

DOI: 10.33454/1728-1261-2021-3-41-44
 УДК 616.43-036.21:616.98:578.834.1 Coronavirus

Эндокринопатии в период коронавирусной инфекции

О. В. Ушакова¹, Е. Ю. Пьянкова², Н. Н. Масалова³, О. В. Серебрякова⁴

¹ КГБОУ ДПО «Институт повышения квалификации специалистов здравоохранения» МЗ ХК, 680009, г. Хабаровск, ул. Краснодарская, 9; тел. +7 (4212) 27-25-10; e-mail: zdravdv@ipkszh.khv.ru

² ООО «Клиника гормонального здоровья», 680028, г. Хабаровск, ул. Фрунзе, 121; тел.: +7 (4212) 75-19-29; e-mail: vesunet.com

³ ФГБОУ ВО «Дальневосточный государственный медицинский университет» Минздрава России, 680000, г. Хабаровск, ул. Муравьева-Амурского, 35; тел.: +7 (4212) 76-13-96; e-mail: nauka@mail.fesmu.ru

⁴ ФГБОУ ВО «Читинская государственная медицинская академия» Минздрава России, 672000, Российская Федерация, Забайкальский край, г. Чита, ул. Горького, д. 39 «а», тел.: +7 (3022) 35-43-24, e-mail: pochta@chitgma.ru

Endocrinopathies in the era of coronavirus infection

O. V. Ushakova¹, E. Yu. Pyankova², N. N. Masalova³, O. V. Serebryakova⁴

¹ Postgraduate Institute for Public Health Workers under Health Ministry of Khabarovsk Krai, 9 Krasnodarskaya Street, 680009, Khabarovsk, Russia; phone +7 (4212) 27-25-10; e-mail: zdravdv@ipkszh.khv.ru

² Clinic of Hormonal Health, LLC, 121 Frunze Street, 680028, Khabarovsk, Russia; phone +7 (4212) 75-19-29; e-mail: vesunet.com

³ Far Eastern State Medical University under Health Ministry of Russia, 35 Muravyov-Amursky Street, 680000, Khabarovsk, Russia; phone: +7 (4212) 76-13-96; e-mail: nauka@mail.fesmu.ru

⁴ Chita State Medical Academy of the Health Ministry of Russia, 39 Gorky Street, 672000, Chita, Zabaikalsky Krai, Russia; phone +7 (3022) 35-43-24, e-mail: pochta@chitgma.ru

Трудности в лечении COVID-19 определили необходимость в систематизации факторов развития осложнений, критических состояний и смерти. Эндокринные и метаболические нарушения, связанные с ожирением, инсулинорезистентностью, хроническим воспалением и нарушением метаболизма липидов и жирных кислот, усиливают иммунологическую дисрегуляцию и делают подобных пациентов уязвимыми перед инфекцией. Данные проведенных наблюдений позволяют выделить сахарный диабет, ожирение в качестве фактора риска, отягощающего течение COVID-19, и констатировать длительность периода элиминации вируса, потенцирование сердечно-сосудистых заболеваний, увеличение продукции провоспалительных цитокинов, коагулопатии – факторы развития неблагоприятных исходов. В статье представлены обобщенные данные по организации медицинской помощи больным с эндокринной патологией в период коронавирусной пандемии.

Ключевые слова: глюкоза крови, сахарный диабет, ожирение, COVID-19, глюкокортикостероиды, дексаметазон

Difficulties in the treatment of COVID-19 have determined the need to systematize the factors for the development of complications, critical conditions and death. Endocrine and metabolic disorders associated with obesity, insulin resistance, chronic inflammation, and lipid and fatty acid metabolism disorders increase immunological dysregulation and make these patients vulnerable to infection. The data from the observations made it possible to single out diabetes mellitus, obesity as a risk factor aggravating the course of COVID-19, and to state the duration of the virus elimination period, potentiation of cardiovascular diseases, an increase in the production of pro-inflammatory cytokines, coagulopathy - factors in the development of unfavorable outcomes. The article presents generalized data on the organization of medical care for patients with endocrine pathology during the coronavirus pandemic.

Key words: blood glucose; diabetes mellitus; obesity; COVID-19; glucocorticosteroids; dexamethasone.

Коронавирус SARS-CoV-2 — РНК-содержащий вирус, относящийся к роду Betacoronavirus семейства Coronaviridae. Вирионы всех коронавирусов имеют суперкапсид с большими шиповидными отростками в виде булав длиной 5–10 нм, формируемыми S-гликопротеинами. Наличие этих отростков, напоминающих зубцы короны, и дало название всему семейству. Предполагается, что новый возбудитель является рекомбинантным штаммом между коронавирусом летучих мышей и неизвестным по происхождению коронави

русом. Данное предположение основывается на том, что генетическая последовательность SARS-CoV-2 на 79 % сходна с последовательностью SARS-CoV. Высокая восприимчивость к коронавирусу отмечается среди всех групп населения, но к группам риска тяжелого течения и летального исхода относятся, прежде всего, лица старше 65 лет, пациенты с хроническими болезнями, к которым, в том числе, относятся заболевания эндокринной системы.

Суммарный отчет о 72 314 случаях COVID-19, опубликованный Китайским центром

по контролю и профилактике заболеваний, подтвердил повышенную смертность у людей с сахарным диабетом (7,3 против 2,3 % пациентов без нарушений углеводного обмена) [4]. По данным W. Guan и соавт. [5], среди 2 020 больных (1 590 человек имели лабораторно подтвержденный диагноз COVID-19), поступивших в отделение интенсивной терапии и потребовавших инвазивной вентиляции легких либо скончавшихся, наиболее часто встречались пациенты с гипертензией (16,9 %) и сахарным диабетом (8,2 %). Еще 8,2 % имели несколько заболеваний. После поправки на возраст наиболее часто утяжеляли течение COVID-19 сахарный диабет (ОР 1,59; 95 % ДИ 1,03–2,45), гипертония (ОР 1,58; 95 % ДИ 1,07–2,32) и злокачественные опухоли (ОР 3,50; 95 % ДИ 1,60–7,64).

Именно поэтому актуальным встал вопрос об организации медицинской помощи больным с эндокринной патологией, особенно сахарным диабетом. Медицинская помощь данной категории пациентов оказывается преимущественно амбулаторно (85–90 %). В условиях неблагоприятной эпидемиологической обстановки в отношении распространения коронавирусной инфекции рациональными организационными мерами являются: организация дистанционного консультирования и обучения пациентов с помощью различных средств связи: телемедицина, телефон, электронная почта, социальные сети, онлайн видеосвязь; обеспечение лекарственными средствами и средствами самоконтроля одновременно на длительный срок (3–6 месяцев), с привлечением волонтерского движения для доставки, особенно пожилым пациентам.

Основные мероприятия направлены на проведение внепланового активного скрининга состояния здоровья больных с эндокринными заболеваниями с высоким риском преждевременной смерти (прежде всего больных с сахарным диабетом 2 типа с перенесенными сердечно-сосудистыми заболеваниями 65+, с сахарным диабетом 1 типа в возрасте 45 лет и старше) в соответствии с эпидемиологической обстановкой и действующими ограничительными мероприятиями; повышение качества диспансерного наблюдения и ведения пациентов с эндокринными заболеваниями; обеспечение маршрутизации пациентов и доступности получения специализированной медицинской помощи по профилю «эндокринология», в том числе на период обострения эпидемиологической обстановки; обеспечение строгого контроля индивидуальных целевых значений трех основных факторов, влияющих на продолжительность жизни пациентов с сахарным диабетом: достижение целевых цифр

артериального давления, уровня холестерина липопротеидов низкой плотности, гликированного гемоглобина на всех уровнях оказания медицинской помощи, своевременное обеспечение лекарственными препаратами.

Важным в ведении пациентов сахарным диабетом является гликемический контроль. Длительная гипергликемия на фоне вирусного заболевания может вызывать такие острые осложнения диабета как диабетический кетоацидоз и гиперосмолярное состояние. При любой вирусной или бактериальной инфекции, обострении хронических заболеваний у больных диабетом ухудшаются показатели гликемии, что в свою очередь может вызвать декомпенсацию и требует назначения инсулинотерапии.

Возможными причинами гипергликемии у пациентов с сахарным диабетом на фоне протекающей коронавирусной инфекции выделяют следующие. Ткань поджелудочной железы является потенциальной мишенью вирусной инфекции в связи с экспрессией ангиотензинпревращающего фермента 2 типа (АПФ-2). Следует отметить, что коронавирус SARS-CoV-2, вызывающий COVID-19, связывается с АПФ-2 рецептором, который находится в ключевых метаболических органах и тканях, включая клетки поджелудочной железы, жировую ткань, тонкую кишку и почки. Таким образом, вполне вероятно, что SARS-CoV-2 может вызвать множественные изменения метаболизма глюкозы, которые могут осложнить патофизиологию ранее существовавшего диабета или привести к новым механизмам заболевания. В совокупности эти наблюдения могут подтверждать гипотезу о потенциальном вызывающем диабет эффекте COVID-19. Влияние вируса на эндокринные клетки поджелудочной железы может способствовать как развитию гипергликемии, так и снижать контроль углеводного обмена.

Следует отметить, что к появлению и поддержанию гипергликемии может приводить и патогенетическая терапия COVID-19, включающая назначение высоких доз глюкокортикоидов, которые сами по себе могут вызвать нарушение углеводного обмена. Препаратом выбора стал дексаметазон. Данный глюкокортикоид подавляет функции лейкоцитов и тканевых макрофагов, ограничивает миграцию лейкоцитов в область воспаления, способствует стабилизации лизосомальных мембран, снижая тем самым концентрацию протеолитических ферментов в области воспаления, уменьшает проницаемость капилляров, обусловленную высвобождением гистамина, ингибирует активность фосфолипазы A2, что приводит к подавлению синтеза простагландинов

и лейкотриенов, подавляет высвобождение ЦОГ (главным образом ЦОГ-2), что также способствует уменьшению выработки простагландинов, уменьшает число циркулирующих лимфоцитов (Т- и В-клеток), моноцитов, эозинофилов и базофилов вследствие их перемещения из сосудистого русла в лимфоидную ткань. Именно эти свойства определили его применение в комплексной терапии Covid-19.

В то же время дексаметазон повышает содержание глюкозы в крови, активизирует выделение инсулина. Кроме этого, он подавляет захват глюкозы жировыми клетками, что приводит к активации липолиза. Но вследствие увеличения секреции инсулина происходит стимуляция липогенеза, что приводит к накоплению жира и развитию инсулинорезистентности с последующим развитием гипергликемии у пациентов, не наблюдающихся по поводу сахарного диабета, и индуцирование гипергликемии у больных сахарным диабетом. Основным вариантом сахароснижающей терапии на фоне применения дексаметазона является инсулинотерапия. В методических рекомендациях по оказанию специализированной медицинской помощи пациентам с сахарным диабетом 2 типа при показателях гликемии выше 13 ммоль/л предложен перевод на базис-болюсную инсулинотерапию с распределением дозы инсулина короткого действия или инсулина ультракороткого действия) и базального инсулина 50%/50%. Базальный инсулин старт с 10 ЕД в сутки или 0,1-0,2 ЕД на кг массы тела. Инсулин короткого действия или ультракороткого действия в дозе 4 ЕД или 10% от дозы базального инсулина перед основными приемами пищи. Титрация дозы базального инсулина проводится по 2 ЕД 1 раз в 3 дня по уровню глюкозы плазмы натощак, дозы инсулина короткого или ультракороткого действия зависят от уровня гликемии перед едой и планируемого количества углеводов.

Выбор сахароснижающей терапии пациентам с сахарным диабетом 2 типа, заразившимся новой коронавирусной инфекцией зависит от степени тяжести течения новой коронавирусной инфекции. При легком течении инфекции для пациентов с сахарным диабетом 2 типа из сахароснижающей терапии рекомендовано применение ингибиторов ДДП-4, при средней тяжести течения и тяжелом – перевод на инсулинотерапию в базис-болюсном режиме, а в крайне тяжелом случае – введение инсулина с помощью инфузомата.

Кроме изменений в углеводном обмене, COVID-19, как инфекционное системное заболевание потенциально может вызвать тиреотоксический криз у пациента с нелеченным

или плохо компенсированным тиреотоксикозом. Фактором риска развития тиреотоксического криза является отказ от приёма тиреостатиков и развитие в условиях COVID-19 декомпенсации основного заболевания. Клиническая картина тиреотоксического криза малоспецифична, и только анамнез или прямые признаки болезни Грейвса – Базедова (зоб и офтальмопатия) позволят заподозрить у пациента с COVID-19 практически фатальную коморбидность. Госпитализация при таком сочетании обязательна. Лабораторным подтверждением является крайне низкий уровень ТТГ при высоком уровне тиреоидных гормонов Т4/Т3.

В данной ситуации существует потенциальная возможность развития и микседематозной комы в условиях некомпенсированного гипотиреоза. Фактором риска развития данного осложнения является отказ от приема тироксина (боязнь применения «гормона» в условиях пандемии) и гипотермия как проявление развившейся декомпенсации гипотиреоза. COVID-19 как инфекционное системное заболевание потенциально может вызвать микседематозную кому у пациента с нелеченным гипотиреозом, особенно пожилого и старческого возраста. Нелеченный/плохо компенсированный гипотиреоз вызывает резкое снижение температуры тела, и даже при тяжелой инфекции может быть только субфебрилитет. Клиническая картина микседематозной комы, как и плохо компенсированного гипотиреоза, малоспецифична. Характерная для них гипотермия может маскировать начало заболевания COVID-19, поэтому только тщательный сбор анамнеза позволит выявить это фатальное сочетание. Сочетание некомпенсированного гипотиреоза и COVID-19 расширяет показания к госпитализации даже при температуре не выше 38 °С.

В группе высочайшего риска для жизни (аддисонический криз) в случае присоединения COVID-19 находятся пациенты с первичной надпочечниковой недостаточностью любой этиологии (аутоиммунной, в том числе в составе множественных аутоиммунных поражений; туберкулезной, генетически детерминированной, после адреналэктомии: односторонней по поводу кортикостеромы, двусторонней по поводу болезни Кушинга).

Пациенты с вторичной надпочечниковой недостаточностью любой этиологии (опухоли гипофиза или надгипофизарные опухоли, в том числе ранее оперированные на аденогипофизе или получившие облучение по поводу гипофизарных/супрагипофизарных поражений, а также лица, получающие по поводу любого заболевания терапию глюкокортикостероидами > 3 месяцев), рассматриваются как лица

с установленным/потенциальным вторичным гипокортицизмом и также входят в группу риска. У таких пациентов необходимо проверять наличие препаратов глюкокортикоидов для оказания неотложной помощи при ухудшении состояния (глюкокортикостероиды для парентерального введения (гидрокортизон) должны быть в домашней аптечке). Запрещена отмена глюко- и минералокортикоидных препаратов в рамках проводимой терапии. При нетяжелом течении COVID-19 без падения давления и температурой ниже 37.5 °С больной может быть оставлен дома. В амбулаторных условиях необходимо использовать правило: удвоение

дозы постоянно принимаемого глюкокортикоида при повышении температуры и болях в горле, а также повышенное употребление электролитсодержащих жидкостей с целью профилактики развития аддисонического криза.

Таким образом, ведение и лекарственное сопровождение больных с эндокринной патологией и COVID-19 требует особенного подхода. Основным должен стать процесс организации медицинской помощи, включающий как профилактические мероприятия, так и обеспечение постоянного сопровождения данной группы пациентов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Клинические рекомендации «Алгоритм оказания специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом». Вып. 9 / М-во здравоохранения Рос. Федерации, ОО «Российская ассоциация эндокринологов», ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии»; под ред. И. И. Дедова, М. В. Шестаковой. – М, 2020. – 216 с.
2. Эндокринопатии и COVID-19. Неотложные состояния, их профилактика и лечение / ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии» Минздрава России 21.04.2020. – URL: http://edu.rosminzdrav.ru/fileadmin/user_upload/specialists/COVID-19/dop-materials/22.04.2020/EHndokrinopatii_i_COVID-19_21.04.2020.pdf
3. A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin / P. Zhou, X. L. Yang, X. G. Wang et al. – DOI <https://doi.org/10.1038/s41586-020-2012-7>. – text: electronic // *Nature*. – 2020. – № 579 (7798). – P. 270–273.
4. Clinical characteristics of 140 patients infected with SARS-CoV-2 in Wuhan, China / J. J. Zhang, X. Dong, Y. Y. Cao et al. – DOI <https://doi.org/10.1111/all.14238>. – text: electronic // *Allergy*. – 2020. – Vol. 75, № 7: Jul. – P. 1730–1741.
5. Comorbidity and its impact on 1590 patients with Covid-19 in China: a nationwide analysis / W. J. Guan, W. H. Liang, Y. Zhao et al. – DOI 10.1183/13993003.00547-2020. – text: electronic // *Europ. Respiratory J.* – 2020. – Vol. 55, № 5. – pii: 2000547.
6. SARS-CoV-2 cell entry depends on ACE2 and TMPRSS2 and is blocked by a clinically proven protease inhibitor / M. Hoffmann, H. Kleine-Weber, S. Schroeder et al. – DOI <https://doi.org/10.1016/j.cell.2020.02.052>. – text: electronic // *Cell*. – 2020. – Vol. 181, № 2. – P. 271–280.e8.