

ЭНДОКРИННЫЕ НАРУШЕНИЯ НА ФОНЕ COVID-19 И ПРИ ПОСТКОВИДНОМ СИНДРОМЕ



© А.В. Климчук*, В.А. Белоглазов, И.А. Яцков, Я.В. Дворянчиков

Медицинская академия им. С.И. Георгиевского ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского», Симферополь, Россия

Вирус SARS-CoV-2, вызвавший пандемию новой коронавирусной инфекции 2019 г. (COVID-19), поставил систему здравоохранения и научное сообщество во всем мире перед беспрецедентной проблемой. На момент написания данного литературного обзора инфекция унесла более 6 млн жизней, а переболевших SARS-CoV-2 уже более 500 млн человек по всему миру. Помимо основных, легочных, проявлений заболевания, а также тяжелых, жизнеугрожающих осложнений острого периода заболевания COVID-19, долгосрочные изменения, возникающие в постковидном периоде, затрагивают и другие системы: эндокринную, сердечно-сосудистую, нервную и опорно-двигательную. В литературном обзоре с использованием данных из современных научных публикаций, полученных по поисковым запросам «covid-19 endocrine disorders», «postcovid endocrine disorders» и «postcovid syndrome endocrine disorders» в базах данных MEDLINE (PubMed) и «эндокринная патология и covid-19», «постковид и эндокринная патология» и «постковидный синдром и эндокринные нарушения» в базе e-Library, мы сконцентрировались на описании и обсуждении осложнений и последствий, которые инфекция SARS-CoV-2 может оказывать на железы внутренней секреции, включая надпочечники, щитовидную железу, гипофиз, гонады и поджелудочную железу.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: COVID-19; SARS-CoV-2; постковидный синдром; эндокринная система.

ENDOCRINE DISORDERS IN THE BACKGROUND OF COVID-19 AND POSTCOVID SYNDROME

© Anastasia V. Klimchuk*, Vladimir A. Beloglazov, Igor A. Yatskov, Yaroslav V. Dvoryanchikov

S.I. Georgievsky Medical Academy of V.I. Vernadsky Crimean Federal University, Simferopol, Russia

The SARS-CoV-2 virus that caused the 2019 new coronavirus infection (COVID-19) pandemic has posed an unprecedented challenge to the global health system and scientific community. As of this literature review, the infection has claimed more than 6 million lives, and more than 500 million people worldwide have already been infected with SARS-CoV-2. In addition to the basic, pulmonary manifestations of the disease, as well as the severe, life-threatening complications of acute COVID-19, the long-term changes that occur in the postcovid period also affect other systems: endocrine, cardiovascular, nervous, and musculoskeletal. In this literature review, using data from current scientific publications obtained by searching «covid-19 endocrine disorders», «postcovid endocrine disorders» and «postcovid syndrome endocrine disorders» in the MEDLINE (PubMed) database and «endocrine pathology and covid-19», «postcovid and endocrine pathology» and «postcovid syndrome and endocrine disorders» in the e-Library database, we focused on describing and discussing the complications and consequences that SARS-CoV-2 infection can have on the endocrine glands, including the adrenals, thyroid, pituitary, gonads and pancreas.

KEYWORDS: COVID-19; SARS-CoV-2; postcovid syndrome; endocrine system.

ВВЕДЕНИЕ

Во всем мире на сегодняшний день насчитывается более 480 млн подтвержденных случаев COVID-19. Вирус SARS-CoV-2 проникает в клетки человека в основном через ангиотензинпревращающий фермент 2 (ACE2) и трансмембранную сериновую протеазу 2 (TMPRSS2). Спайковые белки, покрывающие коронавирус, связываются с рецепторами ACE2, которые присутствуют на поверхности клеток человека. TMPRSS2 облегчает проникновение SARS-CoV-2 в их цитоплазму [1].

Рецептор ACE2 по-разному экспрессируется в органах человека, с максимальной экспрессией находится в тонкой кишке, за которой следуют яички, сердце, щито-

видная железа, почки и легкие, что делает эти ткани особенно восприимчивыми к этим инфекциям [2]. Различная плотность рецепторов ACE2 в органах может объяснять разнообразие симптомов и спектр органной недостаточности, возникающей у пациентов с COVID-19.

Последние наблюдения показали, что SARS-CoV-2 проявляет широкую органотропность и может повреждать органы эндокринной системы у пациентов с COVID-19 [3]. Известно, что ACE2 и TMPRSS2 экспрессируются в нескольких эндокринных железах: в гипоталамусе, гипофизе, щитовидной железе, надпочечниках, гонадах и островках поджелудочной железы, причем с самой высокой концентрацией в семенниках, затем в щитовидной железе и с самой низкой в гипоталамусе [4].

*Автор, ответственный за переписку / Corresponding author.



Однако на данный момент патофизиологическая характеристика и клиническая значимость воздействия SARS-CoV-2 на органы эндокринной системы, а также влияние связанной с ним эндокринной дисфункции на прогноз больных, перенесших COVID-19, полностью не изучены и недостаточно освещены в литературе.

ГИПОТАЛАМО-ГИПОФИЗАРНАЯ СИСТЕМА

Известно, что ткани гипоталамуса и гипофиза экспрессируют ACE2 и могут быть потенциальными мишенями SARS-CoV-2 напрямую либо через иммуноопосредованный процесс, как это уже было продемонстрировано с другими коронавирусами [5, 6]. Попадая в нервную систему, SARS-CoV-2 провоцирует окислительный стресс, вазодилатацию и тромбогенез, что в совокупности может приводить к геморрагической апоплексии гипофиза [7].

В пользу этого говорит доказанное поражение гипоталамо-гипофизарной системы при SARS (атипичной пневмонии), обнаруженное M. Leow и соавт. в 2005 г. В проспективном исследовании участвовали 61 пациент, переживший атипичную пневмонию. Из них 40% пациентов имели признаки центрального гипокортицизма. Следует отметить, что 87,5% лиц с центральным гипокортицизмом на момент первоначального набора отмечали такие симптомы, как усталость и/или головокружение. 5% из этих больных также страдали центральным гипотиреозом. У большинства этих пациентов (62,5%) симптомы разрешились в течение года [8]. Авторы предположили возможность обратимого гипофизита или прямого повреждения гипоталамуса, которое могло привести к состоянию гипоталамо-гипофизарной дисфункции [9].

Поражение гипоталамуса и гипофиза у пациентов с атипичной пневмонией также продемонстрировала аутопсия гипофиза. L. Wei и соавт. проводили аутопсию гипофиза 4 мужчин и 1 женщины с атипичной пневмонией. Они обнаружили, что гипофизарные соматотропные, тиреотропные и кортикотропные клетки были уменьшены в количестве и показали изменения, указывающие на острые повреждения, такие как отек и дегенерация нейронов. Эти результаты совпадали с серологическими данными о снижении циркулирующих уровней гормона роста, тиреотропного (ТТГ) и адренотропного гормонов (АКТГ) [10].

Известно, что SARS-CoV и SARS-CoV-2 экспрессируют специфические аминокислотные последовательности, демонстрирующие поразительную гомологию с остатками АКТГ. Некоторыми авторами было высказано предположение, что ответ организма хозяина на SARS-CoV и SARS-CoV-2 может привести к выработке перекрестно реагирующих антител, инактивирующих или разрушающих эндогенный АКТГ [8]. Этот механизм может быть фактором возникновения вторичной надпочечниковой недостаточности [11]. Однако эта гипотеза не может быть подтверждена или опровергнута, поскольку уровни АКТГ и кортизола обычно не оцениваются рутинно у пациентов с атипичной пневмонией или COVID-19.

В работе R. Martinez-Perez и соавт. была выявлена связь между наличием новой коронавирусной инфекции

и развившейся на ее фоне апоплексией гипофиза у пациента с ранее не диагностированной пролактиномой гипофиза [12].

Описаны случаи центрального несахарного диабета после COVID-19 [13, 14]. Считается, что это следствие прямого или иммуноопосредованного нейрогипофизита [13] или гипоксической энцефалопатии, особенно у пациентов с тяжелой дыхательной недостаточностью [14].

Гипонатриемия распространена примерно у 20–50% госпитализированных пациентов с новой коронавирусной инфекцией, что часто связано с негативными исходами. Было высказано предположение, что это может быть связано с синдромом неадекватной секреции антидиуретического гормона, потенциально вызванным избыточными уровнями интерлейкинов, которые могут индуцировать неосмотическое высвобождение вазопрессина [9].

В связи с вышеизложенным следует рассмотреть возможность целенаправленного эндокринного обследования, особенно у пациентов с необъяснимой усталостью и психическими расстройствами после перенесенного COVID-19.

ЩИТОВИДНАЯ ЖЕЛЕЗА

Как уже ранее упоминалось, SARS-CoV-2 использует ACE2 в сочетании с TMPRSS2 в качестве ключевого молекулярного комплекса для проникновения и заражения клеток организма хозяина [15], а уровень экспрессии ACE2 и TMPRSS2 достаточно высок в тканях щитовидной железы (ЩЖ) и выше, чем в тканях легких [16]. Этот факт может приводить к чувствительности ЩЖ к вирусу SARS-CoV-2. Среди различных клинических эффектов перенесенного COVID-19 поражение ЩЖ считается наиболее частым эндокринным проявлением. Известно, что SARS-CoV-2 может воздействовать на всю ось гипоталамус–гипофиз–ЩЖ, тем самым вызывая тиреотоксикоз, гипотиреоз и синдром нетиреоидных заболеваний [17].

Повреждения органов, вызванные коронавирусами, были исследованы L. Wei и соавт. в 2007 г. [16]. Исследуя влияние SARS-CoV на ЩЖ, авторы сосредоточились на характере клеточных изменений в фолликулярных клетках, чтобы обнаружить любые признаки вирусных белков, индуцирующих развитие клеточного апоптоза как патогенетического фактора инфекции SARS-CoV. По сравнению с нормальной ЩЖ в таковой пациентов, инфицированных SARS-CoV, наблюдалось тяжелое поражение фолликулярных клеток с деструкцией фолликулярного эпителия, отслоением эпителиальных клеток, гиперемией капилляров в соединительной ткани между фолликулами и развитием фиброза в соединительной ткани. Однако воспалительной инфильтрации или некроза клеток не отмечалось, что подтверждает гипотезу о том, что обширный апоптоз приводит к повреждению ЩЖ при SARS-CoV [16]. Если эти морфологические изменения, зарегистрированные при инфекции SARS-CoV, также наблюдаются и при инфекции SARS-CoV-2, это может дать некоторое объяснение низким уровням тироксина (Т4) и трийодтиронина (Т3) в сыворотке, обнаруженным у пациентов с тяжелой формой новой коронавирусной инфекции [18].

При аутопсии пациентов, умерших от SARS-CoV-2, выявлены морфологические и патологические изменения в различных органах, включая ЩЖ [19]. Исследование I. Muller и соавт. выявило распространенность тиреотоксикоза у 15,3% пациентов с COVID-19 по сравнению с 1,3% в контрольной группе. После выздоровления от пневмонии уровни гормонов ЩЖ вернулись в норму [20].

В другом ретроспективном исследовании, проведенном Т. Chen и соавт., также анализировалась функция ЩЖ среди пациентов с COVID-19 в сравнении со здоровыми людьми из контрольной группы [19]. В течение периода наблюдения в течение 3 мес после постановки диагноза COVID-19 из 50 пациентов, инфицированных новой коронавирусной инфекцией, у 64% пациентов были выявлены изменения функции ЩЖ. Из этих пациентов 56% имели уровни ТТГ ниже нормы, что наблюдалось достоверно чаще, чем в контрольной группе здоровых людей. Уровни сывороточного ТТГ и общего 3,5,3'-трийодтиронина (Т3) пациентов с COVID-19 были значительно ниже, чем у больных контрольной группы и пациентов с пневмонией без SARS-CoV-2. Разница в уровнях свободного Т4 не была статистически значимой [21]. Кроме того, в анализе подгрупп пациентов с COVID-19 в зависимости от тяжести заболевания степень снижения ТТГ и Т3 положительно коррелировала с тяжестью заболевания [22].

COVID-19 связан с системным иммунным и воспалительным ответом, включающим также системы свертывания крови и систему комплемента, и характеризуется повышенным уровнем в сыворотке нескольких провоспалительных цитокинов (интерлейкинов (ИЛ-6, ИЛ-1 β), фактора некроза опухоли альфа и т. д.), вызывая так называемый «цитокиновый шторм», который приводит к развитию более тяжелых осложнений инфекции SARS-CoV-2 и полиорганным поражениям (рис. 1).

Воспаление ЩЖ может быть вызвано развитием цитокинового шторма, связанным с COVID-19 [16]. В острой

фазе повышенная концентрация провоспалительных цитокинов, и в частности ИЛ-6, провоцирует тиреодит и связанный с ним тиреотоксикоз, распространенность которых коррелирует с повышением ИЛ-6 [5].

В исследовании А. Lania и соавт. была обнаружена тесная связь между тиреотоксикозом и повышением уровня ИЛ-6 в сыворотке крови: уровни ИЛ-6 в сыворотке крови обратно коррелировали со значениями ТТГ, таким образом, тиреотоксикоз достоверно ассоциировался с более высокими уровнями цитокина ИЛ-6. Авторы сделали вывод, что дисфункция ЩЖ была связана с высоким уровнем ИЛ-6 у пациентов с инфекцией SARS-CoV-2 [23].

На сегодняшний день в нескольких исследованиях сообщалось о подостром тиреоидите, связанном с COVID-19 [24]. Описаны случаи подострого тиреоидита у лиц с инфекцией SARS-CoV-2, манифестирующей в течение 1–4 нед после начала заболевания [25–27]. Ретроспективное исследование из 287 пациентов, госпитализированных по поводу COVID-19, показало, что частота тиреотоксикоза, связанного с деструктивным тиреоидитом, составила 20,2%. Подтверждаются его самокупирующееся клиническое течение, отсутствие аутоантител к рецепторам ТТГ и корреляция с повышенным уровнем сывороточного ИЛ-6 [28]. I. Muller и соавт. обнаружили повышенную распространенность тиреотоксикоза вследствие подострого тиреоидита в когорте из 85 пациентов с COVID-19, поступивших в отделения интенсивной терапии, по сравнению с 78 пациентами, поступившими в эти отделения без SARS-CoV-2 в 2019 г. [29].

Отмечено действие SARS-CoV-2 как триггера аутоиммунных заболеваний. У пациентов, перенесших инфекцию SARS-CoV-2, описано возникновение аутоиммунных осложнений, включая антифосфолипидный синдром, аутоиммунную тромбоцитопению, гемолитическую анемию, синдром Гийена–Барре. Латентная аутоиммунность была выявлена путем измерения панели ревматических,

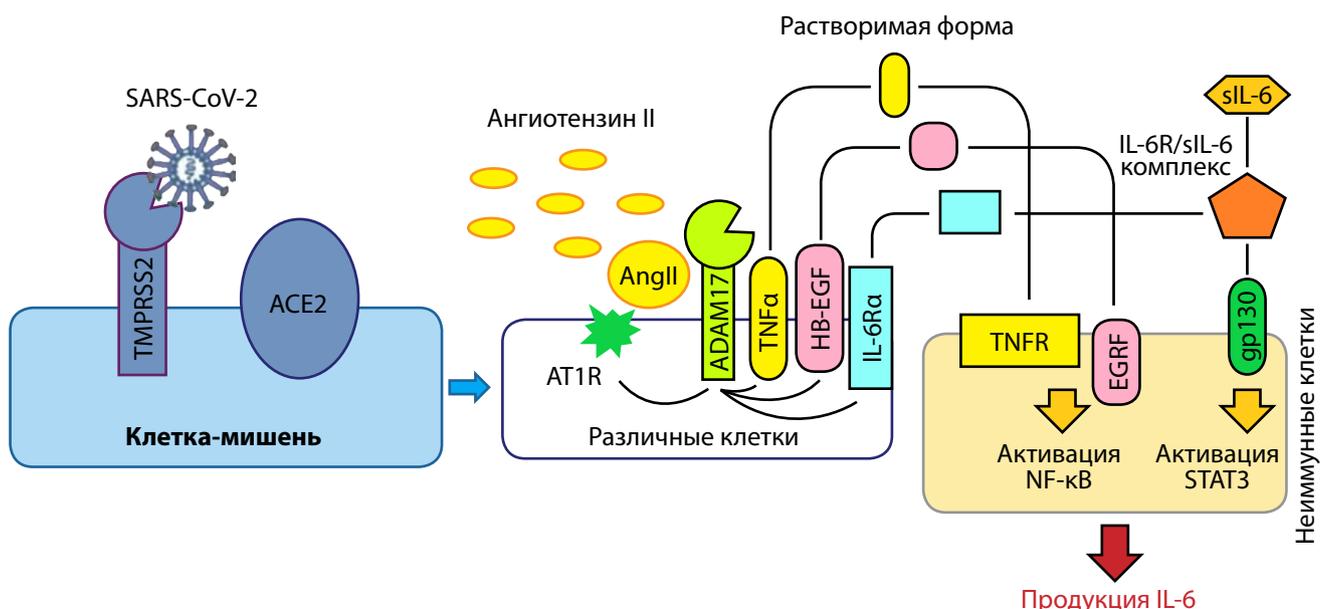


Рис. 1. Развитие цитокинового шторма при COVID-19.

Figure 1. Development of cytokine storm in COVID-19.

тироидных и фосфолипидных аутоантител в образцах сыворотки от 120 госпитализированных пациентов с COVID-19 по сравнению с образцами от 100 здоровых людей, полученными до пандемии. По сравнению с контрольной группой у пациентов с COVID-19 наблюдались более высокие титры аутоантител, таких как ревматоидный фактор и антинуклеарные антитела [30].

Аутоиммунные заболевания ЩЖ отмечались даже среди больных с легкими проявлениями COVID-19. Представлены доказательства возможной молекулярной мимикрии между вирусными белками COVID-19 и антигенами тканей человека. Они продемонстрировали, что антитела к SARS-CoV-2 реагируют с несколькими различными тканями человека, включая ЩЖ. Путем выборочного картирования эпитопов они показали сходство и гомологию между шипом, нуклеопротеином и многими другими белками SARS-CoV-2 и антигеном ткани ЩЖ — тиреоидной пероксидазой [31]. Отмечалось, что подострый тиреоидит был связан с появлением впервые выявленных антитиреоидных антител к тиреоглобулину [28]. Существуют сообщения о развитии хронического аутоиммунного тиреоидита и гипотиреоза после подострого тиреоидита, что позволяет предположить, что вирусная инфекция может вызвать аномальный иммунный ответ против ЩЖ у генетически предрасположенных лиц [32].

Эти данные свидетельствуют о роли инфекции SARS-CoV-2 в запуске или усилении аутоиммунных заболеваний после перенесенного COVID-19 среди восприимчивых пациентов или усугублении ранее существующих аутоиммунных нарушений, что увеличивает вероятность развития аутоиммунного тиреоидита, а также аутоиммунных полигландулярных синдромов этих у пациентов [33].

ПОДЖЕЛУДОЧНАЯ ЖЕЛЕЗА И УГЛЕВОДНЫЙ ОБМЕН

Рецепторы ACE2 обнаружены в β -клетках поджелудочной железы человека [34], что предполагает возможность SARS-CoV-2 изменять функцию β -клеток поджелудочной железы, влияя на секрецию инсулина.

В работе Wu Chien-Ting и соавт. была проверена гипотеза относительно повышенного тропизма SARS-CoV-2 к β -клеткам поджелудочной железы [35]. Были выделены человеческие островки от здоровых доноров и заражены SARS-CoV-2 *ex vivo*. Инфицированные островки поджелудочной железы были фиксированы и окрашены антителами против белка нуклеокапсида (NP) SARS-CoV-2 в сочетании с антителами против специфических маркеров клеточного типа: инсулина (β -клетки), глюкагона (α -клетки), соматостатина (δ -клетки) и CD31 (эндотелиальные клетки). Интересно, что SARS-CoV-2 NP в основном наблюдался в β -клетках, что указывает на преимущественное заражение их SARS-CoV-2. Аналогичные результаты были получены с использованием антитела, полученного против спайкового белка (SP) SARS-CoV-2. Эти результаты подтверждают повышенную восприимчивость β -клеток поджелудочной железы человека к SARS-CoV-2. Также в данном исследовании было изучено тропизм SARS-CoV-2 к β -клеткам у пациентов с COVID-19. Взятые образцы аутопсии поджелудочной железы у 9 пациентов, умерших от тяжелых осложнений,

связанных с COVID-19. В результате было обнаружено окрашивание SARS-CoV-2 NP, селективное к β -клеткам, у 4 из 7 пациентов.

Несколько авторов указывают на связь между SARS-CoV-2 и нарушением углеводного обмена. Острая гипергликемия наблюдалась у большого числа людей без СД в анамнезе, инфицированных SARS-CoV-2 [36–38]. В работах H. Li и G. Fadini сравнивались результаты между впервые возникшим и уже существующим сахарным диабетом. H. Li и соавт. при среднем наблюдении в течение 30 дней сообщили о почти двукратном увеличении риска смерти от всех причин у лиц с впервые возникшим СД по сравнению с пациентами с ранее существовавшим СД [39]. G. Fadini и соавт. также обнаружили выраженную взаимосвязь увеличения частоты госпитализации в отделение интенсивной терапии или смерти у пациентов с COVID-19 с впервые возникшим СД ($p=0,004$) по сравнению с пациентами с ранее диагностированным СД [40].

В нескольких исследованиях сообщалось о пациентах с диабетическим кетоацидозом (ДКА), связанным с новой коронавирусной инфекцией [41]. Кроме того, заметное увеличение частоты ДКА наблюдалось у немецких детей и подростков во время пандемии SARS-CoV-2, что может указывать на взаимосвязь между SARS-CoV-2 и впервые выявленным СД 1 типа [42].

НАДПОЧЕЧНИКИ

Получены данные, свидетельствующие, что надпочечники у пациентов с SARS-CoV-2 подвергаются структурным изменениям. Гистологические заключения говорят о наличии очагового некроза надпочечников и васкулита мелких вен [43]. Кроме того, ПНК SARS-CoV-2, обнаруженная в гипоталамо-гипофизарной системе, указывает на возможность гипофизита как причины развития вторичной надпочечниковой недостаточности [44].

Преыдушие исследования во время вспышки атипичной пневмонии 2005 г. показали, что у 39,2% пациентов был диагностирован гипокортицизм через 3 мес после выздоровления, у большинства (83,3%) из них был диагностирован центральный гипокортицизм. Значительная часть этой группы (25%) продолжала испытывать симптомы недостаточности надпочечников и получала гидрокортизон в течение 12 мес [6]. Аутопсические исследования умерших пациентов с атипичной пневмонией показали дегенерацию и некроз клеток коры надпочечников, в надпочечниках был идентифицирован SARS-CoV [45]. Поскольку ACE2 экспрессируется на уровне надпочечников, считается, что SARS-CoV-2 может приводить к пагубным последствиям, аналогичным описанным для других коронавирусов.

При микроскопическом исследовании надпочечников умерших от COVID-19 пациентов выявлен острый фибриноидный некроз мелких сосудов, преимущественно артериол, в паренхиме надпочечников, капсуле и периадренальной жировой ткани с субэндотелиальной вакуолизацией и апоптотическим детритом без выраженных признаков воспаления, паренхиматозных инфарктов или тромбоза [46].

Описано несколько клинических случаев кровоизлияния в надпочечники как осложнения подтвержденной

инфекции COVID-19 [47]. В серии клинических случаев из 9 полных патологоанатомических исследований пациентов, умерших от подтвержденного COVID-19 в Великобритании в период с 1 марта по 30 апреля 2020 г., микроинфаркт надпочечников был обнаружен у 3 (33%) из них [48]. Другое исследование было проведено на 28 умерших пациентах с подтвержденной инфекцией SARS-CoV-2. Поражение надпочечников выявлено у 12 из 28 (42,9%) больных. Идентифицированы ишемический некроз, дегенерация липидов коры, кровоизлияние или неспецифический очаговый адреналит [49].

Эти ограниченные данные указывают на возможность COVID-19 поражать надпочечники. Недиагностированная первичная и вторичная недостаточность надпочечников может способствовать высоким показателям смертности среди этих больных.

ГОНАДЫ

Экспрессия ACE2 в семенниках — самая высокая среди всех тканей в организме человека, что и привело к возникновению теории о поражении мужской репродуктивной системы при SARS-CoV-2. Рецепторы ACE2 в высокой степени экспрессируются в семенниках и особенно в клетках семенных протоков, сперматогониях, клетках Лейдига и клетках Сертоли. Рецепторы ACE2 также были обнаружены в яичниках как репродуктивных женщин, так и женщин в постменопаузе. Данные о возможном воздействии SARS-CoV-2 на яичники в настоящее время отсутствуют, а точное влияние на женскую фертильность до сих пор остается неизвестным [50].

Ген ACE2 расположен на X-хромосоме, что объясняет большую экспрессию фермента ACE2 на клеточных мембранах у женщин, чем у мужчин. Тем не менее TMPRSS2 играет решающую роль в облегчении проникновения SARS-CoV-2 в клетку хозяина, поскольку фермент катализирует протеолиз спайкового белка SARS-CoV-2, обеспечивая последующее слияние вируса с мембраной клетки хозяина [51]. Тестостерон усиливает экспрессию TMPRSS2, предрасполагая мужчин к гораздо большему воздействию SARS-CoV-2 на ткани организма. Несмотря на гетерогенность, мужчины по сравнению с женщинами предрасположены к более тяжелому течению инфекции SARS-CoV-2 с худшим прогнозом [52].

Известно, что любое острое критическое заболевание может привести к подавлению гипоталамо-гипофизарно-тестикулярной оси, биохимически проявляющейся в виде низкого уровня лютеинизирующего гормона (ЛГ), фолликулостимулирующего гормона (ФСГ) и тестостерона [5]. Недавнее исследование мужчин с SARS-CoV-2 показало, что общий тестостерон (Т) в сыворотке крови был ниже (хотя и не статистически значимо), а уровень ЛГ в сыворотке крови был значительно выше по сравнению со 100 здоровыми мужчинами соответствующего возраста. Соотношение Т:ЛГ также было значительно ниже у пациентов с SARS-CoV-2 и связано с тяжестью заболевания [53]. Повышенный уровень ЛГ в сыворотке крови у мужчин с SARS-CoV-2 указывает на первичное повреждение клеток Лейдига. Ранее также отмечалось, что орхит может являться осложнением атипичной пневмонии [54].

В большинстве опубликованных исследований вирус SARS-CoV-2 не был обнаружен в сперме мужчин, пере-

болевших COVID-19 [55, 56]. Однако у большинства пациентов в яичках обнаруживались повреждения семенных пузырьков, уменьшение количества клеток Лейдига и легкое воспаление, что предполагает не только прямые, но и косвенные эффекты вируса, связанные с иммунными механизмами [57].

В когортном исследовании D. Li и соавт. с участием 38 человек результаты анализа спермы показали, что у 6 (15,8%) пациентов были положительные результаты на SARS-CoV-2, в том числе у 4 (26,7%) из 15 пациентов, которые находились на острой стадии инфекции, и у 2 из 23 пациентов (8,7%), которые выздоравливали [58]. Однако в исследовании L. Guo и соавт. все пациенты дали отрицательный результат на ПНК SARS-CoV-2 в образцах спермы [59]. Вышеперечисленные исследования ограничены небольшими размерами выборки и короткими периодами наблюдения.

Женщины с синдромом поликистозных яичников подвержены гиперандрогении. Учитывая, что андрогены увеличивают экспрессию TMPRSS2, эти пациентки могут подвергаться более тяжелому течению COVID-19. Это предположение подтвердило недавно опубликованное обсервационное ретроспективное исследование, где выявлен повышенный риск заражения инфекцией SARS-CoV-2 у женщин с синдромом поликистозных яичников: он был на 28% выше, чем у женщин без него [60].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Влияние SARS-CoV-2 на эндокринную систему еще недостаточно изучено. Исследования показали, что вирус может поражать гонады, щитовидную железу, гипофиз, надпочечники и поджелудочную железу. Известны случаи манифестации эндокринной патологии после перенесенной инфекции SARS-CoV-2: нарушение углеводного обмена, дисфункция ЦЖ и случаи подострого тиреоидита, нарушение функции надпочечников, изменение сперматогенеза у мужчин. Учитывая очень короткую историю COVID-19, еще невозможно сделать окончательные обоснованные выводы о последствиях перенесенного заболевания на эндокринную систему, необходимы дальнейшие долгосрочные исследования для оценки воздействия COVID-19 на железы внутренней секреции.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Источники финансирования. Исследование выполнено при финансовой поддержке Министерства науки и высшего образования Российской Федерации, программа «Приоритет-2030» № 075-15-2021-1323».

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с содержанием настоящей статьи.

Участие авторов. Климчук А.В. — сбор и систематизация данных, написание статьи; Белоглазов В.А. — сбор и систематизация данных, написание статьи; Яцков И.А. — сбор и систематизация данных, написание статьи; Дворяничиков Я.В. — сбор и систематизация данных, написание статьи. Все авторы одобрили финальную версию статьи перед публикацией, выразили согласие нести ответственность за все аспекты работы, подразумевающую надлежащее изучение и решение вопросов, связанных с точностью или добросовестностью любой части работы.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

- Lu R, Zhao X, Li J, et al. Genomic characterisation and epidemiology of 2019 novel coronavirus: implications for virus origins and receptor binding. *Lancet*. 2020;395(10224):565-574. doi: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30251-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30251-8)
- Ji W, Wang W, Zhao X, et al. Cross-species transmission of the newly identified coronavirus 2019-nCoV. *J Med Virol*. 2020;92(4):433-440. doi: <https://doi.org/10.1002/jmv.25682>
- Puig-Domingo M, Marazuela M, Giustina A. COVID-19 and endocrine diseases. A statement from the European Society of Endocrinology. *Endocrine*. 2020;68(1):2-5. doi: <https://doi.org/10.1007/s12020-020-02294-5>
- Li X, Zai J, Wang X, Li Y. Potential of large «first generation» human-to-human transmission of 2019-nCoV. *J Med Virol*. 2020;92(4):448-454. doi: <https://doi.org/10.1002/jmv.25693>
- Pal R, Banerjee M. COVID-19 and the endocrine system: exploring the unexplored. *J Endocrinol Invest*. 2020;43(7):1027-1031. doi: <https://doi.org/10.1007/s40618-020-01276-8>
- Leow MK, Kwek DS, Ng AW, et al. Hypocortisolism in survivors of severe acute respiratory syndrome (SARS). *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2005;63(2):197-202. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1365-2265.2005.02325.x>
- Brann DH, Tsukahara T, Weinreb C, et al. Non-neuronal expression of SARS-CoV-2 entry genes in the olfactory system suggests mechanisms underlying COVID-19-associated anosmia. *Sci Adv*. 2020;6(31):2-5. doi: <https://doi.org/10.1126/sciadv.abc5801>
- Pal R. COVID-19, hypothalamo-pituitary-adrenal axis and clinical implications. *Endocrine*. 2020;68(2):251-252. doi: <https://doi.org/10.1007/s12020-020-02325-1>
- Fleseriu M, Buchfelder M, Cetas JS, et al. Pituitary society guidance: pituitary disease management and patient care recommendations during the COVID-19 pandemic-an international perspective. *Pituitary*. 2020;23(4):327-337. doi: <https://doi.org/10.1007/s11102-020-01059-7>
- Wei L, Sun S, Zhang J, et al. Endocrine cells of the adenohypophysis in severe acute respiratory syndrome (SARS). *Biochem Cell Biol*. 2010;88(4):723-730. doi: <https://doi.org/10.1139/O10-022>
- Wheatland R. Molecular mimicry of ACTH in SARS — implications for corticosteroid treatment and prophylaxis. *Med Hypotheses*. 2004;63(5):855-862. doi: <https://doi.org/10.1016/j.mehy.2004.04.009>
- Martinez-Perez R, Kortz MW, Carroll BW, et al. Coronavirus Disease 2019 and Pituitary Apoplexy: A Single-Center Case Series and Review of the Literature. *World Neurosurg*. 2021;152:e678-687. doi: <https://doi.org/10.1016/j.wneu.2021.06.004>
- Sheikh AB, Javed N, Sheikh AAE, et al. Diabetes Insipidus and Concomitant Myocarditis: A Late Sequelae of COVID-19 Infection. *J Investig Med High Impact Case Rep*. 2021 Jan-Dec;9:2324709621999954. doi: <https://doi.org/10.1177/2324709621999954>
- Rajevac H, Bachan M, Khan Z. Diabetes insipidus as a symptom of COVID-19 infection: Case report. *Chest*. 2020;158(4):A2576. doi: <https://doi.org/10.1016/j.chest.2020.09.172>
- Hoffmann M, Kleine-Weber H, Schroeder 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(2):271-280.e8. doi: <https://doi.org/10.1016/j.cell.2020.02.052>
- Lazartigues E, Qadir MMF, Mauvais-Jarvis F. Endocrine Significance of SARS-CoV-2's Reliance on ACE2. *Endocrinology*. 2020;161(9):A2576. doi: <https://doi.org/10.1210/endo/bqaa108>
- Puelles VG, Lütgehetmann M, Lindenmeyer MT, et al. Multiorgan and Renal Tropism of SARS-CoV-2. *N Engl J Med*. 2020;383(6):590-592. doi: <https://doi.org/10.1056/NEJM2011400>
- Wei L, Sun S, Xu CH, et al. Pathology of the thyroid in severe acute respiratory syndrome. *Hum Pathol*. 2007;38(1):95-102. doi: <https://doi.org/10.1016/j.humpath.2006.06.011>
- Chen T, Wu D, Chen H, et al. Clinical characteristics of 113 deceased patients with coronavirus disease 2019: retrospective study. *BMJ*. 2020;368:m1091. doi: <https://doi.org/10.1136/bmj.m1091>
- Muller I, Cannavaro D, Dazzi D, et al. SARS-CoV-2-related atypical thyroiditis. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2020;8(9):739-741. doi: [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(20\)30266-7](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(20)30266-7)
- Chen M, Zhou W, Xu W. Thyroid Function Analysis in 50 Patients with COVID-19: A Retrospective Study. *Thyroid*. 2021;31(1):8-11. doi: <https://doi.org/10.1089/thy.2020.0363>
- Chen Y, Li X, Dai Y, Zhang J. The Association Between COVID-19 and Thyroxine Levels: A Meta-Analysis. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2022;12:779692. doi: <https://doi.org/10.3389/fendo.2021.779692>
- Lania A, Sandri MT, Cellini M, et al. Thyrotoxicosis in patients with COVID-19: the THYRCOV study. *Eur J Endocrinol*. 2020;183(4):381-387. doi: <https://doi.org/10.1530/EJE-20-0335>
- Rotondi M, Coperchini F, Ricci G, et al. Detection of SARS-CoV-2 receptor ACE-2 mRNA in thyroid cells: a clue for COVID-19-related subacute thyroiditis. *J Endocrinol Invest*. 2021;44(5):1085-1090. doi: <https://doi.org/10.1007/s40618-020-01436-w>
- Brancatella A, Ricci D, Viola N, et al. Subacute Thyroiditis After Sars-CoV-2 Infection. *J Clin Endocrinol Metab*. 2020;105(7):2367-2370. doi: <https://doi.org/10.1210/clinem/dgaa276>
- Ruggeri RM, Campenni A, Siracusa M, et al. Subacute thyroiditis in a patient infected with SARS-CoV-2: an endocrine complication linked to the COVID-19 pandemic. *Hormones (Athens)*. 2021;20(1):219-221. doi: <https://doi.org/10.1007/s42000-020-00230-w>
- Brancatella A, Ricci D, Cappellani D, et al. Is Subacute Thyroiditis an Underestimated Manifestation of SARS-CoV-2 Infection? Insights From a Case Series. *J Clin Endocrinol Metab*. 2020;105(10):e3742-e3746. doi: <https://doi.org/10.1210/clinem/dgaa537>
- Mattar SAM, Koh SJQ, Rama Chandran S, Cherng BPZ. Subacute thyroiditis associated with COVID-19. *BMJ Case Rep*. 2020;13(8):e237336. doi: <https://doi.org/10.1136/bcr-2020-237336>
- Murtas R, Andreano A, Gervasi F, et al. Association between autoimmune diseases and COVID-19 as assessed in both a test-negative case-control and population case-control design. *Auto Immun Highlights*. 2020;11(1):15. doi: <https://doi.org/10.1186/s13317-020-00141-1>
- Scappaticcio L, Pitoia F, Esposito K, et al. Impact of COVID-19 on the thyroid gland: an update. *Rev Endocr Metab Disord*. 2021;22(4):803-815. doi: <https://doi.org/10.1007/s11154-020-09615-z>
- Caron P. Thyroid disorders and SARS-CoV-2 infection: From pathophysiological mechanism to patient management. *Ann Endocrinol (Paris)*. 2020;81(5):507-510. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ando.2020.09.001>
- Tee LY, Harjanto S, Rosario BH. COVID-19 complicated by Hashimoto's thyroiditis. *Singapore Med J*. 2021;62(5):265. doi: <https://doi.org/10.11622/smedj.2020106>
- 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: <https://doi.org/10.1007/s40618-020-01366-7>
- Hollstein T, Schulte DM, Schulz J, et al. Autoantibody-negative insulin-dependent diabetes mellitus after SARS-CoV-2 infection: a case report. *Nat Metab*. 2020;2(10):1021-1024. doi: <https://doi.org/10.1038/s42255-020-00281-8>
- Wu CT, Lidsky PV, Xiao Y, et al. SARS-CoV-2 infects human pancreatic β cells and elicits β cell impairment. *Cell Metab*. 2021;33(8):1565-1576.e5. doi: <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2021.05.013>
- Chen N, Zhou M, Dong X, et al. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *Lancet*. 2020;395(10223):507-513. doi: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30211-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30211-7)
- Iacobellis G, Penaherrera CA, Bermudez LE, Bernal Mizrahi E. Admission hyperglycemia and radiological findings of SARS-CoV2 in patients with and without diabetes. *Diabetes Res Clin Pract*. 2020;164(8):108185. doi: <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2020.108185>
- Sardu C, D'Onofrio N, Balestrieri ML, et al. Outcomes in Patients With Hyperglycemia Affected by COVID-19: Can We Do More on Glycemic Control? *Diabetes Care*. 2020;43(7):1408-1415. doi: <https://doi.org/10.2337/dc20-0723>
- Li H, Tian S, Chen T, et al. Newly diagnosed diabetes is associated with a higher risk of mortality than known diabetes in hospitalized patients with COVID-19. *Diabetes Obes Metab*. 2020;22(10):1897-1906. doi: <https://doi.org/10.1111/dom.14099>
- Fadini GP, Morieri ML, Boscarì F, et al. Newly-diagnosed diabetes and admission hyperglycemia predict COVID-19 severity by aggravating respiratory deterioration. *Diabetes Res Clin Pract*. 2020;168:108374. doi: <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2020.108374>

41. Hayden MR. An Immediate and Long-Term Complication of COVID-19 May Be Type 2 Diabetes Mellitus: The Central Role of β -Cell Dysfunction, Apoptosis and Exploration of Possible Mechanisms. *Cells*. 2020;9(11):2475. doi: <https://doi.org/10.3390/cells9112475>
42. Basatemur E, Jones A, Peters M, Ramnarayan P. Paediatric critical care referrals of children with diabetic ketoacidosis during the COVID-19 pandemic. *Arch Dis Child*. 2021;106(4):e21. doi: <https://doi.org/10.1136/archdischild-2020-320471>
43. Freire Santana M, Borba MGS, Baía-da-Silva DC, et al. Case Report: Adrenal Pathology Findings in Severe COVID-19: An Autopsy Study. *Am J Trop Med Hyg*. 2020;103(4):1604-1607. doi: <https://doi.org/10.4269/ajtmh.20-0787>
44. Annane D, Pastores SM, Rochwerg B, et al. Guidelines for the diagnosis and management of critical illness-related corticosteroid insufficiency (CIRCI) in critically ill patients (Part I): Society of Critical Care Medicine (SCCM) and European Society of Intensive Care Medicine (ESICM) 2017. *Intensive Care Med*. 2017;43(12):1751-1763. doi: <https://doi.org/10.1007/s00134-017-4919-5>
45. Bergthorsdottir R, Leonsson-Zachrisson M, Odén A, Johannsson G. Premature mortality in patients with Addison's disease: a population-based study. *J Clin Endocrinol Metab*. 2006;91(12):4849-4853. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2006-0076>
46. Hanley B, Naresh KN, Roufousse C, et al. Histopathological findings and viral tropism in UK patients with severe fatal COVID-19: a post-mortem study. *Lancet Microbe*. 2020;1(6):e245-e253. doi: [https://doi.org/10.1016/S2666-5247\(20\)30115-4](https://doi.org/10.1016/S2666-5247(20)30115-4)
47. Hashim M, Athar S, Gaba WH. New onset adrenal insufficiency in a patient with COVID-19. *BMJ Case Rep*. 2021;14(1):e237690. doi: <https://doi.org/10.1136/bcr-2020-237690>
48. Frankel M, Feldman I, Levine M, et al. Bilateral Adrenal Hemorrhage in Coronavirus Disease 2019 Patient: A Case Report. *J Clin Endocrinol Metab*. 2020;105(12):3745-3749. doi: <https://doi.org/10.1210/clinem/dgaa487>
49. Sharrack N, Baxter CT, Paddock M, Uchegbu E. Adrenal haemorrhage as a complication of COVID-19 infection. *BMJ Case Rep*. 2020;13(11):e239643. doi: <https://doi.org/10.1136/bcr-2020-239643>
50. Shen Q, Xiao X, Aierken A, et al. The ACE2 expression in Sertoli cells and germ cells may cause male reproductive disorder after SARS-CoV-2 infection. *J Cell Mol Med*. 2020;24(16):9472-9477. doi: <https://doi.org/10.1111/jcmm.15541>
51. Hui KPY, Cheung MC, Perera RAPM, et al. Tropism, replication competence, and innate immune responses of the coronavirus SARS-CoV-2 in human respiratory tract and conjunctiva: an analysis in ex-vivo and in-vitro cultures. *Lancet Respir Med*. 2020;8(7):687-695. doi: [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(20\)30193-4](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(20)30193-4)
52. Pijls BG, Jolani S, Atherley A, et al. Demographic risk factors for COVID-19 infection, severity, ICU admission and death: a meta-analysis of 59 studies. *BMJ Open*. 2021;11(1):e044640. doi: <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2020-044640>
53. Ma L, Xie W, Li D et al. Evaluation of sex-related hormones and semen characteristics in reproductive-aged male COVID-19 patients. *J Med Virol*. 2021;93(1):456-462. doi: <https://doi.org/10.1002/jmv.26259>
54. Xu J, Qi L, Chi X, et al. Orchitis: a complication of severe acute respiratory syndrome (SARS). *Biol Reprod*. 2006;74(2):410-416. doi: <https://doi.org/10.1095/biolreprod.105.044776>
55. Paoli D, Pallotti F, Colangelo S, et al. Study of SARS-CoV-2 in semen and urine samples of a volunteer with positive nasopharyngeal swab. *J Endocrinol Invest*. 2020;43(12):1819-1822. doi: <https://doi.org/10.1007/s40618-020-01261-1>
56. Pan F, Xiao X, Guo J, 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):1135-1139. doi: <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2020.04.024>
57. Yang M, Chen S, Huang B et al. Pathological Findings in the Testes of COVID-19 Patients: Clinical Implications. *Eur Urol Focus*. 2020;6(5):1124-1129. doi: <https://doi.org/10.1016/j.euf.2020.05.009>
58. Li D, Jin M, Bao P, et al. Clinical Characteristics and Results of Semen Tests Among Men With Coronavirus Disease 2019. *JAMA Netw Open*. 2020;3(5):e208292. doi: <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2020.8292>
59. Guo L, Zhao S, Li W, et al. Absence of SARS-CoV-2 in semen of a COVID-19 patient cohort. *Andrology*. 2021;9(1):42-47. doi: <https://doi.org/10.1111/andr.12848>
60. Subramanian A, Anand A, Adderley NJ, et al. Increased COVID-19 infections in women with polycystic ovary syndrome: a population-based study. *Eur J Endocrinol*. 2021;184(5):637-645. doi: <https://doi.org/10.1530/EJE-20-1163>

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]:

*Климчук Анастасия Васильевна, к.м.н. [Anastasia V. Klimchuk, MD, PhD]; адрес: Россия, 295051, Симферополь, бульвар Ленина, д. 5/7 [address: 5/7 Lenin boulevard, 295051 Simferopol, Russia]; ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-1577-7077>; eLibrary SPIN: 9731-0233; e-mail: anastasiya-klim@mail.ru

Белоглазов Владимир Алексеевич, д.м.н., профессор [Vladimir A. Beloglazov, MD, PhD, Professor]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9640-754X>; Scopus Author ID: 7007129056; eLibrary SPIN: 7455-2188; e-mail: biloglazov@mail.ru

Яцков Игорь Анатольевич [Igor A. Yatskov, MD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5486-7262>; Scopus Author ID: 57218873902; eLibrary SPIN: 2395-5710; e-mail: egermd@yandex.ru

Дворянчиков Ярослав Владимирович [Yaroslav V. Dvoryanchikov]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2541-3747>; e-mail: yaroslav.dvoryanchikov@gmail.com

*Автор, ответственный за переписку / Corresponding author.

ЦИТИРОВАТЬ:

Климчук А.В., Белоглазов В.А., Яцков И.А., Дворянчиков Я.В. Эндокринные нарушения на фоне COVID-19 и при постковидном синдроме // Ожирение и метаболизм. – 2022. – Т. 19. – №2. – С. 206-212. doi: <https://doi.org/10.14341/omet12853>

TO CITE THIS ARTICLE:

Klimchuk AV, Beloglazov VA, Yatskov IA, Dvoryanchikov YaV. Endocrine disorders in the background of COVID-19 and postcovid syndrome. *Obesity and metabolism*. 2022;19(2):206-212. doi: <https://doi.org/10.14341/omet12853>