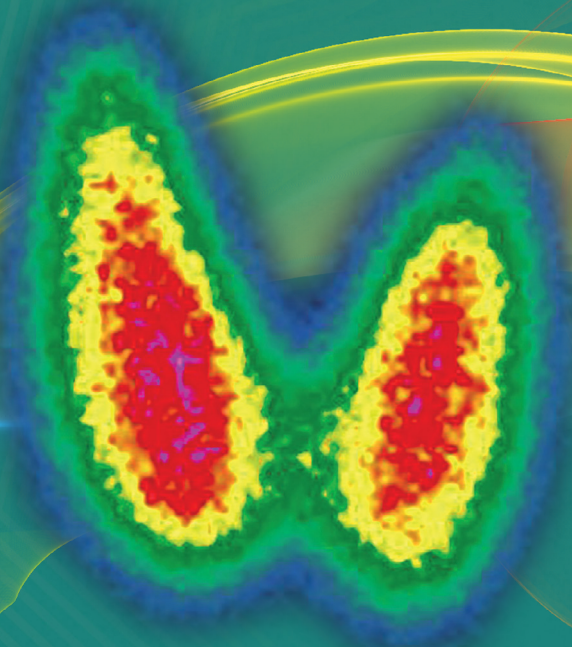


Научно-практический медицинский журнал

ISSN 1995-5472 (Print)
ISSN 2310-3787 (Online)

КЛИНИЧЕСКАЯ И ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ТИРЕОИДОЛОГИЯ



Clinical and
experimental
thyroidology

TOM 18
2022
№3



Эндокринологический
научный центр



Российская
ассоциация эндокринологов



УЧРЕДИТЕЛИ и ИЗДАТЕЛЬ:

ФГБУ "Национальный медицинский исследовательский
центр эндокринологии" Минздрава России
ОО "Российская ассоциация эндокринологов"

**«КЛИНИЧЕСКАЯ И ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ
ТИРЕОИДОЛОГИЯ»:**

Ежеквартальный научно-практический журнал

ИНДЕКСАЦИЯ:

Russian Science Citation Index (РИНЦ)
Google Scholar
Socionet
Ulrich's Periodicals Directory
WorldCat
Cyberleninka
Directory of Open Access Journals (DOAJ)

ISSN 1995-5472 (Print)
ISSN 2310-3787 (Online)

Клиническая и экспериментальная тиреология

Том 18, №3

Июль-Сентябрь

2022

ЕЖЕКВАРТАЛЬНЫЙ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

Рекомендован ВАК

Импакт-фактор РИНЦ 2021

0,898

КОНТАКТЫ РЕДАКЦИИ:

Адрес: Россия, 117292, Москва,
ул. Дмитрия Ульянова, д. 11
E-mail: ket@endojournals.ru
WEB: https://www.cet-endojournals.ru/

Отпечатано в типографии:
ООО "Типография «Печатных Дел Мастер»
109518, г. Москва, 1-й Грайвороновский пр-д, дом 4

Верстка А.И. Тюрина
Оформление А.И. Тюрина
Корректор Е.В. Селиверстова

Сдано в набор 11.04.2023 г.
Подписано в печать 13.04.2023 г.
Печать офсетная
Тираж 3400 экз.

Журнал зарегистрирован Федеральной службой
по надзору за соблюдением законодательства
в сфере массовых коммуникаций и охране культурного
наследия.

Свидетельство о регистрации ПИ № ФС77-61848
от 18.05.2015

Журнал включен ВАК РФ в перечень ведущих
рецензируемых научных журналов и изданий, в которых
должны быть опубликованы основные научные результаты
диссертации на соискание ученой степени доктора
и кандидата наук

ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР

МЕЛЬНИЧЕНКО Г.А., д.м.н., профессор, академик РАН

ЗАМЕСТИТЕЛЬ ГЛАВНОГО РЕДАКТОРА

ФАДЕЕВ В.В., д.м.н., профессор, член-корр. РАН

ЗАВ. РЕДАКЦИЕЙ

МОРГУНОВА Т.Б.

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

АНЦИФЕРОВ М.Б., д.м.н., профессор (Москва)

БЕЛЬЦЕВИЧ Д.Г., д.м.н. (Москва)

ВАНУШКО В.Э., д.м.н. (Москва)

ГЕРАСИМОВ Г.А., д.м.н., профессор (Нью-Йорк, США)

ГРИНЕВА Е.Н., д.м.н., профессор (С.-Петербург)

ДЕДОВ И.И., д.м.н., профессор, академик РАН (Москва)

КАНДРОП В.И., д.м.н., профессор (Москва)

МАЛИЕВСКИЙ О.А., д.м.н., профессор (Уфа)

ПЕТЕРКОВА В.А., д.м.н., профессор, академик РАН (Москва)

ПЕТУНИНА Н.А., д.м.н., профессор (Москва)

ПОЛЯКОВ В.Г., д.м.н., профессор, академик РАН (Москва)

РУМЯНЦЕВ П.О., д.м.н. (Москва)

СВИРИДЕНКО Н.Ю., д.м.н., профессор (Москва)

ТАРАНУШЕНКО Т.Е., д.м.н., профессор (Красноярск)

ТРОШИНА Е.А., д.м.н., профессор, член-корр. РАН (Москва)

FOUNDERS & PUBLISHER
Endocrinology Research Centre,
Russian Association of Endocrinologists

**«CLINICAL AND EXPERIMENTAL
THYROIDOLOGY»:**
Quarterly peer-review medical journal

INDEXATION
Russian Science Citation Index
Google Scholar
Socionet
Ulrich's Periodicals Directory
WorldCat
Cyberleninka
Directory of Open Access Journals (DOAJ)

Impact-Factor RSCI 2021

0.898

EDITORIAL CONTACT

Address: 11, Dmitriya Ulianova str., 117292,
Moscow, Russia

E-mail: ket@endojournals.ru

WEB: <https://www.cet-endojournals.ru/>

PRINTING HOUSE

LLC "Typography "Printing master"

Address: 4, 1st Grayvoronovskiy passage,
Moscow, Russia, 109518

ISSN 1995-5472 (Print)
ISSN 2310-3787 (Online)

Clinical and Experimental Thyroidology

Vol. 18 Issue3 July-September 2022

QUARTERLY PEER-REVIEW MEDICAL JOURNAL

EDITOR-IN-CHIEF

MEL'NICHENKO G.A.,

MD, PhD, Professor, Academician of Russian Academy of Sciences (Moscow, Russia)

DEPUTY EDITOR-IN-CHIEF

FADEYEV V.V.,

MD, PhD, Professor, Corresponding member of Russian Academy of Sciences
(Moscow, Russia)

MANAGING EDITOR

MORGUNOVA T.B., MD, PhD

EDITORIAL BOARD

ANTSIFEROV M.B., MD, PhD (Moscow, Russia)

BELTSEVICH D.G., MD, PhD (Moscow, Russia)

VANUSHKO V.E., MD, PhD (Moscow, Russia)

GERASIMOV G.A., MD, PhD (New-York, USA)

GRINEVA E.N., MD, PhD (Saint-Petersburg, Russia)

DEDOV I.I., MD, PhD, Academician of Russian Academy of Sciences (Moscow, Russia)

KANDROR V.I., MD, PhD (Moscow, Russia)

MALIYEVSKIY O.A., MD, PhD (Ufa, Russia)

PETERKOVA V.A., MD, PhD, Academician of Russian Academy of Sciences (Moscow, Russia)

PETUNINA N.A., MD, PhD (Moscow, Russia)

RUMYANTSEV P.O., MD, PhD (Moscow, Russia)

POLYAKOV V.G., MD, PhD, Academician of Russian Academy of Sciences (Moscow, Russia)

SVIRIDENKO N.YU., MD, PhD (Moscow, Russia)

TARANUSHENKO T.E., MD, PhD (Krasnoyarsk, Russia)

TROSHINA E.A., MD, PhD, Corresponding member of Russian Academy of Sciences
(Moscow, Russia)

С О Д Е Р Ж А Н И Е T A B L E O F C O N T E N T S

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ		ORIGINAL STUDIES
Е.А. Колпакова, А.Р. Елфимова, Л.В. Никанкина, И.Н. Дьяков, К.К. Бушкова, Е.А. Трошина НОВАЯ ИНФЕКЦИЯ SARS-COV-2 — ВОЗМОЖНЫЙ ТРИГГЕР АУТОИММУННЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ	4	Kolpakova E.A., Elfimova A.R., Nikankina L.V., Dyakov I.N., Bushkova K.K., Troshina E.A. COVID-19 AND THE POSSIBLE DEVELOPMENT OF AUTOIMMUNE THYROID DISEASES
С.В. Мустафина, В.И. Алфёрова, С.М. Воевода, Д.В. Денисова, Л.В. Щербакова, Е.М. Стахнёва, О.Д. Рымар АССОЦИАЦИЯ ТИРЕОТРОПНОГО ГОРМОНА, ПРОЛАКТИНА И ЛЕПТИНА С МЕТАБОЛИЧЕСКИМ СТАТУСОМ У МОЛОДЫХ ЖЕНЩИН 25-44 ЛЕТ ЗАПАДНОЙ СИБИРИ	13	Mustafina S.V., Alferova V.I., Voevoda S.M., Denisova D.V., Scherbakova L.V., Stakhneva E.M., Rymar O.D. ASSOCIATION OF THYROID-STIMULATING HORMONE, PROLACTIN AND LEPTIN WITH METABOLIC STATUS IN YOUNG WOMEN 25-44 YEARS OLD IN WESTERN SIBERIA
КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ		CASE REPORT
Е.А. Колпакова, А.А. Вознесенская, Э.А. Метревели, Л.В. Никанкина, Е.А. Трошина РАЗВИТИЕ SARS-COV-2-АТИПИЧНОГО ТИРЕОИДИТА У ПАЦИЕНТА С ТЯЖЕЛЫМ ТЕЧЕНИЕМ COVID-19	23	Kolpakova E.A., Voznesenskaya A.A., Metreveli E.A., Nikankina L.V., Troshina E.A. DEVELOPMENT OF SARS-COV-2 ATYPICAL THYROIDITIS IN A PATIENT WITH SEVERE COVID-19
НАУЧНЫЙ ОБЗОР		REVIEW
А.Р. Гусельникова, М.О. Корчагина, М.С. Шеремета ЙОД-ОГРАНИЧЕННАЯ ДИЕТА ПЕРЕД ТЕРАПИЕЙ РАДИОАКТИВНЫМ ЙОДОМ — НАЗНАЧАТЬ ИЛИ НЕ НАЗНАЧАТЬ	29	Guselnikova A.R., Korchagina M.O., Sheremeta M.S. LOW-IODINE DIET BEFORE RADIOACTIVE IODINE THERAPY – TO PRESCRIBE OR NOT TO PRESCRIBE

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. Трошина¹

¹Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии, Москва, Россия

²Научно-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].

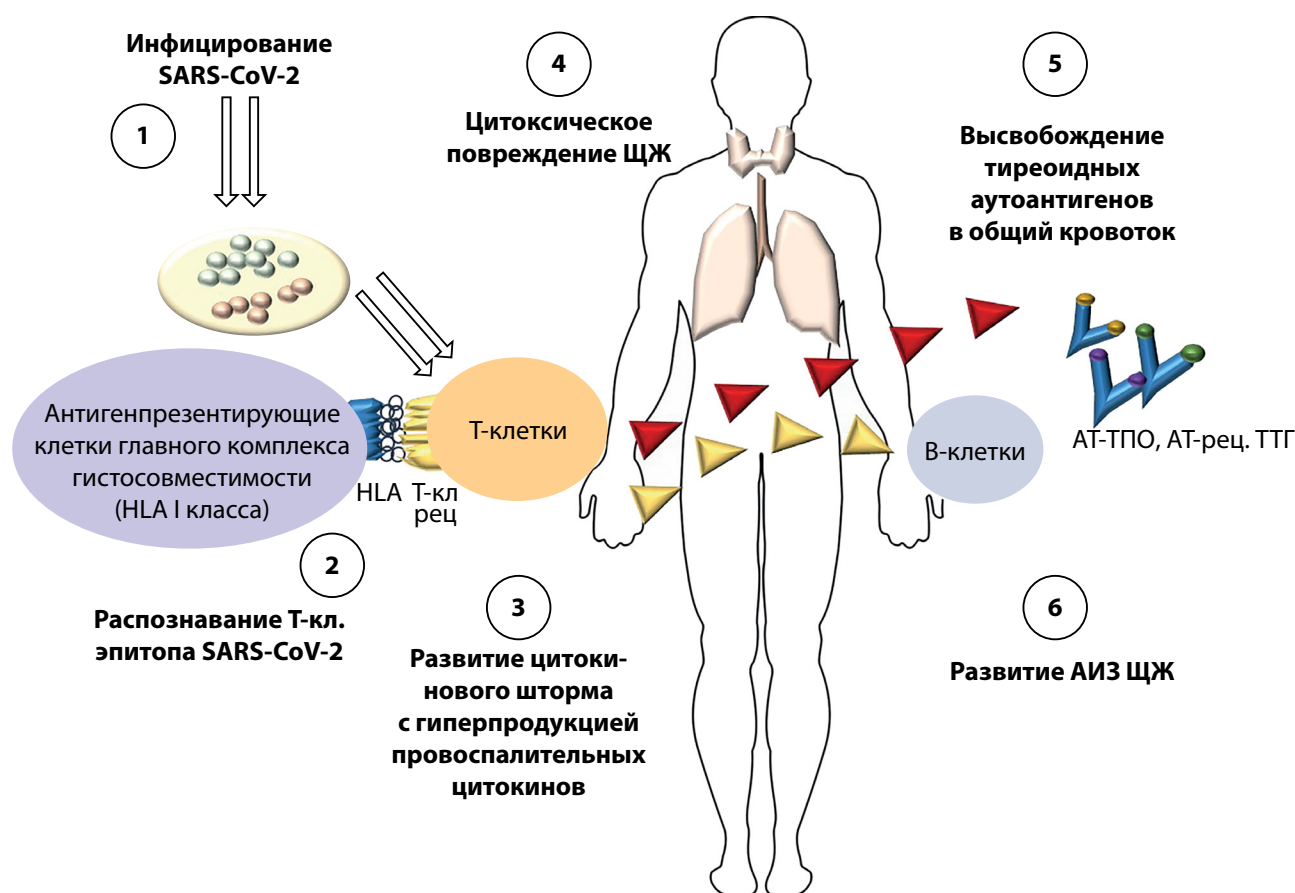


Рисунок 1. Патогенез АИЗ ЩЖ при COVID-19 [28]

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

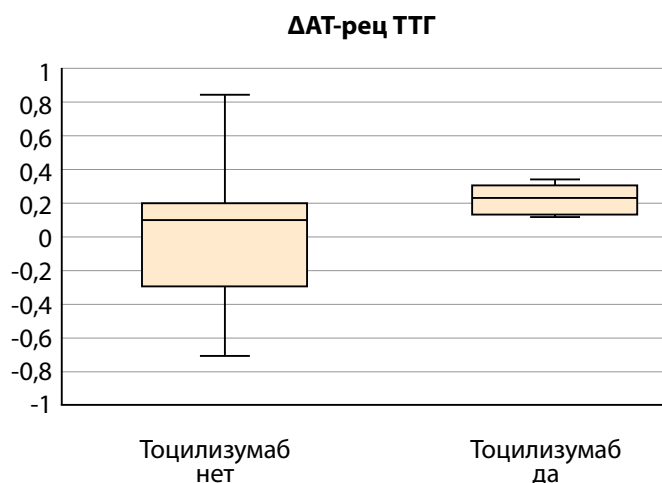


Рисунок 2. Корреляционный анализ изменений значений АТ-репцТТГ в динамике у пациентов, перенесших COVID-19.

из разных стран регистрировали манифестацию ДТЗ на фоне COVID-19 [4][30]. В нашем исследовании корреляционный анализ показал статистически значимый рост АТ-репцТТГ 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

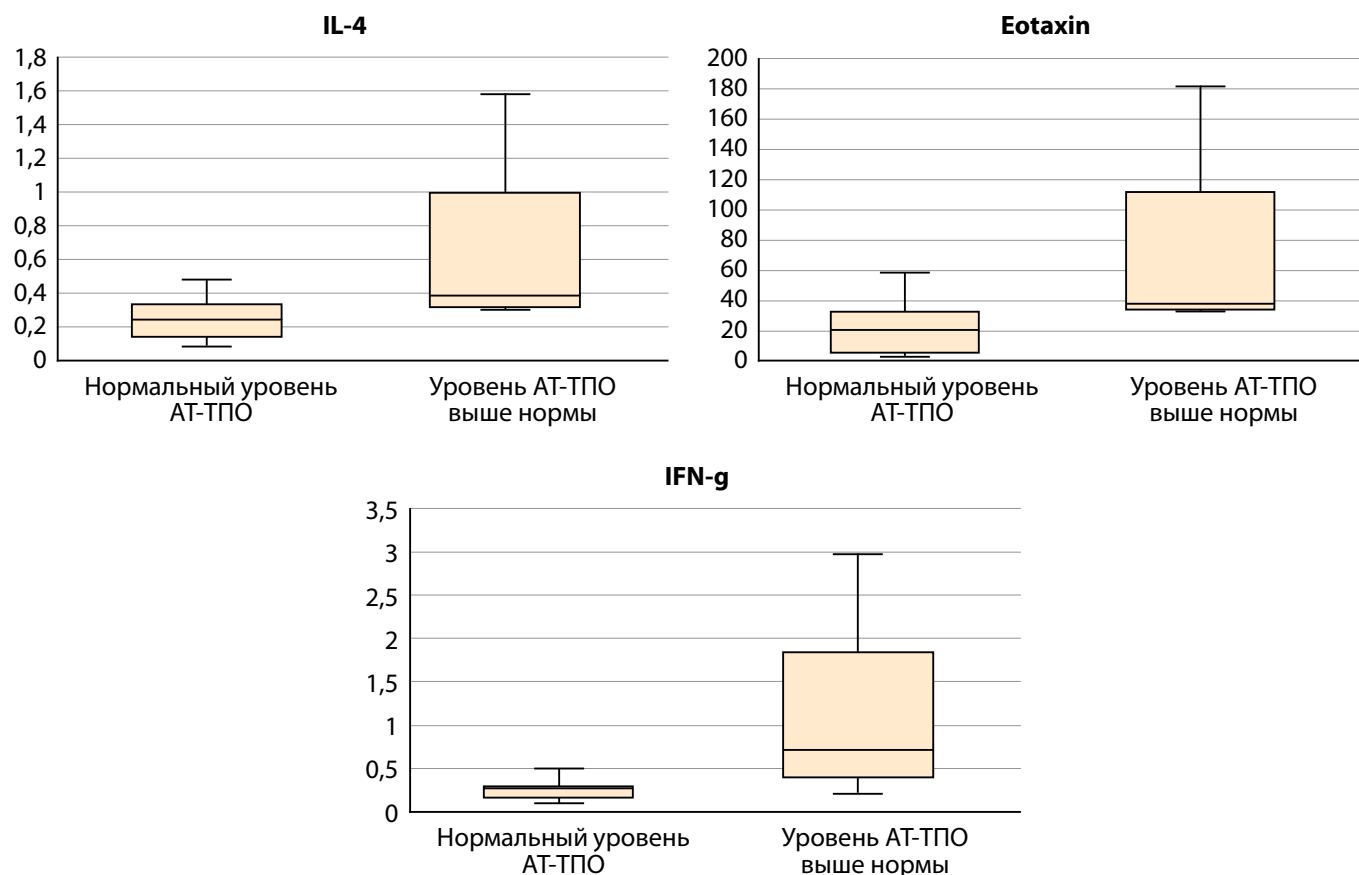


Рисунок 3. Сравнительный анализ группы пациентов с нормальным и повышенным уровнем АТ-ТПО через 6 мес после перенесенной COVID-19 (n=41).

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

1. 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>
2. 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>
3. 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)
4. 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>
5. 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>
6. 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/endo.2021-004004>
7. 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>
8. 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/elifelife.58603>
9. 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>
10. 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>
11. 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>
12. 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>
13. 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>
14. 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>
15. 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>
16. 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>
17. Dayan CM, Daniels GH. Chronic autoimmune thyroiditis. *N Engl J Med.* 1996;335(2):99-107. doi: <https://doi.org/10.1056/NEJM199607113350206>
18. 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>
19. Rapoport B, McLachlan SM. Thyroid autoimmunity. *J Clin Invest.* 2001;108(9):1253-1259. doi: <https://doi.org/10.1172/JCI200114321>
20. 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>
21. 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>
22. 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)
23. 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)
24. 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>
25. 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.cyt.2020.155302>
26. 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>
27. 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>
28. 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>
29. 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>
30. Ghareebian H, Mariash C. COVID-19-Induced Graves' Disease. *Cureus.* 2022;8(2):19-21. doi: <https://doi.org/10.7759/cureus.22260>
31. 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>
32. 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>
33. 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>
34. Luring 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>
35. 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>
36. 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>

АССОЦИАЦИЯ ТИРЕОТРОПНОГО ГОРМОНА, ПРОЛАКТИНА И ЛЕПТИНА С МЕТАБОЛИЧЕСКИМ СТАТУСОМ У МОЛОДЫХ ЖЕНЩИН 25–44 ЛЕТ ЗАПАДНОЙ СИБИРИ



© С.В. Мустафина, В.И. Алфёрова*, С.М. Воевода, Д.В. Денисова, Л.В. Щербакова, Е.М. Стахнёва, О.Д. Рымар

Научно-исследовательский институт терапии и профилактической медицины — филиал Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики Сибирского отделения Российской академии наук», г. Новосибирск

ЦЕЛЬ. Изучить антропометрические, биохимические и гормональные характеристики женщин 25–44 лет с разными уровнями тиреотропного гормона, пролактина и лептина.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ. Из репрезентативной выборки молодого населения Октябрьского района г. Новосибирска в возрасте 25–44 лет (840 женщин) выделена группа женщин ($n=655$) для изучения кардиометаболических и гормональных показателей. Дизайн исследования — одномоментное наблюдательное одноцентровое исследование. Всем участницам проводилось определение антропометрических показателей (вес, измерение окружности талии (ОТ) и бедер (ОБ), расчет ИМТ), систолического и диастолического артериального давления (САД, ДАД), биохимических показателей (общий холестерин (ОХС), холестерин липопротеидов высокой плотности (ХС-ЛПВП), холестерин липопротеидов низкой плотности (ХС-ЛПНП), триглицериды (ТГ), глюкоза плазмы натощак (ГПН), креатинин), расчет скорости клубочковой фильтрации (СКФ). Статистическая обработка проведена с помощью пакета SPSS-13.

РЕЗУЛЬТАТЫ. В исследование включены 655 женщин, средний возраст $36,3 \pm 5,4$ лет, средний ИМТ $25,0 \pm 5,7$ кг/м². У молодых женщин выявлены прямые ассоциации ТТГ с показателями ОБ ($r=0,115$; $p<0,05$), ТГ ($r=0,145$; $p<0,010$) и обратная ассоциация с СКФ ($r=-0,129$; $p<0,05$). ПРЛ обратно ассоциирован с ОБ ($r=-0,109$; $p<0,05$). Из всех изучаемых гормонов лептин наиболее ассоциирован с антропометрическими и биохимическими показателями у молодых женщин. Так, лептин прямо связан с ОТ ($r=0,562$; $p<0,0001$), ОБ ($r=0,589$; $p<0,0001$), индексом ОТ/ОБ ($r=0,309$; $p<0,0001$), ИМТ ($r=0,582$; $p<0,0001$), а также уровнями САД ($r=0,293$; $p<0,0001$), ДАД ($r=0,274$; $p<0,0001$), показателями ОХС ($r=0,123$; $p=0,018$), ТГ ($r=0,234$; $p<0,0001$), ГПН ($r=0,150$; $p=0,004$), обратно связана с ХС-ЛПВП ($r=-0,225$; $p<0,0001$).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ. Метаболический статус женщин 25–44 лет связан с уровнем ТТГ, лептином. Целесообразно определение ТТГ, лептина у молодых женщин, имеющих абдоминальное ожирение, с целью динамического наблюдения и своевременной коррекции.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: тиреотропный гормон; пролактин; лептин; ожирение; кардиометаболические факторы риска; молодой возраст; женщины.

ASSOCIATION OF THYROID-STIMULATING HORMONE, PROLACTIN AND LEPTIN WITH METABOLIC STATUS IN YOUNG WOMEN 25-44 YEARS OLD IN WESTERN SIBERIA

© Svetlana V. Mustafina, Vlada I. Alferova*, Svetlana M. Voevoda, Diana V. Denisova, Liliya V. Scherbakova, Ekaterina M. Stakhneva, Oksana D. Ryamar

Institution of Internal Medicine in Siberian Branch under the Russian Academy of Medical Sciences, Novosibirsk, Russia

AIM: To study anthropometric, biochemical and hormonal characteristics of women aged 25-44 with different levels of thyroid-stimulating hormone, prolactin and leptin.

MATERIALS AND METHODS: From a representative sample of the young population of the Oktyabrsky district of Novosibirsk aged 25-44 years (840 women), a group of women ($n=655$) was selected to study cardiometabolic and hormonal parameters. The design of the study was a cross-sectional, observational, single-centre study. All participants underwent determination of anthropometric parameters (weight, measurement of waist circumference (WC) and hips (HC), calculation of BMI), systolic and diastolic blood pressure (SBP, DBP), biochemical parameters (total cholesterol (TC), high-density lipoprotein cholesterol (HDL-C), low-density lipoprotein cholesterol (LDL-C), triglycerides (TG), fasting plasma glucose (FPG), creatinine, calculation of glomerular filtration rate (GFR). Statistical processing was carried out using the SPSS-13 package.

RESULTS: The study included 655 women, mean age 36.3 ± 5.4 years, mean BMI 25.0 ± 5.7 kg/m². Young women showed direct associations of TSH with HC ($r=0.115$; $p<0.05$), TG ($r=0.145$; $p<0.010$) and inverse association with GFR ($r=-0.129$; $p<0.05$). PRL is inversely associated with HC ($r=-0.109$; $p<0.05$). Of all the studied hormones, leptin is most associated with anthropometric and biochemical parameters in young women. Thus, leptin is directly associated with WC ($r=0.562$; $p<0.0001$), HC ($r=0.589$; $p<0.0001$), WC/HC index ($r=0.309$; $p<0.0001$), BMI ($r=0.582$; $p<0.0001$), as well as levels of SBP ($r=0.293$; $p<0.0001$), DBP ($r=0.274$; $p<0.0001$), TC ($r=0.123$, $p=0.018$), TG ($r=0.234$; $p<0.0001$), FPG ($r=0.150$, $p=0.004$), inversely related to HDL-C ($r=-0.225$; $p<0.0001$).

*Автор, ответственный за переписку/Corresponding author.



CONCLUSION: The metabolic status of women aged 25–44 is associated with the level of TSH, leptin. It is advisable to determine TSH, leptin in young women with abdominal obesity for the purpose of dynamic monitoring and correction.

KEYWORDS: thyroid-stimulating hormone; prolactin; leptin; obesity; cardiometabolic risk factors; young age; women.

ОБОСНОВАНИЕ

Накопление кардиометаболических факторов риска в молодом возрасте ведет к ранней и повышенной смертности у этих лиц [1]. Вызывает интерес изучение ассоциаций кардиометаболических факторов риска у молодых женщин с гормонами, контролирующими энергетический баланс, в том числе тиреотропным гормоном (ТТГ), пролактином (ПРЛ) и лептином. В мировой литературе появляется все больше данных, свидетельствующих о том, что в поддержание метаболического статуса свой вклад вносит ТТГ. Гормоны щитовидной железы (ЩЖ) играют важную роль в регуляции термогенеза, метаболизма глюкозы и липидов, что делает их ключевым фактором, регулирующим динамику энергетического баланса. Функция ЩЖ регулируется преимущественно ТТГ — гликопротеином, выделяемым гипофизом. Основные эффекты ТТГ на клетки ЩЖ: стимуляция секреции тироксина, трийодтиронина и тиреоглобулина в кровь. Литературные данные о вкладе ТТГ в рамках референсного диапазона в метаболический статус малочисленны, они свидетельствуют об ассоциации высококонормальных уровней ТТГ с метаболическим синдромом [2]. В норме тиреоидный статус во многом зависит от факторов, регулирующих синтез и секрецию ТТГ. Лептин является ключевым компонентом сложной физиологической регуляции оси гипоталамус-гипофиз-щитовидная железа (ЩЖ), его сывороточная концентрация ассоциирована с уровнем ТТГ [3–5].

Лептин — классический метаболический гормон, циркулирующий, в основном, в концентрациях, пропорциональных количеству жировой ткани [6]. Основной функцией лептина, по данным исследователей, является регуляция энергетического гомеостаза путем уменьшения потребления энергии и увеличения ее расхода. При достаточных запасах энергии продукция лептина возрастает, реализация его сигналов на уровне ЦНС приводит к снижению аппетита и массы тела. Как у животных, так и у человека мутации гена лептина сопровождаются развитием ожирения, инсулинорезистентности (ИР) и гипогонадотропного гипогонадизма; введение лептина в таких случаях способствует снижению массы тела, восстановлению чувствительности тканей к инсулину. Данные о вкладе лептина в метаболический статус немногочисленны и проведены преимущественно на небольших выборках участников [7, 8] и требуют дальнейших исследований.

К числу гормонов, осуществляющих важнейшую интегративную функцию в контроле репродуктивной системы и энергобаланса, относится ПРЛ. Помимо классических мишеней для ПРЛ — органов репродуктивной системы — рецепторы гормона широко представлены в различных структурах головного мозга: сосудистом сплетении, миндалинах, таламусе, гипоталамусе, гипофизе, коре и обонятельных луковицах. Кроме того, рецепторы ПРЛ содержатся в многочис-

ленных периферических органах и тканях — сердце, легких, тимусе, селезенке, печени, поджелудочной железе, надпочечниках, скелетной мускулатуре, коже, а также жировой ткани. В исследованиях последних лет особое внимание уделяется метаболическим эффектам гормона. Высоконормальные и умеренно повышенные уровни ПРЛ оказывают благоприятное действие на кардиометаболический профиль. Так, группа авторов под руководством Wang T. сообщила, что в выборке женщин (n=1343, средний возраст 60,5 года) лица с сахарным диабетом 2 типа имели более низкий средний уровень ПРЛ, чем здоровые лица. Кроме того, в квартилях ПРЛ было показано, что женщины в четвертом квартиле ПРЛ имели более низкий индекс массы тела (ИМТ) и показатели глюкозы, гликированного гемоглобина, индекса HOMA-IR, чем участницы в первом квартиле [9], в то время как влияние низких и чрезмерно высоких (ассоциированных с пролактиномами) концентраций расценивается как негативное [10, 11]. Экспериментальные исследования на животных показали, что пролактин играет ключевую роль в развитии лептинорезистентности: введение пролактина самкам грызунов приводит к нарушению фосфорилирования STAT3 под действием лептина [11].

Таким образом, изучение ассоциаций ТТГ, ПРЛ и лептина, с антропометрическими и кардиометаболическими показателями у молодых женщин является актуальным вопросом.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Изучить антропометрические, биохимические и гормональные характеристики женщин 25–44 лет с разными уровнями тиреотропного гормона, пролактина и лептина.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Место и время проведения исследования

Исследование проводилось на базе Научно-исследовательского Института терапии и профилактической медицины — филиала Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики Сибирского отделения Российской академии наук» (НИИТПМ — филиал ИЦиГ СО РАН) с 2013–2016 гг.

Изучаемые популяции

В изучаемую сформированную группу включены все женщины, участвующие в скрининге.

Критерии включения в анализ: женский пол, возраст 25–44 лет, наличие подписанного добровольного информированного согласия на участие в исследовании.

Критерии исключения из анализа: беременность и лактация на момент проведения исследования, отказ от забора венозной крови для проведения гормонального и биохимического исследования.

Способ формирования выборки из изучаемой популяции (или нескольких выборок из нескольких изучаемых популяций)

Исследование проведено на основе репрезентативной выборки из неорганизованной популяции женщин в возрасте 25–44 лет, обследованных в рамках бюджетной темы «Эпидемиологический мониторинг состояния здоровья населения и изучение молекулярно-генетических и молекулярно-биологических механизмов развития распространенных терапевтических заболеваний в Сибири для совершенствования подходов к их диагностике, профилактике и лечению» (Пер. № 122031700094-5).

Репрезентативная выборка в количестве 2500 человек сформирована из населения Октябрьского района Новосибирска методом случайных чисел. Октябрьский район по своим социальным, этническим и промышленным характеристикам является типичным административным районом Новосибирска. Выборка построена на основе Территориального фонда обязательного медицинского страхования лиц в возрасте 25–44 лет. Были применены методы поэтапного эпидемиологического стимулирования (почтовые приглашения, телефонные звонки, информационные сообщения в СМИ). Отклик составил 56,6%, всего обследовано 1513 человек. Обследовано 840 женщин, средний возраст $36,3 \pm 5,5$ года, из них была сформирована выборка в количестве 655 женщин для оценки клинико-биохимических и гормональных показателей.

Дизайн исследования

Одномоментное наблюдательное одноцентровое исследование.

Сбор информации осуществлялся путем анкетирования участниц с помощью стандартного опросника. Далее проводились антропометрические измерения (вес и рост с последующим расчетом индекса массы тела (ИМТ) по формуле: масса тела (кг)/рост (m^2), окружность талии (ОТ)). Рост измеряли в положении стоя, без обуви и верхней одежды, на стандартном ростомере, точность измерения до 0,5 см. Вес измерялся в положении стоя, без обуви и верхней одежды, на стандартных медицинских рычажных весах, прошедших метрологическую поверку, точность измерения до 0,1 кг. ИМТ оценивался по критериям ВОЗ, 1997: за нормальную принимали массу тела при ИМТ $< 25,0$ кг/ m^2 , масса тела при ИМТ $25,0$ – $29,9$ кг/ m^2 считалась избыточной, а при ИМТ $\geq 30,0$ кг/ m^2 диагностировалось ожирение. ОТ измеряли при помощи гибкой сантиметровой ленты на середине расстояния между краем нижнего ребра и верхним краем гребня подвздошной кости (точность измерения 1 см). Артериальное давление (АД) измерялось трехкратно с помощью механического сфигмоманометра, в протокол заносилось среднее значение трех измерений. Для проведения биохимического и гормонального исследования производился забор венозной крови из локтевой вены утром натощак, через 12 часов после последнего приема пищи. Пробирки с кровью центрифугировались, после чего сыворотку замораживали и хранили в низкотемпературной камере ($-70^\circ C$). Проведена оценка гормональных показателей (ТТГ, ПРЛ, лептин), а также биохимических показателей (глюкоза плазмы натощак (ГПН), общий холестерин (ОХС), холестерин липопротеидов высокой плотности

(ХС-ЛПВП), холестерин липопротеидов низкой плотности (ХС-ЛПНП), триглицериды (ТГ), креатинин, скорость клубочковой фильтрации (СКФ).

Методы

Определение уровней ОХС, ХС-ЛПВП, ТГ, глюкозы сыворотки проведено на автоматическом биохимическом анализаторе KoneLab 30i (производство Финляндии) с использованием стандартных наборов Thermo Fisher (производство Финляндии). Концентрация ХС-ЛПНП вычислялась по формуле Friedwald, 1972:

$$ХС - ЛПНП = ОХС - (ТГ / 2,2 + ХС - ЛП - ЛПВП) \text{ (мг/дл)}.$$

Перевод показателей ОХС, ХС-ЛПВП, ХС-ЛПНП и ТГ из мг/дл в ммоль/л осуществлялся по формуле:

$$ХС \text{ (ммоль/л)} = ХС \text{ (мг/дл)} \times 0,0113.$$

Перевод показателей глюкозы сыворотки в показатели ГПН осуществлялся по формуле:

$$ГПН \text{ (ммоль/л)} = -0,137 + 1,047 \times \text{глюкоза сыворотки (ммоль/л)}.$$

СКФ рассчитывалась по формуле Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration (CKD-EPI) при помощи электронного калькулятора [12].

Уровни ТТГ и ПРЛ определялись методом иммунолюоресцентного анализа (ИФА) с помощью тест-систем Thyrotropin (TSH) и Prolactin Hormone (PRL) Elisa Monobind Inc. (производство США) на ИФА-анализаторе Multiscan EX (производство Финляндии). За референсные значения принимались показатели, указанные в инструкциях к используемым наборам (ТТГ — $0,39$ – $6,16$ мЕд/л, ПРЛ — $1,2$ – $19,5$ нг/мл).

Концентрация лептина определялась с помощью мультиплексного анализа на проточном флуориметре Luminex MAGPIX с использованием панели (Millipore) HADK2MAG-61 KMIL LIP LEXMAP Human Adipokine Magnetic Bead Panel 2.

Статистический анализ

Статистическая обработка данных проведена с помощью пакета программ IBM SPSS for Windows (v. 13.0), она включала в себя создание и автоматизированную проверку базы данных, статистический анализ. Ввиду того, что сравниваемые группы статистически значимо отличались по возрасту, проведена стандартизация с помощью парциального корреляционного анализа. Для оценки характера распределения изучаемых переменных проведен тест Колмагорова-Смирнова. Переменные с распределением, отличным от нормального, представлены медианой (Me [25; 75], где Me — медиана выборки, [25; 75] — процентиля). В данной работе к переменным с ненормальным распределением относятся ОХС, ТГ, лептин, ПРЛ, ГПН. Переменные с правильным распределением представлены в виде $M \pm SD$, где M — среднее арифметическое значение, SD — стандартное отклонение. В данной работе такими переменными являются САД, ДАД, ИМТ, ХС-ЛПВП, ХС-ЛПНП, возраст, ТТГ, ОТ, ОБ, креатинин, СКФ. Изучаемые показатели представлены в квартилях уровней ТТГ, ПРЛ и лептина. Непараметрический критерий Манна-Уитни применялся для сравнения двух независимых групп по количественным признакам с ненормальным распределением. Связи между признаками оценивались путем вычисления коэффициента линейной корреляции Пирсона (χ^2), для интервальных

и порядковых переменных, не подчиняющихся нормальному распределению, - рангового коэффициента корреляции Спирмена (r). Различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$, очень значимыми при $p \leq 0,01$, высоко значимыми при $p \leq 0,0001$.

Этическая экспертиза

Проведение исследования одобрено локальным этическим комитетом НИИТПМ — филиала ИЦИГ СО РАН, протокол №53 от 17.12.2013 г.

РЕЗУЛЬТАТЫ

В исследование включены 655 женщин, средний возраст $36,3 \pm 5,4$ лет, средний ИМТ $25,0 \pm 5,7$ кг/м². В исследуемой выборке молодых женщин проведён анализ корреляционных связей ТТГ, ПРЛ, лептина с антропометрическими и биохимическими показателями. Выявлена слабая положительная корреляция ТТГ с ОБ ($r = 0,115$; $p < 0,05$), ТГ ($r = 0,145$; $p < 0,010$), слабая отрицательная связь с СКФ ($r = -0,129$; $p < 0,05$). Для ПРЛ выявлена слабая отрицательная связь с ОБ ($r = -0,109$; $p = 0,043$). Получено, что показатели лептина ассоциированы с такими антропометрическими показателями, как индекс ОТ/ОБ ($r = 0,309$; $p < 0,0001$), ОТ ($r = 0,562$; $p < 0,0001$), ОБ ($r = 0,589$; $p < 0,0001$), ИМТ ($r = 0,582$; $p < 0,0001$), а также уровнями САД ($r = 0,293$; $p < 0,0001$), ДАД ($r = 0,274$; $p < 0,0001$), показателями ОХС ($r = 0,123$; $p = 0,018$), ТГ ($r = 0,234$; $p < 0,0001$), ГПН ($r = 0,150$; $p = 0,004$), обратная связь с ХС-ЛПВП ($r = -0,225$; $p < 0,0001$) (табл. 4).

Таким образом, выявлена слабая положительная связь ТТГ и слабая отрицательная связь ПРЛ с ОБ. Ожидая, для лептина получены сильные положительные связи со всеми изучаемыми антропометрическими показателями, а также слабые корреляционные связи с глюкозой плазмы натощак, с САД и ДАД и ТГ.

Для оценки изменений метаболического статуса при разных показателях гормонов проанализированы клинические, биохимические и гормональные параметры в квартилях значений ТТГ, пролактина, лептина (табл. 1–3). По мере увеличения ТТГ выявлен тренд повышения таких показателей, как ОТ ($p_{\text{тренда}} = 0,011$), ОБ ($p_{\text{тренда}} = 0,044$), ОТ/ОБ ($p_{\text{тренда}} = 0,006$), ИМТ ($p_{\text{тренда}} = 0,016$), ТГ ($p_{\text{тренда}} = 0,007$), ПРЛ ($p_{\text{тренда}} = 0,035$), лептина ($p_{\text{тренда}} = 0,057$). В Q4 ТТГ, где медиана составила 3,1 МЕд/л, показатель медианы ОТ превышает показатель 80 см и ИМТ выше 25 кг/м^2 , т.е. выходят за рекомендуемые значения. Также в Q4 ТТГ наиболее высокий показатель медианы ТГ, однако значения не выходят за рекомендуемые, т.е. меньше $1,7 \text{ ммоль/л}$. При повышении ТТГ растут показатели ПРЛ и лептина, обращает внимание, что показатели медианы ПРЛ в Q4 ТТГ не выходят за референсные значения, рекомендуемые производителями тест-систем. Таким образом, у молодых женщин с высоконормальными значениями ТТГ показатели ОТ и ИМТ превышают рекомендуемые значения (табл. 1).

Обратная картина отмечается при квартильном анализе ПРЛ в изучаемой выборке. Среди обследованных женщин по мере увеличения ПРЛ, в Q4, где медиана в 1,3 раза превышает верхний референсный показатель — $24,5 \text{ нг/мл}$, выявлены более низкие значения медианы таких антропометрических показателей, как

ОТ и ОБ, медиана ОТ составила 76 см. Напротив, женщины с показателями ПРЛ менее $9,4 \text{ нг/мл}$ имеют значения ОТ и ИМТ, превышающие рекомендуемые значения. При повышении ПРЛ растут показатели ТТГ, уровень лептина значимо не меняется, обращает внимание, что показатель медианы ТТГ в Q4 ПРЛ не выходит за референсные показатели, рекомендуемые производителями тест-систем. Таким образом, более неблагоприятные показатели ОТ и ИМТ имеют женщины с более низкими значениями ПРЛ (табл. 2).

Проанализированы тренды клинических и лабораторных параметров в квартилях лептина. Выявлено статистически значимое повышение таких показателей, как ОТ ($p_{\text{тренда}} < 0,0001$), ОБ ($p_{\text{тренда}} < 0,0001$), ОТ/ОБ ($p_{\text{тренда}} = 0,002$), ИМТ ($p_{\text{тренда}} < 0,0001$), САД ($p_{\text{тренда}} < 0,0001$), ДАД ($p_{\text{тренда}} < 0,0001$), ТГ ($p_{\text{тренда}} < 0,0001$), ХС-ЛПНП ($p_{\text{тренда}} < 0,015$), и снижение ХС-ЛПВП ($p_{\text{тренда}} = 0,001$). По мере увеличения значений лептина с каждым квартилем увеличиваются все изучаемые антропометрические показатели, с Q3, где медиана составила $15,5 \text{ нг/мл}$ показатель медианы ОТ $> 80 \text{ см}$, как критерий абдоминального ожирения и ИМТ $\geq 25 \text{ кг/м}^2$, как критерий избытка массы тела (табл. 3). Показатели АД и атерогенных липидов увеличиваются по мере повышения лептина, однако не выходят за рамки рекомендуемых показателей.

Оптимальные показатели ОТ (до 80 см) и ИМТ (менее 25 кг/м^2) имели женщины с показателями ТТГ в диапазоне $0,5\text{--}1,9 \text{ МЕд/л}$, пролактина $14,9\text{--}30,1 \text{ нг/мл}$, лептина $1,6\text{--}10,4 \text{ нг/мл}$. При повышении ТТГ и лептина, снижении ПРЛ за пределы вышеупомянутых значений у молодых женщин отмечаются более высокие показатели ОТ, ИМТ, которые ассоциированы с метаболическим нездоровьем.

ОБСУЖДЕНИЕ

В исследуемой нами выборке молодых женщин выявлена прямая корреляция показателей ТТГ и ОБ, ТГ, ПРЛ, лептина, отрицательная — с СКФ. В анализируемой литературе представлены схожие данные. Al Mohareb O. и соавт. сообщали о положительной корреляции ТТГ с массой тела и ИМТ [13]. A. Milionis и соавт. также сообщали о наличии положительной корреляции между ИМТ и тиреоидным статусом у эутиреоидных женщин по данным исследования, проведенного в Греции в 2009–2010 гг. ($n = 736$ человек, из них 83,7% женщин, средний возраст $52,5 \pm 15,4$ года) [14]. Liu J. с коллегами в 2019 г. была отмечена слабая положительная корреляция ПРЛ и ТТГ $r = 0,240$; $p < 0,0001$ в подгруппе женщин в возрасте 24–39 лет ($n = 451$, из них 65,6% женщин) [15]. В последние годы в литературе появляется все больше данных о влиянии уровня ТТГ на метаболический профиль человека. Однако зависимость кардиометаболических факторов риска от уровня ТТГ в пределах референсного диапазона является предметом дискуссии [3, 16]. Поскольку рецепторы к тиреоидным гормонам экспрессируются в миокарде и сосудах, даже незначительные изменения концентрации тиреоидных гормонов могут повлиять на физиологию сердечно-сосудистой системы [17]. В исследовании Park S.Y. и соавт. 2017 г. ($n = 132\ 346$) повышенный уровень ТТГ (в пределах референсных значений) был независимым фактором риска метаболического

Таблица 1. Антропометрические, биохимические и гормональные характеристики в квартилях показателей ТТГ у женщин в возрасте 25–44 лет (M±SD, Me [25; 75])

Показатели	ТТГ, мЕд/л				P _{Q1/Q4}	P _{тренда}
	Q ₁ 0,7±0,2 0,7 [0,5; 0,9]	Q ₂ 1,3±0,2 1,3 [1,1; 1,4]	Q ₃ 1,8±0,2 1,8 [1,6; 1,9]	Q ₄ 3,7±1,8 3,1 [2,6; 3,8]		
Антропометрические показатели						
Возраст, лет	36,0±5,7 36,6 [30,6; 41,1]	34,4±5,6 33,8 [29,3; 38,8]	36,5±5,9 37,0 [31,3; 42,0]	36,4±5,3 37,0 [32,4; 41,1]	0,752	0,071
ОТ, см	80,6±12,4 78,0 [71,3; 90,7]	76,8±11,0 75,0 [69,2; 82,0]	81,1±13,1 78,4 [71,9; 87,4]	84,4±16,0 80,2 [73,0; 93,3]	0,249	0,011
ОБ, см	101,2±10,5 99,3 [93,1; 107,2]	99,8±10,6 98,2 [94,0; 103,0]	102,7±11,5 100,9 [95,0; 107,9]	105,2±13,9 102,7 [96,0; 112,3]	0,089	0,044
ОТ/ОБ	0,79±0,06 0,79 [0,75; 0,85]	0,77±0,06 0,76 [0,72; 0,80]	0,79±0,06 0,78 [0,74; 0,83]	0,80±0,07 0,80 [0,75; 0,85]	0,875	0,006
ИМТ, кг/м²	24,9±4,9 24,2 [21,1; 28,1]	23,8±5,0 22,4 [20,8; 25,2]	25,3±5,7 24,2 [21,0; 27,4]	27,0±7,5 25,0 [22,0; 30,4]	0,154	0,016
Показатели артериального давления						
САД, мм рт.ст.	113,3±12,9 111,8 [105,0; 120,9]	114,7±16,1 112,0 [105,0; 121,5]	115,4±13,9 114,0 [105,9; 121,6]	117,1±14,6 115,3 [107,4; 124,1]	0,068	0,266
ДАД, мм рт.ст.	74,2±9,1 74,0 [66,6; 79,4]	74,7±10,7 73,5 [67,0; 81,5]	75,7±9,5 73,3 [68,9; 81,1]	76,5±10,8 75,5 [70,0; 83,0]	0,066	0,248
Биохимические показатели						
ОХС, ммоль/л	4,9±0,8 4,8 [4,3; 5,4]	5,0±0,9 5,0 [4,2; 5,7]	5,0±0,8 4,9 [4,4; 5,6]	5,0±0,9 5,0 [4,4; 5,4]	0,552	0,909
ТГ, ммоль/л	0,9±0,5 0,8 [0,6; 1,1]	0,8±0,4 0,8 [0,6; 1,0]	1,1±1,1 0,8 [0,6; 1,1]	1,1±0,7 1,0 [0,7; 1,3]	0,018	0,007
ХС-ЛПВП, ммоль/л	1,4±0,3 1,4 [1,2; 1,6]	1,5±0,3 1,4 [1,3; 1,6]	1,4±0,3 1,4 [1,3; 1,6]	1,4±0,3 1,4 [1,2; 1,6]	0,726	0,080
ХС-ЛПНП, ммоль/л	3,1±0,8 3,1 [2,5; 3,6]	3,1±0,8 3,0 [2,4; 3,7]	3,1±0,8 3,1 [2,5; 3,6]	3,1±0,8 3,2 [2,5; 3,5]	0,910	0,996
ГПН, ммоль/л	5,5±0,5 5,5 [5,1; 5,8]	5,6±0,6 5,5 [5,2; 6,0]	5,6±0,6 5,6 [5,2; 6,0]	5,7±0,6 5,6 [5,3; 6,0]	0,153	0,411
СКФ, мл/мин/1,7м²	99,3±12,5 101,0 [91,0; 107,0]	94,8±14,7 96,5 [89,0; 105,0]	93,5±14,1 93,5 [84,8; 105,3]	94,7±11,8 95,5 [85,8; 104,3]	0,032	0,059
Креатинин, мкмоль/л	69,2±8,2 68,0 [62,0; 74,0]	73,0±11,7 71,0 [66,0; 75,3]	72,8±9,4 72,0 [66,8; 79,0]	71,7±7,4 71,0 [66,0; 76,5]	0,058	0,070
Гормональные показатели						
ПРЛ, нг/мл	13,6±10,9 11,2 [5,7; 16,3]	13,5±8,5 12,0 [5,9; 19,4]	12,8±8,6 10,8 [6,2; 17,3]	16,6±10,8 14,8 [8,2; 21,6]	0,017	0,035
Лептин, нг/мл	17,5±12,6 16,8 [5,1; 28,4]	29,9±28,4 25,8 [7,6; 40,8]	29,2±26,3 14,7 [12,1; 42,8]	38,2±31,0 31,1 [14,7; 51,1]	0,010	0,057

синдрома как у мужчин, так и у женщин [18]. В отдельных исследованиях было продемонстрировано, что различные медиаторы жировой ткани способны оказывать стимулирующее воздействие на цепочку гипоталамус–гипофиз–ЩЖ, что приводит к увеличению секреции ТТГ. При повышении жировой массы продукция лептина возрастает в геометрической прогрессии, что, в свою очередь, стимулирует секрецию тиреолиберина. Это приводит к тому, что при ожирении зачастую наблюдается рост уровня ТТГ при нормальных или повышенных значениях тироксина и трийодтиронина. В исследованиях как

на людях, так и на животных было показано, что адипоциты и преадипоциты экспрессируют рецепторы ТТГ, а воздействие ТТГ на рецепторы ТТГ в жировой ткани стимулирует адипогенез [17, 19].

По нашим данным, у молодых женщин умеренно высокие показатели ПРЛ неопухолевого генеза (в диапазоне 20,9–30,1 нг/мл) ассоциированы с более благоприятными показателями ОТ и ОБ; умеренно низкие уровни ПРЛ (менее 9,4 нг/мл) — с ухудшением изучаемых параметров. Романцова Т.И. в обзоре литературы «Репродукция и энергетический баланс: интегративная роль пролактина» (2014)

Таблица 2. Антропометрические, биохимические и гормональные характеристики в квартилях показателей пролактина у женщин в возрасте 25–44 лет (M±SD, Me [25; 75])

Показатели	ПРЛ, нг/мл				P _{Q1/Q4}	P _{тренда}
	Q ₁	Q ₂	Q ₃	Q ₄		
	4,5±1,3 4,6 [3,6; 5,5]	9,4±1,6 9,4 [8,0; 10,8]	15,0±1,8 14,9 [13,5; 16,2]	27,4±9,4 24,5 [20,9; 30,1]		
Антропометрические показатели						
Возраст, лет	35,2±5,7 35,2 [29,5; 40,9]	35,6±5,6 35,8 [30,8; 41,4]	36,3±5,7 37,3 [31,3; 41,1]	36,2±5,7 36,2 [31,1; 41,0]	0,286	0,549
ОТ, см	82,5±12,9 80,2 [74,0; 90,0]	81,2±15,3 76,0 [70,3; 88,3]	80,6±12,4 78,2 [71,1; 87,5]	78,5±13,0 76,0 [69,7; 83,8]	0,017	0,137
ОБ, см	104,1±11,9 102,9 [96,8; 111,0]	102,4±12,9 99,0 [94,4; 107,1]	101,9±10,4 99,8 [94,5; 107,6]	100,5±11,9 98,5 [92,5; 104,0]	0,011	0,096
ОТ/ОБ	0,79±0,06 0,79 [0,74; 0,83]	0,79±0,07 0,79 [0,74; 0,85]	0,79±0,06 0,78 [0,74; 0,83]	0,78±0,06 0,78 [0,73; 0,80]	0,126	0,449
ИМТ, кг/м²	26,0±5,8 25,1 [22,0; 28,5]	25,2±7,0 23,2 [20,4; 27,0]	25,0±4,9 23,5 [21,6; 27,2]	24,7±6,0 23,5 [21,2; 27,0]	0,052	0,181
Показатели артериального давления						
САД, мм рт.ст.	115,0±12,0 115,5 [107,0; 121,5]	115,9±19,3 112,3 [104,4; 123,1]	114,9±11,7 112,8 [107,4; 121,1]	114,6±13,3 113,5 [104,5; 121,5]	0,603	0,831
ДАД, мм рт.ст.	75,2±9,7 74,8 [67,3; 83,0]	76,0±11,4 73,0 [68,5; 81,3]	75,4±8,1 75,0 [70,0; 80,5]	74,4±10,7 73,3 [67,0; 80,3]	0,522	0,838
Биохимические показатели						
ОХС, ммоль/л	5,1±0,8 5,1 [4,4; 5,7]	4,9±0,7 5,0 [4,4; 5,5]	4,9±0,9 4,9 [4,2; 5,3]	4,8±0,9 4,8 [4,2; 5,4]	0,018	0,212
ТГ, ммоль/л	1,0±0,6 0,9 [0,6; 1,2]	1,0±0,4 0,8 [0,7; 1,2]	1,0±1,1 0,8 [0,6; 1,0]	1,0±0,6 0,9 [0,5; 1,3]	0,514	0,673
ХС-ЛПВП, ммоль/л	1,4±0,3 1,4 [1,2; 1,6]	1,4±0,3 1,4 [1,3; 1,6]	1,4±0,3 1,4 [1,3; 1,6]	1,4±0,3 1,3 [1,2; 1,6]	0,806	0,302
ХС-ЛПНП, ммоль/л	3,2±0,7 3,2 [2,6; 3,7]	3,0±0,7 3,0 [2,6; 3,6]	3,0±0,8 3,0 [2,3; 3,5]	2,9±0,8 3,0 [2,4; 3,6]	0,016	0,124
ГПН, ммоль/л	5,6±0,6 5,6 [5,2; 5,9]	5,6±0,6 5,5 [5,3; 6,0]	5,6±0,5 5,6 [5,3; 5,9]	5,5±0,6 5,5 [5,1; 5,9]	0,420	0,531
СКФ, мл/мин/1,7 м²	93,5±14,8 94,0 [82,8; 106,0]	96,4±12,3 97,0 [89,0; 105,0]	96,9±12,3 97,0 [88,0; 106,0]	96,4±14,3 98,0 [91,5; 105,5]	0,174	0,450
Креатинин, мкмоль/л	73,4±10,0 72,0 [66,0; 80,0]	71,0±8,0 70,0 [65,0; 75,0]	70,3±7,0 71,0 [65,0; 74,0]	71,6±12,2 69,0 [66,0; 74,0]	0,117	0,287
Гормональные показатели						
ТТГ, мЕд/л	1,6±1,1 1,4 [0,9; 1,8]	2,1±1,9 1,5 [1,0; 2,2]	1,7±1,0 1,5 [1,0; 2,2]	2,1±1,6 1,6 [1,1; 2,8]	0,018	0,110
Лептин, нг/мл	33,0±29,9 26,6 [9,5; 44,0]	24,4±26,1 18,2 [4,9; 34,2]	26,8±23,1 19,5 [7,6; 38,5]	27,4±24,1 21,8 [12,4; 36,2]	0,549	0,606

сообщала, что в достаточном количестве отечественных и зарубежных исследований показаны негативные метаболические последствия патологической гиперпролактинемии (более 100 нг/мл) [11]. Ожирение II–III степени вдвое чаще встречается при пролактиномах, чем при идиопатической гиперпролактинемии [20, 21].

В обследованной нами выборке, ожидаемо, уровень лептина возрастал по мере увеличения ИМТ. Нами выявлена прямая корреляционная связь лептина с антропометрическими показателями (ОТ, ОБ, индекс ОТ/ОБ, ИМТ), САД, ДАД и уровнями ОХС, ХС-ЛПНП, ТГ и ГПН, обратная

корреляция с ХС-ЛПВП. Эти результаты согласуются с итогами анализа когорты третьего поколения Фрамингемского исследования, проводимого в США с 2002 по 2005 гг. (n=362, из них 54,0% женщин). Лептин показал прямую корреляцию со всеми кардиометаболическими показателями и обратную — с ХС-ЛПВП. Также по данным этого исследования, повышенный уровень лептина повышал шансы развития МС (ОШ 4,44; p=0,0002) [7].

Ключевой функцией лептина является регуляция пищевого поведения: ингибируя синтез орексигенов (нейропептид Y, агутин-родственный пептид)

Таблица 3. Антропометрические, биохимические и гормональные характеристики в квартилях уровня лептина у женщин в возрасте 25-44 лет (M±SD, Me [25; 75])

Показатели	Лептин, нг/мл				P _{Q1/Q4}	P _{тренда}
	Q ₁	Q ₂	Q ₃	Q ₄		
	2,8±1,5 2,6 [1,6; 4,2]	8,7±2,0 9,1 [6,6; 10,4]	15,6±2,2 15,5 [13,7; 17,5]	29,0±7,6 27,5 [23,2; 31,6]		
Антропометрические показатели						
Возраст, лет	36,4±5,2 37,0 [32,0; 40,5]	37,0±5,3 37,2 [33,2; 41,6]	37,5±5,7 38,8 [32,7; 42,3]	38,9±4,4 40,3 [35,7; 42,3]	0,001	0,010
ОТ, см	72,4±8,3 70,0 [66,5; 77,8]	77,7±11,2 74,0 [70,0; 84,2]	81,0±11,6 78,2 [73,0; 88,1]	92,5±14,2 88,9 [81,1; 101,8]	<0,0001	<0,0001
ОБ, см	94,7±6,9 94,4 [90,0; 99,0]	98,9±8,6 99,0 [93,7; 104,5]	102,5±9,0 101,2 [96,0; 107,5]	113,1±13,1 110,8 [104,0; 120,8]	<0,0001	<0,0001
ОТ/ОБ	0,76±0,05 0,76 [0,72; 0,79]	0,78±0,06 0,77 [0,74; 0,81]	0,79±0,07 0,79 [0,73; 0,83]	0,82±0,07 0,82 [0,77; 0,86]	<0,0001	<0,0001
ИМТ, кг/м²	21,9±2,9 21,5 [20,1; 23,4]	24,0±4,4 23,0 [20,5; 26,0]	25,2±4,7 24,2 [21,8; 27,6]	30,9±6,9 29,3 [25,9; 34,3]	<0,0001	<0,0001
Показатели артериального давления						
САД, мм рт.ст.	112,1±13,2 110,8 [102,8; 120,3]	115,7±15,5 113,0 [107,3; 121,0]	115,8±15,0 115,0 [104,8; 125,0]	124,8±17,9 121,5 [113,1; 134,0]	<0,0001	<0,0001
ДАД, мм рт.ст.	73,1±10,3 72,0 [65,5; 79,0]	76,6±9,8 76,0 [70,0; 81,0]	76,5±11,6 75,0 [68,3; 85,0]	82,3±12,8 82,5 [72,5; 91,4]	<0,0001	<0,0001
Биохимические показатели						
ОХС, ммоль/л	4,8±1,5 4,2 [3,5; 6,2]	5,1±1,1 5,0 [4,3; 5,9]	5,1±0,8 5,2 [4,4; 5,6]	5,1±0,8 5,1 [4,5; 5,7]	0,013	0,052
ТГ, ммоль/л	0,9±0,6 0,7 [0,5; 1,0]	1,0±0,5 0,9 [0,7; 1,2]	1,1±1,1 0,8 [0,6; 1,2]	1,2±0,6 1,0 [0,7; 1,5]	<0,0001	<0,0001
ХС-ЛПВП, ммоль/л	1,5±0,3 1,4 [1,3; 1,7]	1,5±0,3 1,4 [1,3; 1,7]	1,4±0,3 1,4 [1,2; 1,6]	1,3±0,3 1,3 [1,2; 1,5]	0,0001	0,001
ХС-ЛПНП, ммоль/л	2,9±1,4 1,5 [1,8; 4,2]	3,2±1,0 3,2 [2,3; 4,1]	3,2±0,8 3,3 [2,6; 3,7]	3,3±0,6 3,3 [2,8; 3,6]	0,042	0,015
ГПН, ммоль/л	5,5±0,6 5,5 [5,0; 5,8]	5,6±0,6 5,6 [5,2; 5,9]	5,7±0,5 5,6 [5,4; 5,9]	5,7±0,7 5,6 [5,3; 6,0]	0,031	0,104
СКФ, мл/мин/1,7м²	92,8±13,9 92,0 [82,8; 106,0]	91,9±13,4 90,0 [82,0; 103,0]	89,6±11,2 89,0 [81,3; 97,0]	90,4±13,5 89,0 [81,0; 101,0]	0,340	0,477
Креатинин, мкмоль/л	73,0±9,5 72,0 [65,0; 80,5]	73,5±9,4 73,0 [66,0; 81,0]	74,9±7,9 74,0 [68,8; 80,0]	74,1±11,4 72,0 [66,0; 78,0]	0,472	0,737
Гормональные показатели						
ТТГ, мЕд/л	1,7±1,7 1,4 [1,0; 1,8]	1,7±1,0 1,5 [1,0; 2,0]	1,9±0,8 1,8 [1,2; 2,4]	2,3±2,0 1,5 [0,97; 2,76]	0,162	0,127
ПРЛ, нг/мл	15,5±8,9 14,2 [9,0; 21,4]	13,5±9,0 11,2 [5,9; 19,0]	13,4±9,5 10,0 [6,9; 17,2]	12,1±8,8 11,7 [5,7; 15,0]	0,027	0,177

и стимулируя секрецию анорексигенов (гормон, стимулирующий α-меланоциты) в гипоталамусе, в здоровом организме лептин способствует подавлению аппетита и, соответственно, ограничению поступления энергии [22]. В таком контексте можно ожидать, что при избыточном потреблении энергии повышение концентрации лептина должно препятствовать набору массы тела. Однако научно доказана прямая корреляция уровня лептина с жировой массой, а также наличие в типичных случаях ожирения (связанных с избыточным потреблением калорий) повышенного уровня лептина. Это состояние

получило название «лептинорезистентность» (ЛР). В мировой литературе предлагается два основных механизма развития ЛР: дефект передачи внутриклеточного сигнала от лептинового рецептора и нарушение транспорта лептина через гематоэнцефалический барьер [23]. Кроме того, показано, что лептин сам способствует развитию ЛР, ухудшая состояние лептиновых рецепторов и снижая их плотность в жировой ткани [23]. Помимо повышения концентрации лептина при ожирении, также сообщалось об ассоциации гиперлептинемии с различными атеросклеротическими заболеваниями [24]. Так, данными

Таблица 4. Корреляционная связь лептина с клинико-лабораторными показателями у женщин 25–44 лет

	Показатели												
	ИМТ	ОТ	ОБ	ОТ/ОБ	САД	ДАД	ОХС	ХС-ЛПВП	ХС-ЛПНП	ТГ	ГПН	Креатинин	СКФ
r	0,582***	0,562***	0,589***	0,309***	0,293***	0,274***	0,123*	-0,225***	0,139**	0,234***	0,150**	0,037	-0,082
p	<0,0001	<0,0001	<0,0001	<0,0001	<0,0001	<0,0001	0,018	<0,0001	0,009	<0,0001	0,004	0,540	0,168

мета-анализа подтверждена ассоциация гиперлептинемии с развитием ИР, СД2, а также его микрососудистых осложнений [25]. Кроме того, повышенный уровень лептина увеличивает риск развития ишемической болезни сердца (ИБС) [26], а также является независимым предиктором развития хронической сердечной недостаточности, острого коронарного синдрома, ишемического инсульта и смерти от сердечно-сосудистых причин у пациентов с ИБС [27]. По некоторым данным, именно гиперлептинемия является одной из ведущих причин развития артериальной гипертензии у лиц с ожирением [28]. Мы полагаем, что возникновение и прогрессирование ЛР у лиц с избыточной массой тела и ожирением связано с выпадением подавляющего влияния лептина на пищевое поведение, что может быть вызвано дефектом передачи сигнала лептина в ядра гипоталамуса. Исчезновение/уменьшение анорексигенного эффекта лептина может обуславливать дальнейшее увеличение жировой массы и, как следствие, нарастание ЛР и ИР.

Клиническая значимость результатов

Результаты данной исследовательской работы способствуют накоплению фундаментальных данных о связях метаболических параметров с показателями тиреотропного гормона, пролактина и лептина у женщин молодого возраста. Полученные данные являются перспективными с точки зрения разработки пациент-ориентированных рекомендаций по коррекции метаболических нарушений у женщин молодого возраста.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

По данным проведённого анализа с увеличением значений ТТГ и лептина отмечаются более высокие показатели ОТ, ОБ, ОТ/ОБ, ИМТ, которые ассоциированы

с метаболическим нездоровьем. Помимо увеличения массы тела и ОТ при повышении лептина происходит проатерогенное изменение показателей липидов крови (повышение ОХС, ТГ, ХС-ЛПНП со снижением ХС-ЛПВП) и повышение глюкозы плазмы натощак. Полученные нами данные свидетельствуют о целесообразности определения ТТГ, лептина у молодых женщин, имеющих абдоминальное ожирение с целью динамического наблюдения и своевременной коррекции кардиометаболического риска.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Источники финансирования. Per. №122031700094-5 «Эпидемиологический мониторинг состояния здоровья населения и изучение молекулярно-генетических и молекулярно-биологических механизмов развития распространенных терапевтических заболеваний в Сибири для совершенствования подходов к их диагностике, профилактике и лечению».

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

Участие авторов. Мустафина С.В. — концепция и дизайн работы, написание текста статьи, проверка критически важного интеллектуального содержания; Алфёрова В.И. — сбор и обработка материала, написание текста статьи; Воевода С.М. — обработка материала; Денисова Д.В. — обработка материала; Щербакова Л.В. — формирование электронной базы данных, статистическая обработка данных; Стахнёва Е.М. — выполнение биохимических и гормональных анализов крови, участие в написании раздела материалы и методы; Рымар О.Д. — коррекция текста рукописи, проверка критически важного интеллектуального содержания. 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.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

- Phillips CM. Metabolically healthy obesity across the life course: epidemiology, determinants, and implications. *Ann N Y Acad Sci*. 2017;1391(1):85-100. doi: <https://doi.org/10.1111/nyas.13230>
- Zhou Y-C, Fang W-H, Kao T-W, et al. Exploring the association between thyroid-stimulating hormone and metabolic syndrome: A large population-based study. *PLoS One*. 2018;13(6):e0199209. doi: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0199209>
- Мустафина С.В., Рымар О.Д., Симонова Г.И., Щербакова Л.В. Тиреоидный статус у лиц с ожирением // *Клиническая и экспериментальная тиреология*. — 2011. — Т. 7. — №2. — С. 57-62. [Mustafina SV, Ryamar OD, Simonova GI, Scherbakova LV. Thyroid function in the people with obesity. *Clinical and experimental thyroidology*. 2011;7(2):57-62. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.14341/ket20117257-62>
- Рымар О.Д., Мустафина С.В., Симонова Г.И., и др. Диагностическая ценность определения липидов крови при высоконоормальных и субклинических уровнях тиреотропного гормона для профилактики и лечения нарушений липидного обмена // *Клиническая и экспериментальная тиреология*. — 2010. — Т. 6. — №4. — С. 34-39. [Ryamar OD, Mustafina SV, Simonova GI, et al. Diagnostic value of blood lipids testing in patients with high-normal and subclinical levels of tsh in prevention and treatment of dislipoproteinemia. *Clinical and experimental thyroidology*. 2010;6(4):34-39. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.14341/ket20106434-39>
- Петунина Н.А., Альтшулер Н.Э., Ракова Н.Г., Трухина Л.В. Гормоны жировой ткани и функциональная активность щитовидной железы // *Ожирение и метаболизм*. — 2010. — Т. 7. — №4. — С. 8-11. [Petunina NA, Al'tshuler NE, Rakova NG, Trukhina LV. Gormony zhirovoy tkani i funktsional'naya aktivnost' shchitovidnoy zhelezy. *Obesity and metabolism*. 2010;7(4):8-11. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.14341/2071-8713-5081>
- Chan JL, Heist K, DePaoli AM, et al. The role of falling leptin levels in the neuroendocrine and metabolic adaptation to short-term starvation in healthy men. *J Clin Invest*. 2003;111(9):1409-1421. doi: <https://doi.org/10.1172/JCI17490>

7. Ingelsson E, Larson MG, Yin X, et al. Circulating ghrelin, leptin, and soluble leptin receptor concentrations and cardiometabolic risk factors in a community-based sample. *J Clin Endocrinol Metab.* 2008;93(8):3149-3157. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2008-0207>.
8. Li W-C, Hsiao K-Y, Chen I-C, et al. Serum leptin is associated with cardiometabolic risk and predicts metabolic syndrome in Taiwanese adults. *Cardiovasc Diabetol.* 2011;10(1):36. doi: <https://doi.org/10.1186/1475-2840-10-36>.
9. Wang T, Lu J, Xu Y, et al. Circulating prolactin associates with diabetes and impaired glucose regulation: a population-based study. *Diabetes Care.* 2013;36(7):1974-1980. doi: <https://doi.org/10.2337/dc12-1893>.
10. Рымар О.Д., Воевода С.М., Шахтштейнер Е.В., и др. Частота метаболического синдрома и его отдельных компонентов у женщин 25–45 лет в зависимости от уровня пролактина // *Ожирение и метаболизм.* — 2021. — Т. 18. — №2. — С. 180-189. [Rymar OD, Voevoda SM, Shakhstsheiner EV, et al. The frequency of metabolic syndrome and its individual components in women aged 25–45 years, depending on the level of prolactin. *Obesity and metabolism.* 2021;18(2):180-189. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.14341/omet12475>.
11. Романцова Т.И. Репродукция и энергетический баланс: интегративная роль пролактина. *Ожирение и метаболизм.* — 2014. — Т. 11. — №1. — С. 5-18. [Romantsova TI. Reproduction and energy balance: the integrative role of prolactin. *Obesity and metabolism.* 2014;11(1):5-18. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.14341/OMET201415-18>.
12. Levin A, Stevens PE. Summary of KDIGO 2012 CKD Guideline: behind the scenes, need for guidance, and a framework for moving forward. *Kidney Int.* 2014;85(1):49-61. doi: <https://doi.org/10.1038/ki.2013.444>.
13. Al Mohareb O, Al Saqaaby M, Ekhsaimy A, et al. The relationship between thyroid function and body composition, leptin, adiponectin, and insulin sensitivity in morbidly obese euthyroid subjects compared to non-obese subjects. *Clin Med Insights Endocrinol Diabetes.* 2021;14(1):117955142098852. doi: <https://doi.org/10.1177/1179551420988523>.
14. Milionis A, Milionis C. Correlation between Body Mass Index and Thyroid Function in Euthyroid Individuals in Greece. *ISRN Biomarkers.* 2013;2013:1-7. doi: <https://doi.org/10.1155/2013/651494>.
15. Liu J, Zhang L, Fu J, et al. Circulating prolactin level is increased in metabolically healthy obesity. *Endocr Connect.* 2021;10(4):484-491. doi: <https://doi.org/10.1530/EC-21-0040>.
16. Mehran L, Amouzegar A, Azizi F. Thyroid disease and the metabolic syndrome. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes.* 2019;26(5):256-265. doi: <https://doi.org/10.1097/MED.0000000000000500>.
17. Razvi S, Jabbar A, Pingitore A, et al. Thyroid hormones and cardiovascular function and diseases. *J Am Coll Cardiol.* 2018;71(16):1781-1796. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2018.02.045>.
18. Park SY, Park SE, Jung SW, et al. Free triiodothyronine/free thyroxine ratio rather than thyrotropin is more associated with metabolic parameters in healthy euthyroid adult subjects. *Clin Endocrinol.* 2017;87(1):87-96. doi: <https://doi.org/10.1111/cen.13345>.
19. Menendez C, Baldelli R, Camina J, et al. TSH stimulates leptin secretion by a direct effect on adipocytes. *J Endocrinol.* 2003;176(1):7-12. doi: <https://doi.org/10.1677/joe.0.1760007>.
20. Bernabeu I, Casanueva FF. Metabolic syndrome associated with hyperprolactinemia: a new indication for dopamine agonist treatment? *Endocrine.* 2013;44(2):273-274. doi: <https://doi.org/10.1007/s12020-013-9914-1>.
21. Мельниченко Г.А., Дзеранова Л.К., Пигарова Е.А., и др. Федеральные клинические рекомендации по клинике, диагностике, дифференциальной диагностике и методам лечения гиперпролактинемии // *Проблемы Эндокринологии.* — 2013. — Т. 59. — №6. — С. 19-26. [Mel'nicchenko GA, Dzeranova LK, Pigarova EA, et al. Russian association of endocrinologists national practice guidelines (clinical signs, diagnosis, differential diagnosis, treatment). *Hyperprolactinemia. Problems of Endocrinology.* 2013;59(6):19-26. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.14341/probl201359619-26>.
22. Алфёрова В.И., Мустафина С.В. Роль адипокинов в формировании кардиометаболических нарушений у человека // *Атеросклероз.* — 2022. — Т. 18. — №4. — С. 388-394. [Alferova VI, Mustafina SV. The role of adipokines in the development of cardiometabolic disorders in humans. *Atherosclerosis.* 2022;18(4):388-394. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.52727/2078-256X-2022-18-4-388-394>.
23. Бородкина Д.А., Груздева О.В., Акбашева О.Е., и др. Лептинорезистентность, нерешенные вопросы диагностики // *Проблемы Эндокринологии.* — 2018. — Т. 64. — №1. — С. 62-66. [Borodkina DA, Gruzdeva OV, Akbasheva OE, et al. Leptin resistance: unsolved diagnostic issues. *Problems of Endocrinology.* 2018;64(1):62-66. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.14341/probl8740>.
24. Katsiki N, Mikhailidis DP, Banach M. Leptin, cardiovascular diseases and type 2 diabetes mellitus. *Acta Pharmacol Sin.* 2018;39(7):1176-1188. doi: <https://doi.org/10.1038/aps.2018.40>.
25. Rodríguez AJ, Nunes Vdos S, Mastronardi CA, et al. Association between circulating adipocytokine concentrations and microvascular complications in patients with type 2 diabetes mellitus: A systematic review and meta-analysis of controlled cross-sectional studies. *J Diabetes Complications.* 2016;30(2):357-367. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jdiacomp.2015.11.004>.
26. Zeng R, Xu CH, Xu YN, et al. Association of leptin levels with pathogenetic risk of coronary heart disease and stroke: a meta-analysis. *Arq Bras Endocrinol Metabol.* 2014;58(8):817-823. doi: <https://doi.org/10.1590/0004-2730000003390>.
27. Li C, Sun XN, Zhao S, Scherer PE. Crosstalk between adipose tissue and the heart: An update. *J Transl Int Med.* 2022;10(3):219-226. doi: <https://doi.org/10.2478/jtim-2022-0039>.
28. Gruber T, Pan C, Contreras RE, et al. Obesity-associated hyperleptinemia alters the gliovascular interface of the hypothalamus to promote hypertension. *Cell Metab.* 2021;33(6):1155-1170.e10. doi: <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2021.04.007>.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]

***Алфёрова Влада Игоревна**, аспирант [Vlada I. Alferova, MD, postgraduate student]; адрес: Россия, 630089, г. Новосибирск, ул. Бориса Богаткова, д. 175/1 [address: 175/1, Borisa Bogatkova street, 630089 Novosibirsk, Russian Federation]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1645-5523>; eLibrary SPIN: 1129-0599; e-mail: lady.alfyorova2009@yandex.ru

Мустафина Светлана Владимировна, д.м.н. [Svetlana V. Mustafina, MD, PhD];

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4716-876X>; eLibrary SPIN: 8395-1395; e-mail: svetlana3548@gmail.com

Воевода Светлана Михайловна [Svetlana M. Voevoda, MD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2908-002X>;

eLibrary SPIN: 4403-6722; e-mail: sm.voevoda@mail.ru

Денисова Диана Вахтанговна, д.м.н. [Diana V. Denisova, MD, PhD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2470-2133>;

SPIN 9829-7692; e-mail: denisovadiana@gmail.com

Щербак Лилия Валерьевна [Liliya V. Shcherbakova, MD]; ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-9270-9188>;

eLibrary SPIN: 5849-7040; e-mail: 9584792@mail.ru

Стахнёва Екатерина Михайловна, к.б.н. [Ekaterina M. Stakhneva, PhD (biology)];

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0484-6540>; eLibrary SPIN: 7154-5094; e-mail: stakhneva@yandex.ru

Рымар Оксана Дмитриевна, д.м.н. [Oksana D. Rymar, MD, PhD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4095-0169>;

eLibrary SPIN: 8345-9365; e-mail: orymar23@gmail.com

ИНФОРМАЦИЯ

Рукопись получена 10.07.2022. Рукопись одобрена: 11.04.2023. Received: 10.07.2022. Accepted: 11.04.2023.

ЦИТИРОВАТЬ:

Мустафина С.В., Алфёрова В.И., Воевода С.М., Денисова Д.В., Щербакова Л.В., Стахнёва Е.М., Рымар О.Д. Ассоциация тиреотропного гормона, пролактина и лептина с метаболическим статусом у молодых женщин 25–44 лет Западной Сибири // *Клиническая и экспериментальная тиреология*. — 2022. — Т. 18. — № 3. — С. 13-22. doi: <https://doi.org/10.14341/ket12725>

TO CITE THIS ARTICLE:

Mustafina SV, Alferova VI, Voevoda SM, Denisova DV, Scherbakova LV, Stakhneva EM, Rymar OD. Association of thyroid-stimulating hormone, prolactin and leptin with metabolic status in young women 25-44 years old in Western Siberia. *Clinical and experimental thyroidology*. 2022;18(3):13-22. doi: <https://doi.org/10.14341/ket12725>

РАЗВИТИЕ SARS-COV-2-АТИПИЧНОГО ТИРЕОИДИТА У ПАЦИЕНТА С ТЯЖЕЛЫМ ТЕЧЕНИЕМ COVID-19



© Е.А. Колпакова, А.А. Вознесенская, Э.А. Метревели, Л.В. Никанкина, Е.А. Трошина

Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии, Москва, Россия

Новая коронавирусная инфекция SARS-CoV-2 (COVID-19) вошла в историю как одна из самых смертоносных пандемий человечества. С момента первых сообщений о заражении SARS-CoV-2 появилось множество данных относительно особенностей патогенеза COVID-19 и влияния вируса на различные органы и ткани. Известно, что SARS-CoV-2 может вызывать как легочное, так и системное воспаление, обуславливающее полиорганную дисфункцию. Кроме того, с начала пандемии продолжают появляться сообщения о взаимосвязи COVID-19 с нарушениями функции щитовидной железы (ЩЖ). В многочисленных исследованиях было продемонстрировано, что ЩЖ и вся ось «гипоталамус-гипофиз-ЩЖ» могут быть значимыми мишенями для патогенного воздействия SARS-CoV-2.

Классическими нарушениями функции ЩЖ при инфекционных заболеваниях, описанными также и при COVID-19, считают подострый тиреоидит и вторичный гипотиреоз. Особый интерес вызывает развитие на фоне COVID-19 атипичного тиреоидита-SARS-CoV-2 — состояния, впервые зарегистрированного во время COVID-19, ассоциированного с грозными сердечно-сосудистыми осложнениями и высокой летальностью пациентов с COVID-19, не встречавшегося ранее при других вирусных инфекциях.

В данной статье описывается клинический случай развития атипичного тиреоидита-SARS-CoV-2 у пациента с двусторонней вирусной пневмонией в остром периоде COVID-19.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: COVID-19; SARS-CoV-2-атипичный тиреоидит; щитовидная железа; синдром эутиреоидной патологии; тиреотоксикоз.

DEVELOPMENT OF SARS-COV-2 ATYPICAL THYROIDITIS IN A PATIENT WITH SEVERE COVID-19

© Evgenia A. Kolpakova, Anastasia A. Voznesenskaya, Eteri A. Metreveli, Larisa V. Nikankina, Ekaterina A. Troshina

Endocrinology research centre, Moscow, Russia

The novel coronavirus infection SARS-CoV-2 (COVID-19) has gone down in history as one of the deadliest pandemics in history. Since the first reports of SARS-CoV-2 infection, a lot of data has appeared regarding the features of the COVID-19 pathogenesis and the effect of the virus on various organs and tissues. It is known that SARS-CoV-2 can cause both pulmonary and systemic inflammation, causing multiple organ dysfunction. In addition, since the beginning of the pandemic, reports of the relationship between COVID-19 and thyroid dysfunction have continued to emerge. Numerous studies have demonstrated that the thyroid gland and the entire hypothalamus-pituitary-thyroid axis can be significant targets for the pathogenic effects of SARS-CoV-2.

The classic thyroid dysfunctions in infectious diseases, also described in COVID-19, are subacute thyroiditis and secondary hypothyroidism. Of particular interest is the development of atypical thyroiditis-SARS-CoV-2 against the background of COVID-19, a condition first recorded during COVID-19, associated with formidable cardiovascular complications and high mortality in patients with COVID-19, not previously encountered in other viral infections.

This article describes a clinical case of SARS-CoV-2 atypical thyroiditis in a patient with bilateral viral pneumonia in the acute period of COVID-19.

KEYWORDS: COVID-19; SARS-CoV-2 atypical thyroiditis; thyroid gland; euthyroid pathology syndrome; thyrotoxicosis.

АКТУАЛЬНОСТЬ

С начала пандемии новой коронавирусной инфекции SARS-CoV-2 (COVID-19) к 16 марта 2023 г. насчитывается 760 360 956 случаев инфицирования SARS-CoV-2 во всем мире, из них 6 873 477 случаев привели к гибели заболевших [1]. Многочисленные исследования демонстрируют убедительные доказательства того, что ЩЖ может быть органом-мишенью для SARS-CoV-2 [2, 3]. Вовлечение ЩЖ в патологический процесс при COVID-19 проявляется в виде различных

структурно-функциональных нарушений в остром и отсроченном периодах болезни, приводящих как к тиреотоксикозу, так и гипотиреозу, а также синдрому эутиреоидной патологии [3, 4].

Особый интерес вызывает развитие на фоне COVID-19 атипичного тиреоидита-SARS-CoV-2 — состояния, впервые зарегистрированного во время COVID-19, ассоциированного с грозными сердечно-сосудистыми осложнениями и высокой летальностью пациентов с COVID-19, не встречавшемся ранее при других вирусных инфекциях [5–7].

*Автор, ответственный за переписку/Corresponding author.



В данной статье описывается клинический случай развития SARS-CoV-2-атипичного тиреоидита и обсуждаются вопросы клинического течения и тактики ведения пациента, что представляет особый интерес ввиду небольшого количества описаний подобных случаев в литературе.

ОПИСАНИЕ СЛУЧАЯ

Пациент У., 70 лет, госпитализирован по каналу скорой медицинской помощи 05.05.2020 в ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр (НМИЦ) эндокринологии» Минздрава России, перестроенный в стационар для пациентов с COVID-19, с жалобами на общую слабость, одышку в покое, кашель с трудноотделяемой мокротой, повышение температуры тела до 38,9°C. Из анамнеза известно, что в течение недели до экстренной госпитализации появились и стали нарастать вышеуказанные жалобы. Был консультирован терапевтом по месту жительства, по данным компьютерной томографии органов грудной клетки (КТ ОГК) от 28.04.2020 г., очаговых и инфильтративных изменений в легких выявлено не было. Пациенту была назначена антибиотикотерапия (амоксциллин 875 мг и клавулановая кислота 125 мг 2 раза в день), которую получал до момента поступления в стационар.

При поступлении: общее состояние средней степени тяжести, сознание ясное, кожные покровы и видимые слизистые бледно-розовые, отмечалась пастозность голеней, тахикардия до 101 уд./мин, повышение АД до 150/85 мм рт.ст., частота дыхательных движений – 22/мин, при аускультации легких — ослабленное везикулярное дыхание, свистящие хрипы преимущественно в базальных отделах легких с двух сторон.

На основании клинической картины, данных исследования мазка из ротоглотки методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) на РНК-молекулы вируса SARS-CoV-2, пациенту установлен диагноз: «Код МК-10 U07. 1 Коронавирусная инфекция. Внебольничная вирусная пневмония». Двусторонняя вирусная пневмония была подтверждена при проведении КТ ОГК. Из сопутствующих заболеваний: хронический обструктивный бронхит, смешанного типа, средней степени тяжести, гипертоническая болезнь II стадии, степень 2 повышения АД, риск сердечно-сосудистых осложнений очень высокий, а также болезнь Гийена-Барре (специфической терапии не получал, наблюдался у невролога по месту жительства).

В общеклиническом анализе крови на следующий день после поступления в стационар (06.05.2020 г.) выявлены лейкоцитоз, нейтрофилез, лимфопения, повышение СОЭ: лейкоциты — $11,24 \times 10^9$ кл/л (норма 3,9–10), нейтрофилы — 90,2% (норма 38–71), лимфоциты — 4,2% (норма 19–39), СОЭ — 42 мм/ч (норма 2–20). В биохимическом анализе крови — повышение уровней острофазных белков: СРБ до 144,4 мг/л (норма 0,1–5), ферритина до 759,6 нг/мл (норма 30–300), ЛДГ до 315 Ед/л (норма 125–220), D-димера до 770 нг/мл (норма 0–500).

На 4-е сутки нахождения в стационаре отмечалось ухудшение состояния с нарастанием одышки в покое, стойкой гипертермией до 39,5°C, на КТ ОГК от 08.05.2020 визуализировались признаки ухудшения течения вирусной пневмонии с увеличением объема пораженной ткани легких до 70%, также выявлены КТ-признаки легочной

гипертензии и жидкости в правой плевральной полости.

На 5-е сутки пребывания в стационаре пациент был переведен в отделение реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) в связи со снижением сатурации крови до 80% и признаками развития цитокинового шторма — повышение уровня интерлейкина-6 до 464,8 пг/мл (норма до 10 пг/мл). В ОРИТ проводилась неинвазивная вентиляция легких с положительным давлением (NIPPV) с последующим переводом на постоянную дотацию кислорода через лицевую маску. Также инициирована патогенетическая биологическая терапия цитокинового шторма селективным и обратимым ингибитором янус-киназы 1 и 2 типа (JAK1 и JAK2) — барицитинибом в дозировке 4 мг два раза в сутки. Спустя 4 дня на фоне проводимой терапии симптомы дыхательной недостаточности регрессировали. С улучшением состояния пациент был переведен в отделение для пациентов со средней степени тяжести, не требующих искусственной вентиляции легких (ИБЛ). На контрольной КТ ОГК от 13.05.2020, на 9-е сутки нахождения в стационаре, отмечалась положительная динамика в виде уменьшения объема пораженной ткани до 60%.

В отделении продолжена терапия барицитинибом, антибиотикотерапия (левофлоксацин 1000 мг/сут внутривенно), и терапией антикоагулянтами (эноксапарин натрия 0,4 мл подкожно 2 р/сут). На фоне проводимого лечения в течение последующих суток температура тела достигла нормальных значений. По данным клинического, биохимического анализов крови отмечалась положительная динамика в снижении уровня СОЭ, нормализации уровня СРБ. Сатурация без кислородной поддержки в пределах 97–99%. Пациент был выписан с улучшением под наблюдение терапевта, пульмонолога, кардиолога по месту жительства, даны соответствующие рекомендации.

Во время госпитализации с научной целью при ухудшении состояния пациента была проведена оценка полного тиреоидного профиля. По результатам гормонального анализа крови выявлено развитие тиреотоксикоза (снижение уровня тиреотропного гормона (ТТГ) до 0,15 мМЕ/л (норма 0,25–3,5), нормальные уровни тиреоидных гормонов (свободный тироксин (Т4св.) 14,77 пмоль/л (9,0–19,0), свободный трийодтиронин (Т3св.) 3,62 пмоль/л (2,6–5,7), антитиреоидные антитела отрицательные (антитела к тиреопероксидазе (АТ-ТПО) 0,36 МЕ/мл (0–5,6), антитела к рецептору ТТГ (АТ-рТТГ) 0,55 МЕ/л (0–1,75)). Полученные результаты исключают развитие синдрома эутиреоидной патологии (СЭП) и свидетельствуют в пользу нарушения функции ЩЖ в остром периоде COVID-19, вероятно SARS-CoV-2-атипичного тиреоидита.

Во время госпитализации жалоб, специфичных для синдрома тиреотоксикоза, пациент не предъявлял, ЧСС сохранялась в пределах 90–110 уд/мин. Однако не исключено, что развитие SARS-CoV-2-атипичного тиреоидита могло усугубить течение основного заболевания, потребовавшего реанимационных мероприятий. Из анамнеза известно, что при обследовании на амбулаторном этапе до инфицирования SARS-CoV-2 лабораторные и клинические признаки нарушения функции ЩЖ не выявлялись.

Через 6 мес после выписки из стационара пациент был приглашен в ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России для повторной оценки тиреоидного

статуса и решения вопроса о необходимости дополнительного обследования и лечения. По данным лабораторных исследований, выявлен эутиреоз, дополнительных манипуляций не требовалось: ТТГ — 0,72 мМЕ/л (0,25–3,5), Т4 св. — 9,92 пмоль/л (9,0–19,0), Т3 св. — 3,94 пмоль/л (2,6–5,7). Роста антитиреоидных антител не наблюдалось: АТ-ТПО — 0,09 МЕ/мл (0–5,6), АТ-рТТГ — 0,34 МЕ/л (0–1,75).

ОБСУЖДЕНИЕ

Нарушение функции ЩЖ в остром периоде COVID-19

Нарушение функции ЩЖ у больных в остром периоде COVID-19 может быть следствием прямого повреждающего действия SARS-CoV-2 на тиреоциты через антиотензиопревращающий фермент 2 типа (АПФ2) и трансмембранную сериновую протеазу 2 типа (TMPRSS2) [8, 9], высвобождения и презентации иммунным клеткам антигенов ЩЖ посредством молекулярной мимикрии SARS-CoV-2 [3, 10], развития цитокин-индуцированных тиреопатий при гиперактивации иммунной системы [11, 12], а также ввиду подавления оси «гипоталамус-гипофиз-ЩЖ» при прямом повреждении структур головного мозга, ответственных за выработку тиреолиберина и ТТГ (вирусный гипофизит), так и косвенно, за счет развития гипоксии ткани головного мозга [13, 14].

Отдельно выделяют развитие СЭП — феномена, наблюдаемого при различных острых и терминальных состояниях, включающего совокупность изменений в оси «гипоталамус-гипофиз-ЩЖ» и изменений метаболизма тиреоидных гормонов в различных органах-мишенях, в частности, снижения конверсии Т4 св. в Т3 св. [15]. Наиболее типичными гормональными изменениями являются снижение уровня Т3 в плазме, при повышении реверсивного Т3 (rT3) и нормальном уровне ТТГ [16, 17].

Сложность в диагностике нарушений функции ЩЖ у пациентов с COVID-19 обусловлена потенциальным влиянием получаемой терапии на лабораторные тесты. Известно, что антитромботическая терапия низкомолекулярными гепаринами в остром периоде коронавирусной болезни может являться причиной артефактной гипертироксинемии. А терапия глюкокортикостероидами, используемая для лечения тяжелых форм COVID-19, влияет на все звенья нормального функционирования ЩЖ: биосинтез и секрецию тиреоидных гормонов; транспорт гормонов кровью; взаимодействие с органами-мишенями и т.д. Стоит предположить, что и биологическая (антицитокиновая) терапия COVID-19 может влиять на тиреоидный статус пациентов, выполняя протекторную роль в отношении развития цитокин-индуцированных тиреопатий на фоне заболевания COVID-19 [10, 18–20].

Дифференциальная диагностика нарушений функции ЩЖ (УЗИ и скintiграфия органа) у пациентов с тяжелым течением COVID-19 часто затруднена, ввиду изоляции больных и тяжелого соматического статуса, определяемого системной воспалительной реакцией, гемодинамическими нарушениями, декомпенсацией сопутствующей сердечно-сосудистой патологии.

Клинические характеристики и особенности течения SARS-CoV-2-атипичного тиреоидита

В контексте описываемого нами случая, выявленные лабораторные изменения тиреоидного профиля в большей степени позволяют говорить о развитии тиреотоксикоза, вероятно, в исходе SARS-CoV-2-атипичного тиреоидита, как варианта подострого деструктивного тиреоидита, впервые описанного при инфекции SARS-CoV-2.

Впервые развитие атипичного тиреоидита во время COVID-19 обнаружили ученые из Миланского эндокринологического научного центра, зафиксировав субклинический тиреотоксикоз у 20,2% больных (58/287), а манифестный — у 10,8% пациента [2]. Развитие атипичного тиреоидита в остром периоде болезни у 56% (28/50) пациентов наблюдали исследователи из Первой клинической больницы Чжэцзянского университета Китая [14]. У всех исследуемых пациентов при низком уровне ТТГ выявлены нормальные или высокие значения тиреоидных гормонов, что исключало развитие СЭП.

Согласно немногочисленным исследованиям, атипичным SARS-CoV-2-ассоциированный тиреоидит назван в связи с рядом особенностей течения: тиреотоксикоз, развивающийся строго в остром периоде болезни [3, 21, 22] и всегда ассоциированный с высокими уровнями провоспалительных цитокинов в крови [2]. Кроме того, существует ряд морфологических особенностей, отличающих атипичный тиреоидит от подострого: последний характеризуется деструкцией фолликулярных клеток и фолликулов, потере фолликулами коллоида, а также патогномоничной инфильтрацией полинуклеарными лейкоцитами, лимфоцитами, в результате чего образуются гранулемы, которые содержат гигантские многоядерные клетки. При атипичном тиреоидите, связанном с SARS-CoV-2, гигантские клетки не образуются из-за лимфопении, а клетки щитовидной железы в большей степени подвержены апоптозу [7].

Клиническая значимость выделения особого варианта тиреоидита при COVID-19 обусловлена тем, что в группе пациентов с SARS-CoV-2-атипичным тиреоидитом выявляется высокая распространенность сердечно-сосудистых осложнений, госпитальная летальность и более длительный срок госпитализации по сравнению с когортой пациентов без нарушений функции ЩЖ [2, 23, 24]. К таким осложнениям при данном состоянии относят фатальные нарушения ритма сердца, повышение риска развития инфаркта миокарда, гемодинамических нарушений, а также повышение риска тромбозов и тромбоэмболий. Известно, что тиреотоксикоз может способствовать развитию фатальных аритмий (фибрилляция предсердий) на фоне удлинения интервала QT, часто наблюдаемого при COVID-19 [25–27]. COVID-19 связан с высокими рисками тромбообразования [28], а у пациентов с сопутствующим тиреотоксикозом данные риски были в 2 раза выше в сравнении с остальными пациентами с COVID-19 [29], что может объясняться, в частности, способностью Т4 св. активировать тромбоциты [30], а также тем, что у лиц с явным или субклиническим гипертиреозом очень высокие уровни маркеров эндотелиальной дисфункции, таких как IL-6, IL-12, IL-18, фибриноген, фактор фон Виллебранда [31]. По результатам коагулограммы пациента в нашем случае в острую фазу заболевания отмечалось повышение уровня D-димера до 770 нг/мл (0–500), с последующей

нормализацией показателя к моменту разрешения пневмонии и выписки из стационара на фоне биологической (антицитокиновой) и антикоагулянтной терапии.

Muller и соавт. [7] обнаружили, что у 15% (13/85) пациентов с COVID-19, поступивших в ОРИТ, был выявлен именно SARS-CoV-2-атипичный тиреоидит. В отличие от классического подострого тиреоидита, в том числе ассоциированного с COVID-19, атипичный тиреоидит чаще встречался у пациентов мужского пола, и это можно частично объяснить гендерными различиями в иммунных реакциях, связанных с рецептором ACE2 на тиреоцитах [32]. Развитие SARS-CoV-2-атипичного тиреоидита на фоне COVID-19 было достоверно ассоциировано с критическим состоянием пациентов [7].

О том, что в описываемом нами случае, вероятнее всего, имел место именно SARS-CoV-2-атипичный деструктивный тиреоидит. Манифестация болезни Грейвса в данной ситуации исключена, поскольку не было отмечено повышения уровней АТ-рТТГ, являющихся патогномоничным маркером данного заболевания. Развитие СЭП исключают нормальные уровни тиреоидных гормонов при низком ТТГ. Дополнительные обследования (УЗИ, сцинтиграфия щитовидной железы) во время госпитализации не проводились в виду крайне тяжелого состояния пациента, определяемого в первую очередь двусторонней вирусной пневмонией, при выписке было рекомендовано динамическое наблюдение. При контрольном исследовании показатели ТТГ, Т4св, Т3св находились в референсном диапазоне, что не потребовало проведения дальнейших диагностических исследований и лечения. Согласно большинству исследований, изменения в тиреоидном статусе при заболевании COVID-19 чаще носят транзиторный, преходящий характер, что было показано на примере вышеописанного пациента [2, 10, 33].

В то же время, как упоминалось ранее, были зафиксированы случаи манифестации болезни Грейвса, при которой COVID-19 мог стать триггером для запуска существующей предрасположенности к аутоиммунной патологии щитовидной железы [34, 35], а также случаи лимфоцитарного аутоиммунного тиреоидита с исходом в хронический гипотиреоз, требующий в дальнейшем постоянной заместительной терапии [7]. Для оценки вероятности развития постоянной дисфункции щитовидной железы требуется проведение долгосрочных проспективных исследований, поскольку согласно некоторым данным, ультразвуковые признаки аутоиммунного поражения щитовидной железы сохранялись в течение длительного времени после выздоровления пациента и восстановления эутиреоидного статуса [36].

Если по результатам лабораторных изменений зафиксировано изменение в тиреоидном статусе, возникает вопрос о необходимости специфического лечения. Однозначных подходов к ведению пациентов с впервые выявленными изменениями в тиреоидном профиле при заболевании COVID-19, в частности, при SARS-CoV-2-атипичном тиреоидите, к настоящему моменту нет [2, 14]. Возможно проведение симптоматической терапии (применение β -блокаторов) для коррекции тахикардии и других нарушений сердечного ритма, а также применение антикоагулянтов для снижения риска тромбообразования и тромбоэмболий у пациентов с COVID-19 [37]. Манифестировавшую на фоне COVID-19 болезнь Грейвса

предпочтительно лечить антигипертиреотическими препаратами, однако следует помнить о возможных побочных эффектах этих препаратов, в частности о развитии агранулоцитоза, который требует немедленного вмешательства и крайне неблагоприятно сказывается на течении COVID-19 [38].

Однако стоит отметить, что рутинная оценка функции ЩЖ в условиях COVID-19 не рекомендуется Всемирной организацией здравоохранения [39]. Поскольку наиболее часто лабораторные изменения уровней тиреоидных гормонов у пациентов с COVID-19 обусловлены СЭП, особенно у лиц с тяжелым течением заболевания, и являются преходящими, не являясь фактическим нарушением функции ЩЖ [38]. Однако с учетом вышесказанного, ряд авторов все же рекомендует определение в остром периоде уровня ТТГ у больных с среднетяжелым и тяжелым течением COVID-19 как прогностического маркера госпитальной летальности и высоких рисков тромбоэмболических катастроф, который мог бы позволить интенсифицировать симптоматическую, антикоагулянтную терапию и вовремя выявить и предотвратить сердечно-сосудистые осложнения на фоне COVID-19 [5, 40].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Приведенный клинический случай демонстрирует пример развития атипичного тиреоидита на фоне тяжелого течения COVID-19. Результаты нашего наблюдения согласуются с данными других исследователей, сообщающих о том, что развитие атипичного тиреоидита при заболевании COVID-19 существенно ухудшает его течение и способно приводить к фатальным осложнениям. На сегодняшний день единого мнения мирового медицинского сообщества в отношении ведения подобных пациентов не существует. С одной стороны, большинство специалистов не одобряют оценку тиреоидной функции у пациентов с тяжелым соматическим статусом. В то же время ряд авторов обоснованно рекомендуют исследование в остром периоде у пациентов с среднетяжелым и тяжелым течением COVID-19 уровня ТТГ в качестве прогностического маркера госпитальной летальности и высоких рисков тромбоэмболических катастроф. В любом случае, специалисты, работающие с пациентами с COVID-19, должны быть осведомлены о возможных нарушениях функции щитовидной железы в острой фазе заболевания, а также их отрицательном влиянии на прогноз выживаемости пациентов.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Источники финансирования. Работа выполнена при финансовой поддержке гранта РНФ #22-15-00135.

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

Участие авторов. Авторы вели пациента с SARS-CoV-2-атипичным тиреоидитом, организовывали и проводили сбор биологического материала для будущих исследований, а также консультировали через полгода после выздоровления от COVID-19. Авторы декларируют соответствие своего авторства международным критериям ICMJE. Все авторы внесли равный вклад в подготовку статьи и одобрили ее окончательный вариант.

Согласие пациента. Пациент добровольно подписал информированное согласие на публикацию персональной медицинской информации в обезличенной форме.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

- World Health Organization [Internet]. COVID-19 Weekly Epidemiological Update. World Heal Organ. 2022;(August):1-33 [cited 24.04.2023]. Available from: <https://www.who.int/publications/m/item/covid-19-weekly-epidemiological-update>
- 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>
- Scappaticcio L, Pitoia F, Esposito K, et al. Impact of COVID-19 on the thyroid gland: an update. *Rev Endocr Metab Disord*. 2021;22(4):803-815. doi: <https://doi.org/10.1007/s11154-020-09615-z>
- Ruggeri RM, Campenni A, Deandreis D, et al. SARS-CoV-2-related immune-inflammatory thyroid disorders: facts and perspectives. *Expert Rev Clin Immunol*. 2021;17(7):737-759. doi: <https://doi.org/10.1080/1744666X.2021.1932467>
- Ippolito S, Dentali F, Tanda ML. SARS-CoV-2: a potential trigger for subacute thyroiditis? Insights from a case report. *J Endocrinol Invest*. 2020;43(8):1171-1172. doi: <https://doi.org/10.1007/s40618-020-01312-7>
- De San Juan MJ, Florencio MQV, Joven MH. Subacute thyroiditis in a patient with Coronavirus Disease 2019. *AACE Clin Case Reports*. 2020;6(6):e361-e364. doi: <https://doi.org/10.4158/ACCR-2020-0524>
- Haft JW, Atluri P, Ailawadi G, et al. Adult Cardiac Surgery During the COVID-19 Pandemic: A Tiered Patient Triage Guidance Statement. *Ann Thorac Surg*. 2020;110(2):697-700. doi: <https://doi.org/10.1016/j.athoracsur.2020.04.003>
- Ziegler CGK, Allon SJ, Nyquist SK, 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;181(5):1016-1035.e19. doi: <https://doi.org/10.1016/j.cell.2020.04.035>
- Hoffmann M, Kleine-Weber H, Schroeder S, et al. SARS-CoV-2 cell entry depends on ACE2 and TMPRSS2 and is blocked by a clinically proven protease inhibitor. *Cell*. 2020;181(2):271-280.e8. doi: <https://doi.org/10.1016/j.cell.2020.02.052>
- Naguib R. Potential relationships between COVID-19 and the thyroid gland: an update. *J Int Med Res*. 2022;50(2). doi: <https://doi.org/10.1177/03000605221082898>
- Trovato M, Ruggeri RM, Sciacchitano S, et al. Serum interleukin-6 levels are increased in HIV-infected patients that develop autoimmune disease during long-term follow-up. *Immunobiology*. 2018;223(3):264-268. doi: <https://doi.org/10.1016/j.imbio.2017.10.039>
- Kristensen B, Hegedüs L, Madsen HO, et al. Altered balance between self-reactive T helper (Th)17 cells and Th10 cells and between full-length forkhead box protein 3 (FoxP3) and FoxP3 splice variants in Hashimoto's thyroiditis. *Clin Exp Immunol*. 2015;180(1):58-69. doi: <https://doi.org/10.1111/cei.12557>
- Czarnywojtek A, Ochmańska A, Zgorzalewicz-Stachowiak M, et al. Influence of SARS-CoV-2 infection on thyroid gland function: The current knowledge. *Adv Clin Exp Med*. 2021;30(7):747-755. doi: <https://doi.org/10.17219/acem/139622>
- Chen M, Zhou W, Xu W. Thyroid Function Analysis in 50 Patients with COVID-19: A Retrospective Study. *Thyroid*. 2021;31(1):8-11. doi: <https://doi.org/10.1089/thy.2020.0363>
- de Vries EM, Fliers E, Boelen A. The molecular basis of the non-thyroidal illness syndrome. *J Endocrinol*. 2015;225(3):R67-R81. doi: <https://doi.org/10.1530/JOE-15-0133>
- Lei YMK, Lekha N, Alegre ML. Endocrine and metabolic considerations in critically ill patients. *Clin Res Hepatol Gastroenterol*. 2015;39(1):9-19.
- Van Den Berghe G. Non-thyroidal illness in the ICU: A syndrome with different faces. *Thyroid*. 2014;24(10):1456-1465. doi: <https://doi.org/10.1089/thy.2014.0201>
- Christensen J, O'Callaghan K, Sinclair H, et al. Risk factors, treatment and outcomes of subacute thyroiditis secondary to COVID-19: a systematic review. *Intern Med J*. 2022;52(4):522-529. doi: <https://doi.org/10.1111/imj.15432>
- Rossetti CL, Cazarin J, Hecht F, et al. COVID-19 and thyroid function: What do we know so far? *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2022;(13). doi: <https://doi.org/10.3389/fendo.2022.1041676>
- Ghareebian H, Mariash C. COVID-19-Induced Graves' Disease. *Cureus*. 2022;8(2):19-21. doi: <https://doi.org/10.7759/cureus.22260>
- Muller I, Daturi A, Varallo M, et al. Long-term outcome of thyroid abnormalities in patients with severe Covid-19. *Eur Thyroid J*. 2023;12(2). doi: <https://doi.org/10.1530/ETJ-22-0200>
- Pal R, Joshi A, Bhadada SK, et al. Since January 2020 Elsevier has created a COVID-19 resource centre with free information in English and Mandarin on the novel coronavirus COVID-19. The COVID-19 resource centre is hosted on Elsevier Connect, the company's public news and information. 2020;(January).
- Mattar SAM, Koh SJQ, Rama Chandran S, Cherng BPZ. Subacute thyroiditis associated with COVID-19. *BMJ Case Rep*. 2020;13(8):3-6. doi: <https://doi.org/10.1136/bcr-2020-237336>
- Hariyanto TI, Putri C, Situmeang RF V, Kurniawan A. Dementia is Associated with Severe Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Infection. *Am J Med Sci*. 2021;361(3):394-395. doi: <https://doi.org/10.1016/j.amjms.2020.10.026>
- Cho J, Afolabi B. Ventricular fibrillation associated with Graves' disease and amiodarone induced thyrotoxicosis. *Cardiovasc Endocrinol Metab*. 2019;8(4):119-124. doi: <https://doi.org/10.1097/XCE.0000000000000184>
- Shrestha NK, Burke PC, Nowacki AS, Terpeluk P, Gordon SM. Necessity of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Vaccination in Persons Who Have Already Had COVID-19. *Clin Infect Dis*. 2022;75(1):e662-e671. doi: <https://doi.org/10.1093/cid/ciac022>
- Lisco G, De Tullio A, Jirillo E, et al. Thyroid and COVID-19: a review on pathophysiological, clinical and organizational aspects. *J Endocrinol Invest*. 2021;44(9):1801-1814. doi: <https://doi.org/10.1007/s40618-021-01554-z>
- Sastry S, Cuomo F, Muthusamy J. Since January 2020 Elsevier has created a COVID-19 resource centre with free information in English and Mandarin on the novel coronavirus COVID-19. The COVID-19 resource centre is hosted on Elsevier Connect, the company's public news and information. 2020;(January).
- Lodigiani C, Iapichino G, Carenzo L, et al. Since January 2020 Elsevier has created a COVID-19 resource centre with free information in English and Mandarin on the novel coronavirus COVID-19. The COVID-19 resource centre is hosted on Elsevier Connect, the company's public news and information. 2020;(January).
- Davis PJ, Mousa SA, Schechter GP. New interfaces of thyroid hormone actions with blood coagulation and thrombosis. *Clin Appl Thromb*. 2018;24(7):1014-1019. doi: <https://doi.org/10.1177/1076029618774150>
- Ordookhani A, Burman KD. Hemostasis in overt and subclinical hyperthyroidism. *Int J Endocrinol Metab*. 2017;15(3):e44157. doi: <https://doi.org/10.5812/ijem.44157>
- Li M, Li L, Zhang Y, Wang X. An investigation of the expression of 2019 novel coronavirus cell receptor gene ACE2 in a wide variety of human tissues. *Infect Dis Poverty*. 2020;9(1):1-7.
- Muller I, Daturi A, Varallo M, et al. Long-term outcome of thyroid abnormalities in patients with severe Covid-19. *Eur Thyroid J*. 2023;12(2). doi: <https://doi.org/10.1530/ETJ-22-0200>
- 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>
- Pawlikowski M, Winczyk K. Endocrine and metabolic aspects of COVID-19. *Endokrynol Pol*. 2021;72(3):256-260. doi: <https://doi.org/10.5603/EP.A2021.0023>
- Boaventura P, Macedo S, Ribeiro F, Jaconiano S, Soares P. Post-COVID-19 condition: Where are we now? *Life*. 2022;12(4):517. doi: <https://doi.org/10.3390/life12040517>
- Ross DS, Burch HB, Cooper DS, et al. 2016 American Thyroid Association Guidelines for Diagnosis and Management of Hyperthyroidism and Other Causes of Thyrotoxicosis. *Thyroid*. 2016;26(10):1343-1421. doi: <https://doi.org/10.1089/thy.2016.0229>
- Martins JRM, Villagelin DGP, Carvalho GA, et al. Management of thyroid disorders during the COVID-19 outbreak: a position statement from the Thyroid Department of the Brazilian Society of Endocrinology and Metabolism (SBEM). *Arch Endocrinol Metab*. 2021;65(3):368-375. doi: <https://doi.org/10.20945/2359-3997000000352>
- Organización Mundial de la Salud (OMS). Clinical guidance of severe SARS when Covid19 disease is suspected. *Organ Mund la Salud*. 2020;(1):1-19.
- Bartolena L, Chiovato L, Marcocci C, et al. Management of Graves' hyperthyroidism and orbitopathy in time of COVID-19 pandemic. *J Endocrinol Invest*. 2020;43(8):1149-1151. doi: <https://doi.org/10.1007/s40618-020-01293-7>

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]

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

Вознесенская Анастасия Александровна [Anastasia A. Voznesenskaya MD], ORCID: 0000-0001-8838-8908; e-mail: voznastya1997@yandex.ru

Метревели Этери Автандиловна [Eteri A. Metreveli], ORCID: 0009-0002-1176-1641; e-mail: sovaa55@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

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 11.04.2023. Рукопись одобрена: 12.04.2023. Received: 11.04.2023. Accepted: 12.04.2022/

ЦИТИРОВАТЬ:

Колпакова Е.А., Вознесенская А.А., Метревели Э.А., Никанкина Л.В., Трошина Е.А. Развитие SARS-CoV-2-атипичного тиреоидита у пациента с тяжелым течением COVID-19 // *Клиническая и экспериментальная тиреоидология*. — 2022. — Т. 18. — № 3. — С. 23-28. doi: <https://doi.org/10.14341/ket12745>

TO CITE THIS ARTICLE:

Kolpakova EA, Vosnesenskaya AA, Metreveli EA, Nikankina LV, Troshina EA. Development of SARS-CoV-2 atypical thyroiditis in a patient with severe COVID-19. *Clinical and experimental thyroidology*. 2022;18(3):23-28. doi: <https://doi.org/10.14341/ket12745>

ЙОД-ОГРАНИЧЕННАЯ ДИЕТА ПЕРЕД ТЕРАПИЕЙ РАДИОАКТИВНЫМ ЙОДОМ — НАЗНАЧАТЬ ИЛИ НЕ НАЗНАЧАТЬ



© А.Р. Гусельникова, М.О. Корчагина*, М.С. Шеремета

Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии, Москва, Россия

Йод — важнейший микроэлемент в организме человека. Его основная функция — участие в синтезе гормонов щитовидной железы, тироксина (Т4) и трийодтиронина (Т3). Главный источник йода для организма человека — богатая этим микроэлементом пища. Содержание йода в продуктах питания сильно варьирует. В высокой концентрации йод содержится в морепродуктах, йодированной соли, а также молочных продуктах, яичных желтках. Кроме того, йод содержится в ряде лекарственных препаратов для наружного и внутреннего применения, биологически активных добавках, а также в йод-содержащих контрастных веществах.

Диета с низким содержанием йода (менее 50 мкг в сутки) назначается перед проведением терапии радиоактивным йодом (РЙТ) по поводу заболеваний щитовидной железы, а именно тиреотоксикоза и дифференцированного рака щитовидной железы. В настоящее время не существует единого мнения относительно клинической пользы такой диеты, особенно в странах с низким потреблением йода, таких как Россия.

Цель настоящего обзора — оценить необходимость и оптимальную продолжительность йод-ограниченной диеты, а также определить клинические характеристики, влияющие на результат РЙТ, основываясь на данных последних исследований.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: йод; йод-ограниченная диета; экскреция йода с мочой; терапия радиоактивным йодом; дифференцированный рак щитовидной железы; тиреотоксикоз.

LOW-IODINE DIET BEFORE RADIOACTIVE IODINE THERAPY — TO PRESCRIBE OR NOT TO PRESCRIBE

© Anastasia R. Guselnikova, Maria O. Korchagina*, Marina S. Sheremeta

Endocrinology Research Centre, Moscow, Russia

Iodine is the most important trace element in the human body. Its main function is to participate in the synthesis of thyroid hormones, thyroxine (T4) and triiodothyronine (T3). The main source of iodine for humans is food rich in this trace element. The iodine content in foods varies greatly. The main sources of iodine are seafood, iodized salt, seaweed, as well as dairy products and egg yolks. In addition, iodine is found in a number of drugs for external and internal use, dietary supplements, and in iodinated contrast agents.

Low-iodine diet (less than 50 µg per day) is prescribed before radioactive iodine therapy (RAIT) for thyroid diseases, namely hyperthyroidism and differentiated thyroid cancer. Currently, there is no consensus on the clinical benefits of such a diet, especially in countries with iodine deficiency, such as Russia.

The aim of this review is to assess the need for a low-iodine diet and its optimal duration, as well as to determine the clinical characteristics affecting the outcome of RAIT, based on data from recent studies.

KEYWORDS: iodine; low-iodine diet; urinary iodine excretion; radioactive iodine therapy; differentiated thyroid cancer; hyperthyroidism.

ВВЕДЕНИЕ

Йод — эссенциальный микроэлемент, который необходим для синтеза гормонов щитовидной железы (ЩЖ). Основным источником йода служит богатая данным микроэлементом пища. Попадая в организм, йод всасывается в желудке и двенадцатиперстной кишке в виде неорганического йодида и далее поступает в общий кровоток. Большая его часть выводится из внеклеточной жидкости почками и ЩЖ. Здоровая ЩЖ обладает уникальной способностью поглощать как стабильный, так и радиоактивный йод благодаря наличию специфического белка-переносчика, Na⁺/I⁻ симпортера (НИС), который располагается на базолатеральной мембране

тиреоцита и обеспечивает активный транспорт йодида в ЩЖ [1, 2].

После поступления в организм с пищей йод в виде йодида всасывается в ЖКТ и поступает в общий внеклеточный пул йода. Примерно одна пятая его часть захватывается ЩЖ, а остальная быстро выводится почками, ЖКТ, некоторыми экзокринными железами (слюнными, молочными, потовыми). Около 70–80% йода в организме содержится в ЩЖ, где он используется для синтеза Т3 и Т4. Йод, высвобожденный в ходе метаболизма йодтиронинов в печени и периферических тканях, возвращается во внеклеточный пул йода.

Диета с низким содержанием йода (йод-ограниченная диета) рекомендуется пациентам, направленным на РЙТ

*Автор, ответственный за переписку/Corresponding author.



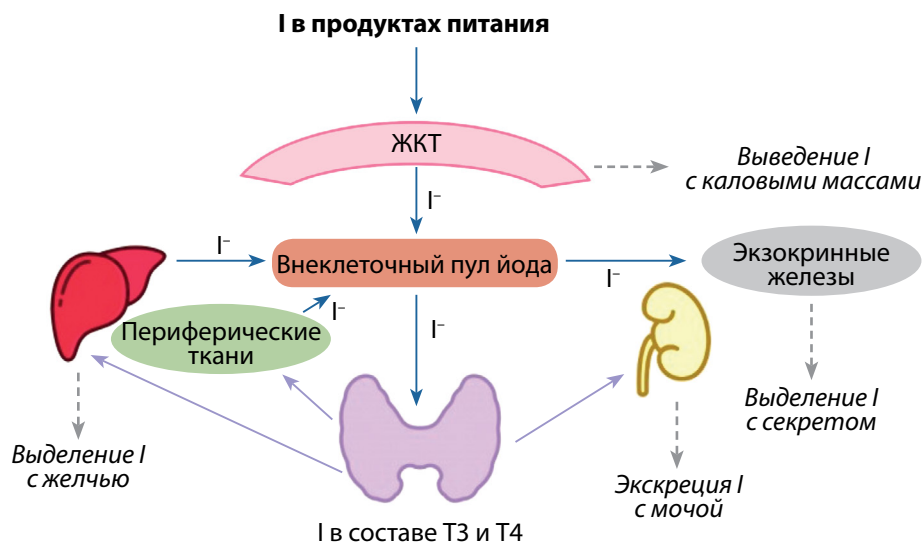


Рисунок 1. Метаболизм йода в организме человека.

Синими стрелками показан метаболизм неорганического йодида в организме, фиолетовыми — метаболизм гормонов щитовидной железы, серыми пунктирными — выведение йодида из организма.

по поводу доброкачественных заболеваний щитовидной железы (ДЗЩЖ) и дифференцированного рака щитовидной железы (ДРЩЖ). Йод-ограниченная диета подразумевает, что поступление йода в организм не должно превышать 50 мкг в сутки. Пациентам рекомендуют исключить йод-содержащие препараты, витамины и биологически активные добавки, убрать из рациона питания йодированную и морскую соль, морепродукты, молочные продукты, яичные желтки, богатые йодом ягоды, фрукты и овощи, мясные полуфабрикаты. В настоящее время единого мнения о необходимости диеты со сниженным содержанием йода, о ее характере и оптимальной продолжительности при подготовке к РИТ не существует.

ЙОДНАЯ ОБЕСПЕЧЕННОСТЬ

Российская Федерация (РФ) — регион йодного дефицита, медианная концентрация йода в моче составляет менее 100 мкг/л при норме 100–300 мкг/л [3]. Большинство людей на территории РФ проживают в условиях легкого или умеренного йодного дефицита [4, 5].

Почками выводится 80–90% поступившего в организм йода, поэтому диагностическими тестами, которые используют для оценки обеспеченности организма йодом, является определение экскреции йода с мочой [6, 7]. Когда поступление йода в организм снижается, увеличивается его поглощение ЩЖ и уменьшается его экскреция с мочой.

Экскреция йода с мочой — основной эпидемиологический показатель, характеризующий йодную обеспеченность региона. Оценка потребления йода населением основана на получении медианной концентрации йода в моче у детей школьного возраста. Значения концентрации йода в моче менее 100 мкг/л соответствуют йодному дефициту [8]. Для определения йода в моче используют ряд микрометодов, например, микропланшетный метод [9]. Другой способ определения йода — исследование данного микроэлемента в сыворотке крови или в моче при помощи масс-спектрометрии с индуктивно связанной плазмой (ИСП-МС) [10].

МЕТОДЫ ОПРЕДЕЛЕНИЯ ЙОДА В МОЧЕ

Измерение общего йода в моче микропланшетным методом заключается в определении йода в моче с помощью фотометрии реакционной среды за конкретный интервал времени [11].

Принцип метода основан на каталитическом действии микроколичеств йодид-иона на процесс восстановления тетрааммония церия (IV) трехвалентным мышьяком (III) в кислой среде (реакция Санделла–Кольхоффа или церий-арсенитная) [12]. Скорость уменьшения интенсивности окраски раствора церия (IV) зависит от содержания йода и измеряется фотометрически при длине волны 405 нм. На данный момент существуют вариации определения йодидов на основе церий-арсенитной реакции, различающиеся между собой пробоподготовкой.

Технически сложная масс-спектрометрия с индуктивно-связанной плазмой является наиболее точным методом для измерения содержания йода в моче. ИСП-МС основан на введении образца в высокотемпературный источник индуктивно-связанной плазмы для перевода в аэрозоль с последующей транспортировкой потоком аргона в плазму, это ведет к изменению состава аэрозоля по сравнению с составом исходного раствора. Степень изменения концентраций элементов в аэрозоле может зависеть от размера частиц и меняться от содержания кислот. При попадании пробы в виде аэрозоля капли, содержащие основу пробы, переводятся в газовую фазу. При дальнейшей транспортировке атомов через плазму происходит поглощение энергии из плазмы, приводящее к формированию преимущественно однозарядных ионов. Ионы и неионизированное вещество попадают в систему регистрации ионов.

ЙОД-ОГРАНИЧЕННАЯ ДИЕТА ПЕРЕД РИТ ПО ПОВОДУ ДЗЩЖ

На фоне одной-двух недель йод-ограниченной диеты происходит снижение экскреции йода с мочой до уровней, соответствующих дефициту потребления йода. Соблюдение йод-ограниченной диеты перед проведением

РЙТ по поводу ДЗЩЖ, включая болезнь Грейвса (БГ), узловой/многоузловой токсический зоб или нетоксический зоб, не прописано в настоящих рекомендациях [8, 13, 14]. Исследования, направленные на изучение необходимости диеты с низким содержанием йода перед РЙТ по поводу ДЗЩЖ, немногочисленны. Степень влияния высокого уровня йода на эффективность РЙТ в случае тиреотоксикоза и нетоксического зоба остается под вопросом [15].

В ходе работы Santarosa V.A. и соавт. было установлено, что несоблюдение диеты пациентами с БГ приводило к показателям экскреции йода с мочой, соответствующим уровням достаточного потребления йода или даже умеренного его избытка, однако это никак не повлияло на эффективность РЙТ [16]. Другие наблюдения были получены Reiko Tsuruhara и соавт.: у пациентов, соблюдающих йод-ограниченную диету в течение 7 дней до РЙТ, снизился уровень экскреции йода с мочой. На этом фоне повысилось поглощение ^{131}I независимо от объема ЩЖ, ее функциональной активности и уровня антител к рецептору тиреотропного гормона (АТ-рТТГ). Отношение йод/креатинин <100 мкг/г коррелировало с более высоким захватом радиоактивного йода ЩЖ на 24 ч, чем отношение йод/креатинин ≥ 100 мкг/г. Авторами был сделан вывод, что следует рекомендовать йод-ограниченную диету пациентам с тиреотоксикозом для повышения эффективности РЙТ [17]. В исследовании Meller B и соавт. было выявлено, что экскреция йода с мочой обратно коррелирует с захватом ^{131}I ЩЖ у пациентов с токсическим зобом — увеличение экскреции йода в 2 раза соответствует снижению захвата ^{131}I тиреоцитами на 25% [18].

В случае тиреотоксикоза, вызванного амиодароном, или у тех, кто получает соединения, содержащие йод, включая введение рентгеноконтрастных йод-содержащих веществ, РЙТ может быть назначена в среднем не ранее чем через 6 месяцев, при этом определение уровня экскреции йода с мочой может использоваться для оценки индивидуальной йодной обеспеченности [12].

ЙОД-ОГРАНИЧЕННАЯ ДИЕТА ПЕРЕД РЙТ ПО ПОВОДУ ДРЩЖ

На ДРЩЖ приходится 95% случаев рака ЩЖ. Первый этап лечения ДРЩЖ — хирургическое вмешательство, за которым по показаниям (пациенты группы промежуточного и высокого рисков рецидива ДРЩЖ) может следовать РЙТ [19].

Известно, что при ДРЩЖ экспрессия НИС снижена, соответственно поглощение ^{131}I также ниже, чем в случае здоровой ЩЖ [20, 21]. Экспрессия НИС в ЩЖ в основном регулируется тиреотропным гормоном (ТТГ). Связывание ТТГ со своим рецептором активирует транскрипцию *NIS* и контролирует транслокацию и удержание НИС на плазматической мембране, что увеличивает поглощение йодида [22]. Поэтому в настоящее время подготовка к РЙТ включает достижение уровня ТТГ более 30 мЕД/л с целью повышения эффективности РЙТ. Повышение уровня ТТГ может быть достигнуто путем отмены тиреоидных гормонов либо с помощью введения рекомбинантного человеческого ТТГ (рчТТГ). Кроме повышения уровня ТТГ для увеличения поглощения ^{131}I может рекомендоваться диета с низким содержанием йода, поскольку снижение

концентрации йода в плазме на фоне йод-ограниченной диеты повышает экспрессию НИС, что в свою очередь положительно влияет на захват ^{131}I тиреоцитами [23].

Высокая индивидуальная йодная обеспеченность может препятствовать поглощению ^{131}I , поэтому рекомендуется избегать воздействия йод-содержащих контрастных веществ и приема лекарственных препаратов или биологически активных добавок с содержанием йода. Также большинство современных рекомендаций предлагают исключить продукты питания, богатые йодом, в течение 1–2 недель перед РЙТ для повышения ее эффективности у пациентов с ДРЩЖ [24–26]. Соблюдение такой диеты особенно важно для тех, кто проживает в регионах с избытком йода, но ее целесообразность в ином случае остается под вопросом [27].

В ряде работ оценка обеспеченности йодом (определение концентрации йода в моче) использовалась для анализа ее связи с успехом РЙТ. Так, в ходе исследования Li JH и соавт. 24-часовая экскреция йода с мочой до лечения менее 100 мкг/л, и/или отношение йод/креатинин в моче менее 100 мкг/г соответствовали адекватной подготовке к РЙТ [23]. Предлагается использовать данные значения в качестве критериев адекватной подготовки к РЙТ на основе установленного уровня дефицита йода [25, 28, 29]. По результатам исследования Kim HK и соавт. были определены более низкие показатели — 24-часовая экскреция йода с мочой <50 мкг/л и/или отношение йод/креатинин в моче $<66,2$ мкг/г [30], а по результатам работы Lee M. и соавт. — отношение йод/креатинин в моче <50 мкг/г считалось значением, гарантирующим эффективность РЙТ [27].

В ретроспективном исследовании Pluijmen MJ и соавт. оценивалась разница в йодной обеспеченности, поглощении ^{131}I остаточной тиреоидной тканью и эффективности аблации через 6 мес после терапии в зависимости от соблюдения/несоблюдения пациентами йод-ограниченной диеты. В группе пациентов, соблюдающих йод-ограниченную диету, 24-часовая экскреция йода с мочой снизилась до 26,6 мкг по сравнению с 158,8 мкг в группе, не придерживающейся диеты. Поглощение радиоактивного йода остаточной тиреоидной тканью увеличилось на 65% ($P<0,001$) в случае соблюдения диеты. Успех аблации спустя 6 мес после введения терапевтической активности ^{131}I в группе, соблюдающей йод-ограниченную диету, составил 65% по сравнению с 48% в группе, ее не придерживающейся ($P<0,001$) [31].

В исследовании, проведенном в Южной Корее Sohn SY и соавт., было выявлено, что только избыточное потребление йода с отношением йод/креатинин в моче >250 мкг/г было связано с низкой эффективностью РЙТ [32].

Напротив, работа Tala Jury HP и соавт. демонстрирует отсутствие связи между экскрецией йода с мочой и исходом РЙТ — было клинически подтверждено, что содержание йода в организме не является предиктором успешной аблации остаточной тиреоидной ткани [33]. В данном исследовании пациентам было рекомендовано отказаться только от йодсодержащих добавок и лекарств, а не придерживаться строгого протокола йод-ограниченной диеты. В итоге средний уровень экскреции йода с мочой в группе пациентов с ДРЩЖ на момент аблации ^{131}I составил 132 ± 160 мкг/л.

В ретроспективном исследовании Yoo ID и соавт. не было обнаружено разницы в зависимости от строгости йод-ограниченной диеты. Пациенты, соблюдающие менее строгую диету, ограничивали употребление морепродуктов, йодированной соли, яичных желтков, молочных продуктов, мясных полуфабрикатов, готовых блюд быстрого приготовления и исключали поливитамины. В группе пациентов, соблюдающих очень строгую диету, дополнительно исключались рис, пресноводная рыба, шпинат и соевые продукты. По результатам исследования процент успешной аблации у пациентов, соблюдающих менее строгую диету, составил 80,3%, а при очень строгой — 75,6%, что показало отсутствие статистически значимой разницы между группами ($p=0,48$) [34].

ЙОД-ОГРАНИЧЕННАЯ ДИЕТА В КЛИНИЧЕСКИХ РЕКОМЕНДАЦИЯХ ПО ДРЩЖ

В рекомендациях Европейской ассоциации ядерной медицины (EANM) 2008 г. по РИТ ДРЩЖ было указано ограничить употребление йода до <50 мкг/день и отложить аблацию ^{131}I в случае, если уровень экскреции йода с мочой составляет более 150–200 мкг/л. Кроме того, рекомендовано отложить РИТ как минимум на 3 мес после введения йодсодержащих контрастных веществ или в случае приема амиодарона [35]. Американская тиреодная ассоциация (ATA) также советует ограничить потребление йода до <50 мкг в день за 1–2 нед до проведения терапии [25]. Британские рекомендации не содержат подробностей об уровне ограничения йода, указывая на то, что данные ограничения могут быть неактуальны для Великобритании как страны с йододефицитом [24]. В итальянских рекомендациях не советуют придерживаться йод-ограниченной диеты перед проведением аблации радиоактивным йодом [36]. В них указано, что средний уровень содержания йода в моче в Италии такой же низкий, как и в странах с умеренным дефицитом йода, поэтому нет оснований для ограничения в потреблении продуктов питания, но обязательным является отказ от йодсодержащих препаратов и контрастных веществ.

В рекомендациях Общества ядерной медицины и молекулярной визуализации (SNMMI) и Европейской ассоциации ядерной медицины (EANM) 2022 г. рекомендуется избегать йодсодержащих препаратов и дополнительно предлагают назначать йод-ограниченную диету на 1–2 нед до планируемой РИТ, чтобы увеличить поглощение ^{131}I остаточной тиреодной тканью [37].

В 2022 году Европейская тиреодная ассоциация (ETA) также выпустила консенсусное заявление «Каковы показания к послеоперационной радиоiodотерапии при дифференцированном раке щитовидной железы?», в котором отмечалась необходимость избегать йодсодержащих препаратов, а также сообщалось, что йод-ограниченная диета может быть назначена, но ее польза клинически не доказана [38].

ДЛИТЕЛЬНОСТЬ ЙОД-ОГРАНИЧЕННОЙ ДИЕТЫ

Изначально рекомендованная длительность йод-ограниченной недели составляла не менее двух-трех недель. Однако в недавнее время было установлено, что

строгая диета с низким содержанием йода в течение одной недели является достаточной для достижения целевых значений экскреции йода с мочой даже в богатых йодом регионах [27–29, 39]. Не было разницы ни в эффективности аблации ^{131}I , ни в показателях экскреции йода с мочой у пациентов, соблюдающих йод-ограниченную диету в течение 1 или 2 недель [27].

Исследование Dekker B.L. и соавт. об оптимальной длительности йод-ограниченной диеты перед РИТ по поводу ДРЩЖ показало, что нет разницы между соблюдением диеты в течение 4 и 7 дней. Медиана 24-часовой экскреции йода с мочой существенно не отличалась, поэтому возможно сократить длительность диеты с низким содержанием йода с 7 до 4 дней [40].

РИСКИ, СВЯЗАННЫЕ С ЙОД-ОГРАНИЧЕННОЙ ДИЕТОЙ

Вопрос о том, если ли польза в соблюдении йод-ограниченной диеты перед РИТ по поводу заболеваний ЩЖ, особенно в случае проживания пациентов в йододефицитном регионе, остается открытым, поскольку большинство исследований имеют противоречивые результаты.

Соблюдение йод-ограниченной диеты подразумевает исключение из рациона продуктов, которые пациент привык употреблять ежедневно. Это, в свою очередь, может быть сопряжено со стрессом, поскольку пациенты испытывают неудобства из-за накладываемых ограничений в еде и нередко не знают, сколько пищи они могут съесть [41]. Йод-ограниченная диета может стать особенно непростой для пациентов с ДРЩЖ, которым в качестве метода подготовки к РИТ отменяется терапия тиреодными гормонами. Кроме того, минимизация потребления йода также затрудняет достижение сбалансированной диеты, что крайне важно для пациентов с раком ЩЖ.

Не рекомендуется ограничивать употребление йодированной соли, чтобы избежать гипонатриемии. Гипонатриемия может стать потенциальным побочным эффектом, связанным с йод-ограниченной диетой, и возникает во время диеты и через несколько дней после ее завершения [23, 42, 43]. Общая частота гипонатриемии невелика, среди возможных факторов риска развития осложнения — пожилой возраст, женский пол, прием тиазидных диуретиков, пролонгирование йод-ограниченной диеты, длительное состояние гипотиреоза, а также наличие множественных метастазов, что может способствовать развитию синдрома неадекватной секреции антидиуретического гормона [42]. В случае отнесения пациента к высокой группе риска развития гипонатриемии может быть полезен мониторинг уровня натрия в сыворотке крови.

Стоит отметить, что снижение экскреции йода приводит к повышению концентрации ^{131}I в крови и увеличению облучения всего тела [44]. Это, в свою очередь, может влиять на частоту развития вторичных осложнений после РИТ.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В настоящее время отмена препаратов, содержащих йод, а также исключение процедур с йод-содержащими

контрастными веществами является обязательным для пациентов, которым планируется проведение РИТ.

Соблюдение йод-ограниченной диеты в течение 1–2 нед до РИТ прописано во многих рекомендациях. Выявлено, что такая диета снижает йодную обеспеченность организма, которая оценивается путем определения экскреции йода с мочой или отношения йод/креатинин в моче. Однако нет точных данных, подтверждающих, что йод-ограниченная диета положительно влияет на успех РИТ.

В странах, богатых йодом, назначение йод-ограниченной диеты пациентам за 1–2 нед до РИТ по поводу ДРЩЖ может быть оправданным. Россия относится к странам йодного дефицита, средний уровень йода, потребляемый россиянином в сутки, составляет 80 мкг (при норме 150–200 мкг). Йод-ограниченная диета подразумевает, что в день пациент должен потреблять менее 50 мкг йода, что, по сути, не сильно отличается от содержания йода в обычном ежедневном рационе.

Мы предполагаем, что соблюдение йод-ограниченной диеты перед проведением РИТ в России не является обязательным, так как эта мера не будет влиять на результаты терапии. Для подтверждения этого необходимы дальнейшие исследования, по результатам которых будет возможно провести гармонизацию российских клинических рекомендаций.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Источники финансирования. Работа выполнена по инициативе авторов без привлечения финансирования.

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

Участие авторов. Авторы декларируют соответствие своего авторства международным критериям ICMJE. Все авторы внесли равный вклад в подготовку статьи и одобрили ее окончательный вариант.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

- Portulano C, Paroder-Belenitsky M, Carrasco N. The Na⁺/I[−] Symporter (NIS): Mechanism and Medical Impact. *Endocr Rev*. 2014;35(1):106–149. doi: <https://doi.org/10.1210/er.2012-1036>
- Knust KS, Leung AM. Iodine. In: *Molecular, Genetic, and Nutritional Aspects of Major and Trace Minerals*. Vol 35. Elsevier; 2017. P. 133–141. doi: <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-802168-2.00011-7>
- Iodine Global Network [Internet]. Iodine status by region: Eastern Europe & Central Asia–Russia [Cited 2023 Feb 14]. Available from: <https://www.ign.org/russia.htm>
- Алферова В.И., Мустафина С.В., Рымар О.Д. Йодная обеспеченность в России и мире: что мы имеем на 2019 год? // *Клиническая и экспериментальная тиреология*. — 2019. — Т. 15. — №2. — С. 73–82. [Alferova VI, Mustafina SV, Rymar OD. Iodine status of the population in Russia and the world: what do we have for 2019? *Clinical and experimental thyroidology*. 2019;15(2):73–82. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.14341/ket10353>
- Трошина Е.А., Рыбакова А.А., Куцев С.И., и др. Информативность эпидемиологических показателей в оценке йодной обеспеченности населения (на примере регионов Российской Федерации) // *Архивъ внутренней медицины*. — 2019. — Т. 9. — №5. — С. 367–372. [Troshina EA, Rybakova AA, Kutsev SI, et al. Epidemiological indicator value in the iodine availability assessment — evidence from the regions of the Russian Federation. *The Russian Archives of Internal Medicine*. 2019;9(5):367–372. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.20514/2226-6704-2019-9-5-367-372>
- Zimmermann MB, Andersson M. Update on iodine status worldwide. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes*. 2012;19(5):382–387. doi: <https://doi.org/10.1097/MED.0b013e328357271a>
- Knudsen N, Christiansen E, Brandt-Christensen M, et al. Age- and sex-adjusted iodine/creatinine ratio. A new standard in epidemiological surveys? Evaluation of three different estimates of iodine excretion based on casual urine samples and comparison to 24 h values. *Eur J Clin Nutr*. 2000;54(4):361–363. doi: <https://doi.org/10.1038/sj.ejcn.1600935>
- Абдулхабилова Ф.М., Безлепкина О.Б., Бровин Д.Н., и др. Клинические рекомендации «Заболевания и состояния, связанные с дефицитом йода» // *Проблемы Эндокринологии*. — 2021. — Т. 67. — №3. — С. 10–25. [Abdulkhabirova FM, Bezlepikina OB, Brovin DN, et al. Clinical practice guidelines "Management of iodine deficiency disorders". *Problems of Endocrinology*. 2021;67(3):10–25. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.14341/probl12750>
- Portulano C, Paroder-Belenitsky M, Carrasco N. The Na⁺/I[−] Symporter (NIS): Mechanism and Medical Impact. *Endocr Rev*. 2014;35(1):106–149. doi: <https://doi.org/10.1210/er.2012-1036>
- Caldwell KL, Maxwell CB, Makhmudov A, et al. Use of inductively coupled plasma mass spectrometry to measure urinary iodine in NHANES 2000: Comparison with previous method. *Clin Chem*. 2003;49(6):1019–1021. doi: <https://doi.org/10.1373/49.6.1019>
- Арбузова М.И., Махмудов А.А., Герасимов Г.А., и др. Микрометод определения йода в моче // *Клиническая и экспериментальная тиреология*. — 2007. — Т. 3. — №2. — С. 15–18. [Arbuzova MI, Makhmudov AA, Gerasimov GA, et al. Micromethod of iodine measurement in urine. *Clinical and experimental thyroidology*. 2007;3(2):15–18. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.14341/ket20073215-18>
- Sandell EB, Kolthoff IM. Micro determination of iodine by a catalytic method. *Mikrochim Acta*. 1937;1(1):9–25. doi: <https://doi.org/10.1007/BF01476194>
- Stokkel MP, Handkiewicz Junak D, Lassmann M, et al. EANM procedure guidelines for therapy of benign thyroid disease. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2010;37(11):2218–2228. doi: <https://doi.org/10.1007/s00259-010-1536-8>
- Трошина Е.А., Свириденко Н.Ю., Беловалова И.М., и др. Клинические рекомендации по диагностике и лечению тиреотоксикоза с диффузным зобом (болезнь Грейвса), узловым/многоузловым зобом. — М.: Российская ассоциация эндокринологов; 2021. [Troshina EA, Sviridenko NYu, Belovalova IM, et al. *The federal clinical recommendations on diagnostics and treatment of thyrotoxicosis with diffuse goiter (Graves' disease), nodular/multinodular goiter*. Moscow: Rossiiskaia assotsiatsiia endokrinologov; 2021. (In Russ.)].
- Bonnema SJ, Hegedüs L. Radioiodine therapy in benign thyroid diseases: effects, side effects, and factors affecting therapeutic outcome. *Endocr Rev*. 2012;33(6):920–980. doi: <https://doi.org/10.1210/er.2012-1030>
- Santarosa VA, Orlandi DM, Fiorin LB, et al. Low iodine diet does not improve the efficacy of radioiodine for the treatment of Graves' disease. *Arch Endocrinol Metab*. 2015;59(6):501–506. doi: <https://doi.org/10.1590/2359-39970000000082>
- Tsuruhara R, Tamura M, Nakada K, et al. Does low iodine diet improve radioiodine uptake in hyperthyroidism? *Journal of Nuclear Medicine*. 2013;54(S2):41.
- Meller B, Haase A, Seyfarth M, et al. Reduced radioiodine uptake at increased iodine intake and I¹³¹I-induced release of "cold" iodine stored in the thyroid. *Nuklearmedizin*. 2005;44(4):137–142. doi: <https://doi.org/10.1055/s-0038-1625756>
- Бельцевич Д.Г., Мудунов А.М., Ванушко В.Э., и др. Дифференцированный рак щитовидной железы. Клинические рекомендации // *Современная Онкология*. — 2020. — Т. 22. — №4. — С. 30–44. [Bel'tsevich DG, Mudunov AM, Vanushko VE, et al. Differentiated thyroid cancer. Clinical recommendations. *Journal of Modern Oncology*. 2020;22(4):30–44. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.26442/18151434.2020.4.200507>
- Wang S, Liang J, Lin Y, Yao R. Differential expression of the Na⁺/I[−] symporter protein in thyroid cancer and adjacent normal and nodular goiter tissues. *Oncol Lett*. 2013;5(1):368–372. doi: <https://doi.org/10.3892/ol.2012.947>

21. Ravera S, Reyna-Neyra A, Ferrandino G, et al. The sodium/iodide symporter (NIS): molecular physiology and preclinical and clinical applications. *Annu Rev Physiol.* 2017;79(1):261-289. doi: <https://doi.org/10.1146/annurev-physiol-022516-034125>
22. Rousset B, Dupuy C, Miot F, Dumont J. Chapter 2. *Thyroid hormone synthesis and secretion.* In: Feingold KR, Anawalt B, Boyce A, et al., eds. *Endotext.* South Dartmouth (MA): MDText.com, Inc.; 2015.
23. Li JH, He ZH, Bansal V, Hennessey JV. Low iodine diet in differentiated thyroid cancer: a review. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2016;84(1):3-12. doi: <https://doi.org/10.1111/cen.12846>
24. Perros P, Boelaert K, Colley S, et al. Guidelines for the management of thyroid cancer. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2014;81(S1):1-122. doi: <https://doi.org/10.1111/cen.12515>
25. Haugen BR, Alexander EK, Bible KC, et al. 2015 American Thyroid Association Management guidelines for adult patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer: The American Thyroid Association Guidelines Task Force on Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer. *Thyroid.* 2016;26(1):1-133. doi: <https://doi.org/10.1089/thy.2015.0020>
26. Petranović Oščariček P, Kreissl MC, Campenni A, et al. SNMMI/EANM practice guideline vs. ETA Consensus Statement: differences and similarities in approaching differentiated thyroid cancer management—the EANM perspective. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2022;49(12):3959-3963. doi: <https://doi.org/10.1007/s00259-022-05935-1>
27. Lee M, Lee YK, Jeon TJ, et al. Low iodine diet for one week is sufficient for adequate preparation of high dose radioactive iodine ablation therapy of differentiated thyroid cancer patients in iodine-rich areas. *Thyroid.* 2014;24(8):1289-1296. doi: <https://doi.org/10.1089/thy.2013.069>
28. Park JT, Hennessey JV. Two-week low iodine diet is necessary for adequate outpatient preparation for radioiodine RHTSH scanning in patients taking levothyroxine. *Thyroid.* 2004;14(1):57-63. doi: <https://doi.org/10.1089/105072504322783858>
29. Tomoda C, Urano T, Takamura Y, et al. Reevaluation of Stringent Low Iodine Diet in Outpatient Preparation for Radioiodine Examination and Therapy. *Endocr J.* 2005;52(2):237-240. doi: <https://doi.org/10.1507/endocrj.52.237>
30. Kim HK, Lee SY, Lee JI, et al. Daily urine iodine excretion while consuming a low-iodine diet in preparation for radioactive iodine therapy in a high iodine intake area. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2011;75(6):851-856. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1365-2265.2011.04157.x>
31. Pluijmen MJ, Eustatia-Rutten C, Goslings BM, et al. Effects of low-iodide diet on postsurgical radioiodide ablation therapy in patients with differentiated thyroid carcinoma. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2003;58(4):428-435. doi: <https://doi.org/10.1046/j.1365-2265.2003.01735.x>
32. Sohn SY, Choi JY, Jang HW, et al. Association between excessive urinary iodine excretion and failure of radioactive iodine thyroid ablation in patients with papillary thyroid cancer. *Thyroid.* 2013;23(6):741-747. doi: <https://doi.org/10.1089/thy.2012.0136>
33. Tala Jury HP, Castagna MG, Fioravanti C, et al. Lack of association between urinary iodine excretion and successful thyroid ablation in thyroid cancer patients. *J Clin Endocrinol Metab.* 2010;95(1):230-237. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2009-1624>
34. Yoo ID, Kim SH, Seo YY, et al. The success rate of initial (131)I ablation in differentiated thyroid cancer: comparison between less strict and very strict low iodine diets. *Nucl Med Mol Imaging.* 2012;46(1):34-40. doi: <https://doi.org/10.1007/s13139-011-0111-y>
35. Luster M, Clarke SE, Dietlein M, et al. Guidelines for radioiodine therapy of differentiated thyroid cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2008;35(10):1941-1959. doi: <https://doi.org/10.1007/s00259-008-0883-1>
36. Pacini F, Brianzoni E, Durante C, et al. Recommendations for post-surgical thyroid ablation in differentiated thyroid cancer: a 2015 position statement of the Italian Society of Endocrinology. *J Endocrinol Invest.* 2016;39(3):341-347. doi: <https://doi.org/10.1007/s00259-015-0375-7>
37. Avram AM, Giovanella L, Greenspan B, et al. SNMMI Procedure Standard/EANM practice guideline for nuclear medicine evaluation and therapy of differentiated thyroid cancer: Abbreviated version. *J Nucl Med.* 2022;63(6):15N-35N.
38. Pacini F, Fuhrer D, Elisei R, et al. 2022 ETA consensus statement: What are the indications for post-surgical radioiodine therapy in differentiated thyroid cancer? *Eur Thyroid J.* 2022;11(1):e210046. doi: <https://doi.org/10.1530/ETJ-21-0046>
39. Morsch EP, Vanacor R, Furlanetto TW, Schmid H. Two weeks of a low-iodine diet are equivalent to 3 weeks for lowering urinary iodine and increasing thyroid radioactive iodine uptake. *Thyroid.* 2011;21(1):61-67. doi: <https://doi.org/10.1089/thy.2010.0232>
40. Dekker BL, Links MH, Muller Kobold AC, et al. Low-Iodine Diet of 4 Days Is Sufficient Preparation for 131I Therapy in Differentiated Thyroid Cancer Patients. *J Clin Endocrinol Metab.* 2022;107(2):e604-e611. doi: <https://doi.org/10.1210/clinem/dgab691>
41. Prestwich RJ, Gerrard GE. Low-iodine diet before radioiodine uptake scans or therapy-flawed advice to U.K. patients. *Clin Oncol.* 2005;17(2):73-74. doi: <https://doi.org/10.1016/j.clon.2004.09.014>
42. Al Nozha OM, Vautour L, How J. Life-threatening hyponatremia following a low-iodine diet: a case report and review of all reported cases. *Endocr Pract.* 2011;17(5):e113-e117. doi: <https://doi.org/10.4158/EP11045.CR>
43. Lee JE, Kim SK, Han KH, et al. Risk factors for developing hyponatremia in thyroid cancer patients undergoing radioactive iodine therapy. *PLoS One.* 2014;9(8):e106840. doi: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0106840>
44. Matovic MD, Jankovic SM, Jeremic M, et al. Unexpected effect of furosemide on radioiodine urinary excretion in patients with differentiated thyroid carcinomas treated with iodine 131. *Thyroid.* 2009;19(8):843-848. doi: <https://doi.org/10.1089/thy.2008.0400>

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]

***Корчагина Мария Олеговна**, аспирант [Maria O. Korchagina, postgraduate student], адрес: Россия, 117036, Москва, ул. Дм. Ульянова, д. 11 [address: 11 Dm. Ulyanova street, 117292, Moscow, Russia]; ORCID: 0000-0002-6954-1126; eLibrary SPIN:7834-5652; e-mail: mashulia96@list.ru

Гусельникова Анастасия Романовна [Anastasia R. Guselnikova]; ORCID: 0000-0002-1891-9205; e-mail: hgdfh7@mail.ru

Шеремета Марина Сергеевна, к.м.н. [Marina S. Sheremeta, PhD]; ORCID: 0000-0003-3785-0335; eLibrary SPIN: 7845-2194; e-mail: marina888@yandex.ru

ИНФОРМАЦИЯ

Рукопись получена 11.04.2023. Рукопись одобрена: 12.04.2023. Received: 11.04.2023. Accepted: 12.04.2023.

ЦИТИРОВАТЬ:

Гусельникова А.Р., Корчагина М.О., Шеремета М.С. Йод-ограниченная диета перед терапией радиоактивным йодом — назначать или не назначать // *Клиническая и экспериментальная тиреология.* — 2022. — Т. 18. — № 3. — С. 29-35. doi: <https://doi.org/10.14341/ket127456>

TO CITE THIS ARTICLE:

Guselnikova AR, Korchagina MO, Sheremeta MS. Low-iodine diet before radioactive iodine therapy — to prescribe or not to prescribe. *Clinical and experimental thyroidology*. 2022;18(3):29-35. doi: <https://doi.org/10.14341/ket12746>

[illegible]