность и период грудного вскармливания;
- диагностированные до COVID-19 АИЗ ЩЖ и аутоиммунные болезни;
- проведение биологической терапии тоцилизумабом в остром периоде болезни COVID-19.

Пациенты, получавшие биологическую терапию тоцилизумабом COVID-19 в остром периоде болезни (подгруппа 2)

Критерии включения:

- возраст старше 18 лет;
- мужской и женский пол;
- острый период COVID-19;
- верифицированный диагноз COVID-19 по данным ПЦР;
- изменения в легких при МСКТ, типичные для вирусного поражения;
- острый период COVID-19;
- $SpO_2 < 93\%$;
- частота дыхательных движений (ЧДД) $> 30/\text{мин}$;
- одышка в покое;
- снижение уровня сознания.

проведение биологической терапии тоцилизумабом пациентам COVID-19 в остром периоде болезни.

Критерии исключения:

- беременность и период грудного вскармливания;
- диагностированные до COVID-19 АИЗ ЩЖ и аутоиммунные болезни.

Набор пациентов проводился с 5 мая по 5 июня 2020 г. на базе центра, переформированного как стационар для пациентов с COVID-19 в соответствии с приказом МЗ РФ от 01.05.2020 г. №397. Для обследования в динамике пациенты из первой группы были приглашены через 6 мес после выздоровления (ноябрь–декабрь 2021 г.). Набор в группу здоровых индивидов проводился в ноябре и декабре 2020 г., данные лабораторного обследования на антитела к SARS-CoV-2 и подробный сбор анамнеза указывали на отсутствие инфицирования SARS-CoV-2 в анамнезе.

Описание медицинского вмешательства:

У всех пациентов, включенных в исследование проводили оценку уровня следующих факторов:

- тиреотропный гормон (ТТГ);
- тироксин свободный (Т4св);
- трийодтиронин свободный (Т3св);
- антитела к тиреопероксидазе (АТ-ТПО);
- антитела к рецептору ТТГ (АТ-репТТГ);

- интерлейкины (IL)-1b, -1ra, -2, 4-10, -12, -13, -15, -17;
- эотаксин (Eotaxin);
- фактор роста фибробластов (FGF);
- гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор (GM-CSF);
- гранулоцитарный колониестимулирующий фактор (G-CSF);
- интерферон-γ (IFN-γ);
- ИФНγ-индуцируемый белок 10 (IP-10);
- моноцитарный хемотаксический протеин-1 (MCP-1), или моноцитарный хемотаксический и активирующий фактор (MCAF);
- макрофагальный белок воспаления-1 (MIP-1a и -1b);
- фактор роста тромбоцитов BB (PDGF-bb);
- хемокин, экспрессируемый и секретируемый Т-клетками при активации (RANTES, от англ. Regulated on Activation Normal T-cell Expressed and Secreted);
- фактор некроза опухоли-альфа (TNF-α);
- фактор роста эндотелия сосудов (VEGF).

Обследование и лечение пациентов в остром периоде COVID-19 осуществлялись согласно временным методическим рекомендациям МЗ РФ «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции COVID-19», версия 6 (28.04.2020).

Методы регистрации исходов

Лабораторные исследования образцов сыворотки крови для оценки тиреоидного профиля (ТТГ, Т3св, Т4св, АТ-ТПО и АТ-реТТГ) проводили в клинико-диагностической лаборатории ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России, исследование уровней цитокинов и хемокинов проводилось на базе ФГБНУ «Научно-исследовательский институт вакцин и сывороток им. И. И. Мечникова».

- Уровни ТТГ, Т4св., Т3св., АТ-ТПО определялись методом хемилюминесцентного иммуноанализа на автоматическом анализаторе ARCHITECT i2000 (Abbott). Референсные значения для ТТГ — 0,25–3,5 мМЕ/л. Референсные интервалы для Т3 св — 2,6–5,7 пмоль/л, для Т4 св — 9–19 пмоль/л
- Исследование уровня АТ-реТТГ — методом электрохемилюминесцентного анализа на автоматическом анализаторе Cobas 6000 (Roche).
- Уровни цитокинов определялись на панелях Bio-Plex Pro Human Cytokine 27-plex методом проточного мультиплексного иммуноанализа с использованием набора Bio-Plex Pro Human Cytokine 27-plex Assay (каталожный номер #M500KCAF0Y): IL-1β, -1ra, -2, -4, -5, -6, -7, -8, -9, -10, -12 (p70), -13, -15, -17A; Basic FGF; Eotaxin; G-CSF;

GM-CSF; IFN-γ; IP-10; MCP-1 (MCAF); MIP-1α; MIP-1β; PDGF-BB; RANTES; TNF-α; VEGF.

Статистический анализ

Принципы расчета размера выборки. Размер выборки предварительно не рассчитывался.

Методы статистического анализа данных. Статистический анализ проведен в программном пакете Statistica 13 (Tibco, США). Описательная статистика количественных данных представлена медианами, первым и третьим квартилями в виде Me [Q1; Q3], качественных в виде абсолютных и относительных частот.

Сравнение двух независимых групп для количественных данных выполнялось с помощью критерия Манна-Уитни (U-тест), зависимых — критерий Вилкоксона. Частоты бинарных признаков сравнивались между собой с помощью двустороннего точного критерия Фишера.

Корреляционный анализ выполнен с помощью метода ранговой корреляции Спирмена.

Критический уровень статистической значимости при проверке статистических гипотез принят равным 0,05. При множественных сравнениях применялась поправка Бонферрони путем коррекции критического уровня значимости.

Этическая экспертиза

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

РЕЗУЛЬТАТЫ

Характеристика пациентов

После применения «критериев исключения» в исследование были включены пациенты с коронавирусной инфекцией (n=41), госпитализированные в ФГБУ НМИЦ «эндокринологии» Минздрава России, переформированного как стационар для пациентов с COVID-19.

Медиана возраста пациентов с коронавирусной инфекцией составила 58 лет [39; 87], соотношение мужчин/женщин 18/23 (44%/56%).

Результаты исследования

Был выполнен сравнительный анализ ТТГ, Т3св. и Т4св., АТ-ТПО, АТ-реТТГ у пациентов с коронавирусной инфекцией в остром периоде болезни и через 6 мес после выздоровления (табл. 1).

Таблица 1. Сравнительный анализ ТТГ, Т3св. и Т4св., АТ-ТПО, АТ-реТТГ у пациентов в остром периоде и после перенесенного COVID-19 (n=41)

	В остром периоде COVID-19		Через 6 мес после COVID-19		Р, критерий Вилкоксона
	n	Me [Q1; Q3]	n	Me [Q1; Q3]	
ТТГ	41	1,326 [0,891; 1,727]	41	1,615 [1,189; 2,568]	0,008
Т4 св.	41	13,07 [12,35; 13,78]	41	12,9 [11,91; 14,64]	0,766
Т3 св.	41	3,87 [3,381; 4,3]	41	4,03 [3,64; 4,39]	0,047
АТ-ТПО	41	0,43 [0,29; 0,78]	41	0,57 [0,26; 1,01]	0,023
АТ-реТТГ	41	0,517 [0,354; 0,77]	41	0,607 [0,436; 0,785]	0,172

Поправка Бонферрони $P_0=0,05/5=0,01$

Уровень ТТГ статистически значимо ниже в остром периоде ($p=0,008$ — критерий Вилкоксона). Статистическая тенденция наблюдается относительно повышения АТ-ТПО через полгода после выздоровления ($p=0,023$ — критерий Вилкоксона).

Основываясь на гипотезах о потенциальной взаимосвязи COVID-19 и АИЗ ввиду схожих паттернов иммунных реакций, а также гипотетической протекторной роли биологической терапии тоцилизумабом, проведен сравнительный анализ групп пациентов с тяжелым течением COVID-19, получавших тоцилизумаб, и пациентов, не принимавших тоцилизумаб, в остром периоде (табл. 2). Изучаемые подгруппы пациентов, перенесших COVID-19, сопоставимы по тяжести течения болезни. Корреляционный анализ изменений показателей тиреоидного статуса в динамике показал статистически значимый рост АТ-рецепторного ТТГ у пациентов с тяжелым течением COVID-19, не получавших тоцилизумаб через полгода после перенесенной коронавирусной инфекции ($p=0,046$ — критерий Манна-Уитни) (рисунок 2).

При корреляционном анализе изменений уровней интерлейкинов выявлено значимое снижение в динамике уровней провоспалительных интерлейкинов у пациентов, получавших тоцилизумаб: $\Delta IL-6$ ($p<0,001$), $\Delta IL-8$ ($p=0,006$), $\Delta G-CSF$ ($p=0,046$), $\Delta MCP-1(MCAF)$ ($p<0,001$), $\Delta MIP-1a$ ($p=0,042$), $\Delta VEGF$ ($p=0,039$) — критерий Манна-Уитни.

При оценке функции ЩЖ через полгода после дебюта коронавирусной инфекции манифестный гипотиреоз выявлен у 2,4% пациентов, субклинический гипотиреоз — у 7,3% пациентов. Учитывая выявленный рост АТ-ТПО через полгода после выздоровления от коронавирусной инфекции ($p=0,023$ — критерий Вилкоксона), проведен сравнительный анализ уровней интерлейкинов в подгруппах пациентов, перенесших COVID-19. Обследование проводилось через 6 мес после COVID-19 ($n=41$) (рисунок 3).

Выявлены высокие уровни $IL-4$ ($p=0,033$), $IFN-g$ ($p=0,007$), $Eotaxin$ ($p=0,008$), критерий Манна-Уитни, в группе пациентов с ростом АТ-ТПО в динамике после перенесенной COVID-19. Пациенты отрицали наличие АИЗ ЩЖ до болезни.

ОБСУЖДЕНИЕ

Репрезентативность выборки

Несмотря на то, что проведено одноцентровое исследование, репрезентативность выборки обеспечена тем, что госпитализация пациентов осуществлялась для пациентов всех регионов страны.

Сопоставление с другими публикациями

Тяжелое течение коронавирусной инфекции может осложняться развитием АИЗ ЩЖ [4][29]. В нашей выборке манифестный гипотиреоз в исходе АИТ выявлен у 2,4% пациентов, субклинический — у 7,3% пациентов через полгода от дебюта коронавирусной инфекции, также выявлена тенденция роста АТ-ТПО через полгода после выздоровления от коронавирусной инфекции ($p=0,023$ — критерий Вилкоксона). Развитие АИТ после разрешения респираторных симптомов коронавирусной болезни описывают и доктора из Китая [29].

При изучении других аутоиммунных нарушений функции ЩЖ после заражения SARS-CoV-2 ученые

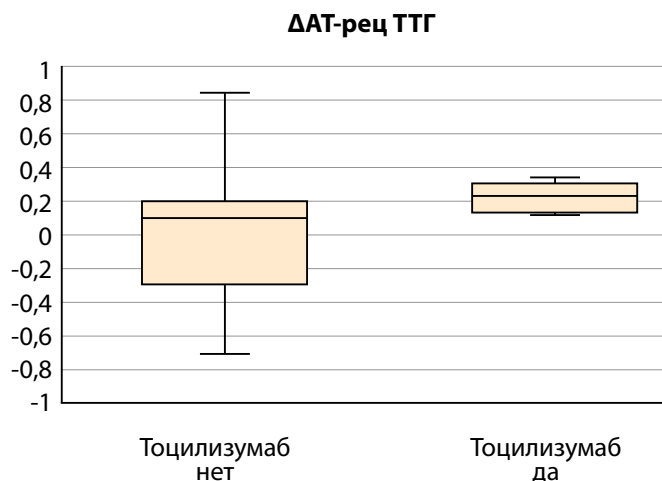


Рисунок 2. Корреляционный анализ изменений значений АТ-реп ТТГ в динамике у пациентов, перенесших COVID-19.

из разных стран регистрировали манифестацию ДТЗ на фоне COVID-19 [4][30]. В нашем исследовании корреляционный анализ показал статистически значимый рост АТ-реп ТТГ у пациентов с тяжелым течением COVID-19 ($p=0,046$ — критерий Манна-Уитни), не получавших патогенетическую терапию рекомбинантным гуманизированным моноклональным антителом к человеческому рецептору $IL-6$, имеющего иммуносупрессорный эффект.

В проведенном нами исследовании выявлена тесная связь между изменениями тиреоидного профиля и высокими значениями провоспалительных интерлейкинов у пациентов с COVID-19: выявлены статистически значимо высокие $IFN-g$ ($p=0,007$), $Eotaxin$ ($p=0,008$), критерий Манна-Уитни, в группе пациентов после перенесенной COVID-19 с ростом АТ-ТПО в динамике. Данная находка свидетельствует в пользу подтверждения гипотезы о повреждении ткани ЩЖ провоспалительными цитокинами при гиперактивации иммунной системы при COVID-19. В исследовании THYRCOV study также показано возникновение тиреотоксикоза при высоких значениях $IL-6$ ($p<0,001$) [31].

Ограничения исследования

SARS-CoV-2 — это новый бета-коронавирус, появившийся в конце 2019 г. в китайской провинции Хубэй [32][33]. С декабря 2019 г. в результате нуклеотидных изменений, которые естественным образом происходят в вирусном геноме во время репликации, например, обширные паттерны замены нуклеотидов цитозин на урацил и аденозин на инозин, возникло множество вирусных вариаций SARS-CoV-2 [34][35][36]. Вирусные мутации представляют потенциальный риск развития разнообразных осложнений со стороны органов и систем человека после перенесенной коронавирусной инфекции.

Ограничением данного исследования является изучение нарушений только у когорты пациентов, перенесших южноафриканский штамм «бета» от мая 2020 года. Исследование тиреоидного профиля и уровней интерлейкинов в динамике у лиц, инфицированных другими штаммами SARS-CoV-2, не проводилось. Однако, принимая во внимание отсутствие доказательств за снижение патогенности вируса вследствие мутаций или уменьшения количества экстра-респираторных осложнений новых

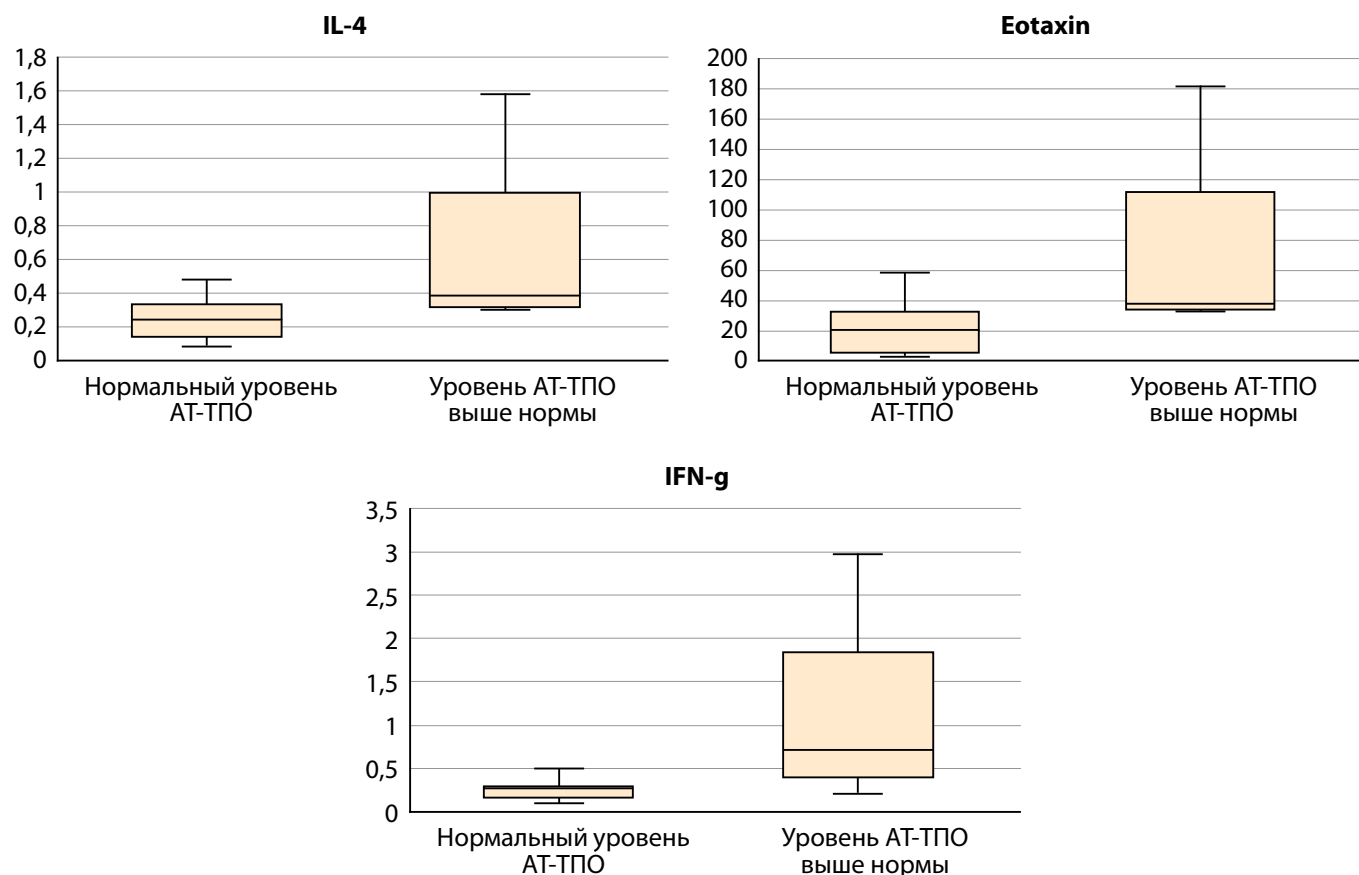


Рисунок 3. Сравнительный анализ группы пациентов с нормальным и повышенным уровнем АТ-ТПО через 6 мес после перенесенной COVID-19 (n=41).

штаммов, данную работу можно считать актуальной и значимой для понимания рисков развития АИЗ ЩЖ на фоне/после коронавирусной болезни.

Направления дальнейших исследований

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

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Результаты нашего исследования и научные работы иностранных коллег демонстрируют потенциальные риски развития АИЗ ЩЖ после перенесенной коронавирусной инфекции. В нашем исследовании выявлена тесная взаимосвязь изменений тиреоидного профиля и гиперактивации иммунной системы с гиперпродукцией провоспалительных интерлейкинов при COVID-19. Выявленные манифестный и субклинический гипотиреоз в исходе АИТ, а также рост АТ-ТПО у пациентов после перенесенной коронавирусной инфекции ($p=0,023$ — критерий Вилкоксона) с одновременным сохраняющимся повышением некоторых провоспалительных цитокинов, определяемых при АИЗ ЩЖ, в данной группе пациентов являются подтверждением данного утверждения.

В пользу подтверждения гипотезы о повреждении ткани ЩЖ провоспалительными цитокинами при COVID-19, а также гипотезы, предполагающей протективный эффект в отношении развития АИЗ ЩЖ при назначении патогенетической терапии рекомбинантным гуманизированным моноклональным антителом к человеческому рецептору

IL-6 — тоцилизумаба в остром периоде болезни, свидетельствуют АТ-рецептор ТТГ у пациентов с тяжелым течением COVID-19, не получавших тоцилизумаба в остром периоде ($p=0,046$ — критерий Манна-Уитни) и дельта снижения провоспалительных интерлейкинов у пациентов, получавших тоцилизумаб (Δ IL-7 ($p=0,039$), Δ IL-8 ($p=0,006$), Δ G-CSF ($p=0,046$), Δ MCP-1(MCAF) ($p<0,001$), Δ MIP-1a ($p=0,042$), Δ VEGF ($p=0,039$) — критерий Манна-Уитни).

Результаты данного исследования демонстрируют важность настороженности клиницистов в отношении развития АИЗ ЩЖ.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Источники финансирования. Выполнен при финансовой поддержке гранта Российского научного фонда «Научное обоснование, разработка и внедрение новых технологий диагностики коморбидных йододефицитных и аутоиммунных заболеваний щитовидной железы, в том числе с использованием возможностей искусственного интеллекта», № 22-15-00135.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с содержанием настоящей статьи.

Участие авторов. Авторы внесли существенный вклад в проведение поисково-аналитической работы и подготовку статьи, прочли и одобрили итоговую версию до публикации.

Все авторы одобрили финальную версию статьи перед публикацией, выразили согласие нести ответственность за все аспекты работы, подразумевающую надлежащее изучение и решение вопросов, связанных с точностью или добросовестностью любой части работы.

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

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

- Botello-Hernandez E, Castillo-González A, Fernández-Garza L. Síndrome de Guillain-Barré Asociado Con SARS-CoV-2. *Rev Ecuatoriana Neurol.* 2020;29(2):16-17. doi: <https://doi.org/10.46997/revuecuatneurol29200016>
- Lazarian G, Quinquenel A, Bellal M, et al. Autoimmune haemolytic anaemia associated with COVID-19 infection. *Br J Haematol.* 2020;190(1):29-31. doi: <https://doi.org/10.1111/bjh.16794>
- Shahrizaila N, Lehmann HC, Kuwabara S. Guillain-Barré syndrome. *Lancet.* 2021;397(10280):1214-1228. doi: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)00517-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)00517-1)
- Harris A, Al Mushref M. Graves' Thyrotoxicosis Following SARS-CoV-2 Infection. *AACE Clin Case Reports.* 2021;7(1):14-16. doi: <https://doi.org/10.1016/j.aace.2020.12.005>
- Mateu-Salat M, Urgell E, Chico A. SARS-CoV-2 as a trigger for autoimmune disease: report of two cases of Graves' disease after COVID-19. *J Endocrinol Invest.* 2020;43(10):1527-1528. doi: <https://doi.org/10.1007/s40618-020-01366-7>
- Chen W, Tian Y, Li Z, et al. Potential interaction between SARS-CoV-2 and thyroid: A review. *Endocrinology.* 2021;162(3). doi: <https://doi.org/10.1210/endoocr/bqab004>
- Reyes-Castillo Z, Valdés-Miramontes E, Llamas-Covarrubias M, Muñoz-Valle JF. Troublesome friends within us: the role of gut microbiota on rheumatoid arthritis etiopathogenesis and its clinical and therapeutic relevance. *Clin Exp Med.* 2021;21(1):1-13. doi: <https://doi.org/10.1007/s10238-020-00647-y>
- Anand P, Puranik A, Aravamudan M, Venkatakrishnan A, Soundararajan V. SARS-CoV-2 strategically mimics proteolytic activation of human ENaC. *Elife.* 2020;9. doi: <https://doi.org/10.7554/eLife.58603>
- Marino Gammazza A, Légaré S, Lo Bosco G, et al. Human molecular chaperones share with SARS-CoV-2 antigenic epitopes potentially capable of eliciting autoimmunity against endothelial cells: possible role of molecular mimicry in COVID-19. *Cell Stress Chaperones.* 2020;25(5):737-741. doi: <https://doi.org/10.1007/s12192-020-01148-3>
- Lucchese G, Flöel A. SARS-CoV-2 and Guillain-Barré syndrome: molecular mimicry with human heat shock proteins as potential pathogenic mechanism. *Cell Stress Chaperones.* 2020;25(5):731-735. doi: <https://doi.org/10.1007/s12192-020-01145-6>
- Kanduc D. From Anti-SARS-CoV-2 immune responses to COVID-19 via molecular mimicry. *Antibodies.* 2020;9(3):33. doi: <https://doi.org/10.3390/antib9030033>
- Kawakami A, Matsuoka N, Tsuboi M, et al. CD4+ T Cell-mediated cytotoxicity toward thyrocytes: the importance of Fas/Fas ligand interaction inducing apoptosis of thyrocytes and the inhibitory effect of thyroid-stimulating hormone. *Lab Invest.* 2000;80(4):471-484. doi: <https://doi.org/10.1038/labinvest.3780053>
- Roura-Mir C, Catálfamo M, Sospedra M, et al. Single-cell analysis of intrathyroidal lymphocytes shows differential cytokine expression in Hashimoto's and Graves' disease. *Eur J Immunol.* 1997;27(12):3290-3302. doi: <https://doi.org/10.1002/eji.1830271228>
- Romagnani S. Lymphokine production by human T Cells in disease states. *Annu Rev Immunol.* 1994;12(1):227-257. doi: <https://doi.org/10.1146/annurev.iy.12.040194.001303>
- Watson PF, Pickerill AP, Davies R, Weetman AP. Analysis of cytokine gene expression in Graves' disease and multinodular goiter. *J Clin Endocrinol Metab.* 1994;79(2):355-360. doi: <https://doi.org/10.1210/jcem.79.2.8045947>
- Ajjan RA, Watson PF, McIntosh RS, Weetman AP. Intrathyroidal cytokine gene expression in Hashimoto's thyroiditis. *Clin Exp Immunol.* 2003;105(3):523-528. doi: <https://doi.org/10.1046/j.1365-2249.1996.d01-784.x>
- Dayan CM, Daniels GH. Chronic autoimmune thyroiditis. *N Engl J Med.* 1996;335(2):99-107. doi: <https://doi.org/10.1056/NEJM199607113350206>
- Hidaka Y, Okumura M, Fukata S, et al. Increased serum concentration of interleukin-12 in patients with silent thyroiditis and Graves' disease. *Thyroid.* 1999;9(2):149-153. doi: <https://doi.org/10.1089/thy.1999.9.149>
- Rapoport B, McLachlan SM. Thyroid autoimmunity. *J Clin Invest.* 2001;108(9):1253-1259. doi: <https://doi.org/10.1172/JCI200114321>
- Hussain MJ, Peakman M, Gallati H, et al. Elevated serum levels of macrophage-derived cytokines precede and accompany the onset of IDDM. *Diabetologia.* 1996;39(1):60-69. doi: <https://doi.org/10.1007/BF00400414>
- Salgame P, Abrams J, Clayberger C, et al. Differing lymphokine profiles of functional subsets of human CD4 and CD8 T cell clones. *Science (80-).* 1991;254(5029):279-282. doi: <https://doi.org/10.1126/science.254.5029.279>
- Carter LL, Dutton RW. Type 1 and Type 2: a fundamental dichotomy for all T-cell subsets. *Curr Opin Immunol.* 1996;8(3):336-342. doi: [https://doi.org/10.1016/S0952-7915\(96\)80122-1](https://doi.org/10.1016/S0952-7915(96)80122-1)
- Mosmann TR, Sad S. The expanding universe of T-cell subsets: Th1, Th2 and more. *Immunol Today.* 1996;17(3):138-146. doi: [https://doi.org/10.1016/0167-5699\(96\)80606-2](https://doi.org/10.1016/0167-5699(96)80606-2)
- Xu X, Han M, Li T, et al. Effective treatment of severe COVID-19 patients with tocilizumab. *Proc Natl Acad Sci.* 2020;117(20):10970-10975. doi: <https://doi.org/10.1073/pnas.2005615117>
- Satış H, Özgür HS, Aysert Yildiz P, et al. Prognostic value of interleukin-18 and its association with other inflammatory markers and disease severity in COVID-19. *Cytokine.* 2021;137:155302. doi: <https://doi.org/10.1016/j.cyto.2020.155302>
- Vassallo M, Manni S, Pini P, et al. Patients with Covid-19 exhibit different immunological profiles according to their clinical presentation. *Int J Infect Dis.* 2020;101:174-179. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2020.09.1438>
- Azar MM, Shin JJ, Kang I, Landry M. Diagnosis of SARS-CoV-2 infection in the setting of the cytokine release syndrome. *Expert Rev Mol Diagn.* 2020;20(11):1087-1097. doi: <https://doi.org/10.1080/14737159.2020.1830760>
- Inaba H, Aizawa T. Coronavirus Disease 2019 and the Thyroid - Progress and Perspectives. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2021;12(11):1087-1097. doi: <https://doi.org/10.3389/fendo.2021.708333>
- Tee L, Harjanto S, Rosario B. COVID-19 complicated by Hashimoto's thyroiditis. *Singapore Med J.* 2021;62(5):265-265. doi: <https://doi.org/10.11622/smedj.2020106>
- Ghareebian H, Mariash C. COVID-19-Induced Graves' Disease. *Cureus.* 2022;8(2):19-21. doi: <https://doi.org/10.7759/cureus.22260>
- Lania A, Sandri MT, Cellini M, et al. Thyrotoxicosis in patients with COVID-19: the THYRCOV study. *Eur J Endocrinol.* 2020;183(4):381-387. doi: <https://doi.org/10.1530/EJE-20-0335>
- Zhu Z, Lian X, Su X, et al. From SARS and MERS to COVID-19: a brief summary and comparison of severe acute respiratory infections caused by three highly pathogenic human coronaviruses. *Respir Res.* 2020;21(1):224. doi: <https://doi.org/10.1186/s12931-020-01479-w>
- Mackenzie JS, Smith DW. COVID-19: a novel zoonotic disease caused by a coronavirus from China: what we know and what we don't. *Microbiol Aust.* 2020;41(1):45. doi: <https://doi.org/10.1071/MA20013>
- Lauring AS, Hodcroft EB. Genetic variants of SARS-CoV-2—What do they mean? *JAMA.* 2021;325(6):529. doi: <https://doi.org/10.1001/jama.2020.27124>
- Martignano F, Di Giorgio S, Mattiuz G, Conticello SG. Commentary on "Poor evidence for host-dependent regular RNA editing in the transcriptome of SARS-CoV-2." *J Appl Genet.* 2022;63(2):423-428. doi: <https://doi.org/10.1007/s13353-022-00688-x>
- Weber S, Ramirez CM, Weiser B, et al. SARS-CoV-2 worldwide replication drives rapid rise and selection of mutations across the viral genome: a time-course study – potential challenge for vaccines and therapies. *EMBO Mol Med.* 2021;13(6):423-428. doi: <https://doi.org/10.15252/emmm.202114062>

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]

***Колпакова Евгения Александровна [Evgenia A. Kolpakova, MD];** адрес: 117292, ул. Дмитрия Ульянова, д. 11 [address: Dmitry Ulyanova street 11, 117292, Moscow, Russia]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2283-8958>; eLibrary SPIN: 5040-8628; e-mail: colpakova.ev@mail.ru

Елфимова Алина Ринатовна [Alina R. Elfimova]; <https://orcid.org/0000-0001-6935-3187>; SPIN-код: 9617-7460; e-mail: 9803005@mail.ru

Никанкина Лариса Вячеславовна, к.м.н. [Larisa V. Nikankina, PhD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1120-8240>; SPIN-код: 2794-0008; e-mail: larisa.nikankina@yandex.ru

Дьяков Илья Николаевич, к.б.н. [Ilya N. Dyakov, PhD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5384-9866>; SPIN-код: 1854-0958; e-mail: dyakov.ilya@gmail.com

Бушкова Кристина Константиновна [Kristina K. Bushkova]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4757-0751>; SPIN-код: 8398-3378; e-mail: christina_bushkova@mail.ru

Трошина Екатерина Анатольевна, д.м.н., профессор, член-корреспондент РАН [Ekaterina A. Troshina, MD, PhD, professor, corresponding member of the Russian Academy of Sciences]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8520-8702>; SPIN-код: 8821-8990; e-mail: troshina@inbox.ru

ИНФОРМАЦИЯ

Рукопись получена 22.02.2023. Рукопись одобрена: 21.03.2023. Received: 22.02.2023. Accepted: 21.03.2023.

ЦИТИРОВАТЬ:

Колпакова Е.А., Елфимова А.Р., Никанкина Л.В., Дьяков И.Н., Бушкова К.К., Трошина Е.А. Новая инфекция SARS-CoV-2 – возможный триггер аутоиммунных заболеваний щитовидной железы // *Клиническая и экспериментальная тиреоидология*. — 2022. — Т. 18. — № 3. — С. 4-12. doi: <https://doi.org/10.14341/ket12740>

TO CITE THIS ARTICLE:

Kolpakova EA, Elfimova AR, Nikankina LV, Dyakov IN, Bushkova KK, Troshina EA. COVID-19 and the possible development of autoimmune thyroid diseases. *Clinical and experimental thyroidology*. 2022;18(3):4-12. doi: <https://doi.org/10.14341/ket12740>