

Влияние новой коронавирусной инфекции на эндокринную систему

Д. Н. Задумина, ORCID: 0000-0001-5802-2462, darya29.08@mail.ru

В. В. Скворцов, ORCID: 0000-0002-2164-3537, vskvortsov1@ya.ru

Д. А. Штонда, ORCID: 0000-0003-1003-3810, danuha09@mail.ru

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования Волгоградский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации; 400131, Россия, Волгоград, пл. Павших Борцов, 1

Резюме. Коронавирусная инфекция представляет собой высококонтагиозное заболевание, которое вызвано вирусом SARS-CoV-2. Его мишенями выступают любые системы органов. Заражение начинается с проникновения SARS-CoV-2 в клетки-мишени, на которых имеются рецепторы к ангиотензинпревращающему ферменту 2-го типа. SARS-CoV-2 поражает клетки-мишени при помощи экстрацеллюлярного домена ангиотензинпревращающего фермента 2-го типа, а также трансмембранного белка TMPRSS2. Коронавирус блокирует активность ангиотензинпревращающего фермента 2-го типа как естественного генератора ангиотензиновых пептидов, нарушая баланс гемоваскулярного контроля. В нормальных условиях эту миссию выполняет комплекс ферментов ангиотензинпревращающий фермент/ангиотензинпревращающий фермент 2-го типа, контролирующих синтез и физиологическую активность ангиотензиновых и кининовых пептидов в организме. Изменения соотношений ангиотензин-брадикининовой оси и цитокиновый стресс ассоциируются с дисфункцией эндотелия и множественными сосудистыми нарушениями. Рецепторы к ангиотензинпревращающему ферменту 2-го типа широко экспрессируются в различных тканях, в том числе в жировой, а также поджелудочной и щитовидной железах, гипофизе, надпочечниках и гонадах, что может быть причиной развития внегочечных осложнений новой коронавирусной инфекции COVID-19, в том числе осложнений со стороны эндокринной системы, особенно уязвимой из-за экспрессии рецептора ангиотензинпревращающего фермента 2-го типа. COVID-19 поражает в первую очередь дыхательную систему и также затрагивает другие органы и системы, в том числе эндокринную. На сегодняшний день актуально изучение влияния COVID-19 на эндокринную часть поджелудочной железы, гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковую и гипоталамо-гипофизарно-тиреоидную оси. Наибольший интерес представляют вопросы о возможных отдаленных последствиях, связанных с функцией репродуктивной системы. Наиболее тяжелое течение COVID-19 характерно для пожилых пациентов при наличии у них эндокринопатий и других хронических заболеваний. Существует предположение о том, что селективные ингибиторы натрий-зависимого котранспортера глюкозы 2-го типа (SGLT-2), агонисты рецептора глюкагоноподобного пептида-1 (GLP-1), пиоглитазон и даже инсулин могут индуцировать сверхэкспрессию рецепторов ангиотензинпревращающего фермента 2-го типа, что может иметь серьезные негативные последствия для больных сахарным диабетом в случае заражения SARS-CoV-2. Клинические особенности течения новой коронавирусной инфекции, вероятные осложнения, внедряемые и апробируемые схемы лечения, плеiotропные и нежелательные эффекты различных лекарственных препаратов, длительность реабилитации — все это исключительно важно для пациентов с эндокринной патологией, в том числе аутоиммунного генеза.

Ключевые слова: инфекция, коронавирус, COVID-19, SARS-CoV-2, эндокринопатия.

Для цитирования: Задумина Д. Н., Скворцов В. В., Штонда Д. А. Влияние новой коронавирусной инфекции на эндокринную систему // *Лечащий Врач*. 2023; 3 (26): 7-13. DOI: 10.51793/OS.2023.26.3.001

Impact of COVID-19 on the endocrine system

Darya N. Zadumina, ORCID: 0000-0001-5802-2462, darya29.08@mail.ru

Vsevolod V. Skvortsov, ORCID: 0000-0002-2164-3537, vskvortsov1@ya.ru

Daniil A. Shtonda, ORCID: 0000-0003-1003-3810, danuha09@mail.ru

Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education Volgograd State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation; 1 Pavshikh Bortsov Square, Volgograd, 400131, Russia

Abstract. Coronavirus infection is a highly contagious disease caused by the SARS-CoV-2 virus. Its targets are any organ systems. Infection begins with the entry of SARS-CoV-2 into target cells. They have type II angiotensin-converting enzyme receptors. SARS-CoV-2 infects target cells with the help of the extracellular domain of ACE-2, as well as the transmembrane protein TMPRSS2. Coronavirus blocks the activity of ACE2, as a natural generator of angiotensin peptides, disrupting the balance of hemovascular control. Under normal conditions, this mission is performed by a complex of ACE/ACE2 enzymes that control the synthesis and physiological activity of angiotensin and kinin peptides in the body. Changes in the ratios of the angiotensin-bradykinin axis and cytokine stress are associated with endothelial dysfunction and multiple vascular disorders. Receptors for angiotensin-converting enzyme-2 are widely expressed in various tissues, including adipose, as well as the pancreas and thyroid glands, pituitary gland, adrenal glands and gonads, which may be the cause of the development of extrapulmonary complications of the new coronavirus infection COVID-19, including complications from side of the

endocrine system, especially vulnerable due to the expression of the angiotensin-converting enzyme-2 receptor. COVID 19 primarily affects the respiratory system and also affects other organs and systems, including the endocrine system. Today, it is important to study the effect of COVID-19 on the endocrine part of the pancreas, hypothalamic-pituitary-adrenal and hypothalamic-pituitary-thyroid axis. Of greatest interest are questions about possible long-term consequences associated with the function of the reproductive system. The most severe course of COVID-19 is typical for the elderly with endocrinopathies and other chronic diseases. There is speculation that selective sodium-dependent glucose cotransporter type 2 (SGLT-2) inhibitors, glucagon-like peptide-1 (GLP-1) receptor agonists, pioglitazone, and even insulin can induce overexpression of ACE-2 receptors, which can have serious negative consequences for people with diabetes in case of infection with *SARS-CoV-2*. Clinical features of the course of a new coronavirus infection, probable complications, implemented and tested treatment regimens, pleiotropic and undesirable effects of various drugs, the duration of patient rehabilitation — all this is extremely important for patients with endocrine pathology, including autoimmune genesis.

Keywords: infection, coronavirus, COVID-19, *SARS-CoV-2*, endocrinopathy.

For citation: Zadumina D. N., Skvortsov V. V., Shtonda D. A. Impact of COVID-19 on the endocrine system // *Lechaschi Vrach. 2023; 3 (26): 7-13. DOI: 10.51793/OS.2023.26.3.001*

В ходе исследований вируса *SARS-CoV-2* установлено, что он вызывает повреждение эндотелия. Эндотелиальная дисфункция проявляется увеличением проницаемости, усилением синтеза протромбогенных факторов, активацией клеток иммунной системы. Все эти процессы носят системный характер и поражают все сосудистое русло, чем можно объяснить полиорганные изменения при COVID-19. Основной путь проникновения вируса *SARS-CoV-2* в организм — это рецептор ангиотензинпревращающего фермента 2-го типа (АПФ2; от англ. angiotensin-converting enzyme-2, ACE2), так как вирус имеет большое сродство к рецептору АПФ2. Учитывая, что путь передачи *SARS-CoV-2* — воздушно-капельный, первоначально COVID-19 рассматривался как высококонтагиозное инфекционное заболевание, поражающее дыхательную систему; при этом отмечалось его более агрессивное течение у мужчин. Учитывая, что они менее внимательны к своему здоровью, реже посещают врачей с целью профилактики и имеют большее количество хронических заболеваний, доля случаев более тяжелого течения и летального исхода у мужчин выше, чем у женщин. Доказано, что уровни АПФ2 тоже выше у мужчин, а также у больных сахарным диабетом (СД) и страдающих заболеваниями сердечно-сосудистой системы. Наложение эффектов COVID-19 на уже существующий протромботический статус пациентов существенно повышает риск тромбоэмболических осложнений. Согласно последним данным, причиной смерти считаются тромбозы в результате повреждения эндотелия сосудов при COVID-19.

В процессе более длительных наблюдений установлено, что мишенями вируса *SARS-CoV-2* могут быть любые органы и системы, и также, по мнению некоторых ученых, возможны поражения ряда структур головного мозга и (на фоне ацидоза, спровоцированного цитокиновым штормом и васкулитом) — нарушения свертывания крови в виде тромбозов и кровоизлияний, что приводит к длительной гипоксии мозга [2].

Для большинства заболеваний эндокринной системы характерно хроническое течение, причем до 80% случаев приходится на пациентов, регулярно получающих амбулаторную помощь, у которых имеются следующие эндокринопатии:

- 1) СД;
- 2) заболевания щитовидной железы (ЗЩЖ).

Для таких больных эндокринолог является чаще всего и врачом общей практики, поэтому именно на него ложится ответственность — оперативно разъяснить пациентам с СД, ЗЩЖ, гипофиза и надпочечников, опухолями эндокринной системы, как вести себя после перенесенной новой коронавирусной инфекции (НКИ). Наиболее тяжело COVID-19

протекает у пациентов старше 65 лет с хроническими заболеваниями, особенно эндокринопатиями [3].

Влияние НКИ на гипоталамо-гипофизарную систему

Возбудитель COVID-19 способен оказывать влияние на функцию гипоталамо-гипофизарной системы. Доступны единичные исследования о ее поражении при инфекциях, вызванных *SARS*. Показана высокая экспрессия АПФ2 и мембранно-связанной сериновой протеазы (англ. transmembrane protease serine 2; TMPRSS2) в гипоталамусе, особенно в паравентрикулярных ядрах [12].

Экспрессия АПФ2 в гипоталамусе была подтверждена Chig и соавт., которые обнаружили геном *SARS-CoV-2* в спинномозговой жидкости пациента с COVID-19, это подтверждает, что *SARS-CoV-2* действительно проникает в мозг и, следовательно, может поражать любую его часть, включая гипоталамус и гипофиз. Обнаружено присутствие АПФ2 в паравентрикулярном ядре гипоталамуса на основании результатов вскрытия, что сделало его вероятной мишенью для *SARS-CoV-2*. Результаты компьютерной и магнитно-резонансной томографии выявили доказательства заражения головного мозга инфекцией COVID-19.

Результаты биохимических исследований, подтверждающих данную теорию, впервые были представлены в работах Leow. На основе анализа 61 пациента, перенесшего COVID-19 и обследованного через 3 месяца после выписки из стационара, были выявлены признаки центрального гипокортицизма у 40% пациентов, у большинства из которых они пошли на спад в течение 1 года наблюдений. У части пациентов обнаружили признаки центрального гипотиреоза и пониженный уровень дегидроэпиандростерона сульфата. На основании полученных результатов авторы пришли к заключению, что речь, возможно, идет об обратимой форме гипофизита или прямом поражении гипоталамуса, способном привести к транзиторной гипоталамо-гипофизарной дисфункции [7, 12].

Данные аутопсии и иммуногистохимического исследования 5 пациентов с *SARS-CoV* показали снижение ТТГ- и АКТГ-продуцирующих клеток аденогипофиза [10]. Проспективное исследование, включившее 61 пациента с *SARS-CoV* спустя 3 мес после выздоровления, выявило признаки вторичной надпочечниковой недостаточности у 39%, при этом две трети из них не получали ранее в ходе болезни глюкокортикоидную терапию, в связи с чем авторы делают вывод о поздних осложнениях *SARS-CoV* и развитии гипофизита.

Кроме того, среди обследованных пациентов у 4,9% выявлен центральный гипотиреоз, у двоих пациентов — в сочетании с гипокортицизмом. Все изменения носили транзи-

торный характер, и полное восстановление гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси происходило в течение года. Группа китайских исследователей выделила *SARS-CoV-2* в спинномозговой жидкости пациентов с COVID-19, тем самым показав, что вирус может поражать головной мозг, в том числе гипоталамо-гипофизарную область.

Таким образом, поражение гипоталамо-гипофизарной системы потенциально может быть прямым следствием инфекции *SARS-CoV-2* либо косвенным — иммуноопосредованного гипопизита, другим механизмом может оказаться развивающаяся гипоксия [4].

Влияние коронавирусной инфекции на тиреоидную систему

Щитовидная железа (ЩЖ) — еще одна эндокринная железа, изменения функции которой обнаружены при COVID-19 [13]. Исследование результатов аутопсии пациентов с инфекцией *SARS-CoV* выявило апоптоз фолликулярных и парафолликулярных клеток ЩЖ и десквамацию фолликулярного эпителия. Однако ни фрагментов вирусной РНК, ни антигенов при этом не было выделено [4].

Результаты некоторых исследований говорят о том, что коронавирус может влиять на активность ЩЖ у людей, у которых ранее не диагностировали заболевания. Существуют четкие доказательства наличия вирусов или их компонентов (ретровирусов и эпидемического паротита) в ЩЖ при болезни Грейвса и тиреоидите Хашимото. Результаты наблюдений показали, что у пациентов с COVID-19-ассоциированной пневмонией определялся низкий уровень трийодтиронина (Т3), тироксина (Т4), тиреотропного гормона (ТТГ). Известно, что некоторые вирусы могут вызывать заболевания ЩЖ (подострый тиреоидит и другие аутоиммунные заболевания) [14].

Ретроспективное исследование 50 пациентов с COVID-19 показало, что 64% из них имели изменения в гормонах ЩЖ: у 34% отмечалось изолированное подавление продукции ТТГ, у 8% — снижение содержания свободных тиреоидных гормонов, у 22% — ТТГ и свободных тиреоидных гормонов. При этом степень отрицательного влияния на продукцию и уровень ТТГ коррелировала с тяжестью COVID-19. Причинами низкого содержания ТТГ могут быть синдром эутиреоидной патологии, прием глюкокортикоидов, рост уровня провоспалительных цитокинов и цитокиновый шторм; обсуждается также потенциальное непосредственное влияние *SARS-CoV-2* на гипоталамо-гипофизарно-тиреоидную ось [4].

Проведено исследование пациентов с COVID-19 средней и тяжелой степени. 113 больных из общей группы впоследствии умерли, а 161 выздоровел. Анализ показал, что концентрация ТТГ и Т3 в сыворотке крови умерших была значительно ниже, чем у выздоровевших пациентов. Разница между уровнями свободного тироксина (Т4) была статистически недостоверной. Таким образом, функция ЩЖ не была рассмотрена в качестве прогностического фактора инфекции *SARS-CoV-2* и ее прогрессирования [9].

В исследовании THYRCOV, включавшем 287 пациентов с COVID-19, у 5,2% был выявлен гипотиреоз, а у 20,2% — тиреотоксикоз, среди этих пациентов оказалось 42,5% больных с манифестным тиреотоксикозом [15]. Описаны случаи подострого тиреоидита у пациентов с COVID-19 с типичной клиникой и манифестацией в течение 5–30 дней от начала болезни, при этом не исключено, что широкое применение глюкокортикоидов при COVID-19 может маскировать ряд других

случаев деструктивного тиреоидита. Подострый тиреоидит наиболее часто ассоциировался с легким течением COVID-19 [4].

Описано четыре случая подострого тиреоидита (тиреоидита де Кервена) у пациентов с COVID-19. Оценка функции ЩЖ показала наличие тиреотоксикоза со сниженным уровнем ТТГ в сыворотке крови, повышенными уровнями Т4, Т3 и тиреоглобулина, а также отсутствием аутоантител к ЩЖ. У больных с подострым тиреоидитом дисфункция ЩЖ обычно трехфазная: у большинства больных развивается тиреотоксикоз, затем гипотиреоз и чаще всего через 3 месяца заболевание полностью разрешается (эутиреоз). Патогенез подострого тиреоидита окончательно не выяснен, но принято считать, что это заболевание обусловлено вирусной инфекцией или поствирусной воспалительной реакцией у генетически предрасположенных лиц. Нет данных о том, что пациенты с аутоиммунным заболеванием ЩЖ наиболее чувствительны к вирусной инфекции (включая *SARS-CoV-2*), а также о том, что у них есть риск более тяжелого течения COVID-19. Тем не менее имеется два сообщения о случаях заболевания. Предполагается, что *SARS-CoV-2* также может действовать как триггер аутоиммунного заболевания ЩЖ [15].

Ретроспективное исследование в Италии показало, что у 15,3% больных (13 из 85) на фоне интенсивной терапии тяжелого течения COVID-19 лабораторно выявлялся манифестный тиреотоксикоз, в ходе проспективного наблюдения шести пациентов все случаи тиреотоксикоза носили транзиторный характер, в трех проведена радиоизотопная диагностика, подтвердившая деструктивный характер поражения ЩЖ [20].

Описаны случаи манифестации болезни Грейвса после COVID-19. Предполагается, что вирус может выступать как триггер аутоиммунной патологии у генетически предрасположенных лиц. При этом в одном случае у 60-летней женщины спустя 25 лет ремиссии болезни Грейвса развился рецидив через месяц после диагностики *SARS-CoV-2* [18].

Также описано 2 случая аутоиммунного гипертиреоза (болезни Грейвса), развившегося через 1 и 2 месяца после клинического начала COVID-19. При этом у одного из пациентов была болезнь Грейвса в анамнезе, а у другого ранее диагностированная дисфункция ЩЖ отсутствовала. Оценка функции ЩЖ показала наличие тиреотоксикоза со сниженным уровнем ТТГ в сыворотке крови и повышенными уровнями Т4 или Т3, в то время как уровень тиреоидных аутоантител был положительным [9]. В недавно опубликованном исследовании изучалась распространенность тиреотоксикоза, предполагающего наличие подострого тиреоидита. Данные пациентов, находившихся на лечении в отделениях интенсивной терапии в связи с COVID-19, сравнивали с таковыми у *SARS-CoV-2*-отрицательных пациентов, поступивших в то же отделение до пандемии. Данные пациентов с известным заболеванием ЩЖ не были включены. По результатам исследования, 15% пациентов, поступивших во время пандемии, имели тиреотоксикоз, в то время как среди поступивших до пандемии таких больных был только 1%. У пациентов, госпитализированных во время пандемии, уровень ТТГ в сыворотке крови был ниже, чем у поступивших до нее.

По результатам исследования не выявлено существенной разницы между уровнями Т3 и основного показателя синдрома нетиреоидных заболеваний (NTIS), которые оказались низкими в обеих группах. Авторы сообщают, что у значительного числа пациентов, поступивших в стационар с COVID-19, обнаружены тиреотоксикоз и низкие концентрации ТТГ. Эти изменения свидетельствуют о том, что *SARS-CoV-2* может

вызывать подострый тиреоидит и NTIS. Для проверки этой гипотезы визуализация ЩЖ была выполнена почти через 2 месяца после выписки некоторых пациентов с ее дисфункцией. При выписке у всех был отрицательный результат на *SARS-CoV-2*. У 75% из них при ультразвуковом исследовании (УЗИ) ЩЖ определялась диффузная легкая гипозоногенная картина, что свидетельствовало о перенесенном тиреоидите. По сравнению с данными других авторов, у пациентов с тяжелым течением COVID-19 не обнаруживались признаки, характерные для больных с классическими случаями подострого тиреоидита. Дисфункция ЩЖ оказалась более легкой, у поступивших во время пандемии не было случаев неопределения ТТГ, чрезвычайно высоких уровней Т4 или типичной боли в шее, что свидетельствует об атипичной форме тиреоидита, также характерной для инфекции *SARS-CoV-2*. Распространенность аутоиммунных и неаутоиммунных заболеваний ЩЖ была ниже у пациентов в период пандемии, что свидетельствует о том, что заболевания ЩЖ не повышают риск заражения *SARS-CoV-2* [15].

Однако наиболее часто с *SARS-CoV-2* ассоциируются деструктивные формы тиреотоксикоза, например, подострый тиреоидит, представляющий собой транзиторное воспалительное заболевание ЩЖ. Точные причины и механизмы его развития остаются неизвестными, однако предполагается, что оно имеет вирусную этиологию: в большинстве случаев в анамнезе больных есть указание на перенесенную вирусную инфекцию верхних дыхательных путей, грипп, эпидемический паротит, корь.

Подострый тиреоидит нередко становится последствием COVID-19. Предполагается возможность прямого повреждения тиреоцитов вирусом через АПФ2 или повреждения путем активации иммунного ответа, опосредованного цитотоксическими Т-лимфоцитами, вызывающими поражение фолликулярных клеток ЩЖ. Поскольку ВОЗ не рекомендует рутинную оценку функции ЩЖ пациентам с COVID-19, истинное распространение деструктивного тиреоидита сложно оценить вследствие существования возможных стертых и безболевых форм, в том числе у пациентов, получающих глюкокортикостероидную терапию при COVID-19.

Деструкция фолликулов ЩЖ приводит к попаданию их содержимого в кровеносное русло, в результате чего развивается тиреотоксикоз без гиперфункции ЩЖ с последующим возможным формированием транзиторного гипотиреоза, переходящего, как правило, в эутиреоз. К другим клиническим проявлениям подострого тиреоидита относят боль в области шеи, иррадиирующую в затылок, уши, нижнюю челюсть, усиливающуюся при поворотах головы и пальпации ЩЖ.

Описано 15 клинических случаев подострого тиреоидита у пациентов, перенесших НКИ, заболеваемость оказалась в 4 раза выше среди женщин, медиана возраста составила 37,5 (29; 46) года. НКИ у больных подтверждалась положительным результатом исследования мазка из ротоглотки при помощи полимеразной цепной реакции, чаще всего отмечалось легкое течение НКИ, время от постановки диагноза инфекции COVID-19 до появления симптомов подострого тиреоидита варьировало от 5 до 49 дней, в трех случаях тиреоидит диагностировался одновременно с НКИ при госпитализации по ее поводу.

У большинства больных наблюдались классические симптомы подострого тиреоидита — повышенная температура тела, боль по передней поверхности шеи, повышенная утомляемость, тахикардия, тремор, потливость. В одном случае

болевого синдром отсутствовал, что могло быть обусловлено приемом обезболивающих средств после операции [3].

У всех пациентов лабораторно подтвержден тиреотоксикоз (повышенные концентрации Т3 и/или Т4 и сниженная — ТТГ), антитела к рецептору ТТГ отсутствовали, а к тиреопероксидазе (ТПО) и к тиреоглобулину (ТГ), как правило, также не определялись или обнаруживались в незначительном титре.

Для лечения подострого тиреоидита назначались глюкокортикостероиды (ГКС) или нестероидные противовоспалительные препараты с последующим разрешением клинической картины и тиреотоксикоза. В трех случаях в дальнейшем наблюдался субклинический гипотиреоз, в двух развился манифестный гипотиреоз, потребовавший заместительной терапии левотироксином натрия. В одном клиническом наблюдении описан безболевой тиреоидит у мужчины 52 лет с COVID-19 и лабораторно подтвержденным манифестным тиреотоксикозом без типичной клинической картины гипертиреоза или подострого тиреоидита.

В крови определялись маркеры воспаления — повышенный уровень С-реактивного белка, увеличение скорости оседания эритроцитов, что могло быть обусловлено тяжестью течения COVID-19. Описан также случай послеродового тиреоидита у 29-летней женщины, перенесшей COVID-19, спустя 4,5 месяца после родов и спустя месяц после диагностики НКИ. Единственным клиническим проявлением стала общая слабость, результаты лабораторных анализов были характерны для тиреотоксикоза со снижением уровня ТТГ и повышением содержания Т3 и Т4, антитела к рецептору ТТГ, ТГ и ТПО не обнаружены. Спустя 2 месяца отмечено спонтанное восстановление эутиреоза [19].

Влияние коронавирусной инфекции на надпочечниковую систему

Данные аутопсии пациентов с инфекцией *SARS-CoV-2* показали лимфоцитарную и моноцитарную инфильтрацию, некроз надпочечников, васкулит мелких вен мозгового вещества надпочечников [12]. Были выделены антигены и геномная последовательность вируса *SARS-CoV-2*. Данных о прямом поражении вирусом *SARS-CoV-2* надпочечников не получено, однако не подлежит сомнению опосредованное влияние через острый стресс, гипоксию, гипотензию, сепсис и коагулопатию. На сегодняшний день нет убедительных данных о высоком риске тяжелого течения COVID-19 у пациентов с надпочечниковой недостаточностью, как первичной (при болезни Аддисона), так и вторичной (при врожденной дисфункции коры надпочечников — ВДКН). Тем не менее пациенты с болезнью Аддисона и ВДКН имеют более высокий риск развития инфекционных заболеваний. Эндокринологические сообщества рекомендуют больным с надпочечниковой недостаточностью соблюдать стандартные принципы: увеличение дозы принимаемых глюкокортикоидов вдвое при болезни и лихорадке и переход на внутримышечные инъекции гидрокортизона при рвоте или диарее [3].

Существует гипотеза, согласно которой один из основных механизмов отрицательного действия вируса в организме больного связан с подавлением стрессовой реакции с высвобождением кортизола. Для этого коронавирус экспрессирует специфические аминокислотные последовательности, действующие в качестве молекулярных имитаторов адренокортикотропного гормона (АКТГ). Антитела, которые секретируются иммунной системой больного для противодействия

вирусу, приводят к разрушению АКГГ, вырабатываемого в самом организме, что снижает секрецию кортизола. Все это свидетельствует о том, что у пациентов с атипичной пневмонией возможна относительная недостаточность гормона кортизола. При этом исследований, посвященных глубокому изучению изменений уровня кортизола у пациентов с COVID-19, в настоящее время не так много.

Исходя из данных о недостаточности ГКС в организме, на практике широко использовались препараты из этой группы при лечении тяжелых форм COVID-19, несмотря на то, что текущее временное руководство ВОЗ не рекомендует их рутинное применение. Использование ГКС при COVID-19 основано на их предполагаемой способности предотвращать цитокиновую бурю, вызванную коронавирусом. Таким образом, использование ГКС при COVID-19 является спорным.

В научных публикациях отмечено, что у примерно у 50% пациентов с COVID-19-ассоциированной пневмонией отмечается лимфопения, что связано с преобладающим уровнем кортизола в сыворотке крови. У больных с лимфопенией уровень кортизола в сыворотке был выше, чем у пациентов без нее. Следовательно, отсутствие лимфопении у пациентов с COVID-19 можно использовать в качестве критерия абсолютного или относительного гипокортицизма, что позволит сохранить низкий порог для начала терапии ГКС при наличии шока или острого респираторного дистресс-синдрома. Тем не менее люди с уже имеющимся диагнозом надпочечниковой недостаточности должны следовать рекомендациям по больничным дням и в целом удвоить дозу ГКС во время острой фазы заболевания. Кроме того, у страдающих надпочечниковой недостаточностью повышен уровень смертности от респираторных инфекций, что, возможно, связано с нарушением иммунной функции. Им необходимо принимать дополнительные меры предосторожности в условиях продолжающейся пандемии COVID-19 [7, 13].

Влияние коронавирусной инфекции на поджелудочную железу

Впервые выявленная гипергликемия у больного с COVID-19, по мнению T. Sathish и соавт., может оказаться самостоятельным дебютом СД, результатом прямого повреждения β -клеток вирусом *SARS-CoV-2* или следствием воспалительной реакции на него. Известно, что плохо контролируемый СД является фактором риска вирусного заражения в целом. В свою очередь высокий уровень глюкозы в плазме и СД служат независимыми предикторами смертности и заболеваемости у пациентов с острыми респираторными вирусными инфекциями. Ретроспективное исследование в китайской провинции Ухань показало, что из 41 пациента с COVID-19 32% имели сопутствующие заболевания, причем 20% среди них составлял СД. Таким образом, больные СД могут быть подвержены повышенному риску развития COVID-19 и иметь худший прогноз.

В моноцитах человека повышение уровня глюкозы непосредственно увеличивает репликацию вируса *SARS-CoV-2*. Наряду с этим гликолиз поддерживает репликацию *SARS-CoV-2* посредством продукции митохондриальных активных форм кислорода и активации индуцируемого гипоксией фактора 1α . В результате гипергликемия может способствовать пролиферации вируса. Исходя из этого предположения, гипергликемия или наличие в анамнезе СД 1 или 2 типа признаны независимыми предикторами заболеваемости и смертности пациентов с COVID-19. Важно отметить, что острая гипергликемия наблюдалась при поступлении в стационар

у значительной доли пациентов, инфицированных *SARS-CoV-2*, независимо от наличия у них в анамнезе СД [21].

Поскольку COVID-19 способен вызывать интенсивную воспалительную реакцию, сложно понять, является ли гипергликемия причиной или следствием тяжелой инфекции. Поэтому представляет собой интерес оценка влияния гликемического контроля до заражения COVID-19 на риск развития тяжелого заболевания. Так, в Великобритании проанализировали более 10 000 смертей больных СД (преимущественно 2 типа) и COVID-19, выявив связь между существовавшей ранее гипергликемией и смертностью. При СД 2 типа риск умереть был выше при значениях гликированного гемоглобина 7,6–8,9% по сравнению с диапазоном 6,5–7% (ОР – 1,22 при 95% ДИ 1,15–1,30) и увеличивался по мере роста уровня гликированного гемоглобина. При СД 1 типа риск смерти оказался существенно выше при значениях гликированного гемоглобина более 10% по сравнению со значением от 6,5% до 7% (ОР – 2,23 при 95% ДИ 1,15–3,30) [22].

Высказана гипотеза о том, что тропизм *SARS-CoV-2* к β -клеткам может вызывать острое нарушение секреции инсулина или разрушение β -клеток и приводить к развитию СД. Возможность прямого воздействия *SARS-CoV-2* на функцию β -клеток ассоциирована с быстрым и значимым ухудшением метаболического контроля у пациентов с ранее диагностированным СД или повышением риска его развития. Соответственно, пациентам с гипергликемией важно обеспечить контроль гликемии для снижения риска острых осложнений СД, ассоциированных с тяжелыми исходами и повышением смертности при COVID-19. Кроме того, при достижении и поддержании гликемического контроля необходимо учитывать особенности применения сахароснижающих лекарственных средств в условиях НКИ [8].

Накопившиеся в настоящее время данные свидетельствуют о том, что у пациентов с СД неблагоприятные исходы COVID-19 обусловлены одновременным действием нескольких факторов. Согласно результатам американского исследования, пациенты с СД 1 типа и COVID-19 обычно бывают молодого возраста (в среднем – 24,8 года) с высокими концентрациями глюкозы при госпитализации и диабетическим кетоацидозом (в 45,5% случаев) [10].

При СД 2 типа среди прогностически неблагоприятных факторов рассматриваются возраст старше 60 лет, ожирение, артериальная гипертензия и другие сердечно-сосудистые заболевания, патология почек, выраженность воспаления и гиперкоагуляции [8].

Связь между СД и COVID-19 носит двусторонний характер. С одной стороны, пациенты с СД имеют худший прогноз в отношении COVID-19 из-за комплекса связанных состояний, повышающих риск неблагоприятных исходов. С другой стороны, *SARS-CoV-2* из-за его тропизма к β -клеткам потенциально может быть причиной развития вновь выявленного СД или гипергликемии при госпитализации. Нарушение функции β -клеток наряду с цитокиновым штормом и выбросом контринсулярных гормонов повышает риски развития острых осложнений диабета (диабетического кетоацидоза или гиперосмолярного гипергликемического состояния). В свою очередь, вновь выявленный СД, гипергликемия (декомпенсация заболевания) и острые осложнения диабета усугубляют исходы COVID-19 [5].

Влияние НКИ на мужскую репродуктивную систему

Анализ профиля экспрессии АПФ2 в различных тканях показал ее высокий уровень в яичках, преимущественно

на клетках Лейдига и Сертоли, что легло в основу теории поражения мужской репродуктивной системы при COVID-19 [4].

По многочисленным наблюдениям, у вируса *SARS-CoV-2* есть несколько направлений воздействия на мужскую репродуктивную систему. Во-первых, за счет связывания с тестикулярными рецепторами АПФ2 вирус может напрямую поражать яички. Во-вторых, он может делать это опосредованно, индуцируя тестикулярный воспалительный и иммунный ответы. В одном из исследований при участии 81 мужчины с COVID-19 выявлен низкий уровень тестостерона, высокий — лютеинизирующего гормона (ЛГ) и низкое соотношение тестостерон/ЛГ [6]. Такая картина указывает на возможное поражение вирусом яичек и снижение функции клеток Лейдига. В ходе пандемии биологи из Ирана сообщали, что спермограмма в течение 120 дней после заражения COVID-19 показывала низкую концентрацию сперматозоидов с их невысокой подвижностью. В результате проведенных исследований установлено, что коронавирус оказывает негативное воздействие на репродуктивную систему мужчин. Длительность наблюдения составляла в среднем от 60 до 120 дней после выздоровления [11].

В исследовании Song и соавт., включавшем 12 образцов семенной жидкости и 19 образцов пунктата яичка, у пациентов с COVID-19 не выявлено РНК вируса *SARS-CoV-2*. Тем не менее при аутопсии пациентов как с *SARS-CoV*, так и с *SARS-CoV-2* выявили признаки орхита с лейкоцитарной инфильтрацией, деструкцией, уменьшением количества сперматозоидов в семенных канальцах и утолщением базальной мембраны. В другом исследовании отмечено повышение уровня ЛГ и пролактина при нормальном уровне тестостерона у пациентов с COVID-19. На сегодняшний день нет данных о прямом поражении вирусом *SARS-CoV-2* тестикулярных тканей, альтернативной теорией является иммуноопосредованное, или воспалительное, поражение яичек. Длительная фебрильная лихорадка приводит к повышению температуры тестикулярных тканей, для которых оптимальной является менее 37 °С, способствуя дегенерации и деструкции половых клеток и снижению сперматогенеза. На последний также может влиять широко применяемая глюкокортикоидная терапия [4].

В семенниках наблюдается высокий уровень экспрессии АПФ2; причем экспрессия мРНК и белка АПФ2 в яичках почти самая высокая в организме человека. Более того, клетки Лейдига, Сертоли и сперматогонии экспрессируют АПФ2. Однако уровни тестостерона в сыворотке крови при COVID-19 необходимо интерпретировать с осторожностью, поскольку любое острое критическое заболевание может привести к подавлению гипоталамо-гипофизарно-тестикулярной оси, что биохимически проявляется в виде низкого уровня ЛГ, фолликулостимулирующего гормона и тестостерона.

Исследования, проведенные в Южной Индии, дополнили доводы о повреждающем эффекте *SARS-CoV-2* на мужскую фертильность и качество эмбрионов при использовании вспомогательных репродуктивных технологий (ЭКО). Авторы подтвердили предположения иранских коллег о том, что COVID-19 может оказывать долгосрочное пагубное воздействие на сперматозоид, особенно на его ДНК и морфологию. Восстановительный период у мужчины может занять значительное количество времени — более 4 мес, не исключены также необратимые последствия, которые приводят к стойким изменениям (олиго-, астено- и тератозооспермии) и в конечном итоге могут вызвать необратимое мужское бес-

плодие. Кроме того, в семенниках обнаруживается воспалительный процесс, а при вскрытии погибших от COVID-19 получены достоверные данные о наличии вируса в ткани яичек [16, 17].

Влияние коронавируса на женскую репродуктивную систему

В настоящее время нет данных о влиянии перенесенного COVID-19 на менструальную функцию. Однако выраженный стресс, обусловленный новой инфекцией, а также чрезвычайным положением во время пандемии, может оказать значительное воздействие на репродуктивную систему. Между гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой осью, обеспечивающей формирование реакции на стресс, и гипоталамо-гипофизарно-яичниковой осью существует реципрокная связь, при которой активация одной оси приводит к подавлению другой. Хроническая активация ответных реакций на стресс подавляет выработку эстрогенов и норэпинефрина, что способствует нарушению менструального цикла и появлению ановуляторных циклов.

Стресс-зависимые нарушения менструального цикла представляют собой спектр нарушений, включающих вторичную аменорею (отсутствие менструаций в течение 3 мес и более при условии предшествующего регулярного менструального цикла) и более редкую форму — первичную стрессогенную аменорею. Согласно статистическим данным, нарушения менструального цикла, вызванные психогенными факторами, значительно чаще наблюдаются у подростков и молодых женщин (до 25 лет), поэтому особое внимание необходимо уделять данной категории пациенток [1].

В исследованиях R. Li и соавт. было установлено, что вирус *SARS-CoV-2* оказывает влияние на женскую репродуктивную систему. Гранулезные клетки яичников подвергаются воздействию *SARS-CoV-2*, в результате чего качество ооцитов снижается, и есть все основания полагать, что это приводит к невынашиванию беременности. В свою очередь, многократная потеря беременности приводит к повреждению эндотелиальных клеток эндометрия, влияет на имплантацию эмбриона и ведет к бесплодию. В малые сроки гестации наблюдается увеличение процента потерь беременности как в естественных циклах, так и в циклах ЭКО. Учитывая отсутствие доказательной базы о прямом воздействии вируса на ткань яичников и эндометрий, в настоящее время продолжаются исследования по изучению влияния *SARS-CoV-2* в этом направлении [17]. ■

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ. Авторы статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

CONFLICT OF INTERESTS. Not declared.

Литература/References

1. Адамьян Л. В., Байбарина Е. Н., Филиппов О. С., Вечорко В. И., Азнаурова Я. Б., Коньшева О. В. Восстановление репродуктивного здоровья женщин после перенесенной новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Некоторые аспекты // Проблемы репродукции. 2020; 26 (4): 6–13. [Adamyanyan L. V., Baybarina Ye. N., Filippov O. S., Vechorko V. I., Aznaurova Ya. B., Konysheva O. V. Restoration of reproductive health of women after a new coronavirus infection (COVID-19). Some aspects // Problemy reproduktcii. 2020; 26 (4): 6–13.]
2. Гарибиди Е. В., Шатунова Е. П., Федорина Т. А., Гарибиди Д. Е. Влияние новой коронавирусной инфекции (COVID-19) на репродуктивную функцию человека // Акушерство, гинекология и репродукция. 2022; 16 (2): 176–181. <https://doi.org/10.17749/2313-7347/ob.gyn.rep.2022.277>.

- [Garibidi Ye. V., Shatunova Ye. P., Fedorina T. A., Garibidi D. Ye. Influence of a new coronavirus infection (COVID-19) on human reproductive function // Akusherstvo, ginekologiya i reproduksiya. 2022; 16 (2): 176-181. <https://doi.org/10.17749/2313-7347/ob.gyn.rep.2022.277>.]
3. Петунина Н. А., Шкода А. С., Тельнова М. Э. и др. Влияние SARS-CoV-2 на эндокринную систему // PMЖ. Медицинское обозрение. 2021; 5 (9): 575-578. DOI: 10.32364/2587-6821-2021-5-9-575-578. [Petunina N. A., Shkoda A. S., Tel'nova M. E. i dr. Influence of SARS-CoV-2 on the endocrine system // RMJ. Meditsinskoye obozreniye. 2021; 5 (9): 575-578. DOI: 10.32364/2587-6821-2021-5-9-575-578.]
 4. Петунина Н. А., Эль-Тарауи Я. А., Суркова А. Ю., Мартиросян Н. С. Заболевания щитовидной железы и COVID-19 // Доктор.Ру. 2021; 20 (2): 6-10. DOI: 10.31550/1727-2378-2021-20-2-6-10. [Petunina N. A., El'-Taravi Ya. A., Surkova A. Yu., Martirosyan N. S. Thyroid diseases and COVID-19 // Doktor.Ru. 2021; 20 (2): 6-10. DOI: 10.31550/1727-2378-2021-20-2-6-10.]
 5. Шепелькевич А. П., Солнцева А. В. Особенности ведения взрослых и детей с сахарным диабетом в сочетании с COVID-19 // Рецепт. Спецвыпуск COVID-19: Что должен знать каждый врач. 2020. № 2, 23, т. 2. С. 81-95. [Shepel'kevich A. P., Solntseva A. V. Features of management of adults and children with diabetes mellitus in combination with COVID-19 // Retsept. Spetsvypusk COVID-19: Chto dolzhen znat' kazhdy vrach. 2020. № 2, 23, t. 2. p. 81-95.]
 6. Abobaker A., Raba A. Does COVID-19 affect male fertility? // World J Urol. 2021; 39 (3): 975-976. <https://doi.org/10.1007/s00345-020-03208-w>.
 7. Akbas E. M., Akbas N. COVID-19, adrenal gland, glucocorticoids, and adrenal insufficiency // Biomedical papers of the Medical Faculty of the University Palacky, Olomouc, Czechoslovakia, 2021; 165 (1), 1-7. <https://doi.org/10.5507/bp.2021.011>.
 8. Apicella M., et al. COVID-19 in people with diabetes: understanding the reasons for worse outcomes [Electronic resource] // Lancet Diabetes Endocrinol. 2020. Mode of access: [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(20\)30238-2](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(20)30238-2). Date of access: 20.07.2020.
 9. Chen M., Zhou W., Xu W. Thyroid Function Analysis in 50 Patients with COVID19: A Retrospective Study. Thyroid: official journal of the American Thyroid Association. 2021; 31 (1): 8-11. <https://doi.org/10.1089/thy.2020.036315>.
 10. Ebekozien O. A., Noor N., Gallagher M. P., Alonso G. T. Type 1 diabetes and COVID-19: preliminary findings from a multicenter surveillance study in the US [Electronic resource] // Diabetes Care. 2020. Mode of access: <https://doi.org/10.2337/dc20-1088>. Date of access: 20.07.2020.
 11. Fatemeh M. F., Mahsa Z., Maryam M., et al. Effects of moderate COVID-19 infection on semen oxidative status and parameters 14 and 120 days after diagnosis // Reprod Fertil Dev. 2021; 33 (12): 683-690. <https://doi.org/10.1071/RD21153>.
 12. Frara S., Loli P., Allora A., Santini C., di Filippo L., Mortini P., Fleseriu M., Giustina A. COVID-19 and hypopituitarism. Reviews in endocrine & metabolic disorders. 2021; 1-17. Advance online publication. <https://doi.org/10.1007/s11554-021-09672-y>.
 13. Garg M. K., Gopalakrishnan M., Yadav P., Misra S. Endocrine Involvement in COVID-19: Mechanisms, Clinical Features, and Implications for Care // Indian journal of endocrinology and metabolism, 2020; 24 (5): 381-386. https://doi.org/10.4103/ijem.IJEM_440_20.
 14. Khoo B., Tan T., Clarke S. A., Mills E. G., Patel B., Modi M., Phylactou M., Eng P. C., Thurston L., Alexander E. C., Meeran K., Comminos A. N., Abbasa A., Dhillon W. S. Thyroid Function Before, During, and After COVID-19 // The Journal of clinical endocrinology and metabolism. 2021; 106 (2), e803-e811. <https://doi.org/10.1210/clinem/dgaa830>.
 15. Lui D., Lee C. H., Chow W. S., Lee A., Tam A. R., Fong C., Law C. Y., Leung E., To K., Tan K., Woo Y. C., Lam C. W., Hung I., Lam K. Thyroid Dysfunction in Relation to Immune Profile, Disease Status, and Outcome in 191 Patients with COVID-19 // The Journal of clinical endocrinology and metabolism. 2021; 106 (2): e926-e935. <https://doi.org/10.1210/clinem/dgaa813>.
 16. Ma X., Guan C., Chen R., et al. Pathological and molecular examinations of postmortem testis biopsies reveal SARS-CoV-2 infection in the testis and spermatogenesis damage in COVID-19 patients // Cell Mol Immunol. 2021; 18 (2): 487-489. <https://doi.org/10.1038/s41423-020-00604-5>.
 17. Mannur S., Jabeen T., Khader M. A., Rao L. S. S. Post-COVID-19- associated decline in long-term male fertility and embryo quality during assisted reproductive technology // QJM. 2021; 114 (5): 328-330. <https://doi.org/10.1093/qjmed/hcab019>.
 18. Mateu-Salat M., Urgell E., Chico A. SARS-COV-2 as a trigger for autoimmune disease: report of two cases of Graves' disease after COVID-19 // J. Endocrinol. Invest. 2020; 43 (10): 1527-1528. DOI: 10.1007/s40618-020-01366-7.
 19. Mizuno S., Inaba H., Kobayashi K.-I., et al. A case of postpartum thyroiditis following SARS-CoV-2 infection // Endocr. J. 2020. Online ahead of print. DOI: 10.1507/endocrj.EJ20-0553.
 20. Muller I., Cannavaro D., Dazzi D., et al. SARS-CoV-2-related atypical thyroiditis // Lancet Diabetes Endocrinol. 2020; 8 (9): 739-741. DOI: 10.1016/S2213-8587(20)30266-7.
 21. Salje H., et al. Estimating the burden of SARS-CoV-2 in France // Science. 2020; 369: 208-211.
 22. Sathish T., Tapp R. J., Cooper M. E., Zimmet P. Potential metabolic and inflammatory pathways between COVID-19 and new-onset diabetes // Diabetes Metabolism. 2021; 47 (2): 101204.

Сведения об авторах:

Задумина Дарья Николаевна, студентка Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования *Волгоградский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации*; 400131, Россия, Волгоград, пл. Павших Борцов, 1; darya29.08@mail.ru

Скворцов Всеволод Владимирович, д.м.н., профессор кафедры внутренних болезней Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования *Волгоградский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации*; 400131, Россия, Волгоград, пл. Павших Борцов, 1; vskvortsov1@ya.ru

Штونها Даниил Алексеевич, клинический ординатор Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования *Волгоградский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации*; 400131, Россия, Волгоград, пл. Павших Борцов, 1; терапевт Государственного учреждения здравоохранения *Клиническая больница скорой медицинской помощи № 15*; 400026, Россия, Волгоград, Андизанская ул., 1а; danuha09@mail.ru

Information about the authors:

Dariya N. Zadumina, student of the Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education *Volgograd State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation*; 1 Pavshikh Bortsov Square, Volgograd, 400131, Russia; darya29.08@mail.ru

Vsevolod V. Skvortsov, Dr. of Sci. (Med.), Professor of the Department of Internal Diseases at the Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education *Volgograd State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation*; 1 Pavshikh Bortsov Square, Volgograd, 400131, Russia; vskvortsov1@ya.ru

Daniil A. Shtonda, Clinical Resident of the Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education *Volgograd State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation*; 1 Pavshikh Bortsov Square, Volgograd, 400131, Russia; general Practitioner of the State Healthcare Institution *Clinical Emergency Hospital No. 15*; 1a, Andizhanskaya Str., 400026, Volgograd, Russia; danuha09@mail.ru

Поступила/Received 27.10.2022

Принята в печать/Accepted 27.01.2023