

# КОРОНАВІРУСНА ХВОРОБА (COVID-19) – ПОТЕНЦІЙНИЙ ТРИГЕР ТИРЕОЇДИТУ ДЕ КЕРВЕНА: КЛІНІЧНИЙ ВИПАДОК ТА ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ

І.О. Костіцька<sup>1</sup>, Н.В. Скрипник<sup>1</sup>, Н.М. Жердьова<sup>2</sup>, І.В. Чернявська<sup>1</sup>, В.Ю. Вишиванюк<sup>1</sup>,  
Н.Б. Тимочко<sup>1</sup>, О.М. Герич<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Івано-Франківський національний медичний університет, м. Івано-Франківськ, Україна

<sup>2</sup>ДНУ «Центр інноваційних медичних технологій НАН України», м. Київ, Україна

**Резюме.** На сьогодні миттєво набуває статусу світової пандемії коронавірусна інфекція, викликана вірусом SARS-CoV-2. Тому науковці почали частіше розглядати різноманітні ендокринологічні прояви коронавірусної хвороби. У зв'язку із виявленням рецепторів до ангіотензинперетворюючого ферменту 2-го типу в щитоподібній залозі, через які SARS-CoV-2 потрапляє до клітини, та дії інтегринів спостерігається висока ймовірність розвитку тиреотоксикозу, підгострого та хронічного тиреоїдитів після перенесеної коронавірусної хвороби. З метою ранньої діагностики дисфункції щитоподібної залози в осіб, хворих на COVID-19, необхідне подальше вивчення етіопатогенетичних механізмів розвитку, прогресування проявів тиреоїдиту де Кервена. У статті представлено огляд результатів сучасних наукових досліджень щодо діагностики, лікування тиреоїдиту де Кервена в осіб із коронавірусною хворобою, який часто пізно діагностували у зв'язку із перебігом його під «масками» інших захворювань. Клінічний випадок описує пацієнтку в анамнезі, у якої попередньо відсутня тиреоїдна патологія, а коронавірусна інфекція стала тригером для розвитку важкого перебігу тиреоїдиту де Кервена.

**Ключові слова:** щитоподібна залоза, тиреоїдит де Кервена, коронавірусна хвороба, SARS-CoV-2 (тяжкий гострий респіраторний синдром коронавірусу — 2), COVID-19.



## Coronavirus disease (COVID-19) – a potential trigger for de quervain's thyroiditis: a case report and literature review

I.O. Kostitska<sup>1</sup>, N.V. Skrypnyk<sup>1</sup>, N.M. Zherdova<sup>2</sup>, I.V. Cherniavska<sup>1</sup>, V.Y. Vyshyvanyuk<sup>1</sup>,  
N.B. Tymochko<sup>1</sup>, O.M. Gerych<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Ivano-Frankivsk National Medical University, Ivano-Frankivsk, Ukraine

<sup>2</sup>Center for Innovation Medical Technology of the NAS of Ukraine, Kyiv, Ukraine

**Abstract.** Nowadays coronavirus infection caused by SARS-CoV-2 is becoming an explosive global pandemic. Therefore, various endocrinological manifestations of coronavirus disease

УДК: 616.98+616.441-002

DOI: 10.31793/2709-7404.2022.3-4.44

© І.О. Костіцька, Н.В. Скрипник,  
Н.М. Жердьова, І.В. Чернявська,  
В.Ю. Вишиванюк, Н.Б. Тимочко,  
О.М. Герич

have been considered by scientists increasingly frequently. Due to the identification of the receptors to angiotensin-converting enzyme 2 in the thyroid gland, through which SARS-CoV-2 enters its cells, and the action of integrins, people who have suffered from coronavirus disease are at increased risk for thyrotoxicosis, subacute and chronic thyroiditis. For early diagnosis of thyroid dysfunction in individuals with COVID-19, the etiopathogenetic mechanisms of the development and progression of de Quervain's thyroiditis manifestations require further study. The paper provides a review of modern studies on the diagnosis and treatment of de Quervain's thyroiditis in individuals with coronavirus disease, which was diagnosed late due to consideration as a manifestation of other diseases. The case report presents a female patient with no history of thyroid pathology who developed a severe course of de Quervain's thyroiditis due to coronavirus infection.

**Keywords:** thyroid gland, de Quervain's thyroiditis, coronavirus disease, SARS-CoV-2 (severe acute respiratory syndrome-related coronavirus 2), COVID-19.

Жодного сумніву не викликає миттєве безпрецедентне поширення світової пандемії, викликаної вірусом SARS-CoV-2, тому медична спільнота повинна знати не тільки ознаки гострого респіраторного дистрес-синдрому, а також менш поширені позалегенові прояви коронавірусної хвороби (КХ). «Нова» хвороба вразила понад 660 мільярдів людей світової популяції і забрала життя в більш ніж 6,6 мільйона осіб серед 200 країн світу [1, 2].

Тому більшість світових науково-дослідницьких спільнот енергійно докладають безліч зусиль для перемоги в боротьбі з пандемією COVID-19. Без сумніву, результати тетанічної праці усіх вчених світу із вивчення патогенетичних аспектів КХ, на основі яких удосконалюються алгоритми ранньої діагностики й лікування вірусної пандемії, будуть опубліковані найближчим часом.

На сьогодні в медичній спільноті у зв'язку із відсутністю результатів доклінічних і клінічних наукових досліджень детально не вивчені ендокринологічні прояви КХ (COVID-19). Тільки з березня 2020 року більшість наукових шкіл стверджують про безпосередній вплив SARS-CoV-2 на розвиток дисфункції щитоподібної залози (ЩЗ) [3-6].

Згідно з попереднім досвідом спостереження за особами із вірусним інфікуванням (SARS MERS) ураження ЩЗ розглядали як тригер підгострого тиреоїдиту (ПТ), але безпосередні докази наявності вірусу в тиреоцитах підтверджено тільки для ретровірусу (HTLV-1, HFV, HIV, SV40), епідемічного паротиту, парвовірусу, вірусу Епштейна — Барр [7-9]. Встановлено, що під час попередніх епідемій (атипової пневмонії, свинячого і пташиного грипу) у пацієнтів

було підтверджено дисфункцію ЩЗ у гостру фазу хвороби, а також під час одужання даний симптомокомплекс відомий як синдром нетиреоїдної хвороби (sick-euthyroid), або синдром низького вмісту трийодтироніну ( $T_3$ ) [10-12].

Отже, під час зростання епідемічного порогу щодо атипової пневмонії (2003) встановлено, що вміст сироваткового  $T_3$  і тироксину ( $T_4$ ) у гострий період захворювання й реконвалесцентну фазу значно нижчий у хворих унаслідок зменшення розміру фолікулів чи парафолікулярних клітин ЩЗ порівняно з особами контрольної групи. Не виключено, що руйнування парафолікулярних клітин супроводжується зниженням рівня кальцитоніну, який активізує остеонекроз [13, 14].

Виникає низка важливих запитань: «Чи слід вважати COVID-19 потенційним тригером ПТ? Чи є рідкісними випадки тиреоїдиту де Кервена під час пандемії КХ? Як розпізнати клінічні «маски» ПТ в осіб із КХ? Чи розроблено алгоритми лікування, профілактики тиреоїдиту де Кервена на тлі КХ?»

Для відповіді на запитання нами проведено літературний огляд, який не слід вважати повноцінним систематизованим дослідженням не тільки з тієї причини, що на момент написання за ключовими словами «thyroid gland and COVID-19» у базах даних після виключення дублюючих термінів усього знайдено близько 70 робіт, але й через те, що більшість повідомлень містять недостатньо інформації і побудовані на аналогіях з іншими вірусними інфекціями.

Ще в 1904 році вперше французький патологоанатом де Кервен (de Quervain Fritz, 1868-1940) описав негнійне запалення ЩЗ,

яке характеризувалося руйнуванням тиреоцитів і розвитком транзиторного тиреотоксикозу на тлі вірусної інфекції. Зазвичай клінічна маніфестація захворювання починається гостро з підвищення температури тіла (до субфебрильних або фебрильних цифр), прогресуючої загальної слабкості, болю в ділянці шиї з можливою іррадіацією в нижню щелепу, вухо, що посилюється при нахилі голови чи поворотах шиї, можлива дисфагія. Пальпаторно ЩЗ вогнищево або дифузно збільшена, асиметрична, наявне ущільнення ЩЗ із нечіткими контурами чи у вигляді вузлів. Ультразвукове дослідження (УЗД) свідчить про наявність гіпоехогенних або анехогенних структур у вигляді вузлів або ділянок із нечіткими, неоднорідними контурами. Унаслідок безпосередньої дії вірусу на руйнування фолікулів, тільки тоді лабораторно діагностують ознаки тиреотоксикозу, а залежно від кількості зруйнованих тиреоцитів виникає еутиреоїдний або гіпотиреоїдний стан. Залишається актуальним питання ранньої діагностики ПТ із врахуванням перебігу хвороби під «масками» інших нозологій, тому тиреоїдит де Кервена слід вважати діагнозом виключення, а серед усієї тиреоїдної патології частота виявлення сягає від 3 до 6%, тобто 4,9 випадку на 100 тис. населення на рік [15, 16]. Тиреоїдит де Кервена діагностують у всіх вікових групах, але вкрай рідко виявляють у дитячому віці, частіше хворіють жінки середньої вікової категорії, а в осіб похилого віку — спорадичні випадки захворюваності.

На сьогодні тиреоїдит де Кервена — це самообмежена запальна хвороба ЩЗ вірусного або поствірусного генезу, у тому числі інфікування вірусом SARS-CoV-2 [17-20]. Хибно-позитивний діагноз тиреоїдиту де Кервена іноді можна запідозрити в осіб із злоякісними новоутвореннями ЩЗ із метастазуванням, а пізніше виявлення раку знижує якість і тривалість життя пацієнтів. Слід завжди пам'ятати, що діагноз ПТ має бути встановлений тільки після виключення злоякісного процесу в ЩЗ [21-23]. Без сумніву, лікарям слід докладати багато зусиль у командній роботі спеціалістів різних профілів для вчасної діагностики ПТ у хворих на КХ.

Нещодавно в науковому дослідженні Stasiak M., et al. (2021) запропонували оновлені діагностичні критерії ПТ із врахуванням можливих відхилень, пов'язаних із пандемією КХ [24]. Тобто, діагноз тиреоїдиту де Кервена можна запідозрити в пацієнтів з/після інфікування SARS-CoV-2 за умови неочікуваної *de novo* тахікардії

або аритмії, погіршення перебігу попередньо діагностованої тахікардії чи аритмії, прогресування втоми/нездужання. Лабораторними маркерами тиреотоксикозу вважають зниження рівня тиреотропного гормону (ТТГ) та підвищення вмісту вільного тироксину ( $T_4$  віль). Усім пацієнтам, які госпіталізовані з приводу COVID-19, особливо особам, що отримують інтенсифікований режим терапії, слід проводити визначення функціональної активності ЩЗ [25-27].

За спостереженнями клініцистів [28, 29], у госпіталізованих пацієнтів із приводу COVID-19 клінічні ознаки ПТ можуть перебігати як безбольовою, так і больовою формами.

На думку іранських науковців Khomari F., et al. (2021) [30], при інфікуванні осіб вірусом SARS-CoV-2 значно зростає синтез різних типів автоантитіл, що сприяють розвитку й прогресуванню автоімунних захворювань/синдромів на тлі КХ.

У більшості осіб, хворих на COVID-19, маніфестує каскад вторинних автоімунних хвороб, таких як: антифосфоліпідний синдром, імунна тромбоцитопенічна пурпура, синдром Гієна — Барре, системний червоний вовчак, синдром Міллера Фішера, хвороба Кавасакі, енцефаліт, ПТ, хвороба Грейвса, саркоїдоз, міастенія, гемолітична анемія, оптичний нейромієліт, цукровий діабет 1-го типу, псоріаз [31-33]. Під час КХ зростає титр антитіл до: антифосфатидилсерин IgM/IgG, автоантитіла до анти-SSA, антиглобулінові антитіла, антинуклеарні антитіла (ANA), антикардіоліпінові (aCL) антитіла, анти-MDA5 антитіла, анти- $\beta_2$  антитіла до глікопротеїну 1, LAC-люпусний антикоагулянт, антипротромбіновий IgM, антитіла до GD1b, анти-CCP антитіла, антигепаринове комплексне антитіло PF4, антитіла до гепаринового комплексу PF4, pANCA/cANCA [34, 35].

У результаті літературного пошуку знайдено поодинокі повідомлення про генетичну схильність виникнення тиреоїдиту де Кервена, адже захворюваність вища в осіб із HLA-BW35. Не виключено, що високий ризик розвитку рецидивів ПТ є HLA-залежним, а провідним фактором слід вважати одночасне поєднання HLA-B\*18:01 і -B\*35. На думку науковців, даній групі пацієнтів слід рекомендувати лікування високими дозами глюкокортикоїдів (пульс-терапія) із поступовим зниженням дозування [36-38].

За результатами метааналізу визначення ступеня важкості перебігу COVID-19 у пацієнтів із захворюваннями ЩЗ підтверджено, що в осіб із тиреоїдною дисфункцією виявляють важкий ступінь зараження КХ [39].

Протягом 2020 року опубліковано низку наукових робіт з експертними висновками, рекомендаціями щодо нових стратегій догляду за хворими з дисфункцією ЩЗ за умови підвищеного ризику інфікування COVID-19 і можливості окремих закладів охорони здоров'я [40, 41], але в клінічних настановах Всесвітньої організації охорони здоров'я (ВООЗ) щодо управління КХ не рекомендовано проводити оцінку функції ЩЗ. Тоді як Британська тиреоїдна асоціація (2020) оновила алгоритм дій осіб із захворюваннями ЩЗ під час КХ [42]. Також рутинна медична практика свідчить, що збільшення тривалості стаціонарного лікування й зростання кількості летальних випадків спостерігається в групі осіб із тиреотоксикозом на тлі КХ порівняно з пацієнтами, що перебувають в еутиреоїдному стані [43-45].

Muller I., et al. (2020) проводили оцінку поширеності тиреотоксикозу, що свідчить про тиреоїдит де Кервена, у пацієнтів із проявами КХ і без них, які були госпіталізовані до відділень інтенсивної терапії. Виконано порівняння осіб (n=166), госпіталізованих до відділень інтенсивної терапії з приводу COVID-19 у 2020 році (група HICU-20), з ковід-негативними пацієнтами, які лікувалися в цьому відділенні протягом 2019 року (група HICU-19). Оцінка поширеності ПТ у загальній вибірці серед ковід-негативних осіб (HICU-19) становила 0,5%, тоді як протягом 2020 року серед 5-10% ковід-позитивних осіб (HICU-20) діагностовано тиреоїдит де Кервена [46].

За результатами дослідження італійських вчених Lania, et al. [31] встановлено, що у 20,2% пацієнтів (тобто в 58 осіб серед 287), госпіталізованих із приводу COVID-19, діагностовано тиреотоксикоз на тлі безбольової форми тиреоїдиту внаслідок вираженої деструкції тканини ЩЗ. Лабораторно тиреотоксикоз підтверджено (зниження вмісту ТТГ, зростання рівнів вільних  $T_3$  та/або  $T_4$  вище за контрольні діапазони) у 31 хворого з 58 пацієнтів із тиреотоксикозом (53,4%). Важкість перебігу тиреотоксикозу прямо корелювала із рівнем інтерлейкіну-6, що є одним із маркерів запального процесу і дихальних розладів при коронавірусі. Відсутність болю при пальпації ЩЗ та зростання рівня антитіл до тиреопероксидази (АТ до ТПО) слід вважати основними диференційними критеріями між безбольовою формою тиреоїдиту і тиреоїдитом де Кервена [47].

Не виключено, що найближчим часом висновки поточного огляду літератури можуть бути змінені після отримання результатів світових досліджень із вивчення КХ.

У декількох дослідженнях вивчено гістопатологічну характеристику ЩЗ на тлі вірусного тропізму COVID-19 у пацієнтів, які померли від важкого перебігу КХ [48-50].

За допомогою геномних і негеномних механізмів гормони ЩЗ модулюють вроджені та адаптивні імунні реакції [51, 52]. Фізіологічні рівні  $T_4$  та 3,3',5-трийод-L-тироніну ( $T_3$ ) стимулюють синтез і вивільнення цитокінів основних компонентів цитокінового шторму, який виявляють унаслідок системної вірусної інфекції. Крім того, гормони ЩЗ здатні посилювати протівірусну дію інтерферону-гамма (IFN- $\gamma$ ). Важливо зазначити, що тироксин активує тромбоцити, що безпосередньо впливають на процеси патологічного згортання крові, які, у свою чергу, сприяють важкому перебігу вірусної інфекції [53].

Доведено, що віруси SARS-CoV-1, SARS-CoV-2 використовують рецептори до ангіотензинперетворюючого ферменту 2-го типу (ACE-2) у поєднанні з трансмембранною протеазою серин 2 (TMPRSS2) як основний молекулярний комплекс для проникнення та інфікування клітин-господаря [8, 51]. Встановлено, що рівень експресії ACE-2 та TMPRSS2 значно вищий у ЩЗ, яєчках, клітинах тонкого кишечника, нирках і серці, ніж у легенях. Тому можна запідозрити розвиток різноманітних позалегенових проявів КХ. Вважають, що поглинання клітинами-господаря SARS-CoV-2 вдруге відбувається за допомогою інших клітинних молекул структурних білків плазматичної мембрани — інтегринів, які впливають на клітинну інвазію SARS-CoV-2 [40, 54]. Нещодавно з'ясовано роль інтегрину  $\alpha v \beta_3$ , який відповідає за взаємодію між клітинами та позаклітинними протеїнами, зокрема бере участь у з'єднанні з рецепторами до ACE-2 і безпосередньо у зв'язуванні коронавірусу та його проникненні в клітини-мішені. На поверхні інтегрин  $\alpha v \beta_3$  містить рецептори до  $T_4$  [55], які впливають на експресію генів, відповідальних за синтез інтегрину  $\beta_3$ . Davis P.J. і співавт. (2020) сформулювали гіпотезу, що гормони ЩЗ за рахунок впливу на синтез інтегрину  $\alpha v \beta_3$  сприяють потраплянню коронавірусу в органи-мішені [47]. Отже, пацієнти із дисфункцією ЩЗ перебувають у групі ризику з інфікування SARS-CoV-2.

ACE-2 і TMPRSS2 безпосередньо впливають на широкий профіль експресії в ЩЗ, а також на периферичне пригнічення нюхових рецепторів (НР) [24, 36]. Виникнення аносмії в пацієнтів із COVID-19 пов'язано з багатогранними молекулярними механізмами порушення функції НР

носового нейроепітелію чи нюхової цибулини, а ко-експресія НР із ключовими медіаторами проникнення в клітини SARS-CoV-2 (тобто ACE-2, TMPRSS2, катепсином L), не виключено, може спричинити пошкодження інших органів, у тому числі й ЩЗ [40, 56, 57].

У низці робіт встановлено опосередкований вплив SARS-CoV-2 на ЩЗ через «гіперактивність імунних відповідей Th1/Th17» та «цитокіновий шторм», пов'язані з COVID-19, що може впливати на розвиток і прогресування запалення ЩЗ [16, 54].

Науковці вивчають нові патогенетичні механізми впливу цитокінів, гіперактивації імунної відповіді (Th1-клітин-хелперів) на вірусну інфекцію в пацієнтів із розладами ЩЗ, такими як: автоімунний тиреоїдит, інтерферон-альфа-індуковані захворювання ЩЗ, тиреоїдит на тлі опосередкованого інгібування імунної складової, алемтузумаб-індукований тиреоїдит та ін. [58].

За умови тиреотоксикозу спостерігається зростання вмісту мозкового натрійуретичного пептиду, тоді як при еутиреозі він перебуває в межах норми. Підтверджено негативний достовірний кореляційний зв'язок  $T_4$  із зростанням рівня Th1-хелпер-клітин та D-димеру в пацієнтів із дисфункцією ЩЗ [52, 55].

Гормони ЩЗ відіграють важливу роль у розвитку легень та дозріванні легеневого сурфактанту, тому в пацієнтів із гіпотиреозом спостерігалось функціональне порушення роботи легень. В осіб із гіпотиреозом прогресує дисфункція легень: знижується дифузійна здатність легень до окису вуглецю (DLCO), форсованого видиху (FEF) та життєвої ємності легень (FVC) [22, 52].

Крім того, порушення функції діафрагми, зниження функціональної активності зворотного дихального м'яза виявляють при тиреотоксикозі та гіпотиреозі. Відомо, що тиреотоксикоз слід вважати етіологічним чинником гіпертонії, тоді як унаслідок зниження рівня гормонів ЩЗ сприяє прогресуванню атеросклерозу, що, у свою чергу, спричиняє підвищення артеріального тиску. Навіть деякі генетичні мутації можуть провокувати гіпертензію, опосередковану розладами ЩЗ [36, 40, 56].

Отже, враховуючи фізіологічні властивості тиреоїдних гормонів на дихальну систему, можна запідозрити, що у хворих на КХ у поєднанні з дисфункцією ЩЗ буде погіршуватися функціональна активність легеневої системи та прогресувати важкий перебіг легеневої форми COVID-19.

Але клініцисти чітко знають, що будь-яка вірусна інфекція прискорює розвиток підгострого чи хронічного тиреоїдитів, тоді як вірусна респіраторна інфекція у хворих із тиреотоксикозом може спричинити розвиток тиреотоксичного кризу та викликати зростання смертності від серцево-судинних катастроф.

Раніше повідомлялося, що в пацієнтів, які одужали від КХ, спостерігався низький рівень  $T_3$  і  $T_4$  у сироватці крові, що було зумовлено пошкодженням вірусом SARS-CoV-2 фолікулів ЩЗ порівняно із контрольною групою. Вірусна атака викликає пошкодження регуляції гіпофізом функції ЩЗ із подальшою дисфункцією гормонів у пацієнтів із COVID-19. Цікавим є факт, що в деяких осіб після одужання від КХ не спостерігалось значної різниці в рівнях  $T_3$ ,  $T_4$  [21, 59].

Отже, враховуючи вплив більшості факторів, слід акцентувати увагу науковців на вивченні сучасних механізмів впливу COVID-19 на функцію ЩЗ, а моніторинг її функціональної активності відіграє важливу роль у пошуку нових патогенетичних механізмів розвитку і прогресування інших позалегенових форм коронавірусної інфекції.

У більшості клінічних випадків, описаних у медичній літературі із 2020 року, виникнення больової симптоматики тиреоїдиту де Кервена спостерігалось через декілька днів чи до 5 тижнів після діагностики КХ (COVID-19). Також описують безсимптомну безбольову дисфункцію ЩЗ, підтверджену в пацієнтів із важким перебігом коронавірусної інфекції (COVID-19), які лікувалися у відділенні інтенсивної терапії. Крім того, Mattar S.A.M., et al. (2020) повідомили про перший подібний випадок ПТ у пацієнтів із КХ серед азіатського населення [39].

Серед ендокринологів існує думка про зростання кількості випадків ПТ на тлі вірусних інфекцій, тому КХ не повинна бути винятком. Але отримані результати дослідження клініки ендокринології та діабетології обласної лікарні Лугано (Швейцарія, Canton Ticino), виконаного під час двох пандемічних хвиль COVID-19 (березень, жовтень 2020 р.), вносять незначні корективи щодо даного твердження. У період із березня по грудень 2020 року прицільно обстежено усіх осіб із симптомами SARS-CoV-2 (лихоманка, кашель, задишка, головний біль, втома, пневмонія, втрата нюху та смаку), яких класифікували за часом (до, під час або після) підтвердження ознак тиреоїдиту де Кервена. Серед 10 хворих на ПТ тільки один пацієнт підтвердив контакт з інфікованою

SARS-CoV-2 особою до початку розвитку ознак дисфункції ЩЗ. У всіх інших пацієнтів симптоматика не була типовою для SARS-CoV-2, і жодних позитивних тестів на КХ не зафіксовано. Позитивного ефекту терапії досягнуто у всіх досліджуваних осіб, які отримували 20 мг/добу преднізолону з приводу ПТ. Тому, на думку науковців, недоцільно вважати розвиток ПТ під час КХ до того моменту часу, поки не буде доведено протилежне [20, 23].

Пакистанські науковці Aemaz Ur Rehman M., et al. (2021) у літературному огляді висловлюють твердження, що серед 21 обстеженої особи виявлено виражену поширеність (71,4%) у жінок COVID-19-асоційованого ПТ. У 81% пацієнтів спостерігалася лихоманка, біль у ділянці шиї, тоді як найчастіше (94% обстежених) діагностовано клінічні ознаки тиреотоксикозу із лабораторно-інструментальним підтвердженням результатів: низький рівень ТТГ, підвищення вмісту Т<sub>3</sub>віль., Т<sub>4</sub>віль. і позитивними маркерами запалення (зростання ШОЕ й С-реактивного білка) та характерною УЗД-картиною ПТ. Цікавим є факт, що в 16 пацієнтів діагностовано ПТ тільки після одужання від КХ [14].

Отже, перебіг ПТ модифікується на тлі різноманітних тригерів як вірусної, так і невірусної етіології. Унаслідок частих рецидивів тиреоїдиту де Кервена та стероїдної залежності наявні труднощі лікування осіб із КХ.

З метою підвищення обізнаності лікарів різного профілю презентуємо один із клінічних випадків пізньої діагностики ПТ після перенесеної КХ. Клінічний випадок описує пацієнтку без попередньої тиреоїдної патології, у якій COVID-19 став тригером для розвитку тиреоїдиту де Кервена.

## Опис клінічного випадку

Пацієнтка Н., 42 роки, звернулася зі скаргами на біль у ділянці шиї, який при поворотах голови віддає в щелепу та вухо, перебої в роботі серця, тремтіння рук, м'язову слабкість, підвищену тривожність та безсоння. З анамнезу відомо, що в лютому 2020 року пацієнтка перехворіла на КХ (COVID-19), підтверджену ПЛР-тестом. Захворювання тривало впродовж 28 днів та супроводжувалося підвищеною температурою тіла до 38,0 °С, прогресуючою загальною слабкістю, вираженим болем у м'язах, кашлем. Симптоматично для зниження температури тіла пацієнтка приймала ібупрофен у дозуванні до 1200 мг/добу. Через місяць після отримання

негативного результату ПЛР-тесту хвора почала відчувати дискомфорт у ділянці шиї, зубний біль вираженої інтенсивності, невмотивоване пришвидшене серцебиття, тривожність, втрату маси тіла до 8 кілограмів із моменту виявлення COVID-19. З приводу зубного болю консультована стоматологом, на момент огляду: патологічних змін не виявлено. Протягом тижня отримувала парацетамол до 2 г/добу, у динаміці відмітила покращення самопочуття: зменшилася інтенсивність зубного болю, періодично знижувався слух, іноді турбував прострілюючий біль у вуха. Консультована отоларингологом, неврологом, гастроентерологом: відсутні відхилення від вікової норми. Протягом тижня щовечора відмічала періодичне підвищення температури тіла до 37,3-37,6 °С, турбувала невмотивована тривожність, пришвидшення серцебиття, безсоння, при збереженому апетиті не збільшувалася маса тіла, а навіть спостерігалася подальша втрата маси. У зв'язку із відсутністю місячних протягом двох місяців звернулася по консультативну допомогу до гінеколога. Встановлено діагноз — аменорея II внаслідок перенесеної КХ, специфічного курсу лікування не отримувала.

Зі слів хворої, продовжувала турбувати прогресуюча загальна слабкість, швидка втомлюваність, різка зміна настрою, запаморочення, поганий сон, при незначному фізичному навантаженні пришвидшення серцебиття, задишка, іноді при різких поворотах голови виникав дискомфорт у ділянці шиї. Проходила курс психотерапії в психоневролога, отримувала курс антидепресантів, відмічала незначне покращення самопочуття: зменшилась кількість епізодів невмотивованої тривожності, покращився сон, але частіше стали турбувати перебої в роботі серця, запаморочення, задишка при фізичному навантаженні. Через 2 тижні жінка повторно звернулася по медичну допомогу до кардіолога у зв'язку з перебоями в роботі серця, пришвидшення серцебиття, після обстеження була скерована на консультацію до ендокринолога з метою виключення дисфункції ЩЗ.

Фізикальний огляд: зріст — 1,66 м, маса тіла в легкому одязі без взуття — 54 кг, індекс маси тіла (ІМТ) — 19,3 кг/м<sup>2</sup>, пацієнтка тривожна, температура тіла — 37,2 °С. Шия симетрична, ЩЗ асиметрично збільшена до I ступеня, щільна, різко болюча при пальпації, підщелепні лімфатичні вузли збільшені, болючі при пальпації. Позитивні ознаки тиреотоксикозу: симптом Марі слабопозитивний, ознаки тахіпсихізму. Очні симптоми негативні. Пульс — 116 уд/хв,

ритмічний, середньої величини і наповнення. Тони серця гучні, ритмічні, частота серцевих скорочень (ЧСС) — 108 уд/хв, артеріальний тиск (АТ) — 120/70 мм рт. ст., частота дихання (ЧД) — 19 /хв, дихання везикулярне, жорстке.

При лабораторному дослідженні було виявлено лімфоцитоз (48%) та підвищення швидкості осідання еритроцитів (52 мм/год), які, найімовірніше, пов'язані із перенесеною КХ, а також пізно діагностованим тиреоїдитом де Кервена. Про деструкцію тканини ЩЗ також свідчить зростання вмісту С-реактивного білка до 8,0 мг/л (норма — до 5,0).

Гормональна панель: низький вміст ТТГ — 0,022 МОд/л (норма — 0,27-4,2 МОд/л), підвищення рівнів вільного трийодтироніну ( $T_3$  віль.) — до 7,67 пмоль/л (норма — 3,1-6,8 пмоль/л) та вільного тироксину ( $T_4$  віль.) — до 36,21 пмоль/л (норма — 12-22 пмоль/л), збільшення антитіл до тиреоглобуліну (АТ до ТГ) — 241,3 мкОД/мл (норма — до 115,0 МО/мл).

При проведенні ультразвукового (УЗ) обстеження ЩЗ було виявлено множинні гіпоехогенні ділянки неправильної форми, гіпоехогенність паренхіми із зниженням рівня кровотоку, збільшення загального об'єму залози до 23,6 см<sup>3</sup> (вікова норма — 7,88-16,0 см<sup>3</sup>).

З метою диференційної діагностики пацієнтці проведено тест Крайля: призначено преднізолон по 10 мг 3 рази/добу (добова доза — 30 мг) протягом трьох діб. Результат тесту — позитивний, адже наявна позитивна динаміка: зменшилась інтенсивність болю в ділянці шиї.

Враховуючи скарги пацієнтки Н., анамнез захворювання, результати фізикального огляду та дані лабораторно-інструментальних обстежень, позитивний тест Крайля, встановлено діагноз: тиреоїдит де Кервена, вперше діагностований.

Без сумніву, на сьогодні слід переглянути погляди щодо історично складеного принципу лікування ПТ нестероїдними протизапальними засобами (НПЗ), зокрема препаратами ацетилсаліцилової кислоти, адже наявні повідомлення про її здатність витіснити із фолікула ЩЗ  $T_4$  [60, 61], тому перевагу слід віддавати селективним інгібіторам ферменту циклооксигенази-2 (целекоксиб, рофекоксиб, вальдекоксиб, парекоксиб) чи максимальному дозуванню похідних пропіонової кислоти (ібупрофен пролонгованої дії, напроксен, феніпрофен, флурбіпрофен, кетопрофен, тіпрофенова кислота).

Дещо суперечливі дані літератури про потребу застосування комбінації нестероїдних і стероїдних протизапальних препаратів за

умови легкого перебігу тиреоїдиту де Кервена [17, 43]. Рекомендовано використовувати стероїди (преднізолон 20-30 мг/добу) особам із ПТ за відсутності позитивного ефекту протягом 5-7 днів терапії НПЗ або пацієнтам із важким, середнього ступеня важкості перебігом тиреоїдиту де Кервена (скарги на помірну інтенсивність чи сильний біль у ділянці ЩЗ або середньої важкості/важкі симптоми тиреотоксикозу). Діагностичні критерії зниження дози глюкокортикоїдів: позитивна клінічна симптоматика (зменшення інтенсивності болю в ділянці шиї через 24-72 години), нормалізація лабораторних показників (через 14 днів від початку терапії нормалізація ШОЕ). Іноді залежно від клінічної відповіді за умови важкого перебігу тиреоїдиту де Кервена внаслідок КХ можна збільшити дозування преднізолону до 40 мг/добу протягом 1-2 тижнів із подальшим покроковим зниженням дози в період від 2 до 4 тижнів, а деколи навіть триваліше.

Вважають, що за відсутності позитивної динаміки двотижневого лікування ПТ слід провести повторне обстеження пацієнта щодо іншого етіологічного чинника дисфункції ЩЗ.

Kubota S., et al. (2013) висвітлили альтернативний погляд щодо потреби застосування більш низьких добових доз глюкокортикоїдів, зокрема преднізолону 15 мг/добу із поступовим зменшенням дозування на 5 мг кожні 2 тижні. Але у 20% обстежених пацієнтів тривалість терапії становила понад два місяці, тому даний принцип лікування слід рекомендувати тільки в особливих випадках [62].

Використання глюкокортикоїдів сприяє зменшенню об'єму ЩЗ із позитивною ехографічною динамікою, але іноді спостерігається нормалізація клініко-лабораторних даних, тоді як УЗ-картина ЩЗ без позитивних змін.

Не рекомендовано застосовувати тиреостатики пацієнтам із ПТ навіть при виражених проявах тиреотоксикозу, тому що гіперпродукція гормонів викликана деструкцією тканини ЩЗ. З лікувальною метою також не потрібно використовувати антибіотикотерапію особам з ознаками ПТ, адже етіологічним чинником хвороби є вірусна інфекція.

Через 3-6 місяців від моменту діагностики тиреоїдиту де Кервена на момент гіпотиреоїдної стадії захворювання слід призначати левотироксин натрію в індивідуальному дозуванні протягом 3-6 місяців із подальшою відміною препарату під контролем ТТГ.

У літературі описано тільки один клінічний випадок щодо розгляду питання хірургічного

лікування важкого перебігу ПТ при тривалому лікуванні максимальними дозами глюкокортикоїдів (преднізолон — 50 мг/добу) [63].

Враховуючи дані літературного огляду і щоденний клінічний досвід, пацієнтці Н., 42 роки, була призначена медикаментозна терапія: НПЗ (еторикоксиб — 90 мг/добу), кортикостероїд (метилпреднізолон — 16 мг/добу), седативні фітопрепарати, гепатопротектор.

У динаміці через тиждень пацієнтка відмітила позитивний ефект лікування: зменшився біль у ділянці шиї, нормалізувалася температура, зникла тривожність, нормалізувався сон, періодично під час фізичного навантаження наявні перебої в роботі серця. Об'єктивно: температура тіла — 36,5 °С, шия симетрична, ЩЗ асиметрично збільшена до I ступеня, м'яка, чутлива при пальпації, пропальповуються поодинокі підщелепні лімфатичні вузли, безболісні при пальпації. Негативні ознаки тиреотоксикозу (симптом Марі, очні симптоми негативні). Тони серця гучні, ритмічні, ЧСС — 89 уд/хв, АТ — 116/80 мм рт. ст., частота дихання (ЧД) — 16/хв, дихання везикулярне, жорстке. Хворій відмінено еторикоксиб, інші препарати в попередньому дозуванні.

Через тиждень пацієнтці зменшено дозу метилпреднізолону до 14 мг/добу, загальний стан жінки задовільний, симптомів тиреотоксикозу не відмічено.

Під час процедур повторного огляду через 2 тижні підтверджено позитивну динаміку як загального стану обстеженої пацієнтки (пальпаторно ЩЗ симетрична, безболісна, м'яка, симптомів тиреотоксикозу не виявлено), так і результатів лабораторних показників (ШОЕ — 12 мм/год, нормалізувався вміст С-реактивного білка — до 4,7 мг/л (норма — до 5,0), вміст ТТГ — 0,7 мОд/л (норма — 0,27-4,2 мОд/л), Т<sub>3</sub>віл. — 6,2 пмоль/л (норма — 3,1-6,8 пмоль/л), Т<sub>4</sub>віл. — 21,1 пмоль/л (норма — 12-22 пмоль/л).

Висновок УЗД ЩЗ із незначною позитивною динамікою: поодинокі гіпоехогенні ділянки неправильної форми, гіпоехогенність паренхіми із зниженням рівня кровотоку, загальний об'єм ЩЗ: 20,2 см<sup>3</sup> (вікова норма — 7,88-16,0 см<sup>3</sup>).

Прийнято рішення покроково зменшувати дозування метилпреднізолону на 4 мг/добу кожні 2 тижні (на момент консультації добова доза метилпреднізолону — 10 мг) з подальшою відміною глюкокортикоїду.

Через місяць після початку прийому даної терапії пацієнтка М. відмічає різке покращення загального стану: відсутній біль у ділянці шиї, не турбують перебої в роботі серця, зменшилася загальна слабкість, припинилося безсоння.

Об'єктивно: зріст — 1,66 м, маса тіла в легкому одязі без взуття — 56 кг, ІМТ — 20,3 кг/м<sup>2</sup>, пацієнтка спокійна, температура тіла — 36,2 °С, ЧСС — 82 уд/хв, АТ — 110/70 мм рт. ст., тони серця гучні, ритмічні. ЩЗ м'яка, безболісна, симптомів тиреотоксикозу не виявлено, пропальповуються поодинокі підщелепні лімфатичні вузли. Результати гормонального обстеження: ТТГ — 1,5 мОд/л (норма — 0,27-4,2 мОд/л), Т<sub>3</sub>віл. — 5,3 пмоль/л (норма — 3,1-6,8 пмоль/л), Т<sub>4</sub>віл. — 20,6 пмоль/л (норма — 12-22 пмоль/л). У межах референтних значень показники загального аналізу крові, глюкози крові, коагулограми, біохімічного аналізу крові.

При останньому огляді пацієнтка Н. (через 2 місяці після попереднього) не висловлює жодних скарг, нормалізувався оваріально-менструальний цикл, препаратів не отримує. Згідно з результатами гормонального обстеження функцію ЩЗ компенсовано: ТТГ — 1,8 мОд/л (норма — 0,27-4,2 мОд/л), Т<sub>3</sub>віл. — 5,1 пмоль/л (норма — 3,1-6,8 пмоль/л), Т<sub>4</sub>віл. — 19,9 пмоль/л (норма — 12-22 пмоль/л). Виконано УЗД ЩЗ: поодинокі невеликі гіпоехогенні вогнища неправильної форми, гіпоехогенність паренхіми із збереженням кровотоку, загальний об'єм ЩЗ: 18,4 см<sup>3</sup> (вікова норма — 7,88-16,0 см<sup>3</sup>).

Триває спостереження за пацієнткою Н. із метою ранньої діагностики гіпотиреоїдної стадії тиреоїдиту де Кервена, яка, згідно з науковими джерелами, повинна тривати від 2 місяців до півроку [45, 51, 62]. У низці робіт підтверджено, що даний феномен діагностують у 5-25% пацієнтів, а серед 1-4% випадків спостерігається рецидив захворювання [39-42].

Хвора повідомлена про потребу періодичного контролю 1 раз на 3 місяці УЗД ЩЗ, гормонального профілю, а при розвитку симптомів дисфункції ЩЗ слід звертатися на консультацію до ендокринолога позапланово.

## Висновки

Незважаючи на невпинний розвиток медичної науки, і на сьогодні суперечливими залишаються результати, які не дозволяють стверджувати, що захворювання ЩЗ є фактором ризику розвитку COVID-19, а також не виявлено зростання поширеності тиреоїдиту де Кервена в пацієнтів із COVID-19.

Оскільки наявна подібність симптоматики тиреоїдиту де Кервена та легкого перебігу КХ часто під «масками» інших захворювань маніфестує ПТ, як для сімейних лікарів, так і для вузькопрофільних

спеціалістів значно ускладнюється диференційна діагностика цих захворювань.

Без сумніву, інфекційна пандемія COVID-19 потребує емерджентності, тобто системного підходу мультидисциплінарної команди висококваліфікованих спеціалістів, що спільно знаходять ключі до успіху у вчасній діагностиці тиреоїдиту де Кервена в осіб із КХ, а також підвищують якість лікування та профіль безпеки хворих.

Сучасний дизайн майбутніх наукових досліджень повинен включати провідні завдання:

вивчення й впровадження в щоденну клінічну практику патогенетично обґрунтованих гіпотез для вчасної діагностики, лікування та профілактики тиреоїдиту де Кервена в осіб із КХ.

Таким чином, враховуючи результати літературного огляду, високу частоту виявлення випадків позалегенових форм КХ, у тому числі ураження ЩЗ і власний клінічний досвід у щоденній клінічній практиці, у плановому порядку усім ковід-позитивним пацієнтам слід рекомендувати проводити оцінку функції ЩЗ.

## Список використаної літератури

1. Van Oosterhout C, Hall N, Ly H, Tyler KM. COVID-19 evolution during the pandemic — Implications of new SARS-CoV-2 variants on disease control and public health policies. *Virulence*. 2021 Dec;12(1):507-508. doi: 10.1080/21505594.2021.1877066. PMID: 33494661; PMCID: PMC7849743.
2. World Health Organization. (2022). *Therapeutics and COVID-19: living guideline*, 14 January 2022. World Health Organization. <https://apps.who.int/iris/handle/10665/351006>. License: CC BY-NC-SA 3.0 IGO
3. Ashraf S, Imran MA, Ashraf S, Hafsa HT, Khalid S, Akram MK, et al. COVID-19: A Potential Trigger for Thyroid Dysfunction. *Am J Med Sci*. 2021 Sep; 362(3):303-307. doi: 10.1016/j.amjms.2021.05.013. Epub 2021 May 21. PMID: 34023311; PMCID: PMC8137358.
4. Bellastella G, Maiorino MI, Esposito K. Endocrine complications of COVID-19: what happens to the thyroid and adrenal glands? *J Endocrinol Invest*. 2020 Aug;43(8):1169-1170. doi: 10.1007/s40618-020-01311-8. Epub 2020 Jun 1. PMID: 32488724; PMCID: PMC7265876.
5. Caron P. Thyroiditis and SARS-CoV-2 pandemic: a review. *Endocrine*. 2021 May; 72(2): 326-331. doi: 10.1007/s12020-021-02689-y. Epub 2021 Mar 27. PMID: 33774779; PMCID: PMC8000691.
6. Trimboli P, Camponovo C, Francella S, Bernasconi E, Buetti N. Subacute Thyroiditis during the COVID-19 Pandemic: Searching for a Clinical Association with SARS-CoV-2. *Int J Endocrinol*. 2021 Mar 26; 2021: 5588592. doi: 10.1155/2021/5588592. PMID: 33833797; PMCID: PMC8018864.
7. Campos-Barrera E, Alvarez-Cisneros T, Davalos-Fuentes M. Subacute Thyroiditis Associated with COVID-19. *Case Rep Endocrinol*. 2020 Sep 28;2020:8891539. doi: 10.1155/2020/8891539. PMID: 33005461; PMCID: PMC7522602.
8. Chong WH, Shkolnik B, Saha B, Beegle S. Subacute Thyroiditis in the Setting of Coronavirus Disease 2019. *Am J Med Sci*. 2021 Mar;361(3):400-402. doi: 10.1016/j.amjms.2020.09.011. Epub 2020 Sep 16. PMID: 33097194; PMCID: PMC7493794.
9. Chang L, Yan Y, Wang L. Coronavirus Disease 2019: Coronaviruses and Blood Safety. *Transfus Med Rev*. 2020 Apr;34(2):75-80. doi: 10.1016/j.tmr.2020.02.003. Epub 2020 Feb 21. PMID: 32107119; PMCID: PMC7135848.
10. Christensen J, O'Callaghan K, Sinclair H, Hawke K, Love A, Hajkowicz K, et al. Risk factors, treatment and outcomes of subacute thyroiditis secondary to COVID-19: a systematic review. *Intern Med J*. 2022 Apr;52(4):522-529. doi: 10.1111/imj.15432. PMID: 34139048; PMCID: PMC8446980.
11. Trimboli P, Cappelli C, Croce L, Scappaticcio L, Chiovato L, Rotondi M. COVID-19-Associated Subacute Thyroiditis: Evidence-Based Data From a Systematic Review. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2021 Sep 29;12:707726. doi: 10.3389/fendo.2021.707726. PMID: 34659109; PMCID: PMC8511511.
12. Akula SM, McCubrey JA. Where are we with understanding of COVID-19? *Adv Biol Regul*. 2020 Dec;78:100738. doi: 10.1016/j.jbior.2020.100738. Epub 2020 Jun 20. PMID: 32992235; PMCID: PMC7305492.
13. Ippolito S, Dentali F, Tanda ML. SARS-CoV-2: a potential trigger for subacute thyroiditis? Insights from a case report. *J Endocrinol Invest*. 2020 Aug;43(8):1171-1172. doi: 10.1007/s40618-020-01312-7. Epub 2020 Jun 2. PMID: 32488726; PMCID: PMC7266411.
14. Aemaz Ur Rehman M, Farooq H, Ali MM, Ebaad Ur Rehman M, Dar QA, Hussain A. The Association of Subacute Thyroiditis with COVID-19: a Systematic Review. *SN Compr Clin Med*. 2021;3(7):1515-1527. doi: 10.1007/s42399-021-00912-5. Epub 2021 Apr 29. PMID: 33942028; PMCID: PMC8082479.
15. San Juan MDJ, Florencio MQV, Joven MH. Subacute thyroiditis in a patient with coronavirus disease 2019. *AACE Clin Case Rep*. 2020 Nov 23;6(6):e361-e364. doi: 10.4158/ACCR-2020-0524. PMID: 33244504; PMCID: PMC7685420.
16. Rotondi M, Coperchini F, Ricci G, Denegri M, Croce L, Ngnitejeu ST, et al. Detection of SARS-COV-2 receptor ACE-2 mRNA in thyroid cells: a clue for COVID-19-related subacute thyroiditis. *J Endocrinol Invest*. 2021 May;44(5):1085-1090. doi: 10.1007/s40618-020-01436-w. Epub 2020 Oct 6. PMID: 33025553; PMCID: PMC7538193.
17. Şandru F, Carsote M, Petca RC, Gheorghisan-Galateanu AA, Petca A, Valea A, et al. COVID-19-related thyroid conditions (Review). *Exp Ther Med*. 2021 Jul;22(1):756. doi: 10.3892/etm.2021.10188. Epub 2021 May 13. PMID: 34035853; PMCID: PMC8135141.
18. Sarkesh A, Daei Sorkhabi A, Sheykhsaran E, Alinezhad F, Mohammadzadeh N, Hemmat N, et al. Extrapulmonary Clinical Manifestations in COVID-19 Patients. *Am J Trop Med Hyg*. 2020 Nov;103(5):1783-1796. doi: 10.4269/ajtmh.20-0986. PMID: 32940201; PMCID: PMC7646754.
19. 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 Dec; 22(4):803-815. doi: 10.1007/s11154-020-09615-z. Epub 2020 Nov 25. PMID: 33241508; PMCID: PMC7688298.
20. Sohrabpour S, Heidari F, Karimi E, Ansari R, Tajdini A, Heidari F. Subacute Thyroiditis in COVID-19 Patients. *Eur Thyroid J*. 2021 Feb;9(6):321-323. doi: 10.1159/000511707. Epub 2020 Oct 30. PMID: 33708633; PMCID: PMC7705932.
21. Brancatella A, Ricci D, Cappellani D, Viola N, Sgrò D, Santini F, et al. Is Subacute Thyroiditis an Underestimated Manifestation of SARS-CoV-2 Infection? Insights From a Case Series. *J Clin Endocrinol Metab*. 2020 Oct 1;105(10):dgaa537. doi: 10.1210/clinem/dgaa537. PMID: 32780854; PMCID: PMC7454668.

22. Chen W, Tian Y, Li Z, Zhu J, Wei T, Lei J. Potential Interaction Between SARS-CoV-2 and Thyroid: A Review. *Endocrinology*. 2021 Mar 1;162(3):bqab004. doi: 10.1210/endo/bqab004. PMID: 33543236; PMCID: PMC7953946.
23. Güven M, Gültekin H. The prognostic impact of thyroid disorders on the clinical severity of COVID-19: Results of single-centre pandemic hospital. *Int J Clin Pract*. 2021 Jun;75(6):e14129. doi: 10.1111/ijcp.14129. Epub 2021 Mar 13. PMID: 33655591; PMCID: PMC7995023.
24. Stasiak M, Lewiński A. New aspects in the pathogenesis and management of subacute thyroiditis. *Rev Endocr Metab Disord*. 2021 Dec;22(4):1027-1039. doi: 10.1007/s11154-021-09648-y. Epub 2021 May 5. PMID: 33950404; PMCID: PMC8096888.
25. Álvarez Martín MC, Del Peso Gilsanz C, Hernández López A. Subacute De Quervain thyroiditis after SARS-CoV-2 infection. *Endocrinol Diabetes Nutr (Engl Ed)*. 2021 Dec;68(10):754-755. doi: 10.1016/j.endien.2020.10.010. Epub 2021 Dec 8. PMID: 34924165; PMCID: PMC8651488.
26. Asfuroglu Kalkan E, Ates I. A case of subacute thyroiditis associated with Covid-19 infection. *J Endocrinol Invest*. 2020 Aug;43(8):1173-1174. doi: 10.1007/s40618-020-01316-3. Epub 2020 Jun 5. PMID: 32504458; PMCID: PMC7273820.
27. Chakraborty U, Ghosh S, Chandra A, Ray AK. Subacute thyroiditis as a presenting manifestation of COVID-19: a report of an exceedingly rare clinical entity. *BMJ Case Rep*. 2020 Dec 18;13(12):e239953. doi: 10.1136/bcr-2020-239953. PMID: 33370933; PMCID: PMC7750881.
28. Gao YD, Ding M, Dong X, Zhang JJ, Kursat Azkur A, Azkur D, et al. Risk factors for severe and critically ill COVID-19 patients: A review. *Allergy*. 2021 Feb;76(2):428-455. doi: 10.1111/all.14657. Epub 2020 Dec 4. PMID: 33185910.
29. Ruggieri RM, Campenni A, Siracusa M, Frazzetto G, Gullo D. Subacute thyroiditis in a patient infected with SARS-COV-2: an endocrine complication linked to the COVID-19 pandemic. *Hormones (Athens)*. 2021 Mar;20(1):219-221. doi: 10.1007/s42000-020-00230-w. Epub 2020 Jul 16. PMID: 32676935; PMCID: PMC7365600.
30. Khomari F, Nabi-Ajjadi M, Yarahmadi S, Eskandari H, Bahreini E. Effects of Cell Proteostasis Network on the Survival of SARS-CoV-2. *Biol Proced Online*. 2021 Feb 22;23(1):8. doi: 10.1186/s12575-021-00145-9. PMID: 33618659; PMCID: PMC7899210.
31. 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 Oct;183(4):381-387. doi: 10.1530/EJE-20-0335. PMID: 32698147; PMCID: PMC9494315.
32. Lin TT, Zhang C, Zhang HQ, Wang Y, Chen L, Dennis CL, et al. Thyroid Hormone Changes in Early Pregnancy Along With the COVID-19 Pandemic. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2020 Dec 7;11:606723. doi: 10.3389/fendo.2020.606723. PMID: 33365014; PMCID: PMC7750518.
33. Piticchio T, Le Moli R, Tumino D, Frasca F. Relationship between betacoronaviruses and the endocrine system: a new key to understand the COVID-19 pandemic-A comprehensive review. *J Endocrinol Invest*. 2021 Aug;44(8):1553-1570. doi: 10.1007/s40618-020-01486-0. Epub 2021 Feb 13. PMID: 33583003; PMCID: PMC7882054.
34. Ruano R, Zorzano-Martinez M, Campos A, Rius F, Hernández M. Subacute thyroiditis might be a complication triggered by SARS-CoV-2. *Endocrinol Diabetes Nutr (Engl Ed)*. 2021 Dec;68(10):755-756. doi: 10.1016/j.endien.2021.11.025. PMID: 34924166; PMCID: PMC8674977.
35. Gorini F, Bianchi F, Iervasi G. COVID-19 and Thyroid: Progress and Prospects. *Int J Environ Res Public Health*. 2020 Sep 11;17(18):6630. doi: 10.3390/ijerph17186630. PMID: 32932954; PMCID: PMC7559547.
36. Liu F, Long X, Zhang B, Zhang W, Chen X, Zhang Z. ACE2 Expression in Pancreas May Cause Pancreatic Damage After SARS-CoV-2 Infection. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2020 Aug;18(9):2128-2130.e2. doi: 10.1016/j.cgh.2020.04.040. Epub 2020 Apr 22. PMID: 32334082; PMCID: PMC7194639.
37. Stasiak M, Tymoniuk B, Stasiak B, Lewiński A. The Risk of Recurrence of Subacute Thyroiditis Is HLA-Dependent. *Int J Mol Sci*. 2019 Mar 3;20(5):1089. doi: 10.3390/ijms20051089. PMID: 30832406; PMCID: PMC6429176.
38. Viola N, Brancatella A, Sgrò D, Santini F, Latrofa F. Clinical, biochemical features and functional outcome of patients with SARS-CoV-2-related subacute thyroiditis: a review. *Endocrine*. 2022 Nov 17:1-7. doi: 10.1007/s12020-022-03247-w. Epub ahead of print. PMID: 36394704; PMCID: PMC9670060.
39. Mattar SAM, Koh SJQ, Rama Chandran S, Cherng BPZ. Subacute thyroiditis associated with COVID-19. *BMJ Case Rep*. 2020 Aug 25;13(8):e237336. doi: 10.1136/bcr-2020-237336. PMID: 32843467; PMCID: PMC7449350.
40. Trimboli P, Camponovo C, Scappaticcio L, Bellastella G, Piccardo A, Rotondi M. Thyroid sequelae of COVID-19: a systematic review of reviews. *Rev Endocr Metab Disord*. 2021 Jun;22(2):485-491. doi: 10.1007/s11154-021-09653-1. Epub 2021 Apr 11. PMID: 33843008; PMCID: PMC8038866.
41. Hariyanto TI, Kurniawan A. Thyroid disease is associated with severe coronavirus disease 2019 (COVID-19) infection. *Diabetes Metab Syndr*. 2020 Sep-Oct;14(5):1429-1430. doi: 10.1016/j.dsx.2020.07.044. Epub 2020 Jul 29. PMID: 32755846; PMCID: PMC7387272.
42. Mehmood MA, Bapna M, Arshad M. A Case of Post-COVID-19 Subacute Thyroiditis. *Cureus*. 2020 Dec 26;12(12):e12301. doi: 10.7759/cureus.12301. PMID: 33510992; PMCID: PMC7832738.
43. World Health Organization. (2020). Corticosteroids for COVID-19: living guidance, 2 September 2020. World Health Organization. <https://apps.who.int/iris/handle/10665/334125>. License: CC BY-NC-SA 3.0 IGO.
44. Pastor S, Molina Á Sr, De Celis E. Thyrotoxic Crisis and COVID-19 Infection: An Extraordinary Case and Literature Review. *Cureus*. 2020 Nov 2;12(11):e11305. doi: 10.7759/cureus.11305. PMID: 33282582; PMCID: PMC7714732.
45. Khatri A, Charlap E, Kim A. Subacute Thyroiditis from COVID-19 Infection: A Case Report and Review of Literature. *Eur Thyroid J*. 2021 Feb;9(6):324-328. doi: 10.1159/000511872. Epub 2020 Nov 5. PMID: 33708634; PMCID: PMC7705942.
46. Muller I, Cannavaro D, Dazzi D, Covelli D, Mantovani G, Muscatello A, et al. SARS-CoV-2-related atypical thyroiditis. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2020 Sep;8(9):739-741. doi: 10.1016/S2213-8587(20)30266-7. Epub 2020 Jul 30. PMID: 32738929; PMCID: PMC7392564.
47. Davis PJ, Lin HY, Hercbergs A, Keating KA, Mousa SA. Coronaviruses and Integrin  $\alpha v \beta 3$ : Does Thyroid Hormone Modify the Relationship? *Endocr Res*. 2020 Aug;45(3):210-215. doi: 10.1080/07435800.2020.1767127. PMID: 32628899.
48. Bryce C, Grimes Z, Pujadas E, Ahuja S, Beasley MB, Albrecht R, et al. Pathophysiology of SARS-CoV-2: the Mount Sinai COVID-19 autopsy experience. *Mod Pathol*. 2021 Aug; 34(8):1456-1467. doi: 10.1038/s41379-021-00793-y. Epub 2021 Apr 1. PMID: 33795830; PMCID: PMC8015313.
49. Hanley B, Naresh KN, Roufousse C, Nicholson AG, Weir J, Cooke GS, et al. Histopathological findings and viral tropism in UK patients with severe fatal COVID-19: a post-mortem study. *Lancet Microbe*. 2020 Oct;1(6):e245-e253. doi: 10.1016/S2666-5247(20)30115-4. Epub 2020 Aug 20. PMID: 32844161; PMCID: PMC7440861.
50. Remuzzi A, Remuzzi G. COVID-19 and Italy: what next? *Lancet*. 2020 Apr 11;395(10231):1225-1228. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30627-9. Epub 2020 Mar 13. PMID: 32178769; PMCID: PMC7102589.
51. Caron P. Thyroid disorders and SARS-CoV-2 infection: From pathophysiological mechanism to patient management. *Ann Endocrinol (Paris)*. 2020 Oct;81(5):507-510. doi: 10.1016/j.ando.2020.09.001. Epub 2020 Sep 18. PMID: 32950466; PMCID: PMC7498405.
52. Croce L, Gangemi D, Ancona G, Liboà F, Bendotti G, Minelli L, et al. The cytokine storm and thyroid hormone changes in COVID-19. *J Endocrinol Invest*. 2021 May;44(5):891-904. doi: 10.1007/s40618-021-01506-7. Epub 2021 Feb 9. PMID: 33559848; PMCID: PMC7871522.
53. Sözen M, Topaloğlu Ö, Çetinarslan B, Selek A, Cantürk Z, Gezer E, et al. COVID-19 mRNA vaccine may trigger subacute thyroiditis. *Hum Vaccin Immunother*. 2021 Dec 2;17(12):5120-5125. doi: 10.1080/21645515.2021.2013083. Epub 2021 Dec 10. PMID: 34893014; PMCID: PMC8904015.
54. Урбанович АМ, Ланюш ФВ, Ліщук ОЗ, Козловська ХЮ. COVID-19: новий етіологічний фактор хвороби Грейвса? Міжнародний ендокринологічний журнал. 2021;16(7):593-597. <https://doi.org/10.22141/2224-0721.16.7.2020.219014>

55. De Vito P, Incerpi S, Pedersen JZ, Luly P, Davis FB, Davis PJ. Thyroid hormones as modulators of immune activities at the cellular level. *Thyroid*. 2011 Aug;21(8):879-90. doi: 10.1089/thy.2010.0429. Epub 2011 Jul 11. PMID: 21745103.
56. Lazartigues E, Qadir MMF, Mauvais-Jarvis F. Endocrine Significance of SARS-CoV-2's Reliance on ACE2. *Endocrinology*. 2020 Sep 1;161(9):bqaa108. doi: 10.1210/endo/bqaa108. PMID: 32652001; PMCID: PMC7454499.
57. 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 Apr 28;9(1):45. doi: 10.1186/s40249-020-00662-x. PMID: 32345362; PMCID: PMC7186534.
58. Liu B, Liu S, Zhang S, Bai L, Liu E. Bioinformatic evaluation of the potential animal models for studying SARS-Cov-2. *Heliyon*. 2020 Dec 14;6(12):e05725. doi: 10.1016/j.heliyon.2020.e05725. PMID: 33364494; PMCID: PMC7750375.
59. Coperchini F, Chiovato L, Rotondi M. Interleukin-6, CXCL10 and Infiltrating Macrophages in COVID-19-Related Cytokine Storm: Not One for All But All for One! *Front Immunol*. 2021 Apr 26;12:668507. doi: 10.3389/fimmu.2021.668507. PMID: 33981314; PMCID: PMC8107352.
60. Lisco G, De Tullio A, Jirillo E, Giagulli VA, De Pergola G, Guastamacchia E, et al. Thyroid and COVID-19: a review on pathophysiological, clinical and organizational aspects. *J Endocrinol Invest*. 2021 Sep;44(9):1801-1814. doi: 10.1007/s40618-021-01554-z. Epub 2021 Mar 25. PMID: 33765288; PMCID: PMC7992516.
61. Moroti R, Badiu C. Endocrine effects of COVID 19: difficulties in the management of endocrine disorders from individual to societies. *Acta Endocrinol (Buchar)*. 2020 Jan-Mar;16(1):74-77. doi: 10.4183/aeb.2020.74. PMID: 32685042; PMCID: PMC7364014.
62. Kubota S, Nishihara E, Kudo T, Ito M, Amino N, Miyauchi A. Initial treatment with 15 mg of prednisolone daily is sufficient for most patients with subacute thyroiditis in Japan. *Thyroid*. 2013 Mar;23(3):269-72. doi: 10.1089/thy.2012.0459. PMID: 23227861.
63. Mazza E, Quaglini F, Suriani A, Palestini N, Gottero C, Leli R, et al. Thyroidectomy for Painful Thyroiditis Resistant to Steroid Treatment: Three New Cases with Review of the Literature. *Case Rep Endocrinol*. 2015;2015:138327. doi: 10.1155/2015/138327. Epub 2015 Jun 2. PMID: 26137327; PMCID: PMC4468277.

**Для цитування:** Костицька ІО, Скрипник НВ, Жердьова НМ, Чернявська ІВ, Вишиванюк ВЮ, Тимочко НБ, Герич ОМ. Коронавірусна хвороба (COVID-19) — потенційний тригер тиреоїдиту де Кервена: клінічний випадок та огляд літератури. *Терапевтика / імені професора М.М. Бережницького*. 2022;3(4):44-55. DOI: 10.31793/2709-7404.2022.3-4.44.

**Адреса для листування:** Костицька Ірина Олександрівна, ikosticka@ifnmu.edu.ua; Івано-Франківський національний медичний університет, вул. Галицька, 2, м. Івано-Франківськ, Україна, 76018.

**Відомості про авторів:** Костицька Ірина Олександрівна, д-ка мед. наук, професорка кафедри ендокринології Івано-Франківського національного медичного університету. ORCID: 0000-0003-4319-0986; Скрипник Надія Василівна, д-ка мед. наук, професорка, заслужена лікарка України, завідувачка кафедри ендокринології Івано-Франківського національного медичного університету. ORCID: 0000-0003-1294-7042; Жердьова Надія Миколаївна, д-ка мед. наук, професорка кафедри діабетології Національного університету охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика, завідувачка відділу діагностики та лікування метаболічних захворювань ДНУ «Центр інноваційних медичних технологій НАН України». ORCID: 0000-0003-2716-8447; Чернявська Ірина Василівна, канд. мед. наук, доцентка кафедри ендокринології Івано-Франківського національного медичного університету. ORCID: 0000-0001-5494-3627; Вишиванюк Віра Юріївна, канд. мед. наук, доцентка кафедри внутрішньої медицини № 1, клінічної імунології та алергології ім. Є.М. Нейка Івано-Франківського національного медичного університету. ORCID: 0000-0001-7651-1251; Тимочко Наталія Богданівна, канд. мед. наук, доцентка кафедри внутрішньої медицини № 2 та медсестринства Івано-Франківського національного медичного університету. ORCID: 0000-0002-5319-5468; Герич Олеся Михайлівна, канд. мед. наук, асистентка кафедри оториноларингології з курсом хірургії голови та шиї Івано-Франківського національного медичного

університету. ORCID: 0000-0001-6224-2345.

**Особистий внесок:** Костицька І.О. — концепція та дизайн роботи, остаточне затвердження статті. Скрипник Н.В. — аналіз проблеми, концепція роботи. Жердьова Н.М. — огляд літератури, концепція роботи. Чернявська І.В. — аналіз результатів обстежень, написання статті. Вишиванюк В.Ю. — огляд літератури, проведення досліджень, консультативний висновок. Тимочко Н.Б. — огляд літератури, проведення дослідження, консультативний висновок. Герич О.М. — огляд літератури, проведення дослідження, консультативний висновок.

**Фінансування:** Стаття підготовлена в рамках самофінансування.

**Декларація з етики:** Автори задекларували відсутність конфлікту інтересів і фінансових зобов'язань.

**Проходження статті:** Надійшла до редакції 28.11.2022 року; перероблена 12.12.2022 року; прийнята до друку 15.12.2022 року; надрукована 29.12.2022 року.

**For citation:** Kostitska IO, Skrypnyk NV, Zherdova NM, Cherniavska IV, Vyshyvanyuk VY, Tymochko NB, Gerych OM. Coronavirus disease (COVID-19) — a potential trigger for de Quervain's thyroiditis: a case report and literature review. *Terapevtyka / of professor M.M. Berezhnitsky* 2022;3(4):44-55. DOI: 10.31793/2709-7404.2022.3-4.44.

**Correspondence address:** Kostitska Iryna Oleksandrivna, ikosticka@ifnmu.edu.ua; Endocrinology department of Ivano-Frankivsk National Medical University, Galytska, 2, Ivano-Frankivsk, Ukraine, 76018.

**Information about the authors:** Kostitska Iryna Oleksandrivna, Dr. habil. (Med), Professor of the Department of endocrinology Ivano-Frankivsk National Medical University. ORCID: 0000-0003-4319-0986; Skrypnyk Nadiya Vasyilivna, Dr. habil. (Med), Professor, Honored Doctor of Ukraine, Head of the Department of endocrinology Ivano-Frankivsk National Medical University. ORCID: 0000-0003-1294-7042; Zherdova Nadiia Mykolaivna, Dr. habil. (Med), Professor of the Department of

diabetology Shupyk National Healthcare University of Ukraine is a higher education institute in Kyiv, Head of the Department Diagnostic and Treatment Metabolic Disease Center for Innovation Medical Technology of the NAS of Ukraine. ORCID: 0000-0003-2716-8447; Cherniavska Iryna Vasylivna, PhD (Med), Associate Professor of the Department of endocrinology Ivano-Frankivsk National Medical University. ORCID: 0000-0001-5494-3627; Vyshyvanyuk Vyra Yurivna, PhD (Med), Associate Professor of the Department of of Internal Medicine no. 1, Clinical Immunology and Allergology named after Yevhen Neiko Ivano-Frankivsk National Medical University. ORCID: 0000-0001-7651-1251; Tymochko Nataliia Bogdanivna, PhD (Med), Associate Professor of the Department of Internal Medicine no. 2 and nursing Ivano-Frankivsk National Medical University. ORCID: 0000-0002-5319-5468; Gerych Olesya Mykhailivna, PhD (Med), Assistant of the Department of Otorhinaryngology, Head and Neck

Surgery Ivano-Frankivsk National Medical University. ORCID: 0000-0001-6224-2345.

**Personal contribution:** Kostitska IO — work concept and desig work, final approval of the article. Skrypnyk NV — problem analysis, work concept. Zherdova NM — literature review, work concept. Cherniavska IV — analysis of the results, writing an article. Vyshyvanyuk VY — literature review, conducting research, advisory opinion. Tymochko NB — literature review, conducting research, advisory opinion. Gerych OM — literature review, conducting research, advisory opinion.

**Funding:** The article was prepared in the framework of self-financing.

**Declaration of Ethics:** The author declare that there is no conflict of interest or financial obligations.

**Article:** Received 28 November 2022; revised on 12 December 2022; accepted 15 December 2022; published 29 December 2022.