

ДЕЯКІ ОСОБЛИВОСТІ ЕНДОКРИННОГО СТАТУСУ У РЕКОНВАЛЕСЦЕНТІВ ПІСЛЯ COVID-19 ТА ЙОГО ЗМІНИ ПІД ВПЛИВОМ ВІДНОВЛЮВАЛЬНОГО ЛІКУВАННЯ

О. І. Лемко^{A,B,C,D,E,F}, Н. В. Вантюх^{C,D,E}, Д. В. Решетар^{B,C}

Державна установа «Науково-практичний медичний центр «Реабілітація» МОЗ України», Ужгород, Україна

A — концепція та дизайн дослідження; B — збір даних; C — аналіз та інтерпретація даних; D — написання статті; E — редагування статті; F — остаточне затвердження статті

Резюме. Мета — на основі оцінки рівнів тиреоїдних гормонів та кортизолу у реконвалесцентів після COVID-19, в тому числі хворих на хронічне обструктивне захворювання легень (ХОЗЛ), вивчити функціональний стан щитоподібної залози та наднирників і можливі його зміни під впливом відновлювального лікування.

Матеріали та методи. Обстежено 83 реконвалесценти після COVID-19 (з проявами ковідної пневмонії в гострому періоді) віком 32–67 років, які не мали в анамнезі проявів уражень щитоподібної залози або ж наднирників. З них було 29 осіб з ХОЗЛ II–III ступенів. Пацієнти поступали на курс відновлювального лікування протягом 1–3 тижнів після виписки із стаціонару. Визначали в сироватці крові вміст тиреотропного гормону (ТТГ), загальних фракцій тиреоїдних гормонів (тироксину — T_4 , трийодтироніну — T_3), а також кортизолу і рівень інтерлейкіну-8 (ІЛ-8). Дослідження проводились шляхом імуноферментного аналізу при поступленні на курс відновлювального лікування і перед випискою (через 21–22 дні). Відновлювальне лікування включало необхідну базову протизапальну і бронхолітичну терапію (для хворих на ХОЗЛ) та фізіотерапевтичний комплекс, який передбачав використання галоаерозольтерапії (ГАТ) — сухих аерозольних середовищ кам'яної солі з певною концентрацією і дисперсністю аерозолу (18–20 сеансів на курс) та синглетно-кисневу терапію (12 процедур на курс).

Результати. До лікування виявлено достовірно вищі рівні всіх досліджуваних показників у обох групах пацієнтів (без ХОЗЛ в анамнезі та хворих на ХОЗЛ) порівняно з контролем. Відмічено порушення зворотної залежності між величинами ТТГ та T_4 і T_3 , що, ймовірно, вказує на наявність дизадаптаційного тиреоїдного синдрому. Отримані результати можна інтерпретувати як наслідок системної імунної активації, спричиненої інфекцією SARS-CoV-2, та як результат інтенсивного медикаментозного лікування у гострому періоді. Ці зміни проходили на тлі достовірного зростання рівню ІЛ-8. Виявлено кореляційний зв'язок між рівнями ІЛ-8 та ТТГ ($r = 0,43$), що вказує на певну залежність між стимуляцією функції щитоподібної залози та вираженістю запального процесу. Проведено порівняння рівнів тиреоїдних гормонів у реконвалесцентів після COVID-19 без ХОЗЛ (1-а група) та реконвалесцентів після COVID-19, хворих на ХОЗЛ (2-а група). Спрямованість змін рівнів тиреоїдних гормонів в обох групах була однаковою, однак зростання рівнів ТТГ та T_4 у 2-й групі було достовірно вищим і проходило на тлі більш високого рівню ІЛ-8. Дослідження секреції кортизолу в обстежених групах засвідчили помірне, але достовірне зростання його вмісту відносно контролю у 1,2 та 1,4 рази відповідно, що може бути пов'язано як з активацією кори наднирників в період реконвалесценції, так і з наслідками медикаментозної терапії в гострому періоді COVID-19. Враховуючи ці дані, а також аналіз індивідуальних коливань досліджуваних показників, виявлені зміни слід розцінювати як синдром нетиреоїдної хвороби (NTIS) та дисфункціональні порушення наднирників. Застосоване відновлювальне лікування справляло корегуючий вплив на функціональний стан щитоподібної залози та наднирників. Так, під кінець курсу лікування рівні кортизолу та T_3 сягнули показників контролю на тлі достовірного зменшення рівню ІЛ-8 в обох групах. Позитивні зміни тиреоїдного статусу у реконвалесцентів після COVID-19 без ХОЗЛ в анамнезі були більш вираженими.

Висновки. У реконвалесцентів після COVID-19 спостерігаються дисфункціональні порушення щитоподібної залози та наднирників, які є більш вираженими у пацієнтів з ХОЗЛ та прямо корелюють з підвищенням рівню прозапального ІЛ-8. Реабілітаційне лікування на основі ГАТ, яке спрямоване на санацію бронхо-легеневої системи та гальмування запального процесу, сприяє відновленню функціонального стану щитоподібної залози та наднирників. Позитивний ефект є більш вираженим у пацієнтів без хронічної бронхо-легеневої патології в анамнезі.

Ключові слова: реконвалесценти після COVID-19, хронічне обструктивне захворювання легень, тиреоїдна та глюкокортикоїдна дисфункція, відновлювальне лікування.

Пандемія COVID-19, вразивши понад 200 країн світу, стала серйозним випробуванням для систем охорони здоров'я. Однак, проблеми даного захворювання не обмежуються тільки його гострим періодом. На сьогодні все більше уваги приділяється віддаленим наслідкам COVID-19 у вигляді постковідного синдрому, для якого характерні поліорганичні ураження. [4, 18]. Вважається, що довготривалі наслідки COVID-19 можуть виявитись більшою проблемою для охорони здоров'я, ніж гострий

період захворювання. З метою попередження «закріплення» даних порушень з наступним розвитком хронічної соматичної патології, ці віддалені наслідки вимагають своєчасної їх корекції і подальшого динамічного спостереження [12].

Загалом COVID-19 вважається, перш за все, респіраторним захворюванням, хоча, беручи до уваги механізми проникнення вірусу SARS-CoV-2 з використанням рецепторів ангіотензинперетворюючого ферменту 2 (АПФ2), які знаходяться не тільки в легенях, але й в інших органах і тканинах, часто спостерігаються поліорганичні

ураження [11, 17]. Наразі відсутні єдині критерії оцінки довгострокових наслідків COVID-19, водночас, їх множинний характер зумовлює доцільність багатопрофільного підходу до лікування та реабілітації.

Особливої уваги заслуговує функціональний стан ендокринних органів, які в значній мірі забезпечують фізіологічні реакції на стрес, відіграють суттєву, часто вирішальну, роль в регуляції імунної відповіді та забезпеченні гомеостазу організму в цілому [7, 17]. Загальні патофізіологічні механізми ендокринної дисфункції при COVID-19 включають пряме вірусне ураження, ендотеліальну дисфункцію, неконтрольоване вивільнення прозапальних цитокінів, імуноопосередковане ураження органів та порушення регуляції ренін-ангіотензин-альдостеронової системи [7, 14]. Окрім того, розвиток і прогресування дихальної недостатності може опосередковано зумовити порушення функції ендокринних органів загалом та щитоподібної залози зокрема [15].

За даними літератури, в гострий період хвороби з боку щитоподібної залози частими ускладненнями є синдром нетиреоїдної хвороби (*non-thyroidal illness syndrome — NTIS*), підгострий тиреоїдит та різні дисфункціональні порушення [15, 17], причому останні можуть спостерігатись тривало [10, 12]. Наслідки впливу COVID-19 на щитоподібну залозу є неоднозначними і в цілому інтерпретуються як формування її дисфункції, яка може проявлятися як клінічно вираженими гіпотиреозом або тиреотоксикозом, так і їх субклінічними формами, або еутиреоїдним синдромом [6, 10, 11]. Водночас, будь-який змінений стан щитоподібної залози — це такий тип дисфункції, який потенційно може мати дуже серйозні наслідки для здоров'я. Тому дослідження функціонального стану щитоподібної залози у хворих на COVID-19 є вельми актуальним як в гостру фазу, так і в періоді реконвалесценції.

Окрім того, COVID-19 є своєрідним стресом для організму, зумовлюючи певні зміни у функціонуванні надниркових залоз, що також впливає на подальший стан реконвалесцентів [7, 16, 17]. Пряме вірусне ураження SARS-CoV-2 і тромбоз надниркових вен вважаються можливими механізмами ураження наднирників, що клінічно може супроводжуватись їх недостатністю або синдромом Кушинга [7]. Відзначено, що при тяжкому перебігу COVID-19 має місце гіперергічна реакція надниркових залоз, а кортизол, який вивільняється при активації осі гіпоталамус-гіпофіз-наднирники в гострому періоді хвороби має протизапальні та імунодепресивні властивості [20]. Хронічна ж дизрегуляція концентрації кортизолу асоціюється зі збільшенням вмісту прозапальних цитокінів та розвитком системного запалення.

Особливої уваги заслуговують пацієнти, які вже до COVID-19 мали хронічну патологію бронхо-легеневої системи, зокрема хронічне обструктивне захворювання легень (ХОЗЛ) [9], яке часто супроводжується змінами ендокринного статусу, що є проявом системних ефектів при даній патології [1, 2, 8, 19].

Слід зауважити, що переважна більшість досліджень функціонального стану щитоподібної залози та наднирників у хворих на COVID-19 проводились в гострий період хвороби, як правило, в перші три доби поступлення на лікування, а результати цих досліджень є неоднозначними [6, 11, 15]. Окрім того, лікування в гострому періоді хвороби включає певні засоби, зокрема системні глюкокортикостероїди, які справляють суттєвий вплив на функціонування ендокринних органів. Обстеження ж пацієнтів в період реконвалесценції є поодинокими. Водночас, слід зазначити, що дослідження функціонального стану щитоподібної залози та наднирників у період реконвалесценції може відігравати важливу роль у попередженні ускладнень COVID-19 та забезпечити підґрунтя для своєчасної їх діагностики і вибору відповідної тактики відновлювального лікування.

Мета роботи — на основі оцінки рівнів тиреоїдних гормонів та кортизолу у реконвалесцентів після COVID-19, в тому числі хворих на ХОЗЛ, вивчити функціональний стан щитоподібної залози та наднирників і можливі його зміни під впливом відновлювального лікування.

Матеріали та методи досліджень

Загалом клініко-функціональні обстеження та дослідження рівню тиреоїдних гормонів і кортизолу проведені у 83 реконвалесцентів після COVID-19 (середньо-тяжкого перебігу з наявністю в гострому періоді клініко-рентгенологічних ознак ковідної пневмонії) та наявністю проявів дихального дискомфорту (кашлю різного ступеня вираженості, задишки, відчуття важкості в грудній клітці тощо) в періоді реконвалесценції, віком від 32 до 67 років. Середній вік пацієнтів склав $(54,0 \pm 1,07)$ років. Серед обстежених переважали жінки — 55,4 % (46 осіб), а чоловіки склали 44,6 % (37 осіб). З них 54 хворих не мали хронічних захворювань бронхо-легеневої системи (1-а група). Решта 29 осіб страждали на ХОЗЛ II–III ступеня тяжкості (2-а група), але на момент обстеження вони були поза періодом загострення. Середня тривалість ХОЗЛ дорівнювала $(10,7 \pm 1,16)$ років. Всі обстежені (83 особи) до COVID-19 не мали в анамнезі клінічних проявів уражень щитоподібної залози або ж наднирників. Групи хворих були співставними за віком і статтю. Для проходження курсу реабілітації хворі поступали в ДУ НПМЦ «Реабілітація» протягом 1-3 тижнів після завершення стаціонарного лікування з приводу COVID-19. Крім того, обстежено 12 практично здорових осіб, які не хворіли на COVID-19, співставних з хворими за віком і статтю, в якості контрольної групи для лабораторних досліджень.

Діагноз ХОЗЛ ґрунтувався згідно рекомендацій GOLD на відповідних клініко-анамнестичних даних та обстеженнях функції зовнішнього дихання, що проводились на мікропроцесорній системі «Кардіо+» (Україна). Дослідження гормонального статусу проводились при поступленні на курс відновлювального лікування і перед випискою (через 21–22

дні). У всіх пацієнтів досліджували функцію щитоподібної залози шляхом визначення вмісту в сироватці крові тиреотропного гормону (ТТГ), загальних фракцій тиреоїдних гормонів (тироксину — T_4 , трийодтироніну — T_3), а також оцінювали рівень кортизолу. Для характеристики інтенсивності запального процесу та його можливого взаємозв'язку з гормональним статусом, оцінювали рівень прозапального інтерлейкіну-8 (ІЛ-8). Усі дослідження проводились шляхом імуоферментного аналізу на аналізаторі «LabLine-022» згідно інструкцій виробника реагентів.

Відновлювальне лікування включало необхідну базову бронхолітичну і протизапальну терапію (для хворих на ХОЗЛ відповідно до тяжкості перебігу хвороби) та фізіотерапевтичний лікувальний комплекс. Основним методом лікування було застосування галоаерозольтерапії (ГАТ), яка здійснює сануючий вплив на дихальні шляхи, посилює дренажну функцію бронхів з подальшим зниженням активності місцевого і загального запального процесу [13]. Такий механізм впливу ГАТ забезпечує також опосередкований імуномодуючий вплив і сприяє стабілізації стану пацієнтів. ГАТ проводиться за допомогою галогенераторів, у яких механічне подрібнення кам'яної солі поєднується з одночасною сепарацією отриманих частинок, що дає можливість генерувати галоаерозолі заданої концентрації та дисперсності, та, відповідно, дозувати інтенсивність галоаерозольного (гіперосмолярного) впливу. Курс ГАТ включав період адаптації — 2–3 дні, протягом яких щоденно відбувалося поступове наростання тривалості процедур від 15 до 60 хвилин (хв) (15 хв, 30 хв, 45 хв, 60 хв) та основний лікувальний період, що передбачав щоденні, крім неділі, сеанси ГАТ тривалістю 60 хв кожен, 18–20 сеансів на курс лікування. Початкова концентрація галоаерозолу під час сеансу ГАТ становила 40–50 мг/м³, аерозольні частинки розміром до 6 мкм були в межах 70–75 %. Контроль концентрації та дисперсності аерозолу здійснювався за допомогою спеціальної лазерно-оптичної системи. Курс ГАТ доповнювали синглетно-кисневою терапією (СКТ) у вигляді інгаляцій тривалістю 15 хв та прийому активованої води в об'ємі 100–150 мл, 12 сеансів СКТ на курс. СКТ призначали з метою зменшення проявів оксидантного стресу, який є однією з провідних ланок патогенезу запального процесу. Загальна тривалість курсу відновлювального лікування складала 22–23 дні.

Дослідження схвалені комісією з біоетичної експертизи при ДУ «НПМЦ «Реабілітація» МОЗ України» та проведені згідно з письмовою згодою учасників і відповідно до принципів біоетики, викладених у Гельсінській декларації «Етичні принципи медичних досліджень за участю людей» та «Загальній декларації про біоетику та права людини (ЮНЕСКО)».

Накопичення даних та їх математична обробка проводились з використанням ліцензійних програмних продуктів, що входять у пакет Microsoft Excel LTSC MSO (номер ліцензії 00472-20000-00000-AA008). Оскільки значення показників, що вивчалися, підлягали нормальному розподілу

та для опису змінних використовували параметричні методи: середнє арифметичне значення (M), його статистичну похибку (m) та середньоквадратичне відхилення (δ), а також визначали критерій Ст'юдента для незв'язаних (між різними групами обстежених) та зв'язаних (між показниками до і після лікування в межах однієї групи) вибірок (t). Порівняння відсотків проводили з використанням z -критерію. Результати аналізу вважали статистично значущими при $p < 0,05$. Аналіз зв'язків між вибірками здійснювали за допомогою коефіцієнта кореляції Пірсона.

Результати та їх обговорення

Загалом, аналіз одержаних результатів показав, що у реконвалесцентів після COVID-19 спостерігались істотні порушення тиреоїдного гомеостазу і продукції кортизолу (табл. 1). Виявлено достовірно вищі рівні всіх досліджуваних показників у обох групах пацієнтів (без ХОЗЛ в анамнезі та хворих на ХОЗЛ) порівняно з контролем. Звертало на себе увагу порушення зворотної залежності між величинами ТТГ та T_4 і T_3 , що, ймовірно, вказувало на наявність дизадаптаційного тиреоїдного синдрому. Хоча слід відзначити, що рівень ТТГ, проти контролю, зростав більш суттєво (у 2,4 та 3,1 рази у обстежених 1-ої та 2-ої груп відповідно), порівняно з підвищенням вмісту T_4 (у 1,3 та 1,4 рази відповідно) і з рівнем T_3 (у 1,5 та 1,8 рази відповідно). Крім того, слід пам'ятати що більша частина циркулюючого T_3 виробляється не самою залозою, а шляхом дейодування T_4 у периферичних тканинах, а зміни в них на тлі вірусної інфекції та гіпоксії можуть мати суттєвий вплив на рівень T_3 та його активність [17]. З іншого боку, отримані результати можна інтерпретувати як наслідок системної імунної активації, спричиненої інфекцією SARS-CoV-2 [11] та як результат інтенсивного медикаментозного лікування у гострому періоді.

Водночас слід відзначити, що дані зміни проходили на тлі достовірного зростання рівню ІЛ-8 (див. табл. 1), що підтверджує наявність залишкової активності запального процесу в організмі обстежених після перенесеного COVID-19, не дивлячись на період реконвалесценції. Наявність кореляційного зв'язку між одним з найпотужніших прозапальних цитокінів — ІЛ-8 та рівнем ТТГ ($r = 0,43$) вказує на певну залежність між функцією щитоподібної залози та вираженістю запального процесу у реконвалесцентів після COVID-19. На наявність прямого зв'язку між рівнями ІЛ-8 і ТТГ у гострому періоді COVID-19 вказують С. L. Clausen та співавтори (2023) [6].

Проведено також порівняння рівнів тиреоїдних гормонів у реконвалесцентів після COVID-19 без хронічної бронхолегеневої патології в анамнезі (1-а група) та реконвалесцентів після COVID-19 хворих на ХОЗЛ (2-а група) (див. табл. 1). Спрямованість змін рівнів тиреоїдних гормонів в обох групах була однаковою, однак зростання рівнів ТТГ та T_4 у 2-ій групі було достовірно вищим і проходило на тлі більш високого рівню ІЛ-8, не дивлячись на відсутність ознак загострення ХОЗЛ на момент обстеження. Отримані результати

Таблиця 1. Характеристика рівнів тиреоїдних гормонів і кортизолу у реконвалесцентів після COVID-19 до лікування (M ± m)

Показники, одиниці виміру	Контрольна група (n = 12)	Реконвалесценти після COVID-19 (1-а група) (n = 54)	Реконвалесценти після COVID-19 + ХОЗЛ (2-а група) (n = 29)	P'
ТТГ, мМО/л P ₀	0,82 ± 0,14	1,96 ± 0,20 <0,001	2,57 ± 0,22 <0,001	<0,05
T ₄ , нмоль/л P ₀	56,1 ± 2,12	72,8 ± 1,96 <0,001	80,2 ± 2,36 <0,001	<0,02
T ₃ , нмоль/л P ₀	1,94 ± 0,27	2,99 ± 0,18 <0,01	3,43 ± 0,28 <0,001	<0,2
Кортизол, нмоль/л P ₀	433,6 ± 35,8	541,7 ± 24,2 <0,02	587,0 ± 33,8 <0,01	<0,3
ІЛ-8, пг/мл P ₀	15,7 ± 2,00	33,9 ± 5,44 <0,01	56,6 ± 7,33 <0,001	<0,02

Примітки: p₀ — достовірність різниці показників порівняно з контролем; p' — достовірність різниці показників між групами обстежених.

можна пояснити з позиції наявності коморбідної патології у хворих на ХОЗЛ. За даними I.D. Buklioska та I. Mickovski (2021) [5], дисфункціональні зміни щитоподібної залози при стабільному ХОЗЛ мають місце у 30% випадків, а різниця з контрольною групою загальної популяції без ХОЗЛ є статистично значущою. Відзначено також, що при загостренні ХОЗЛ ці дисфункціональні порушення посилюються [19].

Цікаві дані отримані при аналізі індивідуальних коливань рівнів тиреоїдних гормонів відносно референтних значень показників виробника реагентів. Незважаючи на підвищення середніх рівнів ТТГ і T₄ у обстежених пацієнтів відносно рівню контрольної групи практично здорових осіб, коливання в межах референтної норми (для ТТГ — 0,3-4,0 мМО/л, для T₄ — 52-155 нмоль/л) відзначено в переважній більшості обстежених обох груп. Так, вміст ТТГ в межах референтних коливань мав місце у 94,4 % випадків (51 хворий) та у 93,1 % випадків (27 пацієнтів) 1-ої та 2-ої груп відповідно, а T₄ — в 90,7 % (49 хворих) та 96,6 % (28 пацієнтів) відповідно. Відзначено тільки поодинокі випадки підвищення рівню ТТГ (5,6 % та 6,9 % випадків, тобто, 3 та 2 обстежених відповідно) і зниження вмісту T₄ (9,3 % та 3,4 % випадків, тобто, 5 та 1 хворий відповідно).

Інша ситуація спостерігалась щодо рівню загального T₃. Коливання в межах референтних значень відзначено тільки в 44,4 % пацієнтів 1-ої групи та 69,0 % обстежених 2-ої групи.

Спостерігались поодинокі випадки зниження рівню T₃ (9,3 % та 3,4 % випадків, тобто, 5 та 1 обстежених відповідно) і суттєве зростання частки хворих з підвищеним рівнем загального T₃ понад референтні значення (46,3 % та 27,6 % випадків відповідно). Можливо підвищення рівню T₃ пов'язано з тим, що за умов значного зниження забезпеченості організму енергією та киснем, які мали місце в гострому періоді COVID-19, йде переключення конверсії з біологічно активного T₃ на неактивний, реверсивний T₃ [3], а збільшення його вмісту є компенсаторним. Водночас, частота високих значень T₃ у реконвалесцентів без ХОЗЛ (1-а група) була дещо вищою, ніж у обстежених 2-ої групи (p < 0,1). Ймовірно, це можна пояснити більшою адаптацією організму хворих на ХОЗЛ до умов гіпоксії. Враховуючи всі наведені вище факти та інтенсивну терапію в гострому періоді хвороби, зокрема застосування глюкокортикостероїдів, виявлені зміни в тиреоїдному гомеостазі реконвалесцентів після COVID-19 слід розцінювати, перш за все, як синдром нетиреоїдної хвороби (NTIS).

Дослідження секреції кортизолу в обстежених групах засвідчили помірне, але достовірне зростання його вмісту відносно контролю у 1,2 та 1,4 рази в обох групах відповідно, що може бути пов'язано як з активацією кори наднирників на етапі реконвалесценції, так і з відповідною медикаментозною терапією в гострому періоді COVID-19. При аналізі індивідуальних коливань кортизолу, не дивлячись на достовірне його

Таблиця 2. Зміни рівнів тиреоїдних гормонів, кортизолу та ІЛ-8 під впливом відновлювального лікування у реконвалесцентів після COVID-19 (M±m)

Показники, од. вим.	Контрольна група (n = 12)	Реконвалесценти після COVID-19 (1-а група) (n = 54)	Реконвалесценти після COVID-19+ ХОЗЛ (2-а група) (n = 29)
ТТГ, мМО/л P	0,82 ± 0,14	1,96 ± 0,20*/1,31 ± 0,11* <0,01	2,57 ± 0,22*/1,53 ± 0,18* <0,001
T ₄ , нмоль/л P	56,1 ± 2,12	72,8 ± 1,96*/67,4 ± 1,77* <0,05	80,2 ± 2,36*/72,4 ± 1,57* <0,01
T ₃ , нмоль/л P	1,94 ± 0,27	2,99 ± 0,18*/1,92 ± 0,13 <0,001	3,43 ± 0,28*/2,12 ± 0,23 <0,001
Кортизол, нмоль/л P	433,6 ± 35,8	541,7 ± 24,2*/440,8 ± 21,6 <0,01	587,0 ± 33,8*/416,3 ± 29,0 <0,001
ІЛ-8, пг/мл P ₀	15,7 ± 2,00	33,9 ± 5,44*/17,0 ± 2,48 <0,01	56,6 ± 7,33*/26,2 ± 4,64* <0,01

Примітки: в чисельнику — показники до лікування; в знаменнику — показники після лікування; p — достовірність різниці показників до і після лікування; * — достовірні різниця показників порівняно з контролем.

зростання в середньому порівняно з контролем, відзначено, що в межах референтних значень (190-690 нмоль/л) вміст кортизолу рееструвався у 71,4 % та 75,9 % випадків (40 та 22 обстежених) обох груп відповідно. Зростання вище референтних значень мало місце у 25,9 % та у 24,1 % випадків (14 та 7 пацієнтів) обох груп. Підвищення рівню кортизолу збільшує тривалість життя імунікомпетентних клітин за рахунок гальмування їх апоптозу, що в гострому періоді COVID-19 може мати позитивне значення, а також сприяє зменшенню синтезу ТТГ [3]. В будь-якому випадку, дану ситуацію слід розцінювати як доцільну реакцію організму, спрямовану на гальмування залишкової активності запального процесу та можливе відновлення ендокринних механізмів адаптації організму [7]. Отже, отримані результати обґрунтовують необхідність дослідження гіпофізарно-надниркової осі і функції щитоподібної залози як під час інфікування SARS-CoV-2, так і в період реконвалесценції.

Застосоване відновлювальне лікування, яке було спрямоване на основні патогенетичні механізми запального процесу в бронхо-легеневій системі, здійснювало позитивний вплив на перебіг патологічного процесу, що підтверджувалось відповідною динамікою клінічних симптомів, результатами загально-клінічних обстежень та даних спірометрії, справляло також коригуючий вплив на функціональний стан щитоподібної залози та наднирників. Так, під кінець курсу лікування відмічено достовірне зниження усіх досліджуваних показників, причому рівні кортизолу та T_3 сягнули показників контролю на тлі достовірного зменшення рівню ІЛ-8 в обох групах, що вказує на згасання інтенсивності запального процесу, нівелювання гіперергічної реакції наднирників та м'яку корекцію тиреоїдної дисфункції (табл. 2). Слід відзначити, що у реконвалесцентів після COVID-19 без ХОЗЛ в анамнезі (1-а група), рівень ІЛ-8 нормалізувався, а у пацієнтів 2-ої групи хоча і знижувався, але залишався вище контролю.

Водночас, рівні ТТГ і T_4 залишались достовірно вищими за контроль, що, ймовірно, потребує більше часу для відновлення. Однак, позитивним фактором було те, що кінцеві рівні ТТГ в обох групах, на відміну від статусу до лікування, уже не відрізнялись між собою. Кінцевий же рівень T_4 у реконвалесцентів з ХОЗЛ в анамнезі (2-а група) залишався достовірно вищим за такий у пацієнтів 1-ої групи ($p < 0,05$), що може свідчити про дещо більшу вираженість дисфункціональних порушень щитоподібної залози у 2-ій групі обстежених на тлі збереження певної активності запального процесу, що підтверджувалось підвищеним рівнем ІЛ-8.

Поряд з цим, при аналізі індивідуальних коливань досліджуваних показників відносно їх референтних значень спостерігались деякі особливості. Так, не дивлячись на те, що середні значення ТТГ після лікування були вище контролю, частка індивідуальних показників ТТГ в межах референтних значень у 1-ій групі обстежених досягла 98,1 % (53 особи), а у 2-ій групі — 100 % (29 осіб). Це вказувало на суттєвий позитивний вплив відновлювального лікування на продукцію ТТГ,

що сприяло нормалізації тиреоїдного гомеостазу. При аналізі індивідуальних коливань вмісту T_4 до в після лікування суттєвих відмінностей не відзначено, а частка показників в межах референтних значень складала 90,7–96,6 % випадків.

Інша ситуація спостерігалась при аналізі індивідуальних коливань рівню T_3 . В 1-ій групі обстежених (без ХОЗЛ) встановлено достовірне зростання частки показників в межах референтних значень (з 44,4 % до 70,4 % випадків після лікування, тобто, з 24 до 38 хворих відповідно, $p < 0,01$) з одночасним достовірним зниженням частки підвищених рівнів T_3 (з 46,3 % до 11,1 % випадків, тобто, з 25 до 6 хворих відповідно, $p < 0,001$), що підтверджувало спрямованість на нормалізацію тиреоїдного статусу. У реконвалесцентів після COVID-19, хворих на ХОЗЛ (2-а група), розподіл індивідуальних коливань рівню T_3 відносно референтних значень після лікування суттєво не змінився, що підтверджувало більш виражені функціональні порушення щитоподібної залози у даної групи пацієнтів і узгоджується з літературними даними [5, 19].

Нормалізація ж середніх рівнів кортизолу в обох групах обстежених супроводжувалась одночасним достовірним зростанням частки індивідуальних коливань в межах референтних значень, яка під кінець лікування досягала 92,6 % та 96,6 % випадків (тобто 50 та 28 хворих) відповідно у 1-ій та 2-ій групах (проти 74,1 % та 75,9 % випадків до лікування, $p < 0,02$). Частота ж показників кортизолу вище референтних значень достовірно знижувалась і вони рееструвалися лише в поодиноких випадках (7,4 % та 3,4 % випадків, тобто, 4 та 1 пацієнти відповідно), що може слугувати підтвердженням відновлення функціонального стану наднирників.

Висновки

1. У реконвалесцентів після COVID-19 спостерігаються дисфункціональні порушення щитоподібної залози та наднирників, які є більш вираженими у пацієнтів з хронічним обструктивним захворюванням легень в анамнезі та прямо корелюють з підвищенням рівню прозапального інтерлейкіну-8, що обґрунтовує доцільність моніторингу цих показників в період реконвалесценції.
2. Реабілітаційне лікування на основі галоаерозоль-терапії, яке спрямоване на санацію бронхо-легеневій системі та гальмування запального процесу, окрім позитивного впливу на перебіг патологічного процесу в бронхо-легеневій системі, сприяє відновленню функціонального стану щитоподібної залози та наднирників. Позитивний ефект є більш вираженим у пацієнтів без хронічної бронхо-легеневої патології в анамнезі.
3. Відсутність стабілізації тиреоїдного статусу після курсу відновлювального лікування у реконвалесцентів після COVID-19, хворих на хронічне обструктивне захворювання легень, визначає необхідність подальшого моніторингу виявлених змін і відповідної корекції.

SOME PECULIARITIES OF THE ENDOCRINE STATUS IN CONVALESCENTS AFTER COVID-19 AND ITS CHANGES UNDER THE INFLUENCE OF RECOVERY TREATMENT

O. I. Lemko, N. V. Vantiukh, D. V. Reshetar

Government Institution «The Scientific-Practical Medical Centre «Rehabilitation» Health Ministry of Ukraine», Uzhhorod, Ukraine

Abstract. The aim — to study the thyroid hormones and cortisol levels in convalescents after COVID-19, including patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD) and their possible changes under the influence of recovery treatment.

Materials and methods. 83 convalescents after COVID-19 (with manifestations of COVID pneumonia in the acute period) aged 32–67 years, who had no history of thyroid or adrenal glands lesions' manifestations were examined. 29 of them had COPD (GOLD II-III). Patients began the course of rehabilitation within 1–3 weeks after inpatient treatment. The levels of thyroid-stimulating hormone (TSH), total fractions of thyroid hormones (thyroxine — T_4 , triiodothyronine — T_3), cortisol as well as the level of interleukin-8 (IL-8) were determined in blood serum. Assessment was carried out by immunoenzymatic method at the beginning of recovery treatment and after it (within 21–22 days). Recovery treatment included the necessary basic anti-inflammatory and broncholytic therapy (for patients with COPD) and a physiotherapeutic complex, which included the use of haloaerosoltherapy (HAT) — dry aerosol media with certain concentration and dispersion (18-20 sessions per course) and singlet oxygen therapy (12 procedures per course).

Results. Before treatment significantly higher levels of all studied indices compared to control were found in both groups of patients (without history of COPD and patients with COPD). Certain change of the inverse relationship between the values of TSH and T_4 , T_3 was noted, which probably indicates the presence of maladaptive thyroid syndrome. The obtained results can be interpreted as a consequence of systemic immune activation caused by SARS-CoV 2 infection and as a result of intensive treatment in the acute period. These changes took place on the background of a significant IL-8 level increase. A correlation between the levels of IL-8 and TSH ($r=0.43$) was revealed, which indicates a certain dependence between stimulation of thyroid gland function and the severity of the inflammatory process. Thyroid hormone levels in convalescents after COVID-19 without COPD (1st group) and convalescents after COVID-19 with COPD history (2nd group) were compared. Direction of changes in the thyroid hormones levels in both groups was similar, but the increase of TSH and T_4 levels in the 2nd group was significantly higher and took place on the background of a higher IL-8 level. Studies of cortisol secretion in the examined groups showed a moderate, but reliable increase in its levels compared to the control by 1.2 and 1.4 times respectively. This may be related to both activation of the adrenal cortex during the convalescence and the consequences of therapy in the acute period of COVID-19. Taking into account received data, as well as the analysis of individual deviations of the studied indices, these changes should be considered as a non-thyroidal illness syndrome (NTIS) and dysfunctional adrenal disorders. The applied recovery treatment had a corrective effect on the thyroid and adrenal functions. Thus, by the end of treatment, the levels of cortisol and T_3 reached the control level on the background of a significant decrease of IL-8 level in both groups of patients. Positive changes in thyroid function in convalescents after COVID-19 without COPD history were more pronounced.

Conclusions. In convalescents after COVID-19 thyroid and adrenal dysfunctional disorders were observed, they were more pronounced in patients with COPD and directly correlated with an increase of pro-inflammatory IL-8 level. Rehabilitation treatment based on haloaerosoltherapy, which is aimed at bronchopulmonary system sanitation and reduction of inflammatory process, contributes to the recovery of thyroid and adrenal function. Positive effect is more pronounced in patients without a history of chronic bronchopulmonary pathology.

Key words: convalescents after COVID-19, chronic obstructive pulmonary disease, thyroid and adrenal dysfunction, recovery treatment.

ЛІТЕРАТУРА

1. Вантюх НВ, Лемко ОІ. Деякі аспекти формування інсулінорезистентності при хронічному обструктивному захворюванні легень. Проблеми ендокринної патології. 2022;79(1):51-56. DOI: <https://doi.org/10.21856/j-PEP.2022.1.07>.
2. Лемко ОІ, Гайсак МО, Решетар ДВ. Коморбідні стани при хронічному обструктивному захворюванні легень: вивчені та дискусійні питання. Частина 2. Український терапевтичний журнал. 2021;(2):57-65. DOI: <https://doi.org/10.30978/UTJ2021-2-57>.
3. Тодоріко ЛД. Особливості тиреоїдної та глюкокортикоїдної активності при неспецифічних захворюваннях органів дихання та туберкульозі легень у пацієнтів старшого віку. Клінічна імунологія. Алергологія. Інфектологія. 2015;80(1):37-42. Режим доступу: https://health-ua.com/wp-content/uploads/2015/09/KIAI1-2015_37-42.pdf (дата звернення 01.02.2024).
4. Тронько МД, Орленко ВА, Курінна ЮВ, Іваськіва КЮ. Клінічні прояви синдрому пост-COVID-19. Ендокринологія. 2021;26(3):248-262. DOI: <https://doi.org/10.31793/1680-1466.2021.26.3.248>.
5. Buklioska ID, Mickovski I. Comorbidities of patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD): thyroid abnormalities in stable COPD. Medical Research Journal. 2021;6(3):204-210. DOI: 10.5603/MRJ.a2021.0040.
6. Clausen CL, Rasmussen AK, Johannsen TH, et al. Thyroid function in COVID-19 and the association with cytokine levels and mortality. Endocrine Connections. 2021;10(10):1234-1242. DOI: <https://doi.org/10.1530/EC-21-0301>.
7. Esmailzadeh A, Elahi R, Siahmansouri A, et al. Endocrine and metabolic complications of COVID-19: lessons learned and future prospects. Journal of Molecular Endocrinology. 2022;69(3):R125-R150. DOI: <https://doi.org/10.1530/JME-22-0036>.
8. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Global strategy for the diagnosis, management and prevention of chronic obstructive pulmonary disease (2022 report). Available from: https://goldcopd.org/wp-content/uploads/2021/12/GOLD-REPORT-2022-v1.1-22Nov2021_WMV.pdf (last accessed 02.02.2024).

REFERENCES

1. Vantiukh NV, Lemko OI. Some aspects of insulin resistance formation in chronic obstructive pulmonary disease. Problems of Endocrine Pathology (Ukraine). 2022;79(1):51-56. DOI: <https://doi.org/10.21856/j-PEP.2022.1.07>.
2. Lemko OI, Haysak MO, Reshetar DV. Comorbid conditions at chronic obstructive pulmonary disease: the questions under investigation and discussion. Part II. Ukrainian Therapeutic Journal (Ukraine). 2021;(2):57-65. DOI: <https://doi.org/10.30978/UTJ2021-2-57>.
3. Todoriko LD. Osoblyvosti tyreoidnoi ta hliukokortykoidnoi aktyvnosti pry nespetsyfychnykh zakhvoriuvanniakh orhaniv dykhannia ta tuberkulozi lehen u patsientiv starshoho viku (The features of thyroid and glucocorticoid activity in non-specific respiratory diseases and pulmonary tuberculosis in patients of older age). Klinichna imunolohiia. Alerholohiia. Infektolohiia (Clinical Immunology. Allergology. Infectology (Ukraine)). 2015;1(80):37-42. Available from: https://health-ua.com/wp-content/uploads/2015/09/KIAI1-2015_37-42.pdf (last accessed 02.02.2024).
4. Tronko M, Orlenko V, Kurinna Y, Ivaskiva K. Clinical manifestation of post-COVID19 syndrome. Endokrynologia (Ukraine). 2021;26(3):248-262. DOI: <https://doi.org/10.31793/1680-1466.2021.26.3.248>.
5. Buklioska ID, Mickovski I. Comorbidities of patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD): thyroid abnormalities in stable COPD. Medical Research Journal. 2021;6(3):204-210. DOI: 10.5603/MRJ.a2021.0040.
6. Clausen CL, Rasmussen AK, Johannsen TH, et al. Thyroid function in COVID-19 and the association with cytokine levels and mortality. Endocrine Connections. 2021;10(10):1234-1242. DOI: <https://doi.org/10.1530/EC-21-0301>.
7. Esmailzadeh A, Elahi R, Siahmansouri A, et al. Endocrine and metabolic complications of COVID-19: lessons learned and future prospects. Journal of Molecular Endocrinology. 2022;69(3):R125-R150. DOI: <https://doi.org/10.1530/JME-22-0036>.

9. Higham A, Mathioudakis A, Vestbo J, Singh D. COVID-19 and COPD: a narrative review of the basic science and clinical outcomes. *Eur Respir Rev.* 2020;29(158):200199. DOI: 10.1183/16000617.0199-2020.
10. Khoo B, Tan T, Clarke SA, et al. Thyroid function before, during, and after COVID-19. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism.* 2021;106(2):e803–e811. DOI:10.1210/clinem/dgaa830.
11. Lania A, Sandri MT, Cellini M, et al. Thyrotoxicosis in patients with COVID19: the THYRCOV study. *Eur J Endocrinol.* 2020;183(4):381-387. DOI: 10.1530/EJE20-0335.
12. Lauri C, Campagna G, Glaudemans AWJM, et al. SARS-CoV-2 Affects thyroid and adrenal glands: An ¹⁸F-FDG PET/CT Study. *Biomedicines.* 2023;11(11):2899. DOI: 10.3390/biomedicines11112899.
13. Lemko O, Lemko I. Haloaerosoltherapy: mechanisms of curative effect and place in the respiratory rehabilitation. *Balneo and PRM Research Journal.* 2021;12(4):365–375. DOI: <https://doi.org/10.12680/balneo.2021.464>.
14. Lisco G, Tullio A, Jirillo E, et al. Thyroid and COVID-19: a review on pathophysiological, clinical and organizational aspects. *J Endocrinol Invest.* 2021;44(9):1801-14. DOI: 10.1007/s40618-021-01554-z.
15. Machairas - Sallas I, Kolilekas L, Levounets A, et al. Thyroid dysfunction reflects severity of COVID-19 pneumonia in hospitalized patients. *Eur Respir J.* 2022;60:4074. DOI: 10.1183/13993003.congress-2022.4074.
16. Popescu M, Terzea DC, Carsote M, et al. COVID-19 infection: from stress-related cortisol levels to adrenal glands infarction. *Rom J Morphol Embryol.* 2022;63(1):39-48. DOI: 10.47162/RJME.63.1.03.
17. Rossetti CL, Cazarin J, Hecht F, et al. COVID-19 and thyroid function: What do we know so far? *Front Endocrinol (Lausanne).* 2022;13:1041676. DOI: 10.3389/fendo.2022.1041676.
18. Sarkesh A, Daei Sorkhabi A, Sheykhsaran E, et al. Extrapulmonary Clinical Manifestations in COVID-19 Patients. *Am J Trop Med Hyg.* 2020;103(5):1783-1796. DOI: 10.4269/ajtmh.20-0986.
19. Yuksel A, Akpınar EE, Gulensoy ES, et al. Assessment of thyroid function tests in COPD phenotypes. *European Respiratory Journal.* 2020;56(64):543. DOI: 10.1183/13993003.congress-2020.543.
20. Zefferino R, Di Gioia S, Conese M. Molecular links between endocrine, nervous and immune system during chronic stress. *Brain Behav.* 2021;11(2):e01960. DOI: 10.1002/brb3.1960.
8. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Global strategy for the diagnosis, management and prevention of chronic obstructive pulmonary disease (2022 report). Available from: https://goldcopd.org/wp-content/uploads/2021/12/GOLD-REPORT-2022-v1.1-22Nov2021_WMV.pdf (last accessed 02.02.2024).
9. Higham A, Mathioudakis A, Vestbo J, Singh D. COVID-19 and COPD: a narrative review of the basic science and clinical outcomes. *Eur Respir Rev.* 2020;29(158):200199. DOI: 10.1183/16000617.0199-2020.
10. Khoo B, Tan T, Clarke SA, et al. Thyroid function before, during, and after COVID-19. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism.* 2021;106(2):e803–e811. DOI:10.1210/clinem/dgaa830.
11. Lania A, Sandri MT, Cellini M, et al. Thyrotoxicosis in patients with COVID19: the THYRCOV study. *Eur J Endocrinol.* 2020;183(4):381-387. DOI: 10.1530/EJE20-0335.
12. Lauri C, Campagna G, Glaudemans AWJM, et al. SARS-CoV-2 Affects thyroid and adrenal glands: An ¹⁸F-FDG PET/CT Study. *Biomedicines.* 2023;11(11):2899. DOI: 10.3390/biomedicines11112899.
13. Lemko O, Lemko I. Haloaerosoltherapy: mechanisms of curative effect and place in the respiratory rehabilitation. *Balneo and PRM Research Journal.* 2021;12(4):365–375. DOI: <https://doi.org/10.12680/balneo.2021.464>.
14. Lisco G, Tullio A, Jirillo E, et al. Thyroid and COVID-19: a review on pathophysiological, clinical and organizational aspects. *J Endocrinol Invest.* 2021;44(9):1801-14. DOI: 10.1007/s40618-021-01554-z.
15. Machairas - Sallas I, Kolilekas L, Levounets A, et al. Thyroid dysfunction reflects severity of COVID-19 pneumonia in hospitalized patients. *Eur Respir J.* 2022;60:4074. DOI: 10.1183/13993003.congress-2022.4074.
16. Popescu M, Terzea DC, Carsote M, et al. COVID-19 infection: from stress-related cortisol levels to adrenal glands infarction. *Rom J Morphol Embryol.* 2022;63(1):39-48. DOI: 10.47162/RJME.63.1.03.
17. Rossetti CL, Cazarin J, Hecht F, et al. COVID-19 and thyroid function: What do we know so far? *Front Endocrinol (Lausanne).* 2022;13:1041676. DOI: 10.3389/fendo.2022.1041676.
18. Sarkesh A, Daei Sorkhabi A, Sheykhsaran E, et al. Extrapulmonary Clinical Manifestations in COVID-19 Patients. *Am J Trop Med Hyg.* 2020;103(5):1783-1796. DOI: 10.4269/ajtmh.20-0986.
19. Yuksel A, Akpınar EE, Gulensoy ES, et al. Assessment of thyroid function tests in COPD phenotypes. *European Respiratory Journal.* 2020;56(64):543. DOI: 10.1183/13993003.congress-2020.543.
20. Zefferino R, Di Gioia S, Conese M. Molecular links between endocrine, nervous and immune system during chronic stress. *Brain Behav.* 2021;11(2):e01960. DOI: 10.1002/brb3.1960.

Цитування: Лемко ОІ, Вантюх НВ, Решетар ДВ. Деякі особливості ендокринного статусу у реконвалесцентів після COVID-19 та його зміни під впливом відновлювального лікування. Астма та алергія. 2024;1:52-58. DOI: 10.31655/2307-3373-2024-1-52-58.

Cited: Lemko OI, Vantiukh NV, Reshetar DV. Some peculiarities of the endocrine status in convalescents after COVID-19 and its changes under the influence of recovery treatment. *Asthma and allergy (Ukraine).* 2024;1:52-58. DOI: 10.31655/2307-3373-2024-1-52-58. Ukrainian.

Відомості про авторів

О. І. Лемко*

доктор мед. наук, професор
головний науковий співробітник ДУ «НПМЦ «Реабілітація» МОЗ України»,
вул. Великокам'яна, 10, м. Ужгорода, 88000, Україна
електронна адреса: o.i.lemko@gmail.com
ORCID ID <https://orcid.org/0000-0001-7668-9498>

Н. В. Вантюх

кандидат мед наук, доцент
науковий співробітник ДУ «НПМЦ «Реабілітація» МОЗ України»,
вул. Великокам'яна, 10, м. Ужгорода, 88000, Україна
електронна адреса: natalyvan1@gmail.com,
ORCID ID <https://orcid.org/0000-0002-1609-3657>

Д. В. Решетар

лікар-пульмонолог ДУ «НПМЦ «Реабілітація» МОЗ України»,
вул. Великокам'яна, 10, м. Ужгорода, 88000, Україна
електронна адреса: dvreshetar@gmail.com
ORCID ID <https://orcid.org/0000-0003-4876-466X>

Information about authors

O. I. Lemko

Doctor of Med. Sciences, Professor
chief researcher GI «The Scientific-practical Medical Centre «Rehabilitation» Health
Ministry of Ukraine»,
Velykokamyana str, 10, Uzhhorod, 88000, Ukraine

N. V. Vantiukh

PhD, Associated Professor
researcher GI «The Scientific-practical Medical Centre «Rehabilitation» Health Ministry of
Ukraine»,
Velykokamyana str, 10, Uzhhorod, 88000, Ukraine

D. V. Reshetar

Pulmonologist GI «The Scientific-Practical Medical Centre «Rehabilitation» Health
Ministry of Ukraine»,
Velykokamyana str, 10, Uzhhorod, 88000, Ukraine

Надійшла до редакції / Received: 29.01.2024 р.

Прийнято до друку / Accepted: 12.02.2024 р.