

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 внелегочных 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, плейотропные 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 Chigt 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 доказательство 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 обнаружались 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