

Клинико-патогенетические особенности тиреопатий постковидного периода

А.И. Некрасов^{1✉}, ai.nekrasov@yandex.ru, И.Г. Починка¹, Л.Г. Стронгин¹, Н.Ю. Орлинская¹, Л.А. Луговая¹, Е.С. Малышева¹, И.Н. Воловатова^{1,2}

¹ Приволжский исследовательский медицинский университет; 603005, Россия, Нижний Новгород, пл. Минина и Пожарского, д. 10/1

² Городская клиническая больница №5; 603005, Россия, Нижний Новгород, ул. Нестерова, д. 34

Резюме

Введение. Прошедшая пандемия COVID-19 оказала влияние на течение многих заболеваний, включая эндокринные. Однако о клинико-патогенетических особенностях тиреоидной патологии, возникшей в постковидном периоде, известно мало.

Цель. Оценить клинические и патогенетические особенности тиреопатий постковидного периода.

Материалы и методы. Проведено поперечное исследование с включением 250 больных, которым впервые поставили диагноз заболевания щитовидной железы. 73 участника отрицали анамнез COVID-19, а 177 перенесли его в течение предшествующих 9 мес. У всех оценивали тиреоидный статус и показатели ультразвукового исследования щитовидной железы. У 40 больных с анамнезом COVID-19 определяли уровни IgG к вирусу SARS-CoV-2. У 61 пациента проведена тонкоигольная аспирационная биопсия, в т. ч. у 41 с анамнезом COVID-19. В основной группе все образцы были дополнительно подвергнуты иммуноцитохимическому анализу с использованием антител к белку SARS-CoV-2.

Результаты. В группе больных с COVID-19 в анамнезе отмечались больший уровень свТ4 (13,6 [12,4; 15,5] vs 12,8 [11,0; 15,3] мкмоль/л, $p = 0,046$) и меньшая доля лиц с эутиреозом (122 (68,9%) vs 59 (80,8%), $p = 0,037$). В основной группе было больше цитологических образцов со скоплениями макрофагов (16 (39,0%) vs 2 (10,0%), $p = 0,017$), однако иммуноцитохимическое исследование не выявило ни одного SARS-CoV-2-позитивного образца. В динамике постковидного периода примерно у 60% больных с субклиническими тиреоидными дисфункциями происходила их спонтанная нормализация. Имелись корреляционные взаимосвязи между уровнем IgG к SARS-CoV-2 и показателями структурно-функционального состояния щитовидной железы.

Выводы. Основной клинической особенностью тиреоидной патологии, впервые выявленной после COVID-19, является меньшая доля лиц с эутиреозом. В динамике выявленные в постковидном периоде легкие дисфункции щитовидной железы имели тенденцию к спонтанной нормализации в 60% случаев. Результаты иммуноцитохимического исследования говорят об отсутствии персистенции SARS-CoV-2 в щитовидной железе. В патогенезе постковидных тиреопатий участвуют COVID-19-ассоциированные иммунопатологические реакции.

Ключевые слова: анамнез COVID-19, тиреоидные заболевания, тонкоигольная аспирационная биопсия, иммуноцитохимический анализ, тиреоидный статус

Для цитирования: Некрасов АИ, Починка ИГ, Стронгин ЛГ, Орлинская НЮ, Луговая ЛА, Малышева ЕС, Воловатова ИН. Клинико-патогенетические особенности тиреопатий постковидного периода. *Медицинский совет.* 2024;18(13):164–172. <https://doi.org/10.21518/ms2024-242>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Clinical and pathogenetic features of thyropathies diagnosed during the post-COVID-19 period

Andrey I. Nekrasov^{1✉}, ai.nekrasov@yandex.ru, Ilya G. Pochinka¹, Leonid G. Strongin¹, Natalia Yu. Orlinskaya¹, Liya A. Lugovaya¹, Ekaterina S. Malysheva¹, Irina N. Volovatova^{1,2}

¹ Privolzhsky Research Medical University; 10/1, Minin and Pozharsky Square, Nizhny Novgorod, 603950, Russia

² Clinical Hospital 5; 34, Nesterov St., Nizhny Novgorod, 603005, Russia

Abstract

Introduction. The past COVID-19 pandemic has influenced the course of many diseases including endocrine pathology. However, little is known about the clinical and pathogenetic features of thyroid pathology of the post-COVID-19 period.

Aim. Evaluate the clinical and pathogenetic features of thyropathies diagnosed during the post-COVID-19 period.

Materials and methods. A cross-sectional study included 250 patients with newly diagnosed thyroid diseases. 73 participants denied a history of COVID-19 and 177 suffered from it within the previous 9 months. Thyroid status and thyroid ultrasound examination were assessed. IgG SARS-CoV-2 levels were tested in 40 patients with a history of COVID-19. Fine needle aspiration biopsy was performed in 61 patients including 41 with a history of COVID-19. In the main group, all the samples were additionally investigated by immunocytochemical analysis with SARS-CoV-2 protein antibodies.

Results. Among the patients with COVID-19 history higher levels of fT4 (13.6 [12.4; 15.5] vs 12.8 [11.0; 15.3] $\mu\text{mol/l}$, $p = 0.046$) and a lower proportion of patients with euthyroidism (122 (68.9%) vs 59 (80.8%), $p = 0.037$) were detected. In the main group

there were more cytological samples with macrophages accumulations (16 (39.0%) vs 2 (10.0%), $p = 0.017$), however, immunocytochemical study did not reveal any SARS-Cov-2-positive samples. During the post-COVID-19 period, approximately 60% of patients with subclinical thyroid dysfunctions experienced spontaneous normalization. There were correlations between IgG SARS-Cov-2 levels and parameters characterizing the structural and functional state of the thyroid gland.

Conclusion. The most typical clinical feature of post-COVID-19 thyropathies was a smaller proportion of individuals with euthyroidism. Mild thyroid dysfunctions identified during the post-COVID-19 period tended to develop spontaneous normalization in 60% of cases. The immunocytochemical tests indicate the absence of SARS-Cov-2 persistence in the thyroid tissue. COVID-19-associated immunopathological reactions are involved in the pathogenesis of post-COVID-19 thyropathies.

Keywords: history of COVID-19, thyroid diseases, fine needle aspiration biopsy, immunocytochemical analysis, thyroid status

For citation: Nekrasov AI, Pochinka IG, Strongin LG, Orlinskaya NYu, Lugovaya LA, Malysheva ES, Volovatova IN. Clinical and pathogenetic features of thyropathies diagnosed during the post-COVID-19 period. *Meditinskiy Sovet*. 2024;18(13):164–172. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2024-242>.

Conflict of interest: the authors declare no conflict of interest.

ВВЕДЕНИЕ

В настоящее время получено много доказательств в пользу развития тиреоидных нарушений не только в острую фазу COVID-19, но и в отсроченном постковидном периоде. Вместе с тем еще далеко до полного понимания механизмов их формирования, а отдаленные последствия COVID-19 в контексте патологии щитовидной железы (ЩЖ) требуют уточнения.

Существует несколько гипотез, объясняющих повреждение ЩЖ в связи с COVID-19 как в остром периоде инфекции, так и в более отдаленной перспективе. К ним относят прямое деструктивное действие вируса SARS-Cov-2 на фолликулярный эпителий [1–3] и иммунопатологические реакции [4–6], индуцированные выбросом провоспалительных цитокинов или связанные с перекрестной иммунной реактивностью.

В основе гипотезы о прямом вирусном повреждении ЩЖ лежат данные о высокой экспрессии в ней ангиотензинпревращающего фермента 2-го типа (АПФ2) [7], который служит рецептором для проникновения вируса в клетки хозяина. Кроме того, было подтверждено выявление антигенов SARS-Cov-2 в тиреоидной ткани более чем у трети умерших от COVID-19 [2].

При этом не установлено, насколько долго вирус может сохраняться в тиреоцитах; в случае относительно продолжительной персистенции можно предположить его прямой вклад в поддержание деструктивных процессов и дисфункции ЩЖ, по крайней мере в начале постковидного периода. Для прояснения этого вопроса было бы полезно провести иммуноцитохимические исследования с определением антигенов SARS-Cov-2 в клеточном материале, полученном от переболевших COVID-19 пациентов путем тонкоигольной аспирационной биопсии (ТАБ) ЩЖ. Однако каких-либо литературных сведений по данному вопросу нам найти не удалось.

Вторым потенциальным механизмом повреждения ЩЖ в постковидном периоде могут быть иммунопатологические реакции [3–5].

В их контексте роль играют, во-первых, цитокин-индуцированные тиреопатии с разрывами фолликулов, дисфункцией ЩЖ и запуском аутоиммунных

процессов [6–8] и, во-вторых, перекрестные иммунные реакции [9–11]. Последние могут иметь разную патофизиологию, включая молекулярную мимикрию и способность антител против SARS-Cov-2 реагировать с белковыми комплексами человека типа тиреоидной пероксидазы [11]. Перекрестные иммунные реакции вносят свой вклад в аутоиммунные процессы в ЩЖ, что может быть спровоцировано не только COVID-19, но и вакцинацией против него [10].

Несмотря на то что результаты перечисленных исследований указывают на связь иммунопатологических реакций с постковидными тиреопатиями, их патогенетическая роль и отдаленные последствия еще требуют уточнения.

Единого представления о клинических особенностях постковидных тиреоидных нарушений также нет. Даже общая направленность наиболее распространенных дисфункций ЩЖ после COVID-19 оценивается неоднозначно: есть указания на преобладание тиреотоксикоза [12–14], гипотиреоза [5, 6, 15], «бимодальных» сдвигов [16]. Тем более не хватает сведений об изменениях структурного [17] и функционального состояния ЩЖ [18, 19] в остром и в постковидном периодах, в т. ч. в условиях динамического наблюдения. Кроме того, требуют уточнения имеющиеся немногочисленные данные о негативной клинической роли [20–22] и возможных неблагоприятных последствиях [23–25] тиреоидных нарушений, возникающих во время и после перенесенного COVID-19. Наконец, интерес экспертов вызывают полученные в последнее время результаты исследований относительно способности возникающих в острой фазе COVID-19 повреждений ЩЖ индуцировать развитие других заболеваний [26–28] и ассоциироваться с выраженными иммунными и органными COVID-19-ассоциированными нарушениями [29–31].

В данном исследовании мы попытались выявить клинические, иммунохимические и цитологические особенности тиреопатий постковидного периода, оценить их в аспекте COVID-19-ассоциированных механизмов повреждения ЩЖ, уточнить патогенетическую роль последних.

Цель исследования – оценить клинические, патогенетические и иммуноцитохимические особенности тиреопатий постковидного периода.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Проведено одномоментное поперечное исследование с включением 250 больных, последовательно обратившихся в лечебное учреждение в октябре – мае 2021–2022 гг., где им впервые поставили диагноз заболевания ЩЖ. Пациенты включались в исследование методом сплошной выборки (при наличии критериев включения и отсутствии критериев исключения). 73 участника отрицали анамнез инфекции SARS-Cov-2 (контрольная группа), а 177 перенесли COVID-19 в течение предшествующих 9 мес. (основная группа). Критериями включения в исследование были: 1) впервые поставленный диагноз болезни ЩЖ (все пациенты); 2) лабораторно подтвержденный диагноз COVID-19 в течение 9 мес. до выявления тиреоидной патологии (основная группа); 3) отсутствие в анамнезе диагноза COVID-19 (контрольная группа). Критериями исключения были: 1) отказ от участия в исследовании; 2) наличие в 9-месячном анамнезе респираторной инфекции неясной природы, при отрицательных результатах или отсутствии лабораторного подтверждения COVID-19 (для подтверждения COVID-19 использовали анализ полимеразной цепной реакции (ПЦР), материал получали с помощью мазка со слизистой носоглотки). Все пациенты дали информированное согласие на участие в исследовании.

Клинико-демографическая характеристика пациентов основной и контрольной групп приведена в *табл. 1*.

В целом группы наблюдения были сходны по клинико-демографическим данным (кроме меньшей доли мужчин среди перенесших COVID-19, $p = 0,017$). По характеру

коморбидной соматической патологии и по долям больных, вакцинированных против SARS-Cov-2, значимых межгрупповых различий не было ($p \geq 0,05$ по всем показателям).

Нозологическая структура вновь выявленной патологии ЩЖ в обеих группах также оказалась похожей ($p \geq 0,05$ по всем диагнозам), но имелась тенденция к большей частоте деструктивных тиреоидитов среди переболевших COVID-19 пациентов ($p = 0,080$). Из числа больных с предварительным диагнозом «узловой зоб» в ходе дальнейшего обследования в основной и контрольной группах было выявлено, соответственно, 5 (2,8%) и 1 (1,4%) человек с опухолями ЩЖ ($p = 0,43$); во всех прочих случаях был подтвержден диагноз узлового коллоидного зоба. Злокачественный процесс (папиллярный рак) при этом был обнаружен только у 2 (1,1%) больных из основной группы.

Среди больных основной группы ретроспективно оценивались особенности перенесенного COVID-19, для чего использовали косвенные клинические характеристики. Средняя давность COVID-19 на момент диагностики УЗ составила $5,8 \pm 3,10$ мес. Пневмония в анамнезе, вызванная инфекцией SARS-Cov-2, имела у 71 (40,1%) больного основной группы, из которых 1-, 2-, 3- и 4-ю степень поражения легких по шкале КТ0-КТ4 имели, соответственно, 45 (25,4%), 22 (12,4%), 3 (1,7%) и 1 (0,6%) человек. Госпитализация по поводу COVID-19 потребовалась 56 (31,6%) больным. ГКС получали 47 человек (26,6%), антицитокинные препараты – 35 больных (19,8%, в т. ч. 5 – тоцилизумаб (2,8%) и 30 – барицитиниб (16,9%)). Пероральные антикоагулянты в течение 1,5–2 мес. после перенесенного COVID-19 получал 61 человек (34,5%).

● **Таблица 1.** Клинико-демографическая характеристика пациентов основной и контрольной групп наблюдения
● **Table 1.** Clinical and demographic characteristics of patients in the treatment and control groups of observation

Признак	Все n = 250	COVID-19 «+» n = 177	COVID-19 «-» n = 73	p
Возраст (лет)	52,7 ± 13,99	52,2 ± 14,97	52,9 ± 13,61	0,65
Пол (муж.)	21 (8,4%)	10 (5,6%)	11 (15,1%)	0,017
ИМТ (кг/м ²)	27,9 ± 6,09	29,2 ± 7,40	27,4 ± 5,38	0,21
Болезни ЩЖ (абс/%)				
• АИТ	92 (36,8%)	64 (36,2%)	28 (38,4%)	0,42
• Болезнь Грейвса	7 (2,8%)	6 (3,4%)	1 (1,4%)	0,34
• Узловой зоб	132 (52,8%)	96 (54,2%)	36 (49,3%)	0,28
• Деструктивный тиреоидит	17 (6,8%)	15 (8,5%)	2 (2,7%)	0,08
• Другое	15 (6,0%)	8 (4,5%)	7 (9,6%)	0,12
Сопутствующие болезни (абс/%)				
• АГ	115 (46,0%)	77 (43,5%)	38 (52,1%)	0,14
• ИБС	12 (4,8%)	11 (6,2%)	2 (2,7%)	0,21
• Фибрилляция предсердий	9 (3,6%)	5 (2,8%)	4 (5,5%)	0,25
• Сахарный диабет 2-го типа	28 (11,2%)	20 (11,3%)	8 (11,0%)	0,57
• Болезни легких	4 (1,6%)	2 (1,1%)	2 (2,7%)	0,33
• Онкологические болезни	5 (2,0%)	3 (1,7%)	2 (2,7%)	0,46
Вакцинация против SARS-Cov-2 (абс/%)				
• Спутник	88 (35,2%)	58 (32,8%)	30 (41,1%)	0,13
• Спутник лайт	40 (16,0%)	31 (17,5%)	9 (12,3%)	0,21
• КовиВак	12 (4,8%)	9 (5,1%)	3 (4,1%)	0,52
• Эпиваккорона	3 (1,2%)	2 (1,1%)	1 (1,4%)	0,65

Примечание. Пациент мог иметь более одного заболевания ЩЖ. Сравнение количественных данных проводили с помощью метода Манна – Уитни, качественных данных – с помощью метода Фишера.

ИМТ – индекс массы тела, АИТ – аутоиммунный тиреоидит, АГ – артериальная гипертензия, ИБС – ишемическая болезнь сердца.

Приведенные данные позволяют ретроспективно предположить, что среди больных основной группы преобладали лица с анамнезом легкого и среднетяжелого COVID-19.

В основной и контрольной группах сопоставлялись тиреоидный статус (уровни ТТГ, свТ4, свТ3), содержание в крови антитиреоидных антител (АТПО, АТГ), данные ультразвукового исследования ЩЖ (УЗИ ЩЖ).

У 40 больных основной группы дополнительно определяли уровни антител класса IgG к вирусу SARS-CoV-2 в сыворотке крови с помощью иммуноферментного анализа, для чего использовали SARS-CoV-2-IgG количественный-ИФА-БЕСТ-тест («Вектор Бест», Россия). Применяемые в данном тесте калибраторы были аттестованы по Первому международному стандарту ВОЗ для антител к SARS-CoV-2, результат представляли в единицах этого стандарта (BAU/мл), диапазон количественного измерения составлял 3–5000 BAU/мл.

Кроме того, было проведено цитологическое исследование ЩЖ с помощью ТАБ у 61 пациента с узловым зобом (41 больной основной группы и 20 лиц из группы контроля; пациенты с неинформативным результатом ТАБ в данный анализ не включались). Процедура ТАБ проводилась под контролем УЗИ.

Помимо этого, 41 образец, полученный посредством ТАБ от перенесших COVID-19 пациентов, был подвергнут иммуноцитохимическому исследованию с целью выявления антигенов вируса SARS-CoV-2.

Для проведения цитологического исследования использовали технологию NOVAPREP® (Франция). Материал тканей щитовидных желез, полученный при проведении ТАБ, помещали в специальные контейнеры (виалы) с фиксирующим раствором, которые затем транспортировались в лабораторию патологической анатомии университетской клиники ФГБОУ ВО ПИМУ Минздрава России. Проводилась предварительная обработка материала гемолитическим раствором в несколько этапов с использованием последовательного центрифугирования 1000 PRM 10 мин и добавлением раствора для гемолиза в соотношении 1:2. В качестве гемолитического раствора использовали 5% уксусную кислоту. Затем снова центрифугировали при 1000 PRM 10 мин. В дальнейшем переносили ресуспендированный клеточный осадок в оранжевую виалу, используя пипетку Пастера через мембрану. Заключительный этап обработки проводился на аппарате Novaprep Processor System согласно инструкции. Окраска полученных цитологических препаратов проводилась по методике Папаниколау.

Иммуноцитохимические исследования проводились непрямым трехступенчатым иммуноферментным методом с использованием антител к белку SARS-CoV-2 (число позитивных клеток к S-белку и нуклеокапсиду, свидетельствующих об инвазии в них SARS-CoV-2). Цитопрепараты докрашивали гематоксилином Майера. Подсчет иммунопозитивных клеток проводили в областях с максимальным проявлением окрашивания, с анализом 10 полей зрения при увеличении $\times 100$ на микроскопе «Leica DV 2500».

Применение жидкостной цитологии при цитологическом и иммуноцитохимическом исследованиях выбрано

нами неслучайно: метод обеспечивает получение монослы клеток, сохранность клеточных структур; уменьшает фон, «загрязнение» клеток элементами крови и воспаления, облегчает просмотр цитологических препаратов; сокращает время просмотра мазка; монослойные препараты хорошего качества позволяют использовать современные компьютерные технологии обработки изображений, морфометрии, иммуноморфологических исследований.

Помимо поперечной фазы, настоящее исследование имело также проспективную часть, в ходе которой через 6–9 мес. после выявления тиреопатии оценивалась динамика тиреоидного статуса у больных с легкими дисфункциями ЩЖ (субклинический тиреотоксикоз и субклинический гипотиреоз). Повторное исследование тиреоидного статуса у данной категории больных имело целью установить, являются ли обнаруженные субклинические дисфункции ЩЖ стойкими либо носят транзиторный характер. Больные с манифестным тиреотоксикозом и гипотиреозом в проспективной части исследования не участвовали, т. к. соответствующее лечение им назначалось незамедлительно. Исходно в основной группе был выявлен 31 пациент с субклиническим тиреотоксикозом (СТТ) и 19 – с субклиническим гипотиреозом (СГ); из них на визит динамического наблюдения пришли, соответственно, 20 и 14 человек. В контрольной группе имелось 6 больных с субклиническим тиреотоксикозом и 5 пациентов с субклиническим гипотиреозом, из которых на повторное обследование согласились 1 и 2 человека.

Для статистической обработки материала применяли пакеты программ Statistica 8.0 и MedCalc. Сравнение количественных данных в двух независимых выборках проводили с помощью метода Манна – Уитни, качественных данных – критериев Хи-квадрат и Фишера. При сравнении количественных данных в динамике использовали критерий Вилкоксона. Для корреляционного анализа применяли метод Спирмена. При описании выборок в случае нормального распределения использовали среднее $\pm$ квадратическое отклонение ($M \pm S$). При отличном от нормального распределения использовали медиану и межквартильный интервал ($Me [MKI]$). Различия при $p \leq 0,05$ считали статистически значимыми.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Вначале были оценены наиболее частые особенности структурно-функционального состояния ЩЖ у перенесших COVID-19 лиц, что немаловажно с учетом разноречивых литературных сведений по данной проблеме [14–16]. Основные клиничко-лабораторные и ультразвуковые показатели структурно-функционального состояния ЩЖ в обеих группах представлены в *табл. 2*.

При оценке сонографических показателей мы акцентировали внимание на общем состоянии паренхимы ЩЖ и на наличии возможных диффузных изменений, оставив за рамками оценку узловых образований, имевшихся у части пациентов. Такой подход был обусловлен поставленной задачей по определению влияния вируса SARS-CoV-2 на ЩЖ как на целостный орган. Как видно

● **Таблица 2.** Клинические, лабораторные и ультразвуковые характеристики состояния щитовидной железы у больных с и без анамнеза COVID-19

● **Table 2.** Clinical, laboratory and ultrasound characteristics of the thyroid gland state in patients with/without history of COVID-19

Признак	Все n = 250	COVID-19 «+» n = 177	COVID-19 «-» n = 73	p
Эутиреоз (абс/%)	173 (69,2%)	115 (65,0%)	58 (79,5%)	0,024
• Гипотиреоз (абс/%)	33 (13,2%)	26 (14,7%)	7 (9,6%)	0,19
• Субклинический	24 (9,6%)	19 (10,7%)	5 (6,8%)	0,24
• Манифестный	9 (3,6%)	7 (4,0%)	2 (2,7%)	0,48
• Тиреотоксикоз (абс/%)	44 (17,6%)	36 (20,3%)	8 (10,9%)	0,077
• Субклинический	37 (14,8%)	31 (17,5%)	6 (8,2%)	0,060
• Манифестный	7 (2,8%)	5 (2,8%)	2 (2,75%)	0,67
ТТГ (мЕд/л)	1,2 [0,63; 2,20]	1,3 [0,57; 2,19]	1,4 [0,81; 2,24]	0,32
свТ4 (мкмоль/л)	13,5 [11,6; 15,5]	13,6 [12,4; 15,5]	12,8 [11,0; 15,3]	0,046
свТ3 (нг/л)	4,8 [4,3; 5,2]	4,8 [4,1; 5,2]	4,8 [4,5; 5,3]	0,47
АТПО (Ед/л)	10,0 [1,0; 327,2]	10,0 [1,0; 280,7]	10,0 [1,0; 507,8]	0,38
АТГ (Ед/л)	10,0 [2,36; 20,0]	9,7 [1,4; 21,7]	11,7 [4,5; 20,0]	0,37
Объем ЩЖ (мл)	13,5 [9,80; 18,8]	13,8 [9,9; 18,6]	13,0 [9,75; 18,8]	0,49
УЗИ-изменения (абс/%)				
• Фокальные изменения	140 (56%)	99 (55,9%)	41 (56,2%)	0,54
• Узлы	132 (52,8%)	96 (54,2%)	36 (49,3%)	0,28
• Неоднородность	130 (52,0%)	93 (52,5%)	37 (50,7%)	0,46
• Гипоэхогенные области	95 (38%)	68 (38,4%)	27 (37,0%)	0,47
• Гиперэхогенные области	21 (8,4%)	16 (9,0%)	5 (6,8%)	0,39

Примечание. Сравнение количественных данных проводили с помощью метода Манна – Уитни, качественных данных – с помощью метода Фишера.

из табл. 2, в обеих группах имелись больные с разнообразными, характерными для выявленной у них патологии ЩЖ ультразвуковыми симптомами при отсутствии межгрупповых различий по данным показателям.

Основное отличие между больными с впервые выявленной тиреоидной патологией, перенесшими и не перенесшими COVID-19, заключалось в большем уровне свТ4 и в меньшей пропорции лиц с эутиреозом в группе с анамнезом коронавирусной инфекции (в основном за счет тенденции к росту частоты субклинического тиреотоксикоза, хотя и снижение функции ЩЖ после COVID-19 встречалось недостаточно часто).

При этом с точки зрения распространенности возможных нозологических причин тиреотоксикоза никаких различий между группами не было (табл. 1).

По-видимому, тенденция к увеличению частоты субклинического тиреотоксикоза среди перенесших COVID-19 пациентов не связана с ростом распространенности какой-то конкретной патологии; скорее, на ЩЖ разных пациентов основной группы было оказано похожее воздействие, ведущее к увеличению риска тиреотоксикоза. Такое предположение хорошо согласуется с литературными данными относительно повышенного риска деструктивных тиреоидитов на фоне COVID-19 [3, 5, 14], что ведет к транзиторному легкому тиреотоксикозу, а у некоторых больных – и к гипотиреозу.

Если допустить, что для основной группы характерны деструктивные процессы в ЩЖ, то возникает вопрос об их текущем статусе: во-первых, они могут быть активными

(продолжающимися в постковидном периоде); во-вторых, недавно перенесенными, с остаточными явлениями в виде дисфункции ЩЖ. В первом случае цитологическое исследование могло бы продемонстрировать острые изменения с апоптозом тиреоцитов [4, 17], во втором – признаки остаточной поствоспалительной дегенерации фолликулярной ткани. С этих позиций нами и оценивались результаты цитологического и иммуноцитохимического исследования материала ТАБ в основной группе.

Прежде всего необходимо отметить, что иммуноцитохимическое исследование не выявило ни одного SARS-Cov-2-позитивного образца из 41, представленного для анализа в основной группе наблюдения. Это указывает на отсутствие персистенции коронавируса в ЩЖ в постковидном периоде (хотя не исключает вероятности прямого повреждающего действия вируса SARS-Cov-2 на ЩЖ в острую фазу COVID-19).

Результаты цитологического исследования также ни в одном случае не показали признаков острой деструкции и апоптоза тиреоцитов. В то же время обращало внимание наличие в основной группе значительного числа образцов, где выявлялись скопления макрофагов, обычно на фоне признаков дистрофии тиреоцитов. Так, доля препаратов со скоплениями макрофагов в основной и контрольной группах составила 16 (39,0%) и 2 (10,0%) соответственно ($p = 0,017$). Учитывая многообразие функций макрофагов, увеличение их количества в цитологических образцах у перенесших COVID-19 пациентов может объясняться многими причинами, хотя одной из наиболее

вероятных традиционно считают дегенеративные изменения ЩЖ, включая кистозную дегенерацию. Также в основной группе по сравнению с контролем прослеживалась близкая к статистически значимой тенденция к частому выявлению лимфоцитарной инфильтрации (9 (21,9%) и 1 (5,0%) соответственно, $p = 0,09$), что может быть связано с активизацией аутоиммунных процессов после перенесенного COVID-19.

Можно заключить, что результаты цитологического и иммунохимического исследования говорят об отсутствии активной деструкции тиреоцитов и персистенции вируса SARS-Cov-2 в ткани ЩЖ в постковидном периоде. При этом сохраняются остаточные признаки перенесенного деструктивного тиреоидита в виде дистрофических изменений клеток фолликулярного эпителия и скоплений макрофагов в сочетании с проявлениями возросшей активности аутоиммунных процессов в виде частой лимфоцитарной инфильтрации тиреоидной ткани.

На следующем этапе мы попытались установить патогенетическое участие COVID-19-ассоциированных иммунопатологических реакций (цитокининдуцированных и иммуноперекрестных) в развитии постковидных тиреопатий, основываясь на косвенных клинико-лабораторных данных.

В первую очередь оценивалась гипотеза о том, что клинические особенности тиреопатий в основной группе (прежде всего, относительная редкость эутиреоза) могут быть связаны с цитокининдуцированным деструктивным тиреоидитом, перенесенным в острую фазу COVID-19.

Если предположить, что на фоне COVID-19 в основной группе имелись острые деструктивные изменения ЩЖ, то в постковидном периоде можно ожидать сначала тенденции к тиреотоксикозу, а потом – нормализации тиреоидного статуса (либо снижения функции ЩЖ, скорее всего, временного). Поэтому было важно проследить тиреоидный статус у выявленных больных с субклиническими дисфункциями ЩЖ в динамике.

Как уже указывалось, в основной группе из больных с СТТ на визит динамического наблюдения пришло 20 человек. Из них у 12 (60%) имелась спонтанная

нормализация ТТГ, у 8 пациентов (40%) СТТ сохранялся. Кроме того, в основной группе исходно имелись больные с СГ, из которых на визит динамического наблюдения пришло 14 человек. У 8 больных из 14 (57,1%) отмечалась спонтанная нормализация тиреоидного профиля. В контрольной группе на визит динамического наблюдения пришло лишь трое больных (2 с СГ и 1 с СТТ), у которых минимальные дисфункции ЩЖ сохранялись.

Данные о динамике показателей ТТГ и свТ4 у больных с субклиническими дисфункциями ЩЖ в ходе постковидного периода представлены в *табл. 3*.

Таким образом, в динамике постковидного периода у большинства больных с субклиническими дисфункциями ЩЖ происходила их спонтанная нормализация (около 60% случаев).

О восстановлении эутиреоза по мере увеличения длительности постковидного периода говорят и данные корреляционного анализа. Так, в основной группе ($n = 177$) давность COVID-19 была прямо взаимосвязана с выявлением эутиреоза ($R = 0,20$, $p = 0,008$) и обратно – тиреотоксикоза ($R = -0,18$, $p = 0,017$).

Также обращали внимание слабые, но достоверные связи между постковидными тиреоидными нарушениями и косвенными маркерами тяжести COVID-19. Госпитализация по поводу COVID-19 была обратно взаимосвязана с эутиреозом после выздоровления ($R = -0,16$, $p = 0,029$). Выявление вирусной пневмонии и ее степень по компьютерной томографии прямо коррелировали с неоднородной экзогенностью ЩЖ ($R = 0,23$, $p = 0,002$ и $R = 0,24$, $p = 0,001$ соответственно). Поскольку более тяжелое течение пневмонии предполагает и больший риск гипервоспаления с цитокинемией, указанные взаимосвязи можно рассматривать как косвенный аргумент в пользу возможного вклада цитокининдуцированного тиреоидита в развитие постковидных тиреоидных нарушений.

Таким образом, клинические особенности тиреоидной патологии, возникшей в постковидном периоде, не противоречат гипотезе о возможном патогенетическом участии в их развитии деструктивного цитокининдуцированного тиреоидита во время COVID-19.

● **Таблица 3.** Динамика ТТГ и свТ4 среди больных с впервые диагностированными субклиническими дисфункциями щитовидной железы и COVID-19 в анамнезе

● **Table 3.** Changes in TSH and fT4 levels among patients with newly diagnosed subclinical thyroid dysfunctions and a history of COVID-19

Показатель	Исходно	Через 6–9 мес.	p
Субклинический тиреотоксикоз (n = 20)			
ТТГ	0,17 [0,01; 0,215]	0,57 [0,19; 1,09]	0,001
свТ4	12,8 [11,55; 18,5]	12,5 [10,8; 20,30]	0,93
Субклинический гипотиреоз (n = 14)			
ТТГ	8,8 [5,84; 12,00]	2,6 [1,70; 4,46]	0,003
свТ4	13,3 [12,3; 13,90]	14,8 [13,30; 16,2]	0,13

Примечание. При сравнении количественных данных в динамике использовали критерий Вилкоксона.

● **Таблица 4.** Корреляционные взаимосвязи между показателями структурно-функционального состояния щитовидной железы и уровнем IgG SARS-Cov-2 (n = 40)

● **Table 4.** Correlation relationships between thyroid structural and functional state parameters and SARS-Cov-2 IgG levels (n = 40)

Показатель	R	p
Эутиреоз	-0,35	0,034
Тиреотоксикоз	0,36	0,033
ТТГ	-0,28	0,079
свТ4	0,24	0,093
АТПО	0,30	0,052
Неоднородность ЩЖ по УЗИ	0,33	0,046

Примечание. При проведении корреляционного анализа использовали метод Спирмена.

Далее оценивался потенциальный вклад в развитие тиреопатий перекрестных иммунопатологических реакций, исходя из литературных данных о способности IgG SARS-CoV-2 к взаимодействию с тиреоидной пероксидазой [11]. В табл. 4 показаны значимые и близкие к порогу статистической значимости корреляционные взаимосвязи между показателями структурно-функционального состояния ЩЖ и концентрацией IgG SARS-CoV-2.

Общая направленность выявленных корреляционных взаимосвязей не исключает возможного вклада антител к вирусу SARS-CoV-2 класса IgG в увеличение частоты развития тиреотоксикоза среди перенесших COVID-19 пациентов с впервые выявленными заболеваниями ЩЖ. Также можно предположить патогенетическую роль перекрестных иммунных реакций в активизации выработки антитиреоидных антител, что в перспективе может способствовать возникновению аутоиммунных заболеваний ЩЖ, особенно АИТ.

Выводы

Наиболее яркой клинической особенностью тиреоидной патологии, впервые выявленной в течение 9 мес. после COVID-19, является меньшая пропорция лиц с эутиреозом (за счет недостоверной тенденции к росту частоты

субклинического тиреотоксикоза и в меньшей степени гипотиреоза). Снижение доли больных с эутиреозом не определяется изменениями в нозологической структуре новой тиреоидной патологии. В динамике выявленные в постковидном периоде легкие дисфункции щитовидной железы имеют тенденцию к спонтанной нормализации, которая происходит примерно в 60% случаев.

Результаты цитологического и иммуноцитохимического исследования говорят об отсутствии активной деструкции тиреоцитов и персистенции вируса SARS-CoV-2 в ткани ЩЖ в постковидном периоде. При этом сохраняются остаточные признаки перенесенного деструктивного тиреоидита в виде дистрофических изменений клеток фолликулярного эпителия и скоплений макрофагов в сочетании с проявлениями возросшей активности аутоиммунных процессов в виде частой лимфоцитарной инфильтрации тиреоидной ткани.

Представляется возможным патогенетическое участие COVID-19-ассоциированных иммунопатологических реакций (цитокининдуцированных и иммуноперекрестных) в развитии постковидных тиреопатий, что косвенно подтверждается характером и динамикой клинического и тиреоидного статуса пациентов.



Поступила / Received 22.03.2024

Поступила после рецензирования / Revised 26.04.2024

Принята в печать / Accepted 31.04.2024

Список литературы / References

- Chen W, Lei J, Li Z. Thyroid function changes and COVID-19 severity: egg or chicken? *Endocrine*. 2022;78(3):436–440. <https://doi.org/10.1007/s12020-022-03129-1>.
- Poma AM, Basolo A, Bonuccelli D, Proietti A, Macerola E, Ugolini C et al. Activation of type I and type II interferon signaling in SARS-CoV-2-Positive thyroid tissue of patients dying from COVID-19. *Thyroid*. 2021;31(12):1766–1775. <https://doi.org/10.1089/thy.2021.0345>.
- Rossetti CL, Cazarin J, Hecht F, Beltrão FEL, Ferreira ACF, Fortunato RS et al. COVID-19 and thyroid function: What do we know so far? *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2022;13:1041676. <https://doi.org/10.3389/fendo.2022.1041676>.
- Naguib R. Potential relationships between COVID-19 and the thyroid gland: an update. *J Int Med Res*. 2022;50(2):3000605221082898. <https://doi.org/10.1177/03000605221082898>.
- Колпакова ЕА, Елфимова АР, Никанкина ЛВ, Трошина ЕА. Роль гиперактивации иммунной системы в развитии дисфункции щитовидной железы при COVID-19. *Терапевтический архив*. 2022;94(10):1136–1142. <https://doi.org/10.26442/00403660.2022.10.201879>.
- Колпакова ЕА, Елфимова АР, Никанкина ЛВ, Трошина ЕА. The role of systemic immune activation in the development of thyroid dysfunction in COVID-19. *Терапевтический архив*. 2022;94(10):1136–1142. (In Russ.) <https://doi.org/10.26442/00403660.2022.10.201879>.
- Колпакова ЕА, Елфимова АР, Никанкина ЛВ, Дьяков ИН, Бушкова КК, Трошина ЕА. Новая инфекция SARS-CoV-2 – возможный триггер аутоиммунных заболеваний щитовидной железы. *Клиническая и экспериментальная тиреоидология*. 2022;18(3):4–12. <https://doi.org/10.14341/ket12740>.
- Колпакова ЕА, Елфимова АР, Никанкина ЛВ, Дьяков ИН, Бушкова КК, Трошина ЕА. COVID-19 and the possible development of autoimmune thyroid diseases. *Clinical and Experimental Thyroidology*. 2022;18(3):4–12. (In Russ.) <https://doi.org/10.14341/ket12740>.
- Li MY, Li L, Zhang Y, Wang XS. Expression of the SARS-CoV-2 cell receptor gene ACE2 in a wide variety of human tissues. *Infect Dis Poverty*. 2020;9(1):45. <https://doi.org/10.1186/s40249-020-00662-x>.
- Ruggeri RM, Campenni A, Deandreis D, Siracusa M, Tozzoli R, Petranović Oščariček P, Giovannella L. SARS-CoV-2-related immune-inflammatory thyroid disorders: facts and perspectives. *Expert Rev Clin Immunol*. 2021;17(7):737–759. <https://doi.org/10.1080/1744666X.2021.1932467>.
- Churilov LP, Normatov MG, Utekhin VI. Molecular Mimicry between SARS-CoV-2 and Human Endocrinocytes: A Prerequisite of Post-COVID-19 Endocrine Autoimmunity? *Pathophysiology*. 2022;29(3):486–494. <https://doi.org/10.3390/pathophysiology29030039>.
- Caron P. Autoimmune and inflammatory thyroid diseases following vaccination with SARS-CoV-2 vaccines: from etiopathogenesis to clinical management. *Endocrine*. 2022;78(3):406–417. <https://doi.org/10.1007/s12020-022-03118-4>.
- Vojdani A, Vojdani E, Kharrazian D. Reaction of Human Monoclonal Antibodies to SARS-CoV-2 Proteins With Tissue Antigens: Implications for Autoimmune Diseases. *Front Immunol*. 2021;11:617089. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.617089>.
- Boaventura P, Macedo S, Ribeiro F, Jaconian S, Soares P. Post-COVID-19 Condition: Where Are We Now? *Life (Basel)*. 2022;12(4):517. <https://doi.org/10.3390/life12040517>.
- Mehta A, Andrew Awuah W, Yarlagadda R, Kalmanovich J, Huang H, Kundu M, Nansubuga EP, Lopes L, Ghosh B, Hasan MM. Investigating thyroid dysfunction in the context of COVID-19 infection. *Ann Med Surg (Lond)*. 2022;31:104806. <https://doi.org/10.1016/j.amsu.2022.104806>.
- Lania A, Sandri MT, Cellini M, Mirani M, Lavezzi E, Mazziotti G. Thyrotoxicosis in patients with COVID-19: the THYRCOV study. *Eur J Endocrinol*. 2020;183(4):381–387. <https://doi.org/10.1530/EJE-20-0335>.
- Tutal E, Ozaras R, Leblebicioglu H. Systematic review of COVID-19 and autoimmune thyroiditis. *Travel Med Infect Dis*. 2022;47:102314. <https://doi.org/10.1016/j.tmaid.2022.102314>.
- Elhadd T, Gul W, Dabbous Z, Beer S, Bashir M. Bimodal distribution of thyroid dysfunction triggered by COVID-19 Infection: An experience from a single endocrine center—a case series and literature review. *Qatar Med J*. 2022;2022(3):39. <https://doi.org/10.5339/qmj.2022.39>.
- Yao XH, Li TY, He ZC, Ping YF, Liu HW, Yu SC et al. A pathological report of three COVID-19 cases by minimal invasive autopsies. *Zhonghua Bing Li Xue Za Zhi*. 2020;49(5):411–417. (In Chinese.) <https://doi.org/10.3760/cma.j.cn112151-20200312-00193>.
- Khoo B, Tan T, Clarke SA, Mills EG, Patel B, Modi M et al. Thyroid Function Before, During, and After COVID-19. *J Clin Endocrinol Metab*. 2021;106(2):e803–e811. <https://doi.org/10.1210/clinem/dgaa830>.
- Geslot A, Chanson P, Caron P. Covid-19, the thyroid and the pituitary – The real state of play. *Ann Endocrinol (Paris)*. 2022;83(2):103–108. <https://doi.org/10.1016/j.ando.2021.12.004>.
- Daraei M, Hasibi M, Abdollahi H, Mirabdolhagh Hazaveh M, Zebardast J, Hajinoori M, Asadollahi-Amin A. Possible role of hypothyroidism in the prognosis of COVID-19. *Intern Med J*. 2020;50(11):1410–1412. <https://doi.org/10.1111/imj.15000>.
- Damara FA, Muchamad GR, Ikhsani R, Hendro, Syafiyah AH, Bashari MH. Thyroid disease and hypothyroidism are associated with poor COVID-19

- outcomes: A systematic review, meta-analysis, and meta-regression. *Diabetes Metab Syndr*. 2021;15(6):102312. <https://doi.org/10.1016/j.dsx.2021.102312>.
22. Santare JA, Diaz TJ, Ahmed T, Durgham R, Liao W, Peacock E et al. Hypothyroidism May Be Associated with Post-COVID-19 Pulmonary Fibrosis. *Thyroid*. 2023;33(7):877–879. <https://doi.org/10.1089/thy.2022.0724>.
 23. Çabuk SA, Cevher AZ, Küçükardalı Y. Thyroid Function During and After COVID-19 Infection: A Review. *Touch REV Endocrinol*. 2022;18(1):58–62. <https://doi.org/10.17925/EE.2022.18.1.58>.
 24. Lui DTW, Lee CH, Chow WS, Lee ACH, Tam AR, Pang P et al. Long COVID in Patients With Mild to Moderate Disease: Do Thyroid Function and Autoimmunity Play a Role? *Endocr Pract*. 2021;27(9):894–902. <https://doi.org/10.1016/j.eprac.2021.06.016>.
 25. Scappaticcio L, Pitoia F, Esposito K, Piccardo A, Trimboli P. Impact of COVID-19 on the thyroid gland: an update. *Rev Endocr Metab Disord*. 2021;22(4):803–815. <https://doi.org/10.1007/s11154-020-09615-z>.
 26. Burekovic A, Halilovic D, Sahbaz A. Hypothyroidism and Subclinical Hypothyroidism as a Consequence of COVID-19 Infection. *Med Arch*. 2022;76(1):12–16. <https://doi.org/10.5455/medarh.2022.76.12-16>.
 27. Christensen J, O'Callaghan K, Sinclair H, Hawke K, Love A, Hajkowicz K, Stewart AG. Risk factors, treatment and outcomes of subacute thyroiditis secondary to COVID-19: a systematic review. *Intern Med J*. 2022;52(4):522–529. <https://doi.org/10.1111/imj.15432>.
 28. Whiting A, Reyes JVM, Ahmad S, Lieber J. Post-COVID-19 Fatigue: A Case of Infectious Hypothyroidism. *Cureus*. 2021;13(5):e14815. <https://doi.org/10.7759/cureus.14815>.
 29. Yazdanpanah N, Rezaei N. Autoimmune complications of COVID-19. *J Med Virol*. 2022;94(1):54–62. <https://doi.org/10.1002/jmv.27292>.
 30. Świątkowska-Stodulska R, Berlińska A, Puchalska-Reglińska E. Thyroglobulin levels in COVID-19-positive patients: Correlations with thyroid function tests, inflammatory markers, and glucocorticoid use. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2023;13:1031188. <https://doi.org/10.3389/fendo.2022.1031188>.
 31. Vo HTM, Maestri A, Auerswald H, Sorn S, Lay S, Seng H et al. Robust and Functional Immune Memory Up to 9 Months After SARS-CoV-2 Infection: A Southeast Asian Longitudinal Cohort. *Front Immunol*. 2022;13:817905. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2022.817905>.

Вклад авторов:

Концепция статьи – А.И. Некрасов, И.Г. Починка, Л.Г. Стронгин, Н.Ю. Орлинская, Л.А. Луговая, Е.С. Малышева, И.Н. Воловатова
 Концепция и дизайн исследования – А.И. Некрасов, И.Г. Починка, Н.Ю. Орлинская
 Написание текста – А.И. Некрасов, И.Г. Починка, Л.Г. Стронгин, Н.Ю. Орлинская, Л.А. Луговая, Е.С. Малышева, И.Н. Воловатова
 Сбор и обработка материала – А.И. Некрасов, И.Г. Починка, Л.Г. Стронгин, Н.Ю. Орлинская, Л.А. Луговая, Е.С. Малышева, И.Н. Воловатова
 Обзор литературы – А.И. Некрасов, И.Г. Починка, Л.Г. Стронгин, Н.Ю. Орлинская, Л.А. Луговая, Е.С. Малышева, И.Н. Воловатова
 Анализ материала – А.И. Некрасов, И.Г. Починка, Л.Г. Стронгин, Н.Ю. Орлинская, Л.А. Луговая, Е.С. Малышева, И.Н. Воловатова
 Статистическая обработка – А.И. Некрасов, И.Г. Починка, Л.Г. Стронгин
 Редактирование – И.Г. Починка, Л.Г. Стронгин, Н.Ю. Орлинская, Л.А. Луговая, Е.С. Малышева, И.Н. Воловатова
 Утверждение окончательного варианта статьи – А.И. Некрасов, И.Г. Починка, Л.Г. Стронгин, Н.Ю. Орлинская, Л.А. Луговая, Е.С. Малышева, И.Н. Воловатова

Contribution of authors:

Concept of the article – Andrey I. Nekrasov, Ilya G. Pochinka, Leonid G. Strongin, Natalia Yu. Orlinskaya, Liya A. Lugovaya, Ekaterina S. Malysheva, Irina N. Volovatova
 Study concept and design – Andrey I. Nekrasov, Ilya G. Pochinka, Natalia Yu. Orlinskaya
 Text development – Andrey I. Nekrasov, Ilya G. Pochinka, Leonid G. Strongin, Natalia Yu. Orlinskaya, Liya A. Lugovaya, Ekaterina S. Malysheva, Irina N. Volovatova
 Collection and processing of material – Andrey I. Nekrasov, Ilya G. Pochinka, Leonid G. Strongin, Natalia Yu. Orlinskaya, Liya A. Lugovaya, Ekaterina S. Malysheva, Irina N. Volovatova
 Literature review – Andrey I. Nekrasov, Ilya G. Pochinka, Leonid G. Strongin, Natalia Yu. Orlinskaya, Liya A. Lugovaya, Ekaterina S. Malysheva, Irina N. Volovatova
 Material analysis – Andrey I. Nekrasov, Ilya G. Pochinka, Leonid G. Strongin, Natalia Yu. Orlinskaya, Liya A. Lugovaya, Ekaterina S. Malysheva, Irina N. Volovatova
 Statistical processing – Andrey I. Nekrasov, Ilya G. Pochinka, Leonid G. Strongin
 Editing – Ilya G. Pochinka, Leonid G. Strongin, Natalia Yu. Orlinskaya, Liya A. Lugovaya, Ekaterina S. Malysheva, Irina N. Volovatova
 Approval of the final version of the article – Andrey I. Nekrasov, Ilya G. Pochinka, Leonid G. Strongin, Natalia Yu. Orlinskaya, Liya A. Lugovaya, Ekaterina S. Malysheva, Irina N. Volovatova

Информация об авторах:

Некрасов Андрей Игоревич, аспирант кафедры эндокринологии и внутренних болезней, Приволжский исследовательский медицинский университет; 603005, Россия, Нижний Новгород, пл. Минина и Пожарского, д. 10/1; <https://orcid.org/0009-0004-3733-0668>; ai.nekrasov@yandex.ru

Починка Илья Григорьевич, д.м.н., доцент, заведующий кафедрой эндокринологии и внутренних болезней, Приволжский исследовательский медицинский университет; 603005, Россия, Нижний Новгород, пл. Минина и Пожарского, д. 10/1; <https://orcid.org/0000-0001-5709-0703>; pochinka4@yandex.ru

Стронгин Леонид Григорьевич, д.м.н., профессор, профессор кафедры эндокринологии и внутренних болезней, Приволжский исследовательский медицинский университет; 603005, Россия, Нижний Новгород, пл. Минина и Пожарского, д. 10/1; <https://orcid.org/0000-0003-2645-2729>; malstrong@mail.ru

Орлинская Наталья Юрьевна, д.м.н., доцент, заведующая кафедрой патологической анатомии, заведующая отделением патологической анатомии университетской клиники, Приволжский исследовательский медицинский университет; 603005, Россия, Нижний Новгород, пл. Минина и Пожарского, д. 10/1; <https://orcid.org/0000-0003-2896-2968>; norlinskaya@mail.ru

Луговая Лия Александровна, к.м.н., доцент кафедры эндокринологии и внутренних болезней, Приволжский исследовательский медицинский университет; 603005, Россия, Нижний Новгород, пл. Минина и Пожарского, д. 10/1; <https://orcid.org/0000-0001-9920-3139>; liya.lugovaya@inbox.ru

Малышева Екатерина Сергеевна, к.м.н., ассистент кафедры эндокринологии и внутренних болезней, Приволжский исследовательский медицинский университет; 603005, Россия, Нижний Новгород, пл. Минина и Пожарского, д. 10/1; <https://orcid.org/0000-0001-6588-1011>; kayash3@yandex.ru

Воловатова Ирина Николаевна, к.м.н., доцент кафедры факультетской и поликлинической терапии, Приволжский исследовательский медицинский университет; 603005, Россия, Нижний Новгород, пл. Минина и Пожарского, д. 10/1; врач, Городская клиническая больница №5; 603005, Россия, Нижний Новгород, ул. Нестерова, д. 34; <https://orcid.org/0000-0003-3524-8420>; vini-nn@mail.ru

Information about the authors:

Andrey I. Nekrasov, Postgraduate Student of the Department of Endocrinology and Internal Medicine, Privolzhsky Research Medical University; 10/1, Minin and Pozharsky Square, Nizhny Novgorod, 603950, Russia; <https://orcid.org/0009-0004-3733-0668>; ai.nekrasov@yandex.ru

Ilya G. Pochinka, Dr. Sci. (Med.), Associate Professor, Head of the Department of Endocrinology and Internal Medicine, Privolzhsky Research Medical University; 10/1, Minin and Pozharsky Square, Nizhny Novgorod, 603950, Russia; <https://orcid.org/0000-0001-5709-0703>; pochinka4@yandex.ru

Leonid G. Strongin, Dr. Sci. (Med.), Professor, Professor of the Department of Endocrinology and Internal Medicine, Privolzhsky Research Medical University; 10/1, Minin and Pozharsky Square, Nizhny Novgorod, 603950, Russia; <https://orcid.org/0000-0003-2645-2729>; malstrong@mail.ru

Natalia Yu. Orlinskaya, Dr. Sci. (Med.), Associate Professor, Head of the Department of Pathological Anatomy, Head of the Laboratory of Pathological Anatomy of the University Clinic, Privolzhsky Research Medical University; 10/1, Minin and Pozharsky Square, Nizhny Novgorod, 603950, Russia; <https://orcid.org/0000-0003-2896-2968>; norlinskaya@mail.ru

Liya A. Lugovaya, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Endocrinology and Internal Medicine, Privolzhsky Research Medical University; 10/1, Minin and Pozharsky Square, Nizhny Novgorod, 603950, Russia; <https://orcid.org/0000-0001-9920-3139>; liya.lugovaya@inbox.ru

Ekaterina S. Malysheva, Cand. Sci. (Med.), Assistant of the Department of Endocrinology and Internal Medicine, Privolzhsky Research Medical University; 10/1, Minin and Pozharsky Square, Nizhny Novgorod, 603950, Russia; <https://orcid.org/0000-0001-6588-1011>; kayash3@yandex.ru

Irina N. Volovatova, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Faculty and Polyclinic Therapy, Privolzhsky Research Medical University; 10/1, Minin and Pozharsky Square, Nizhny Novgorod, 603950, Russia; Doctor, Clinical Hospital 5; 34, Nesterov St., Nizhny Novgorod, 603005, Russia; <https://orcid.org/0000-0003-3524-8420>; vini-nn@mail.ru