

КОРОНАВИРУСНАЯ ИНФЕКЦИЯ COVID-19 И ЭНДОКРИННЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ

Исмаилов С.И.¹, Саатов Т.С.^{1,2}, Шамансурова З.М.^{1,2},¹ Ташкентский Педиатрический Медицинский Институт,² Институт Биофизики и Биохимии при УзНУ.

✓ Резюме,

Вспышка пандемии новой инфекции, вызванной коронавирусом SARS-CoV-2 (COVID-19) и масштабы ее поражения за короткий срок вызвали ряд вопросов как в этиологии и патогенезе самой инфекции, так и ее течения при сочетании с другими заболеваниями, в частности эндокринными. Эндокринная система может оказывать влияние на течение патологического процесса, на проявление симптомов и клинику заболевания путем регуляции клеточного метаболизма. В данном обзоре литературы приведены сведения о строении, свойствах, механизме проникновения вируса в организм, встречаемые симптомы и клиника заболевания, а также особенности течения при сочетании с различными эндокринными заболеваниями, обсуждены вопросы новых разработок по лечению и профилактике COVID-19.

Ключевые слова: Коронавирус SARS-CoV-2, COVID-19, щитовидные белки, ACE, CD147, глюкокортикоиды, сахарный диабет, заболевания щитовидной и паращитовидной желез, несахарный диабет.

CORONAVIRUS INFEKTSION COVID19 VA ENDOCRIN DISORDERLARI

Ismailov S.I.¹, Saatov T.S.^{1,2}, Shamansurova Z.M.^{1,2}¹ Toshkent pediatriya tibbiyot instituti; ² O'zbekiston Milliy universiteti biofizika va biokimyo instituti.

✓ Rezyume,

SARS-CoV-2 koronavirusi (COVID19) tufayli kelib chiqqan yangi infeksiyaning pandemiyasi va uning qisqa vaqt ichida mag'lubiyatga uchrash darajasi infeksiyaning etiologiyasida va patogenezi ham bir qator savollarni tug'diradi. boshqa kasalliklar, ayniqsa endokrin kasalliklar bilan birlashganda uning yo'nalishi. Endokrin tizim patologik jarayonning borishiga, kasallik alomatlarining namoyon bo'lishiga va uyali metabolizmni tartibga solish orqali kasalliklarning klinik kelajagiga ta'sir qiladi. Ushbu adabiyot sharhida virusning organizmga kirib borishi tuzilishi, xossalari, mexanizmi, uchraydigan alomatlar va endokrin kasalliklarning klinik kelajagi to'g'risida ma'lumotlar keltirilgan, COVID19 ni davolash va oldini olish sohasidagi yangi o'zgarishlar muhokama qilinadi.

Kalit so'zlar: Koronavirus SARS-CoV-2, COVID19, uchqun oqsillari, ACE2, CD147, glyukokortikoidlar, qandli diabet, qalqonsimon bez va paratiroid bezlari kasalliklari, qandli diabet insipidus.

CORONAVIRUS INFECTION COVID19 AND ENDOCRIN DISORDERS

Ismailov S.I.¹, Saatov T.S.^{1,2}, Shamansurova Z.M.^{1,2},¹Tashkent Pediatric Medical Institute,²Institute of Biophysics and Biochemistry at National University of Uzbekistan.

✓ Resume,

The outbreak of the pandemic of a new infection caused by the SARS-CoV-2 coronavirus (COVID19) and the extent of its defeat over a short period of time is raised a number of questions both in the etiology and pathogenesis of the infection itself and its course when combined with other diseases, in particular endocrine disorders. The endocrine system impact the course of the pathological process, the manifestation of the symptoms and clinical future of diseases by regulating cellular metabolism. This literature review provides information on the structure, properties, mechanism of virus penetration into the body, the symptoms encountered and the clinical future of endocrine diseases, discusses new developments in the treatment and prevention of COVID19.

Key words: Coronavirus SARS-CoV-2, COVID-19, spike proteins, ACE2, CD147, glucocorticoids, Diabetes Mellitus, Thyroid and parathyroid glands diseases, Diabetes Insipidus.

Актуальность

Конец 2019 и 2020 годы вошли в историю человечества как одна из грандиозных пандемий человечества вызванное новым представителем семейства коронавирусов COVID-19 [1,3]. Данная инфекция вызывает острое респираторное заболевание, в тяжелых случаях ведущее к дыхательной недостаточности и смерти [1]. В группе риска лица с пониженным иммунитетом, пожилого возраста, страдающие хроническими заболеваниями дыхательной, сердечно-сосудистой системы, печени, почек, сахарным диабетом [3,21]. Многие пациенты с эндокринной патологией находятся на антигипертензив-

ной, заместительной гормональной терапии, что вызывает ряд вопросов в случае присоединения COVID-19, касающихся коррекции лечения и выбора препарата [13,22]. В данном обзоре приведены сведения из литературы по изучению свойств вируса, течения самой инфекции и взаимосвязи с эндокринными заболеваниями.

COVID - 19

Коронавирусы широко известны как группа вирусов имеющих на поверхности шиповидные белки spike protein (SP) в виде короны [5,35,39,40]. Вирус имеет одноцепочечную РНК с положительной цепью, что дает им возможность свободно включаться в процессы репликации и размножаться [5].

На сегодняшний день известны 7 подтипов коронавируса вызывающих заболевания у человека: альфа-коронавирусы HCoV-229E и HCoV-OC43, бетакоронавирус A HCoV-HKU1, бетакоронавирус B SARS-CoV, бетакоронавирус C MERS-CoV, бетакоронавирус B SARS-CoV-2. КОВИД19 это название заболевания, вызванное новым вирусом из семейства коронавирусов 2 типа SARS-CoV-2 [5,12,24].

Среди известных коронавирусов вызывающих заболевание у человека известны следующие: SARS-CoV (бетакоронавирус B) вызвавшие тяжелый острый респираторный синдром в Китае в 2002-2003 годах; вирус MERS-CoV (бетакоронавирус C) вызвавший острый респираторный синдром в странах Ближнего Востока в 2015 году, бетакоронавирус B SARS-CoV-2 вызвавший очередную пандемию КОВИД19 [27,35].

Структура вируса SARS-CoV-2 и его свойства

Исследование структуры вируса SARS-CoV-2 показали [35], что молекула вируса представляет одноцепочечную РНК, включающую в себя 125 белков. Интересно, что среди этих белков только 31 являются характерными для вирусов и 94 это аналоги белков человеческого организма [14,38, <http://korkinlab.org/wuhan>], что возможно и обеспечивает высокую поражаемую способность.

Изучение и математическое моделирование структуры генома вируса SARS-CoV-2 также позволили сделать предположения о структуре самого вируса и о взаимодействии с геномом человека [35]. Как показали исследования, генетическая структура вируса SARS-CoV-2 имеет 80% сходства с геномом вируса SARS-CoV и 5-% с геномом MERS-CoV [38]. Это сходство нашло свое отражение и в схожести их эпидемиологии и клинической картине вызванных ими заболеваний [35,40].

Механизм действия коронавируса

Основной мишенью шиповидных белков SP коронавируса (рис.1) являются рецепторы на поверхности клетки ACE2 [35,39,40]. Недавно было показано второй путь проникновения вируса через CD147 [14,35,38,40].

Шиповидный белок SP вируса связывается с ACE2 и подавляет трансмембранную сериновую протеазу 2 (Transmembrane Serine Protease 2 - TMPRSS2) на поверхности клеток человека [12,17].

Исследования показали, что коронавирусы SARS-CoV и SARS-CoV-2 несмотря что оба связываются с рецептором ACE2 различаются по рецептор-связывающему домену и антигенности SP, что указывает на невозможность создания единой вакцины для обоих вирусов [42]. В настоящее время во многих лабораториях мира ведутся глубокие исследования по изучению структуры и свойств вируса для разработки вакцины против КОВИД19.

Вирус MERS-CoV связывается с поверхностными ферментами ДПП4 известный как CD26, которые присутствуют не только в респираторном отделе, но и в желудочно-кишечном тракте и почках [39,40]. Эти различия в связывании с рецепторами по мнению авторов обуславливают различия в вызываемом вирусами заболеваниях. К примеру острый респираторный синдром вызванный вирусом MERS сопровождался гастроинтестинальным синдромом и развитием почечной недостаточности [39]. ОПС вызванное SARS часто сопровождалось развитием пневмонии и дыхательной недостаточностью [3,39].

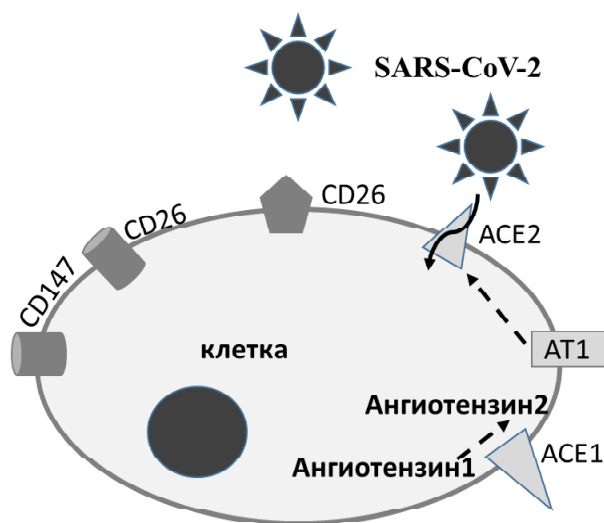


Рис.1. Пути внедрения коронавируса в клетку.

Предполагаемый механизм действия вируса КОВИД19 включает в себя поражение врожденной иммунной системы [1,35]. Исследования авторов показали, что вирус подавляет активность MCL1, позитивный регулятор апоптоза, играющего защитную роль в организме путем уничтожения "ненужных" инфицированных вирусом клеток. Данная зависимость позволяет вирусу подавить активность MCL1 и избежать механизм самоуничтожения зараженных клеток [14]. В тоже время, усиление апоптоза показано способствует быстрому распространению вируса в другие клетки и окружающую среду из отмирающих клеток [14,39,40]. Вирусы SARS-CoV-2 внедряются в мукозных клетках респираторного тракта и легко выделяются при выдыхании, что обеспечивает высокое распространение. Опасность и стремительное распространение вируса SARS-CoV-2 также связывают с содержанием на его поверхности фуриноподобного раскалывающего участка, который отсутствует у других типов и помогает более быстрому внедрению вируса в клетку [5,38].

Другим механизмом в успешном проникновении вируса SARS в клетку показано подавление EEF1A1 (Elongation factor 1-alpha 1), участвующего в доставке РНК к рибосомам [34,39]. Этот фактор как правило препятствует размножению вируса в клетках организма путем замедления доставки РНК. Подавление данного фактора было показано и в механизме действия вирусов гепатита дельта [34], неовируса птичьего гриппа [44].

В механизме регуляции внутриклеточной репликации вируса показано участие митохондриального комплекса NDUFA10, лигазы убиквитина E3 RNF128 или GRAIL, которые препятствуют размножению вируса путем замедления активности митохондрий клеток и создания дефицита энергии [17].

Следующей потенциальной мишенью противодействия вирусу может явиться MARK2 серин/треониназная киназа. Авторы предполагают возможную эффективность препаратов Фастаматиниб применяющегося в лечении ревматоидного артрита и иммунной тромбоцитопенической пурпуры [14,43].

Коронавирус и ACE2

Как уже было сказано, вируса SARS проникает внутрь клетки посредством ACE2 фермента монокарбоксипептидаза, расположенного на поверхности кле-

точной мембраны (рис.2). Поражение дыхательной системы и развитие пневмонии при КОВИД19 связывают с преимущественным расположением ACE2 в альвеолярных клетках легких и макрофагах [6]. Взаимодействуя с вирусом КОВИД19 фермент ACE2 оказывается неспособным инактивации Ангиотензина2 что приводит к возрастанию как концентрации Ангиотензина 2 в кровотоке, так и его местного воздействия [8,10]. Как известно Анг2 является мощным сосудосуживающим фактором и в то же время оказывает и про-вос-

палительный эффект через AT1 рецепторы [8] с активацией таких факторов повреждения тканей как ядерный фактор каппа бета (NF-kB), дезинтегринов, металлопротеазы 17 (ADAM17), рецептора эпителиального фактора роста (EGFR), тканевой фактор некроза альфа (TNF-a), интерлейкинов [8,16]. Наблюдаемое повреждение легочной ткани с развитием пневмонии и острого респираторного дистресс синдрома (АРДС) связывают с нарушением функции ACE2 [12].

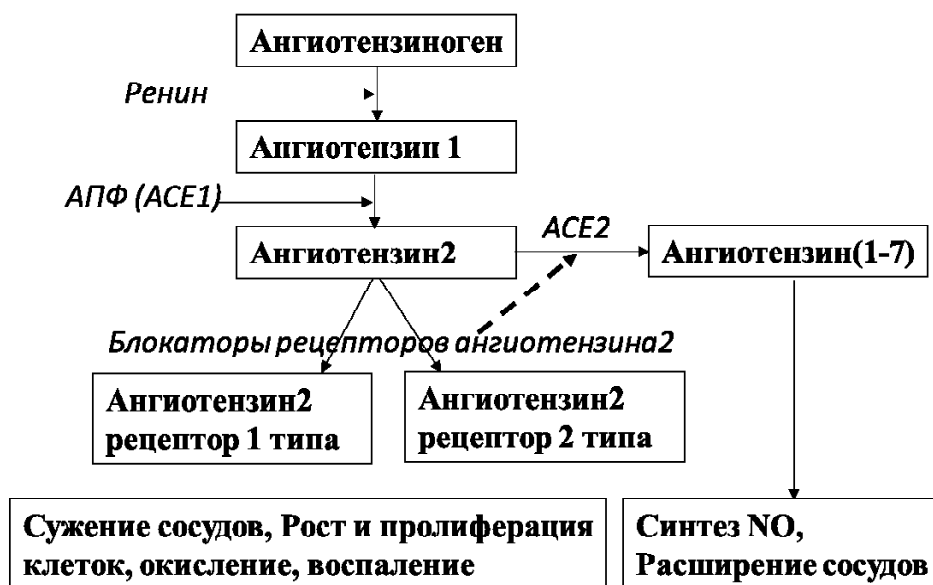


Рис.2. Ренин-ангиотензиновая система.

Коронавирус и ингибиторы АПФ и блокаторы рецепторов Ангиотензина 2

Ингибиторы АПФ это группа антигипертензивных препаратов предотвращающие образование Ангиотензина 2 из Ангиотензина 1 путем блокады ангиотензин превращающего фермента АСЕ или АСЕ1 (Рис.2). Существует и другой ангиотензин превращающий фермент 2 типа или АСЕ2, который встречается в клетках дыхательного пути, в альвеолярных клетках 1 и 2 типа, в сердце, почках, в тубулярном эпителии почек, в эритроцитах, поджелудочной железе и не имеет ничего общего с АСЕ1 [18,27].

Другой группой антигипертензивных препаратов являются блокаторы рецепторов Ангиотензина 2 которые препятствуя гормон-рецепторного соединения препятствуют реализации сосудосуживающего и метаболических эффектов [8,30].

Учитывая роль АСЕ2 в проникновении вируса SARS-CoV-2 в клетку возник вопрос о возможном повышении риска заболеваемости и тяжелого течения КОВИД19 среди лиц, находящихся на антигипертензивной терапии иАПФ или БРА [24]. Снижение эффектов Ангиотензина 2 путем обратной регуляции увеличивает синтез Ангиотензиногена и количество рецепторов АПФ т.е. АСЕ1 и АСЕ2 [6,8]. На фоне приема БРА количество рецепторов АСЕ2 увеличивается. В то же время, статистика показывает, что дети и подростки меньше подвергаются КОВИД19 несмотря, что уровень рецепторов АСЕ2 немного выше у детей и подростков, чем у взрослых [18,44].

Прекращение лечения иАПФ или БРА показало ухудшение течения КОВИД19 и даже повторную гос-

питализацию [3,6]. Некоторые авторы рассматривают увеличение АСЕ2 как защитный эффект по отношению к вирусу КОВИД19 [18,44].

Коронавирус и CD147

Недавно был обнаружен новый путь проникновения вируса в клетку через рецептор CD147 [40] положивший начало новых разработок в поиске вакцины против КОВИД19 (рис.1). CD147 или базигин трансмембранный белок из семейства иммуноглобулинов является рецептором для циклофилинов, тромбоцитарного гликопротеина 6 типа, кальций и цинк связывающего протеина S100A9, тиоредоксина колбочковых клеток сетчатки (rod-derived cone viability factor) [27]. Базигин принимает участие в межклеточных взаимодействиях путем ассоциации с другими белками мембраны такими как транспортеры монокарбоксилата МСТs (участвующие в переносе лактата, пирувата, кетонных тел), GLUT1 (транспортеры глюкозы), CD44 (гиалуроновый рецептор), CD98 (транспортер аминокислот), galectin-3 (вовлечен в регуляции клеточного цикла, адгезию и хемотаксис), E-selectin и участвует в процессах транспорта веществ внутрь клетки, участвует в процессах светового видения, иммунного ответа, сперматогенезе, вовлечения в патогенез развития воспалительного процесса и заболеваний [18,27].

Диагностика COVID - 19

Вирус КОВИД19 передается воздушно-капельным путем вдыхания мелких капель, распыленных в воздухе в процессе кашля или чихания. Капли с вирусом могут попадать на поверхности и предметы, а затем инфицировать прикоснувшегося к ним человека через после-

дующие прикосновения к глазам, носу или рту [1,27]. Вирус может оставаться жизнеспособным в течение нескольких часов, а даже дней, попадая на поверхности предметов. Специфический белок вируса был обнаружен в цитоплазме эпителиальных клеток слюнных желез, двенадцатиперстной кишки, прямой кишке, мочевыводящих путей, что не исключается и другие пути передачи, такие как фекально-оральный путь [1].

На сегодняшний день основным методом выявления SARS-CoV-2 в лабораторных условиях является ПЦР с обратной транскрипцией [2,12,38]. Серологические тесты могут только косвенно показать наличие активного воспалительного процесса через повышение иммуноглобулинов IgM IgG [1,2]. Рентгенологические и КТ исследования могут показать затемнения и инфильтраты в легких [1,2,3].

Среди лабораторных маркеров выделяют эозинопению и лимфопению, часто сочетающуюся с КОВИД19 инфекцией [1,2,3]. Лимфопения также может сопровождать КОВИД19 в 80% случаев [1,3]. Некоторые авторы указывают на повышение АЛТ, АСТ, ЛДГ, ферритина, Д-димеров и уровня лактата в крови [1,2]. Повышение уровня прокальцитонина наблюдалось у три четверти пациентов [1,2,3].

Согласно рекомендациям ВОЗ, забор материала из носоглотки осуществляется с соблюдением всех правил противомикробной защиты [1]. Повторное обследование также проводится путем забора материала из носоглотки. При Выписки из стационара допускается при двух отрицательных результатах исследования материала из носоглотки, проведенных с разницей 24 часа [1].

Клиника COVID - 19

Несмотря что КОВИД19 впервые обнаружено в конце 2019 года в провинции Ухань Китая, к концу

апреля 2020 охватило почти все страны и количество инфицированных превысило 3млн, а количество умерших превысило 228 тысяч человек согласно данным www.worldometer.com.

Согласно анализа данных пациентов, заболевших COVID - 19 средний возраст пациентов был 47-56 лет, мужчин было больше чем женщин, инкубационный период составил 5.2 дня, у 98% заразившихся появилась клиническая симптоматика через 11.5 дней [3,27].

Как показали авторы, анализ заболеваемости COVID - 19 в Китае показал, что в около 80% случаев встречается легкое или неосложненное течение заболевания, у 14% пациентов развивается тяжелое течение, требующее госпитализации и кислородной поддержки, а в 5% случаев заболевание требует проведения лечения в отделение реанимации и интенсивной терапии [1,6,27,36].

Бессимптомные случаи наблюдались 20-86% случаев [27] и были расценены как носительство вируса. Интересно, что передача инфекции была одинакова как у лиц с клинической картиной, так и у бессимптомных носителей [1,36].

Как потенциальная группа риска были выделены лица пожилого возраста старше 65-85 лет, страдающие хроническими сердечно-сосудистыми болезнями (22%), заболеваниями дыхательной системы (10-22%), пациенты с сахарным диабетом (10-16%) [1,3,11]. Было отмечено, что имеет важное значение своевременная сортировка пациентов, имеющих симптомы заболевания с учетом риска, а также своевременное выявление и ранняя госпитализация способствует лучшему успеху лечения COVID - 19 [1,3,11].

Формы Клинического течения КОВИД19

Легкое течение
Головная боль,
заложенность носа,
Лихорадка,
недомогание,
Кашель, одышка,
Диарея,
тошнота, рвота

Пневмония
Без ДН, нет
Потребности в O₂,

Или
Тяжелая Пневмония
Одышка чдд >30 в мин,
ppO₂ менее 93%

ОРДС
RX или КТ картина
2-х сторонней
пневмонии,
Снижение ppO₂,

**Сепсис, или
септический шок**
Полиорганная
Недостаточность,
↑лактат крови,
Ацидоз,
Коагулопатия,
↑ билирубин крови,
Гипотония,
брадикардия,
Олигоурия

Рис.3. Формы клинического течения КОВИД19

По клиническому течению выделяют (Рис.3) легкое течение протекающее по типу ОРВИ. Средне-тяжелое течение COVID - 19 протекает с развитием пневмонии без или с наличием дыхательной недостаточности, переходящее в острый респираторный дистресс синдром, требующий лечение в отделениях неотложной помощи [1,2,3,6]. Крайне тяжелые формы COVID - 19 проявляются в виде сепсиса или септического шока, полиорганной недостаточности, развитием лактоацидоза, коагулопатии [1,2,3,6].

Анализ симптомов COVID - 19 среди пациентов показал повышение температуры и лихорадка наблюдались в (83-99%), кашель (59-82%), слабость и утомляемость (44-70%), плохой аппетит (40-84%), одышка (31-40%), боли в мышцах (11-35%) по данным разных авторов [1,3,11].

Среди осложнений COVID - 19 выделяют острый респираторный дистресс-синдром (15-33%), острая дыхательная недостаточность (8-10%), острая сердечная недостаточность (7-20%), вторичная инфекция (6-

10%), острая почечная недостаточность (14-53%), септический шок (4-8%), кардиомиопатия (33%), диссеминированное внутрисосудистое кровотечение (71%).

Лечение COVID - 19

Специфического лечения COVID - 19 пока не разработано. Современная практика применяет противовирусные средства, иммуномодулирующие препараты, при сопутствующей вторичной инфекции назначают антибиотики. В зависимости от клиники и необходимости проводится симптоматическое лечение, кортикостероиды [1,2,3]. При дыхательной недостаточности важно поддержание оксигенации тканей с помощью кислородной терапии, предпочтительно экстракорпоральной мембранной оксигенации (ЭКМО), применение препаратов хлорохин, гидроксихлорин, азитромицин, липонавир, ритонавир, интерферон альфа [1,2,3]. Отдаленные результаты лечения малоизучены. Наблюдались повторные случаи заражения COVID - 19 [1,3,11].

COVID - 19 и Эндокринные заболевания

Сахарный диабет и COVID - 19

Высокий риск COVID - 19 с более тяжелым течением у лиц с сахарным диабетом показали исследования, проведенные в Китае, США, Италии [3,11]. Кроме того, сухость слизистых оболочек и кожи, прием ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента (иАПФ), блокаторов ангиотензиновых рецепторов (БРА), прием препаратов метформина, низкий иммунный ответ при СД могут маскировать симптомы COVID - 19.

При средне-тяжелых и тяжелых формах COVID - 19 у пациентов с СД 2 типа рекомендован перевод на инсулинотерапию, предпочтителен базис-болюсный режим (1,9). Необходимо учитывать и дозировки метформина который может повышать уровень молочной кислоты и риск лактацидоза [1,11,32]. Прием препаратов блокаторов натрий-зависимых транспортеров глюкозы 2 типа (НЗТГ2), а аналоги ГПП-1 и ингибиторы ДПП4 могут вызывать нежелательную дегидратацию [11,19,22]. Рекомендована срочная госпитализация больных СД с COVID-19 при развитии кетоацидоза, гипогликемии, ишемии, гнойно-некротических язвах или гангрене стопы, острой сердечно-сосудистой недостаточности, декомпенсации, при сопутствующих инфекциях [1,9].

Известно, что при артериальной гипертензии у больных с СД препаратами выбора являются группы иАПФ и БРА. Учитывая споры по отношению механизма их действия и отсутствие доказательной базы их применения при COVID - 19 у больных СД еще не разработаны рекомендаций [9, 13]. Однако, как показывает практика и по мнению многих врачей нет необходимости замены антигипертензивных препаратов у пациентов с СД при COVID - 19 [9,10,13]. В то же время, авторы рекомендуют соблюдать осторожность и учитывать возможность полиморфизма гена ACE2 и обратную регуляцию их на фоне БРА [9,13].

Ряд антидиабетических препаратов показали взаимосвязь с механизмом действия коронавирусов [11,19,32]. В экспериментах показано что ГПП1 и его аналоги Лираглутид повышают экспрессию ACE2 в легких [32]. Блокаторы натрий-зависимых транспортеров глюкозы (SGLT2) способствовали повышению активности ACE2 в эксперименте [22]. Препараты группы ингибиторов ДПП4 широко используются при лечении пациентов с СД2. С другой стороны, ДПП4 или

CD26 участвует в активации Т-лимфоцитов, когда ингибирование их может влиять на развитие острого воспаления, в случае COVID-19 способствовать более тяжелому течению [9,19,22].

Сказанные выше данные литературы не имеют доказательной клинической базы и не могут быть основанием отмены или замены вышеуказанных препаратов у пациентов СД и являются лишь дополнительным основанием включения этих пациентов в группу высокого риска COVID - 19.

Глюкокортикоиды и COVID - 19

Гипокортицизм может влиять на симптомы COVID - 19, такие как температура тела, частота сердечных сокращений, артериальное давление и затруднять оценку истинного состояния пациентов с надпочечниковой недостаточностью и включены в группе высокого риска [1,2,3,11]. У таких пациентов при температуре выше 37.5 и падения АД показана госпитализация, при необходимости увеличение дозы ГКС, повышенное употребление электролит содержащих жидкостей. При повышении температуры тела в домашних условиях выше 38С необходимо внутримышечное введение гидрокортизона 50 мг [11].

Иммуносупрессия при лечении глюкокортикоидами предполагает ухудшение течения COVID - 19 [1,3,15]. Однако исследования семейных случаев пациентов, находящихся на лечении препаратами глюкокортикостероидов не показали существенной разницы в заболеваемости или течения COVID - 19 [15]. В то же время, результаты получены на небольшом материале и рекомендуется соблюдать осторожность у пациентов, принимающих стероиды. По мнению других авторов, нет оснований считать, что кортикостероиды могут способствовать развитию или ухудшить течение COVID - 19 [33]. Такое же мнение, основанное на недостаточном количестве наблюдений, было высказано по поводу применения нестероидных противовоспалительных препаратов, ибупрофена [3,33]. Результаты COVID - 19 у лиц с гиперкортицизмом в литературе не представлены.

Заболевания щитовидной железы

Тиреоидные гормоны необходимы для поддержания метаболизма и терморегуляции тела. Недостаточность или избыток тиреоидных гормонов может влиять как на заболеваемость, так и на течение COVID - 19 у пациентов с заболеваниями щитовидной железы [7,20,25,37]. Исследования предыдущих пандемий коронавируса показали, что вирусная инфекция часто поражает ткань щитовидной железы [20,37]. Пациенты с коронавирусной инфекцией имели относительно низкие уровни гормонов ТТГ, Т3, Т4 в крови, что необходимо учитывать при коррекции лечения [41]. После перенесенной коронавирусной инфекции в 2012 году у 7% лиц наблюдалось развитие гипотиреоза [23]. При присоединении COVID - 19 у пациентов с заболеваниями щитовидной железы необходимо учитывать нарушения терморегуляции в результате гипо или гипертиреоза [20,41]. Рекомендуется продолжать прием препаратов и продолжать поддержание тиреоидного статуса. Неправильный или недостаточный прием препаратов может оказаться опасным развитием микседематозной комы и тиротоксического криза при COVID - 19 [20,23]. Проведение диагностических тестов таких как тонкоигольная аспирационная биопсия или хирургических вмешательств, кроме экстренных, на время эпидемии COVID - 19 должны быть перенесены [25].

Околощитовидные железы

Заболевания паращитовидных желез сопровождаются увеличением или недостатком паратгормона в виде нарушений электролитного и водного баланса, нервно-мышечной проводимости, экскреторной функции почек, дисфункцией пищеварительного тракта и костной системы. Присоединение инфекции КОВИД19 может влиять на течение как основного заболевания, так и отягощать клинику инфекционного процесса [1,2,41].

У пациентов с гипопаратиреозом рекомендовано увеличение дозы кальция до 0.5г и витамина Д до 0.5мкг во избежание гипокальциемического криза [1,2,41]. У пациентов с гиперпаратиреозом отложить плановые операции, продолжать препараты цинкальцет, мимпара и тд. Гипокальциемический криз у пациента с COVID - 19 быстро купируется раствором кальция глюконат, дальнейшего поддержания лечения препаратами кальция и большими дозами витамина Д.

У пациентов с гиперпаратиреозом течение заболевания характеризуется симптомами поражения сердечно-сосудистой системы в виде нарушения ритма сердца, проводимости на ЭКГ с укорочением интервала QT [1,2,41]. Могут проявляться в виде симптомов со стороны ЖКТ, таких как анорексия, тошнота, рвота, острая боль в животе. В некоторых случаях превалирует симптоматика поражения почек в виде олигоурии, почечных колик, вплоть до развития острой почечной недостаточности. Поражения нервно-мышечной системы проявляется миалгией, мышечной слабостью, спутанным сознанием, вплоть до развития ступора или комы [1,2,4,29].

Гиперкальциемический криз у больных с COVID - 19 при первичном гиперпаратиреозе является показанием к операции. Однако операция может быть отсрочена консервативными мерами по устранению гиперкальциемии, гиповолемии, регидратации. В некоторых случаях показаны положительные эффекты терапии бисфосфонатами, деносумаб [1,2]. При повышении уровня кальция крови выше 3.5 ммоль/л пациенты с гиперпаратиреозом подлежат госпитализации [1,2,41].

Несахарный диабет

Как центральный так и периферический несахарный диабет (НД) сопровождается нарушением водно-электролитного баланса связанное как с недостатком самого гормона вазопрессина, так и его эффекта. Присоединение КОВИД19 у этих пациентов может потребовать более тщательного контроля водного баланса и электролитов [2]. Пациенты должны продолжать заместительную терапию (десмопрессином, миниринном и др), где коррекция дозы рекомендуется при необходимости. Основными эффектами при сочетании патологии может встречаться в виде гипернатриемии или гипонатриемии. Гипернатриемия может развиваться у этих пациентов в результате потери жидкости из-за рвоты или диареи, чрезмерной потливости и повышения температуры. Гипонатриемия может явиться следствием чрезмерного потребления жидкости или внутривенных вливаний [1,2,21].

Попытки разработки профилактики и лечения COVID - 19

В настоящее время показаны несколько путей возможных в разработке вакцины против вируса основанные на изучении его структуры и свойства белков молекулы [38]. Основные трудности в разработке вакцины против COVID - 19 является недостаточность информации о структуре и свойствах вируса.

Блокатор трансмембранных сериновых протеаз 2 типа TMPRSS2 (transmembrane protease, serine 2) как моликат мезилат путем блокирования фермента препятствует проникновению вируса в клетку. Антитела к шиповидным белкам S вируса также препятствуют внедрению вируса в клетки [6].

Попытки блокады CD147 мембран (специфическими моноклональными антителами) препятствовали дальнейшему развитию инфекционного процесса путем конкурентивного связывания антител с рецептором и дальнейшего снижения репликации вируса [40]. Авторы считают предложенное лечение COVID - 19 метлозумабом предпочтительным у пожилых пациентов с высоким риском развития пневмонии и АРДС. Кроме того, по мнению авторов, разработка методов лечения COVID - 19 на основе антител к рецептору CD147 может предотвратить развитие инфекции путем предотвращения внедрения вируса в клетку.

В Европе, России, Китае, Канаде и США идут клинические испытания разработанных вакцин и препаратов против КОВИД19. Эффективная терапия и методы профилактики несомненно будут разработаны в скором времени, что позволит избежать случаев заражения, заболевания и потерь в обществе.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ:

1. Всемирная Организация Здравоохранения. Клиническое ведение тяжелой острой респираторной инфекции при подозрении на коронавирусную инфекцию COVID-19: Временные рекомендации. / ВОЗ. 13 марта 2020 г <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/331446/WHO-2019-nCoV-clinical-2020-4-rus.pdf>.
2. Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии МЗ РФ. Эндокринопатии и COVID-19: Неотложные состояния, их профилактика и лечение. https://www.endocrincentr.ru/sites/default/files/all/news2020/Institut%20Diabeta/COVID-19_enc2020-3.pdf
3. CDC COVID-19 Response Team. Preliminary Estimates of the Prevalence of Selected Underlying Health Conditions Among Patients with Coronavirus Disease 2019 - United States, February 12-March 28, 2020 // Morbidity and Mortality Weekly Report 382 MMWR / April 3, 2020 / Vol. 69 / No. 13 US
4. Coronavirus and parathyroid conditions FAQs <https://parathyroiduk.org/news/coronavirus-advice-for-people-with-hypoparathyroidism/>
5. Coutard, B. The spike glycoprotein of the new coronavirus 2019-nCoV contains a furin-like cleavage site absent in CoV of the same clade. / Coutard, B.; Valle, C.; de Lamballerie, X.; Canard, B.; Seidah, N.G.; Decroly, E. // Antivir. Res.2020, 176, 104742.
6. Danser A.H.J. Renin-Angiotensin System Blockers and the COVID-19 Pandemic: At Present There Is No Evidence to Abandon Renin-Angiotensin System Blockers. / Danser A.H.J., Epstein M, Battle D. // Hypertension. 2020;75:00-00. DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.120.15082.
7. Desailoud R. Viruses and thyroiditis: An update / Dessailoud R., Hober D. // Virol.J. 2009; 6;5
8. Eguchi, S. Understanding Angiotensin II Type 1 Receptor Signaling in Vascular Pathophysiology. / Eguchi, S., Kawai, T., Scalia, R., and Rizzo, V. (2018). // Hypertension 71, 804-810.
9. Fang L. Are patients with hypertension and diabetes mellitus at increased risk for COVID-19 infection?/ Fang L, Karakiulakis G, Roth M. // Lancet Respir Med 2020; published online March 11. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(20\)30116-8](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(20)30116-8).
10. Ferrario CM. Effect of angiotensin-converting enzyme inhibition and angiotensin II receptor blockers on cardiac angiotensin-converting enzyme 2. / Ferrario CM, Jessup J, Chappell MC, Averill DB, Brosnihan KB, Tallant EA, Diz DI, Gallagher PE. // Circulation 2005; 111: 2605-10.
11. Gentile S. COVID-19 Infection in Italian people with diabetes: lessons learned for our future (an experience to be used), / Gentile S., Strollo F., Ceriello A. // Diabetes Research and Clinical Practice (2020), doi: <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2020.108137>

12. Glowacka I. Evidence that TMPRSS2 Activates the Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus Spike Protein for Membrane Fusion and Reduces Viral Control by the Humoral Immune Response. / Glowacka I, Bertram S, Mueller MA, Allen P, Soilleux E, Pfeifferle S, Steffen I, Tsegaye TS, He Y, Gnirss K, Niemeyer D, Schneider H, Drosten C, Pohlmann S. // JOURNAL OF VIROLOGY, May 2011, Vol. 85, No. 9 p. 4122-4134 doi:10.1128/JVI.02232-10.
13. Gurwitz D. Angiotensin receptor blockers as tentative SARS-CoV-2 therapeutics. Drug Dev Res 2020; published online March 4. DOI:10.1002/ddr.21656.
14. Guzzi PH. Master Regulator Analysis of the SARS-CoV-2/Human Interactome. / Guzzi PH., Mercatelli D, Ceraolo C and Giorgi FM. // J. Clin. Med. 2020, 9, 982; doi:10.3390/jcm9040982
15. Han Y. COVID-19 in a patient with long-term use of glucocorticoids: A study of a familial cluster. / Han Y, Jiang M, Xia D, He L, Lv X, Liao X, Meng J. // Clin Immunol. 2020 Apr 8;214:108413. doi: 10.1016/j.clim.2020.108413. [Epub ahead of print]
16. Hirano T. COVID-19: A New Virus, but a Familiar Receptor and Cytokine Release Syndrome / Hirano T, Murakami M. // Immunity (2020), <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2020.04.003>
17. Hoffmann, M. SARS-CoV-2 Cell Entry Depends on ACE2 and TMPRSS2 and Is Blocked by a Clinically Proven Protease Inhibitor. / Hoffmann, M.; Kleine-Weber, H.; Schroeder, S.; Krüger, N.; Herrler, T.; Erichsen, S.; Schiergens, T.S.; Herrler, G.; Wu, N.-H.; Nitsche, A.; Müller M.A., Drosten C., Pohlmann S. // Cell 2020.
18. Huang, W. Modulation of CD147-induced matrix metalloproteinase activity: role of CD147 N-glycosylation. / Huang, W., Luo, W.J., Zhu, P., Tang, J., Yu, X.L., Cui, H.Y., Wang, B., Zhang, Y., Jiang, J.L., and Chen, Z. N. // Biochem. J. 449, 437-448
19. Iacobellis G. COVID-19 and Diabetes: can DPP4 inhibition play a role? / Iacobellis G. // Diabetes Res Clin Pract. 2020;108125.
20. Kacprzak-Bergman I. Influence of genetic factors on the susceptibility to HBV infection, its clinical pictures, and responsiveness to HBV vaccination / Kacprzak-Bergman I, Nowakowska B.// Arch Immunol Ther Exp., 2005, 53, 19-142 <https://www.iitd.pan.wroc.pl/files/AITEFullText/7149.pdf>
21. Kaiser UB. Our Response to COVID-19 as Endocrinologists and Diabetologists / Kaiser UB., Mirmira RG., Stewart PM. // J Clin Endocrinol Metab, May 2020, 105(5):1-3 <https://academic.oup.com/jcem> doi:10.1210/clinem/dgaa148 29.
22. Kawanami D. SGLT2 Inhibitors as a Therapeutic Option for Diabetic Nephropathy. / Kawanami D, Matoba K, Takeda Y, Nagai Y, Akamine T, Yokota T, Sango K., Utsunomiya K. // Int J Mol Sci. 2017;18:1083. doi: 10.3390/ijms18051083
23. Leow MKS. Hypocortisolism in survivors of severe acute respiratory syndrome (SARS), / Leow MKS, Kwek DS, Ng AW, Ong KC, Kaw GJ, Lee LS. // Clin.Endocrinol (Oxf) 2005 Aug;63(2):197-202 <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16060914>
24. Lo KB. Antihypertensive drugs and risk of COVID-19? / Lo KB, McCullough PA, Rangaswami J. // Lancet Respir Med 2020. Published Online March 26, 2020 [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(20\)30156-941](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(20)30156-941)
25. Melville NA. COVID-19: Defer 'Bread and Butter' Procedure for Thyroid Nodules / Melville NA. // Medscape - Apr 27, 2020.
26. Munday D.C. Quantitative proteomic analysis of A549 cells infected with human respiratory syncytial virus subgroup B using SILAC coupled to LC-MS/MS. / Munday, D.C.; Hiscox, J.A.; Barr, J.N. // Proteomics 2010, 10, 4320-4334.
27. Muniyappa R. Perspective: COVID-19 Pandemic, Corona Viruses, and Diabetes Mellitus. American Journal of Physiology / Muniyappa R., Gubbi S. // Endocrinology and Metabolism, 2020 in press. journals.physiology.org/journal/ajpendo (213.230.115.059) on April 15, 2020.
28. Muramatsu T. Basigin (CD147), a multifunctional transmembrane glycoprotein with various binding partners. / Muramatsu T.// J. Biochem. 2016;159(5):481-490 doi:10.1093/jb/mvv127
29. NHS Coronavirus Advice and Information <https://www.nhs.uk/conditions/coronavirus-covid-19/>
30. Oliveros E. Benefits and risks of continuing angiotensin-converting enzyme inhibitors, angiotensin II receptor antagonists, and mineralocorticoid receptor antagonists during hospitalizations for acute heart failure. / Oliveros E, Oni ET, Shahzad A, Kluger AY, Lo KB, Rangaswami J, McCullough P.A. // Cardiorenal Med 2020; 10: 69-84. doi: 10.1159/000504167. Epub 2020 Feb 14
31. Pal R. Should anti-diabetic medications be reconsidered amid COVID-19 pandemic? / Pal R, Bhadada SK. // Diabetes Research and Clinical Practice (2020), doi: <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2020.108146>
32. Roman?-P?rez M. Activation of the GLP-1 Receptor by Liraglutide Increases ACE2 Expression, Reversing Right Ventricle Hypertrophy, and Improving the Production of SP-A and SP-B in the Lungs of Type 1 Diabetes Rats / Roman?-P?rez M, Outeiri?-Iglesias V, Moya CM, Santisteban P, Gonz?lez-Mat?as LC, Vigo E, Mallo F. // Endocrinology. 2015;156:3559-69. doi: 10.1210/en.2014-1685. Epub 2015 Jul 21.
33. Russell B. COVID-19 and treatment with NSAIDs and corticosteroids: should we be limiting their use in the clinical setting? / Russell B, Moss C, Rigg A, Van Hemelrijck M. // eCancer 2020, 14:1023; www.ecancer.org; DOI: <https://doi.org/10.3332/ecancer.2020.1023>
34. Sikora, D. The hepatitis delta virus RNA genome interacts with eEF1A1, p54nrb, hnRNP-L, GAPDH and ASF/SF2 / Sikora, D.; Greco-Stewart, V.S.; Miron, P.; Pelchat, M. // Virology 2009, 390, 71-78. doi: 10.1016/j.virol.2009.04.022. Epub 2009 May 22
35. Srinivasan S. Structural Genomics of SARS-CoV-2 Indicates Evolutionary Conserved Functional Regions of Viral Proteins. / Srinivasan S, Cui H, Gao Z, Liu M, Lu S, Mkandawire W, Narykov O, Sun M, Korkin D.// Viruses 2020, 12, 360; doi:10.3390/v12040360
36. Team NCPERE. Vital surveillances: the epidemiological characteristics of an outbreak of 2019 novel coronavirus diseases (COVID-19) / Team NCPERE. // China. China CDC Weekly. 2020;2(8):113-22.
37. Tomer Y. Infection, thyroid disease, and autoimmunity / Tomer Y, Davies TF. // Endocrin Rev 1993Feb; 14(1):107-20.
38. Walls AC. Structure, Function, and Antigenicity of the SARS-CoV-2 Spike Glycoprotein. / Walls AC., Park Y-J, Tortorici MA, Wall A, McGuire AT, Veesler D. // Cell 180, 281-292. April 16, 2020. Elsevier Inc. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2020.02.058>
39. Wan, Y. Receptor recognition by novel coronavirus from Wuhan: An analysis based on decade-long structural studies of SARS. / Wan, Y.; Shang, J.; Graham, R.; Baric, R.S.; Li, F. // J. Virol. 2020, 94. doi: 10.1128/JVI.00127-20. Print 2020 Mar 17.
40. Wang K. SARS-CoV-2 invades host cells via a novel route: CD147-spike protein. / Wang K, Chen W, Zhou Y-S, Lian J-Q, Zhang Z, Du P, Gong L, Zhang Y, Cui H-Y, Geng J-J, Wang B, Sun X-X, Wang C-F, Yang X, Lin P, Deng Y-Q, Wei D, Yang X-M, Zhu Y-M, Zhang K, Zheng Z-H, Miao J-L, Guo T, Shi Y, Zhang J, Fu L, Wang Q-Y, Bian H, Zhu P, Chen Z-N.// bioRxiv preprint doi: <https://doi.org/10.1101/2020.03.14.988345>
41. Wei L, Sun S, Xu C, Zhang J, Xu Y, Zhu H, Peh S-C, Korteweg C, McNutt MA, Gu J, Pathology of the thyroid in severe acute respiratory syndrome. Hum Pathol. 2007 Jan; 38(1): 95-102. doi: 10.1016/j.humpath.2006.06.011
42. Wang Q. Structural and Functional Basis of SARS-CoV-2 Entry by Using Human ACE2 / Wang Q, Zhang Y, Wu L, Niu S, Song C, Zhang Z, Lu G, Qiao C, Hu Y, Yuen K-Y, Wang Q, Zhou H, Yan J, Qi J // Cell (2020), <https://doi.org/10.1016/j.cell.2020.03.045>
43. Wishart, D.S. DrugBank 5.0: A major update to the DrugBank database for 2018. / Wishart, D.S.; Feunang, Y.D.; Guo, A.C.; Lo, E.J.; Marcu, A.; Grant, J.R.; Sajed, T.; Johnson, D.; Li, C.; Sayeeda, Z.; Assempour N, Iynkkaran I, Maciejewski A, Gale N, Wilson A, Chin L, Cummings R, Le D, Pon A, Knox C, Wilson M.// Nucleic Acids Res. 2018, 46, D1074-D1082. doi: 10.1093/nar/gkx1037.
44. Zhang, Z. Critical role of eukaryotic elongation factor 1 alpha 1 (EEF1A1) in avian reovirus sigma-C-induced apoptosis and inhibition of viral growth. / Zhang, Z.; Lin, W.; Li, X.; Cao, H.; Wang, Y.; Zheng, S.J. // Arch. Virol. 2015, 160, 1449-1461.

Поступила 09.04. 2020

