

КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2022

Булгакова С. В., Тренева Е. В., Захарова Н. О.

БЕТА-КОРОНАВИРУСЫ И ЭНДОКРИННАЯ СИСТЕМА ЧЕЛОВЕКА: НОВЫЕ ДАННЫЕ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Минздрава РФ, 443099, Самара, Россия

Новое опасное респираторное заболевание COVID-19 впервые зарегистрировано в Китае в декабре 2019 г., возбудителем которого является SARS-Coronavirus 2 (SARS-CoV-2), принадлежащий к роду бета-коронавирусов. Помимо SARS-CoV-2 род включает SARS-CoV-1 и MERS-CoV. Геном SARS-CoV-2 почти на 80% схож с SARS-CoV-1 и на 50% – с MERS-CoV. Механизмы заражения SARS-CoV-1 и SARS-CoV-2 также схожи и происходят через связывание вируса с белком ангиотензинпревращающего фермента 2 типа (ACE2), широко представленным в организме человека с преобладающей экспрессией в эндокринных тканях. В связи с этим, SARS-CoV-1 и SARS-CoV-2 поражают органы эндокринной системы, вызывая их повреждение и гормональные изменения, влияющие на прогноз течения COVID-19. Данный обзор литературы посвящен анализу изменений в органах эндокринной системы при инфицировании SARS-CoV-1 и SARS-CoV-2, а также потенциальному влиянию гормонов на восприимчивость к SARS-CoV-2.

Ключевые слова: COVID-19; SARS-CoV-1; SARS-CoV-2; эндокринная система; гипофиз; гипоталамус; надпочечники; щитовидная железа.

Для цитирования: Булгакова С. В., Тренева Е. В., Захарова Н. О. Бета-коронавирусы и эндокринная система человека: новые данные (обзор литературы). *Клиническая лабораторная диагностика*. 2022; 67 (3): 140-146. DOI: <https://dx.doi.org/10.51620/0869-2084-2022-67-3-140-146>

Для корреспонденции: Тренева Екатерина Вячеславовна, канд. мед. наук, доцент каф. гериатрии и возрастной эндокринологии; e-mail: eka1006@yandex.ru

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Поступила 24.05.2021

Принята к печати 25.03.2022

Опубликовано 25.03.2022

Bulgakova S. V., Treneva E. V., Zakharova N. O.

BETA CORONAVIRUSES AND HUMAN ENDOCRINE SYSTEM: NEW DATA (REVIEW OF LITERATURE)

Samara State Medical University, 43099, Samara, Russia

A new dangerous respiratory disease COVID-19 was first reported in China in December 2019, the pathogen SARS-Coronavirus 2 (SARS-CoV-2), belonging to the beta coronavirus genus, which, in addition to SARS-CoV-2, includes SARS-CoV-1 and MERS-CoV. The genome of SARS-CoV-2 is almost 80% similar to SARS-CoV-1 and 50% to MERS-CoV. The mechanisms of infection of SARS-CoV-1 and SARS-CoV-2 are also similar and occur through the binding of the virus to the type 2 angiotensin-converting enzyme protein (ACE2), which is widely represented in the human body with predominant expression in endocrine tissues. In this connection, SARS-CoV-1 and SARS-CoV-2 affect the organs of the endocrine system, causing damage and hormonal changes that affect the prognosis of the course of COVID-19. This literature review is devoted to the analysis of changes in the organs of the endocrine system that occur during infection with SARS-CoV-1 and SARS-CoV-2, as well as the potential effect of hormones on susceptibility to SARS-CoV-2.

Key words: COVID-19; SARS-CoV-1; SARS-CoV-2; endocrine system; pituitary gland; hypothalamus; adrenal glands; thyroid gland.

For citation: Bulgakova S.V., Treneva E.V., Zakharova N.O. Beta coronaviruses and human endocrine system: new data (review of literature). *Klinicheskaya Laboratornaya Diagnostika (Russian Clinical Laboratory Diagnostics)*. 2022; 67 (3): 140-146 (in Russ.). DOI: <https://dx.doi.org/10.51620/0869-2084-2022-67-3-140-146>

For correspondence: Treneva E.V., Ph.D. (Medicine), assistant of the chair of geriatrics and age-related endocrinology; e-mail: eka1006@yandex.ru

Information about authors:

Bulgakova S.V., <http://orcid.org/0000-0003-0027-1786>;

Treneva E.V., <http://orcid.org/0000-0003-0097-7252>;

Zakharova N.O., <http://orcid.org/0000-0001-7501-830X>.

Conflict of interests. The authors declare absence of conflict of interests.

Acknowledgment. The study had no sponsor support.

Received 24.05.2021

Accepted 25.03.2022

Published 25.03.2022

Введение. В декабре 2019 г. в городе Ухань, провинция Хубэй, Китай, впервые описано новое респираторное заболевание, осложнениями которого могут

быть атипичная пневмония и острый респираторный дистресс-синдром с относительно высоким риском смерти пациентов [1]. В марте 2020 г. из-за быстрого и

масштабного распространения инфекции по всем странам ВОЗ объявила пандемию новой болезни и назвала ее COVID-19. Возбудителем этого заболевания является новый коронавирус, называемый SARS-коронавирус 2 (SARS-CoV-2) [1].

Вирус SARS-CoV-2 принадлежит к роду бета-коронавирусов, включающему SARS-CoV-1 и MERS-CoV, вызвавшие эпидемии в 2002 и 2013 годах соответственно. SARS-CoV-2, согласно отчету ВОЗ, от 22 ноября 2020 г., характеризуется большой способностью к распространению – R_0 около 3,8 (1,4–6,49) и относительно небольшим уровнем смертности около 2,4% в отличие от MERS с $R_0 < 1$ и уровнем смертности 34,4% и SARS с R_0 около 1,8 и уровнем смертности 10% [2]. Передача от человека к человеку происходит воздушно-капельным и контактным путями, хотя есть данные и о возможность передачи инфекции воздушным, фекальным или внутриутробным путями. Механизм заражения у SARS-CoV-1 и SARS-CoV-2 аналогичен и происходит через связывание вируса с рецепторами ангиотензинпревращающего фермента 2 типа (ACE2) широко распространенными в организме человека, с высокой экспрессией в тканях органов эндокринной системы, включая гипофиз, щитовидную железу, надпочечники, яички и участием протеазы TMPRSS2 и, в меньшей степени, катепсинов B (CTSB) и L (CTSL) [3, 4]. С другой стороны, уже в начале эпидемий SARS, MERS и COVID-19 было очевидно, что гормональные и метаболические нарушения могут влиять на исход вирусного заболевания. Например, сахарный диабет является важным фактором риска плохого прогноза и высокой смертности. Что касается инфекции COVID-19, имеются данные, что наиболее значимыми факторами риска смертности являются пожилой и старческий возраст, артериальная гипертензия, ожирение и сахарный диабет [3]. Кроме того, по мнению ряда авторов, синдром Кушинга увеличивает риск смерти, а предшествующая инфекции недостаточность надпочечников снижает реабилитационный потенциал у больных COVID-19 [5]. Таким образом, существующая тесная взаимосвязь между COVID-19 и эндокринной системой, вызвала интерес у эндокринологов к изучению инфекционного процесса и разработке путей профилактики и терапии для пациентов с высоким риском развития нарушений со стороны эндокринной системы [3, 5].

Сходства между SARS-CoV-2 и другими бета-коронавирусами. Анализ последовательности генома показал, что SARS-CoV-2 принадлежит к роду бета-коронавирусов, включающему SARS-CoV-1 и MERS-CoV [1]. Эти коронавирусы представляют собой оболочечные вирусы с цепью РНК, с большим геномом, приближающимся к 30 kb, и включают четыре структурных белка, а именно, булавовидные отростки – шипы (S), белки нуклеокапсида (N), оболочки (E) и мембраны (M). Белок S отвечает за прикрепление вируса к рецептору и слияние с клеточной мембраной. Белок N взаимодействует с вирусной РНК с образованием рибонуклеопротеина. Белок E помогает сборке вирионов и включает действия ионных каналов; белок M участвует в сборке новых вирусных частиц. Геном SARS-CoV-2 почти на 80% схож с SARS-CoV-1 и на 50% с MERS-CoV. Более того, белки SARS-CoV-2 имеют высокую степень гомологии (примерно 95%) с белками SARS-CoV-1. Среди вирусных белков белок S является наиболее важным для инфицирования клеток мишеней, поскольку он облегчает проникновение вируса. Проникновение вируса зави-

сит от связывания поверхностной единицы S1 белка S с клеточным рецептором, что облегчает прикрепление вируса к поверхности клеток-мишеней [4, 6]. Эти данные предполагают, что SARS-CoV-2 имеет те же клетки-мишени, что и SARS-CoV-1 [4]. С другой стороны, MERS-CoV связывается с дипептидилпептидазой 4 (DPP4), проникая в клетки человека [1].

Влияние гормонов на восприимчивость человека к коронавирусной инфекции.

Глюкокортикоиды и витамин D. Остается открытым вопрос о влиянии лечения больных COVID-19 гормональными препаратами на экспрессию ACE2 в тканях и, как следствие, на распространение вируса. На настоящий момент имеются данные, свидетельствующие о том, что и витамин D и глюкокортикоиды могут увеличивать системную экспрессию рецепторов ACE2 [1, 7].

Однако, согласно этим данным, такое увеличение потенциальных участков для проникновения вируса является только очевидным недостатком и, скорее, оно необходимо для сохранения целостности паренхимы различных тканей, включая эндокринные железы. Фактически, связывание SARS-CoV-2 с человеческим ACE2 вызывает обратную генерацию ангиотензина II (Ang II) через фермент ACE [7]. В свою очередь, гиперпродукция Ang II может стимулировать рост клеток, фиброз, апоптоз эпителиальных клеток, генерацию активных форм кислорода и высвобождение провоспалительных цитокинов, тем самым усиливая воспалительную реакцию. С другой стороны, ACE2 расщепляет Ang II до ангиотензина 1-7 Ang- (1-7), который обладает сосудорасширяющим эффектом, снижает кровяное давление за счет стимуляции синтеза оксида азота (NOS). Противоположностью Ang II, Ang- (1-7) снижает гликемию натощак и толерантность к глюкозе, стимулирует пролиферацию β -клеток, предотвращает их апоптоз и нормализует функцию почек [7]. Считается, что соотношение ACE / ACE2 оказывает важное влияние на течение различных заболеваний, включая сахарный диабет, гипертензию, нефропатию, а также на прогноз для пациентов с COVID-19 [7].

Половые гормоны. Хотя мужчины и женщины имеют одинаковую восприимчивость к SARS-CoV-2, мужчины, по-видимому, подвержены более тяжелому течению заболевания и риску смерти независимо от возраста. Действительно, ряд данных указывает на то, что экспрессия TMPRSS2 в тканях человека регулируется активностью рецепторов андрогенов (РА). Разумно предположить, что более высокий уровень экспрессии TMPRSS2 у мужчин может способствовать более тяжелой инфекции COVID-19 по сравнению с женщинами и детьми препубертатного возраста. В отношении этого R. Asselta и соавт. [8], проанализировав геномные базы данных, обнаружили более высокую экспрессию мРНК TMPRSS2 в образцах легких мужчин по сравнению с женщинами ($p = 0,029$), в то время как уровень экспрессии мРНК ACE2 существенно не отличался [8]. Это наблюдение было подтверждено китайскими учеными [9], при этом им не удалось обнаружить никакой разницы в уровне экспрессии ACE2 между мужчинами и женщинами молодого и пожилого возраста [9]. Однако необходимы дальнейшие исследования для подтверждения возможности влияния различной экспрессии TMPRSS2 у мужчин и женщин на патогенность вируса. Кроме того, рассматривалась гипотеза о том, что CAG-повторы гена рецептора андрогенов (РА), регулирующего чувствительность к андрогену

нам, также может быть связан с тяжестью заболевания COVID-19. Согласно этой гипотезе, РА, связанный с андрогенной аллопецией, раком простаты, доброкачественной гиперплазией простаты и синдромом поликистозных яичников, может влиять на более высокую восприимчивость к инфекции COVID-19. В соответствии с этими данными, ряд авторов сообщили о непропорционально высокой смертности среди афроамериканских пациентов с COVID-19, для которых характерен более короткий вариант CAG-повтора в РА [10]. Отмечено, что у мужчин, госпитализированных по поводу тяжелого течения COVID-19, была более высокая частота андрогенной аллопеции [11]. В подтверждение данной гипотезы командой итальянских ученых был описан защитный эффект антиандрогенной терапии рака простаты по отношению к инфекции SARS-CoV-2 [12], в результате рядом исследователей было предложено применение антиандрогенной терапии для снижения тяжести заболевания [1]. Однако необходимы тщательные проспективные клинические исследования, для подтверждения этой стратегии в качестве адъювантной терапии COVID-19.

Более того, исследования, проведенные как на животных, так и на людях, показали, что подавление андрогенов приводит к увеличению экспрессии ACE2. В связи с чем до настоящего времени не совсем ясно, приводит ли этот эффект к увеличению риска тяжелой инфекции или к защитному действию сверхэкспрессии белка ACE2, что обсуждалось ранее. Более того, андрогены и эстрогены могут влиять на иммунный противовирусный ответ противоположным образом, и частота побочных реакций как на вакцины, так и на противовирусные препараты выше у женщин, чем у мужчин, что необходимо учитывать при выборе тактики [13].

Влияние коронавирусов на эндокринную систему. Исследования распределения белка ACE2 в тканях указывают на максимальную экспрессию ACE2 в тканях легких, энтероцитах и более низкую – в яичках, щитовидной железе, жировой ткани, яичниках и эндотелии. Кроме того, ACE2 был обнаружен в надпочечниках, простате, гипофизе и гипоталамусе [14]. E. Lazartigues и соавт. [15] обнаружили экспрессию мРНК ACE2 и TMPRSS2 в эндокринной ткани как у мужчин, так и у женщин, подтверждая гипотезу о поражении эндокринной системы во время вирусной инфекции у обоих полов. Наконец, поскольку TMPRSS2 был идентифицирован во внеклеточных везикулах, разумно предположить, что эта протеаза может достигать и других тканей за пределами участков своей экспрессии, тем самым способствуя распространению инфекции SARS-CoV-2 [16].

Патологоанатомические исследования, проведенные на материале пациентов, инфицированных SARS-CoV-1 или SARS-CoV-2, демонстрируют различную степень повреждения эндокринных тканей, включая прямое повреждение клеток из-за проникновения вируса и его репликации, васкулита, артериального и венозного тромбоза, гипоксического повреждения клеток, системного иммунного ответа и цитокинового шторма [1, 15, 17].

В частности, тромбоз мелких сосудов различных органов чаще встречался у больных COVID-19, чем у пациентов с SARS-CoV-1, что объясняет возможность SARS-CoV-2 поражать сильно васкуляризованные органы, такие как эндокринные железы, и, в частности, те, которые имеют очень плотную сосудистую сеть, включая гипофиз [17].

SARS-CoV-1, SARS-CoV-2 и гипоталамус/гипофиз. У больных атипичной пневмонией вследствие SARS-CoV-1 и наличием неврологических симптомов была обнаружена экспрессия рецепторов ACE2 в системе гипоталамус/гипофиз, что привело к предположению о том, что бета-коронавирусная инфекция может влиять на центральную нервную систему (ЦНС) и, как следствие, гипоталамус и гипофиз [15]. Место входа в ЦНС для SARS-CoV-1 и SARS-CoV-2 все еще не определено и может быть, как непрямым через кровоток, так и прямым через решетчатую пластину. Более того, ряд исследователей предполагают, что бета-коронавирусная инфекция может вызывать общее угнетение оси гипоталамус/гипофиз, связанное с системным действием инфекции и гипоксией инфицированных пациентов [1, 12].

При аутопсии у пациентов с SARS-CoV-1 гибридизация *in situ* выявила экспрессию гена РНК-полимеразы SARS-CoV-1 в клетках гипофиза [1]. В 2005 г. J. Gu и соавт. [18] с помощью ПЦР в реальном времени обнаружили последовательности генома SARS в цитоплазме нейронов коры головного мозга и гипоталамуса у 8 пациентов, погибших от SARS инфекции. Кроме того, исследование гипофиза на аутопсии у 5 пациентов с SARS в возрасте от 24 до 51 года показало снижение количества клеток, продуцирующих тиреотропный (ТТГ), аденокортикотропный (АКТГ), соматотропный (СТГ) гормоны и повреждение очаговых клеток. Однако, как предполагают L. Wei и соавт. [19], снижение АКТГ, ТТГ и СТГ-положительных клеток гипофиза могло быть связано с введением глюкокортикоидов. С другой стороны, количество и иммунореактивность клеток, продуцирующих пролактин, лютеинизирующий и фолликулостимулирующий гормоны увеличивалось. Эти данные согласуются с другими исследованиями, описывающими повышенный уровень данных гормонов и снижение уровня тестостерона у мужчин с SARS инфекцией [19, 20]. Кроме того, M.K. Leow и соавт. [21] у 61 человека, переболевшего тяжелым острым респираторным синдромом, при изучении гормонального статуса в течение 3 мес после выздоровления, обнаружили различную степень гипокортицизма у 24 пациенток (39,3%), причем у 12 из них (83,3%) имел место центральный генез заболевания, о чем свидетельствует сопутствующий низкий уровень АКТГ. Примечательно, что пациенты с ранее существовавшими эндокринными нарушениями были исключены из исследования, а эндокринные изменения были обнаружены и компенсированы в течение одного года после выздоровления от SARS [21].

Впервые о присутствии SARS-CoV-2 в ЦНС сообщили L. Zhou и соавт. [22], обнаружившие вирус в спинномозговой жидкости пациентов с COVID-19. Следовательно, разумно предположить, что во время острой фазы системного воспалительного ответа гематоэнцефалический барьер может стать более проницаемым, что позволит вирусу проникнуть в ЦНС, гипоталамус, гипофиз. Исследование, проведенное у 40 пациентов с COVID-19 средней степени тяжести по сравнению с 54 здоровыми людьми контрольной группы, показало значительное снижение уровня СТГ и протеина, связывающего инсулиноподобный фактор роста 3 (ИФРСБ-3) [23]. Для лучшего понимания действия COVID-19 на наиболее васкуляризованные эндокринные железы, в том числе гипоталамус и гипофиз, следует учитывать часто встречающиеся внелегочные микротромбозы, характерные для COVID-19, в отличие от SARS-CoV-1

[17]. Однако необходимы дальнейшие исследования для подтверждения поражения гипоталамуса/гипофиза во время инфекции COVID-19.

SARS-CoV-1, SARS-CoV-2 и щитовидная железа. Ряд данных свидетельствуют о том, что как SARS-CoV-1, так и SARS-CoV-2 могут оказывать влияние на структуру и функцию щитовидной железы. В исследовании, проведенном в 2006 г., оценивалась структура ткани щитовидной железы у 5 умерших от SARS-CoV. Вскрытие показало нарушение фолликулярной архитектуры с различной степенью повреждения фолликулярных клеток и усилением межфолликулярного фиброза [24]. Более того, у пациентов с SARS полностью отсутствовали кальцитонин-продуцирующие клетки, что имело достоверное отличие от результатов контрольной группы [24]. Тест Tunel показал высокий уровень апоптоза у всех пациентов с SARS как в фолликулярном эпителии, так и в межфолликулярной области [24]. Исследования функции щитовидной железы показали, что уровни ТТГ, свободного Т3 и свободного Т4 у пациентов с SARS были значительно ниже, чем в контрольной группе. У этих пациентов уровень свободного Т3 был обратно пропорционален тяжести заболевания. В частности, у пациентов с SARS уровни свободных Т3 и Т4 в сыворотке снизились на 94% и 46% соответственно, в острой фазе и на 90% и 38% во время фазы восстановления [25]. Большая степень морфологического повреждения и количество апоптотических фолликулярных клеток объясняют снижение уровней Т3 и Т4 в сыворотке крови у пациентов с SARS [25]. Напротив, снижение уровня ТТГ у пациентов с ТОРС нельзя объяснить разрушением фолликулярного эпителия, поскольку низкие уровни Т3 и Т4 могут привести к более высоким уровням ТТГ.

По данным М.К. Leow и соавт. [21], SARS может вызывать гипопизит и, как следствие, центральный гипотиреоз, центральный гипокортицизм. Кроме того, нельзя исключить токсическое действие SARS-CoV-1 на клетки гипоталамуса, продуцирующие тиреотропин – рилизинг – гормон (ТРГ) [18]. Другой гипотезой, объясняющей такой гормональный фон, является синдром низкого уровня Т3, связанный как с тяжелой инфекцией легких с последующей гипоксемией, так и с сопутствующим введением высоких доз глюкокортикоидов [26].

Х.Н. Yao и соавт. [17] при аутопсии щитовидной железы у 3 пациентов, умерших от SARS-CoV-2 не выявили изменений фолликулярных клеток при наличии выраженной интерстициальной лимфоцитарной инфильтрации. Иммуногистохимические исследования и ПЦР-анализ не смогли обнаружить SARS-CoV-2 в ткани щитовидной железы [17].

Аналізу изменений функции щитовидной железы, связанной с SARS-CoV-2 посвящен ряд исследований. Так, М. Chen и соавт. [27], ретроспективно проанализировав группу из 50 пациентов с SARS-CoV-2, обнаружили, что степень снижения уровней ТТГ и общего Т3 положительно связана с тяжестью инфекции COVID-19 при отсутствии у них ранее известных заболеваний щитовидной железы и приема препаратов, влияющих на функцию щитовидной железы. После выздоровления статистически значимых различий в концентрации ТТГ с группой контроля обнаружено не было [27]. Т. Chen и соавт. [28] при исследовании 274 пациентов с SARS-CoV-2 обнаружили, что концентрации ТТГ и свободного Т3 были значительно ниже у умерших пациентов ($n=113$), чем у выздоровевших ($n=161$), в то время как

показатели свободного Т4 статистически не различались. У всех пациентов риск смерти коррелировал с уровнями гормонов щитовидной железы [28]. Эти данные были подтверждены дальнейшими исследованиями [29, 30], в частности, W. Gao и соавт. [29] обнаружили, что уровни свободного Т3 были значительно ниже у пациентов с тяжелым заболеванием COVID-19, а уровни свободного Т3 ниже 3,10 пмоль/л предсказывали высокий риск смерти независимо от всех других причин [29]. Кроме того, Т. Li и соавт. [23] показали, что у пациентов с COVID-19 средней тяжести с 1 по 10 дни заболевания наблюдается падение уровней ТТГ и свободного Т3 и повышение концентрации паратиреоидного гормона (ПТГ) с одновременным снижением содержания витамина D, кальция и альбумина. Снижение уровней ТТГ и свободного Т3 у пациентов с COVID-19, подобно наблюдаемому у пациентов с SARS-CoV-1, может быть связано с синдромом эутиреоидной патологии [26], вызванным как гипоксемией, так и лечением глюкокортикоидами. В. Khoo и соавт. [30] у большой группы пациентов наблюдали умеренное снижение ТТГ и свободного Т4 при поступлении в стационар и нормализацию показателей функции щитовидной железы после выписки. Тем не менее, М. Chen и соавт. [27] выдвинули гипотезу о возможности селективного временного нарушения регуляции гипофиза из-за либо прямого цитотоксического действия вируса на уровне гипофиза, либо косвенного эффекта через активацию провоспалительных цитокинов. Эта гипотеза подтверждалась наблюдением низких значений ТТГ во время инфекции COVID-19 у 34% (17/50) пациентов [27]. С другой стороны, это не согласуется с одновременно нормальными уровнями свободного Т4.

Ряд исследователей описали прямое повреждение ткани щитовидной железы при COVID-19: пациентов беспокоила боль в области шеи, иррадиирующая в челюсть, общая слабость. При ультразвуковом исследовании щитовидной железы выявлены множественные диффузные гипоехогенные области со сниженной васкуляризацией. Лабораторные показатели выглядели следующим образом: высокие уровни как свободного Т4, так и свободного Т3, неопределяемо низкие значения ТТГ в сыворотке. Все эти данные указывают на типичный подострый тиреоидит [31]. Интересно, что симптомы тиреоидита появились у пациенток с легким течением COVID-19 без заболеваний щитовидной железы в анамнезе после исчезновения респираторных симптомов на фоне отрицательного результата ПЦР на вирус, за исключением двух случаев развития подострого тиреоидита одновременно с положительным результатом ПЦР теста.

Кроме того, А. Lania и соавт. [32] при ретроспективном анализе уровней тиреоидных гормонов и сывороточного интерлейкина-6 (ИЛ-6) у 287 пациентов с COVID-19, госпитализированных в отделения интенсивной терапии, обнаружили, что у 58 пациентов (20,2%) был тиреотоксикоз (явный в 31 наблюдении), у 15 (5,2%) – гипотиреоз (явный в 2 наблюдениях), у 214 (74,6%) – эутиреоз. Многофакторный логистический регрессионный анализ показал, что тиреотоксикоз был положительно связан с более высокими уровнями ИЛ-6 (отношение шансов 3,25, 95% доверительный интервал 1,97–5,36; $p<0,001$).

Эти наблюдения можно объяснить следующим образом: (1) высокая экспрессия ACE2 и TMPRSS2 в щитовидной железе [12] способствует атаке COVID-19

и цитолизу, тем самым запуская автономный воспалительный процесс, который прогрессирует после разрешения COVID-19; (2) системный иммунный ответ на инфекцию SARS-CoV-2 может вызвать повреждение щитовидной железы с развитием в последующем тиреотоксикоза.

SARS-CoV-1, SARS-CoV-2 и надпочечники. Ряд исследователей предполагают возможную связь между инфекциями SARS-CoV-1, SARS-CoV-2 и первичной, и вторичным надпочечниковой недостаточностью вследствие прямого вирусного повреждения, действия системного воспалительного ответа, общей гипоксии и терапии глюкокортикоидами [1, 14, 15].

При аутопсии у пациентов с SARS-CoV-1 обнаружены экспрессия рецептора ACE2 и присутствие РНК вируса в надпочечниках, выявлена дегенерация и некроз кортикальных клеток из-за прямого действия патогена или васкулита/тромбоза сосудов надпочечников [5, 15, 18]. Однако в настоящее время нет клинических исследований, демонстрирующих первичную надпочечниковую недостаточность, связанную с SARS-CoV-1.

V. A. Zinserling и соавт. [33] при аутопсии 10 пациентов, умерших от COVID-19, описали два типа поражений надпочечников. Первый – инфильтрация иммунными клетками (CD3+ и CD8+) различных слоев коры и окружающей ткани. Второй характеризовался наличием небольших групп пролиферирующих клеток с увеличенными светлыми ядрами. Такие изменения были аналогичны изменениям, наблюдаемым в легких, и считались прямым действием SARS-CoV-2. Следовательно, для больных COVID-19 может быть характерна первичная надпочечниковая недостаточность как из-за прямого вирусного повреждения клеток надпочечников, так и воспалительных/аутоиммунных процессов в этих органах. M. Freire Santana и соавт. [34] при аутопсии у 12 из 28 пациентов (46%) с COVID обнаружили микроскопические поражения надпочечников: ишемический некроз, кортикальные липидные дегенерации, кровотечения, неспецифический очаговый адреналит, тромбоз сосудов, очаги воспаления. Однако потребуются дальнейшие исследования, чтобы доказать присутствие SARS-CoV-2 в ткани надпочечников и окончательно определить механизмы дегенерации и степень потери функции. A. C. Iuga и соавт. [35] у 5 пациентов, умерших от COVID-19, обнаружили преимущественное повреждение сосудов надпочечников, а не других органов. Микроскопическое исследование показало острый фибриноидный некроз артериол коркового и мозгового вещества надпочечников с субэндотелиальной вакуолизацией, без какого-либо значительного воспаления, инфарктов паренхимы или тромбоза. Неясно, вызвана ли васкулопатия надпочечников гипоксией, системным иммунным ответом, прямым эффектом вируса или комбинацией этих событий [35].

Также в литературе описаны 2 случая двустороннего острого кровоизлияния в надпочечники у больных COVID-19. В обоих наблюдениях наличие основного аутоиммунного заболевания на фоне COVID-19 может предрасполагать к развитию нарушений гемостаза, диссеминированного внутрисосудистого свертывания (ДВС), тромбоза с последующим кровотечением в наиболее васкуляризованных органах, таких, как эндокринные железы [36].

SARS-CoV-1, SARS-CoV-2 и яичники. Имеется ряд доказательств восприимчивости яичников к воздей-

ствию SARS-CoV-1 и SARS-CoV-2 в связи с экспрессией рецептора ACE2 в этих органах [1, 15].

Доказательства поражения яичников SARS-CoV-1 немногие. Иммуногистохимические исследования и исследования гибридизации *in situ* не смогли обнаружить РНК-полимеразу SARS-CoV-1 в яичниках 4 женщин, умерших от SARS [18].

Доказательства поражения яичников SARS-CoV-2 отсутствуют. Следовательно, необходимы дальнейшие исследования для выявления влияния COVID-19 на яичники и женскую фертильность [1].

SARS-CoV-1, SARS-CoV-2 и яички. Экспрессия рецептора ACE2 в клетках яичек очень высока, в связи с чем разумно предположить, что эти органы могут быть инфицированы как SARS-CoV-1, так и SARS-CoV-2 [15]. Серия аутопсий показала, что орхит является осложнением SARS-CoV-1 [18]. Однако существуют противоречивые данные о присутствии РНК вируса в клетках семенников [1, 18].

M. Yang и соавт. [37] у 11 больных с COVID-19 в возрасте от 42 до 87 лет, средний возраст 65 лет, со средней продолжительностью заболевания 42 дня (от начала до смерти) с помощью микроскопии обнаружили разную степень вакуолизации и разрежения цитоплазмы клеток Сертоли, снижение количества клеток Лейдига в семенниках, в интерстиции присутствовали инфильтраты Т-лимфоцитов и гистиоцитов. Вирусные частицы SARS-CoV-2 в яичках обнаружены только у одного пациента. J. K. Achua и соавт. [38] при аутопсии подтвердили лимфоцитарную и макрофагальную инфильтрацию наряду с нормальным сперматогенезом в 50% случаев. Более того, китайские ученые при исследовании яичек и придатков яичка обнаружили интерстициальный отек, застой, экссудацию эритроцитов в яичках/придатках яичка и истончение семенных канальцев с повышенной концентрацией CD3+ и CD68+ в интерстиции [39]. Высокое количество апоптотических клеток в семенных канальцах и присутствие IgG предполагают нарушение сперматогенеза у пациентов с COVID-19. Оценка спермы 23 пациентов с COVID-19 показала, что у 39,1% ($n=9$) была олигозооспермия, у 60,9% ($n=14$) – высокое количество лейкоцитов. Также в сперме обнаружен повышенный уровень ИЛ-6, TNF-а и MCP-1 по сравнению с контролем. Все образцы спермы были отрицательными на РНК SARS-CoV-2, и у пациентов в анамнезе не отмечено бесплодия или лечения стероидами [39]. Эти результаты сопоставимы с результатами, полученными у больных SARS-CoV-1. Интересно, что исследование, проведенное с участием 81 мужчины, больных COVID-19, и 100 здоровых людей соответствующего пола и возраста контрольной группы, продемонстрировало значительное увеличение сывороточного ЛГ, в то время как соотношение тестостерона к лютеинизирующему гормону, фолликулостимулирующего гормона к лютеинизирующему гормону резко снизилось. Причем уровни тестостерона существенно не отличались между группами. Повышенный уровень лютеинизирующего гормона в сыворотке и пониженное соотношение тестостерона к нему являются клиническим признаком первичного гипогонадизма, предполагая повреждение яичек с вовлечением клеток Лейдига [40]. Однако до сих пор не известно о долгосрочном влиянии COVID-19 на яички. Предполагается возможность рецидива вируса, передача инфекционного агента с семенной жидкостью, влияние на фертильность и криоконсервацию. F. Pan и

соавт. [41] не обнаружили SARS-CoV-2 в семенной жидкости, собранной у 34 пациентов с COVID-19 легкой или средней тяжестью в период от 8 до 75 дня (в среднем 31 день) после диагностики COVID-19, несмотря на то, что 19% из них предъявляли жалобы на дискомфорт в мошонке на момент постановки диагноза COVID-19. В соответствии с этими данными С. Song и соавт. [42] не обнаружили РНК SARS-CoV-2 в сперме 12 пациентов с бессимптомной/легкой формой COVID-19 в период с 14 по 42 день после постановки диагноза COVID-19. Более того, авторам не удалось обнаружить РНК COVID-19 в тканях яичек умерших [42].

В настоящее время только одно исследование D. Li и соавт. [43] смогло определить вирус в 6 из 38 образцов спермы, собранных как у пациентов с острым COVID-19, так и у выздоравливающих. Это открытие контрастирует с предыдущими исследованиями, его следует интерпретировать с осторожностью. Во-первых, это исследование было проведено в специализированном госпитале COVID-19, куда поступали самые тяжелые случаи. Следовательно, более тяжелое течение заболевания сопровождается более высоким титром вируса в крови и более высокой вероятностью распространения на другие органы и ткани, включая сперму. В частности, барьер кровь – яички проницаем для вирусов, особенно в случае системного воспаления и виремии [44]. Более того, в специализированном госпитале COVID-19 существует высокая вероятность распространения вируса в окружающей среде, могут быть получены ложноположительные результаты из-за попадания респираторных капель. Таким образом, ввиду актуальности вопроса, имеющиеся противоречивые данные указывают на необходимость дальнейших исследований на более крупных когортах инфицированных.

Заключение. SARS-CoV-1 и SARS-CoV-2 относятся к роду бета-коронавирусов, имеют общий механизм проникновения в организм человека через белок ACE2, который широко экспрессируется в органах эндокринной системы. Ряд исследований указывает на то, что оба вируса влияют на структуру и функцию эндокринных желез, поэтому разумно предположить, что в связи с пандемией COVID-19 можно будет ожидать рост эндокринных заболеваний. В связи с чем у больных COVID-19 необходимо оценивать клиническую картину, гормональные изменения как в острой фазе инфекции, так и в период реконвалесценции для своевременного выявления эндокринной патологии, имеющей решающее значение для прогноза у пациента с COVID-19.

В настоящее время исследования эндокринной системы у больных COVID-19 малочисленны, в основном проводятся на небольших группах пациентов или образцах аутопсии, неоднородны с точки зрения дизайна, участников и результатов, что затрудняет сравнение данных. В связи с чем необходимы дальнейшие проспективные исследования для полного понимания механизмов поражения эндокринной системы и выработки тактики ведения этих пациентов.

ЛИТЕРАТУРА (пп. 1, 2, 4 – 13, 15 – 44
см. REFERENCES)

3. Мокрышева Н.Г., Галстян Г.Р., Киржаков М.А., Еремкина А.К., Пигарова Е.А., Мельниченко Г.А. Пандемия COVID-19 и эндокринопатии. *Проблемы эндокринологии*. 2020; 66(1): 7-13.

14. Трошина Е.А., Мельниченко Г.А., Сенюшкина Е.С., Мокрышева Н.Г. Адаптация гипоталамо-гипофизарно-тиреоидной и гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой систем к новому инфекционному заболеванию — COVID-19 в условиях развития COVID-19-пневмонии и/или цитокинового шторма. *Клиническая и экспериментальная тиреология*. 2020; 16(1): 21-7.

REFERENCES

1. 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; 1: 1-18.
2. WHO Coronavirus Disease (COVID-19) Dashboard, 2:31 pm CEST, 22 Nov 2020.
3. Mokrysheva N.G., Galstyan G.R., Kirzhakov M.A., Eremkina A.K., Pigarova E.A., Mel'nichenko G.A. COVID-19 pandemic and endocrinopathies. *Problemy endokrinologii*. 2020; 66(1): 7-13. (in Russian)
4. Hoffmann M., Kleine-Weber H., Schroeder S., Kruger N., Herrler T., Erichsen S. et al. SARS-CoV-2 cell entry depends on ACE2 and TMPRSS2 and is blocked by a clinically proven protease inhibitor. *Cell*. 2020; 181: 271–80.
5. Isidori A.M., Pofi R., Hasenmajer V., Lenzi A., Pivonello R. Use of glucocorticoids in patients with adrenal insufficiency and COVID-19 infection. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2020; 8(6): 472–3.
6. Rabaan A.A., Al-Ahmed S.H., Haque S., Sah R., Tiwari R., Malik Y.S. SARS-CoV-2, SARS-CoV, and MERS-CoV: a comparative overview. *Infez Med.* 2020; 28(2): 174–84.
7. Malek Mahdavi A. A brief review of interplay between vitamin D and angiotensin-converting enzyme 2: implications for a potential treatment for COVID-19. *Rev. Med. Virol.* 2020; 30(5): e2119-21.
8. Asselta R., Paraboschi E.M., Mantovani A., Duga S. ACE2 and TMPRSS2 variants and expression as candidates to sex and country differences in COVID-19 severity in Italy. *Aging (Albany NY)*. 2020; 12(11):10087–98.
9. Li M.Y., Li L., Zhang Y., Wang X.S. Expression of the SARS-CoV-2 cell receptor gene ACE2 in a wide variety of human tissues. *Infect. Dis. Poverty.* 2020; 9(1): 45-8.
10. Bennett C.L., Price D.K., Kim S., Liu D., Jovanovic BD, Nathan D. et al. Racial variation in CAG repeat lengths within the androgen receptor gene among prostate cancer patients of lower socioeconomic status. *J. Clin. Oncol.* 2002; 20: 3599–604.
11. Wambier C.V., Vano-Galvan S., McCoy J., Gomez-Zubiaur A., Herrera S., Hermosa-Gelbard A. et al. Androgenetic alopecia present in the majority of patients hospitalized with COVID-19: The “Gabrin sign”. *J. Am. Acad. Dermatol.* 2020; 83(2): 680–2.
12. Montopoli M., Zumerle S., Vettor R., Rugge M., Zorzi M., Catapano C.V. et al. Androgen deprivation therapies for prostate cancer and risk of infection by SARS-CoV-2: a population-based study. *Ann. Oncol.* 2020; 31(8): 1040–5.
13. Mishra J.S., Hankins G.D., Kumar S. Testosterone downregulates angiotensin II type-2 receptor via androgen receptor-mediated ERK1/2 MAP kinase pathway in rat aorta. *J. Renin Angiotensin Aldosterone Syst.* 2016; 17(4): 1470320316674875-7.
14. Troshina E.A., Melnichenko G.A., Senyushkina E.S., Mokrysheva N.G. Adaptation of the hypothalamo-pituitary-thyroid and hypothalamo-pituitary-adrenal systems to a new infectious disease – COVID-19 in the development of COVID-19 pneumonia and/or cytokine storm. *Clinical and experimental thyroidology*. 2020; 16(1): 21-7. (in Russian)
15. Lazartigues E., Qadir M.M.F., Jarvis F.M. Endocrine significance of SARS-CoV-2's reliance on ACE2. *Endocrinology*. 2020; 161(9): 1–7.
16. Chi M., Shi X., Huo X., Wu X., Zhang P., Wang G. Dexmedetomidine promotes breast cancer cell migration through Rab11-mediated secretion of exosomal TMPRSS2. *Ann. Transl. Med.* 2020; 8(8): 531-4.
17. Yao X.H., Li T.Y., He Z.C. A pathological report of three COVID-19 cases by minimal invasive autopsies. *Chin. J. Pathol.* 2020; 49(5): 411–7.

BIOCHEMISTRY

18. Gu J., Gong E., Zhang B., Zheng J., Gao Z., Zhong Y. et al. Multiple organ infection and the pathogenesis of SARS. *JEM*. 2005; 202: 417–24.
19. Wei L., Sun S., Zhang J., Zhu H., Xu Y., Ma Q. et al. Endocrine cells of the adenohypophysis in severe acute respiratory syndrome (SARS). *Biochem. Cell Biol.* 2010; 88: 723–30.
20. Ye Y.X., Wang W., Yao H., Li H.M., Sun L.Q., Wang A.S. et al. Change in hormones of related sexual function in patients with severe acute respiratory syndrome. *Label Immunoass. Clin. Med.* 2004; 11: 63–5.
21. Leow M.K., Kwek D.S., Ng A.W., Ong K.C., Kaw G.J., Lee L.S. Hypocortisolism in survivors of severe acute respiratory syndrome (SARS). *Clin. Endocrinol. (Oxf)*. 2005; 63: 197–202.
22. Zhou L., Zhang M., Wang J., Gao J. Sars-Cov-2: underestimated damage to nervous system. *Travel. Med. Infect. Dis.* 2020; 36: 101642-5.
23. Li T., Wang L., Wang H., Gao Y., Hu X., Li X. et al. Characteristics of laboratory indexes in COVID-19 patients with non-severe symptoms in Hefei City, China: diagnostic value in organ injuries. *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis.* 2020; 39(12): 2447-55.
24. Wei L., Sun S., Xu C., Zhanga J., Xu Y., Zhu H. et al. Pathology of the thyroid in severe acute respiratory syndrome. *Hum. Pathol.* 2007; 38: 95–102.
25. Wang W., Ye Y.X., Yao H. Evaluation and observation of serum thyroid hormone and parathyroid hormone in patients with severe acute respiratory syndrome. *J. Chin. Antituberc. Assoc.* 2003; 25: 232–4.
26. Van den Berghe G. Non-thyroidal illness in the ICU: a syndrome with different faces. *Thyroid*. 2014; 24(10): 1456–65.
27. Chen M., Zhou W., Xu W. Thyroid function analysis in 50 patients with COVID-19: a retrospective study. *Thyroid*. 2021; 31(1): 8-11.
28. Chen T., Wu D., Chen H., Yan W., Yang D., Chen G. et al. Clinical characteristics of 113 deceased patients with coronavirus disease 2019: retrospective study. *BMJ*. 2020; 368: m1091-3.
29. Gao W., Guo W., Guo Y., Shi M., Dong G., Wanget G. al. Thyroid hormone concentrations in severely or critically ill patients with COVID-19. *J. Endocrinol. Invest.* 2020; 2020: 1–10.
30. Khoo B., Tan T., Clarke S.A., Mills E.G., Patel B., Modi M. et al. Thyroid function before, during and after COVID-19. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2021; 106: e803–11.
31. Brancatella A., Ricci D., Viola N., Sgrò D., Santini F., Latrofa F. Subacute thyroiditis after sars-COV-2 infection. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2020; 105(7): a276-9.
32. Lania A., Sandri M.T., Cellini M., Mirani M., Lavezzi E., Mazziotti G. Thyrotoxicosis in patients with COVID-19: the THYRCOV study. *Eur. J. Endocrinol.* 2020; 183(4): 381–7.
33. Zinserling V.A., Semenova N.Y., Markov A.G., Rybalchenko O.V., Wang J., Rodionov R.N. et al. Inflammatory cell infiltration of adrenals in COVID-19. *Horm. Metab. Res.* 2020; 52(9): 639-41.
34. Freire Santana M., Borba M.G.S., Baia-da-Silva D.C., Val F., Alexandre M.A.A., Brito-Sousa J.D. et al. Case report: adrenal pathology findings in severe COVID-19: an autopsy study. *Am. J. Trop. Med. Hyg.* 2020; 103(4): 1604–7.
35. Iuga A.C., Marboe C.C., Yilmaz M.M., Lefkowitz J.H., Gauran C., Lagana S.M. Adrenal vascular changes in COVID-19 autopsies. *Arch. Pathol. Lab. Med.* 2020; 144(10): 1159-60.
36. Frankel M., Feldman I., Levine M., Frank Y., Bogot N.R., Benjaminov O. et al. Bilateral adrenal hemorrhage in Coronavirus disease 2019 patient: a case report. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2020; 105(12): a487-8.
37. Yang M., Chen S., Huang B., Zhong J.M., Su H., Chen Y.J. et al. Pathological findings in the testes of COVID-19 patients: clinical implications. *Eur. Urol. Focus.* 2020; 6(5): 1124-9.
38. Achua J.K., Chu K.Y., Ibrahim E., Khodamoradi K., Delma K.S., Iakymenko O.A. et al. Histopathology and ultrastructural findings of fatal COVID-19 infections on testis. *World J. Mens Health.* 2021; 39(1): 65-74.
39. Li H., Xiao X., Zhang J., Zafara M.I., Wue C., Longet Y. et al. Impaired spermatogenesis in COVID-19 patients. *E. Clinical Medicine.* 2020; 28: 68-72.
40. Ma L., Xie W., Li D., Shi L., Mao Y., Xionget Y. al. Effect of SARS-CoV-2 infection upon male gonadal function: a single center-based study. *MedRxiv*. 2020; e20037267-70.
41. Pan F., Xiao X., Guo J., Song Y., Li H., Patel D.P. et al. No evidence of severe acute respiratory syndrome-coronavirus 2 in semen of males recovering from coronavirus disease 2019. *Fertil. Steril.* 2020; 113(6): 1135-9.
42. Song C., Wang Y., Li W., Hu B., Chen G, Xia P. et al. Absence of 2019 novel coronavirus in semen and testes of COVID-19 patients. *Biol. Reprod.* 2020; 103(1): 4-6.
43. Li D., Jin M., Bao P., Zhao W., Zhang S. Clinical characteristics and results of semen tests among men with coronavirus disease 2019. *JAMA Netw Open.* 2020; 3(5): e208292-4.
44. Vishvkarma R., Rajender S. Could SARS-CoV-2 affect male fertility? *Andrologia.* 2020; 52(9): e13712-7.