



Прицельный взгляд на COVID-19: надпочечники, надпочечниковая недостаточность и глюкокортикоиды

Мохорт Т.В.,

доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой эндокринологии
Белорусского государственного медицинского университета, Минск

Mokhort T.V.

Belarusian State Medical University, Minsk

A targeted look at COVID-19: adrenal glands, adrenal insufficiency and glucocorticoids

Резюме. Представлены данные о потенциальных влияниях SARS-CoV-2 на функциональное состояние надпочечников и доказанные факты прямого повреждения надпочечников и гипоталамо-гипофизарных регуляторных нарушений. Рассмотрены вопросы классификации, диагностики и лечения надпочечниковой недостаточности в условиях пандемии коронавирусной инфекции. Особое внимание уделено использованию глюкокортикоидов в терапии COVID-19 и потенциальным последствиям этой терапии. Приведены рекомендации по вакцинации против COVID-19 и даны рекомендации по поведению после вакцинации.

Ключевые слова: COVID-19, функция надпочечников, надпочечниковая недостаточность, глюкокортикоиды.

Медицинские новости. – 2021. – №11. – С.

Summary. Data on the SARS-CoV-2 potential effects on the adrenal glands function and proven facts of direct damage to the adrenals and hypothalamic-pituitary regulatory disorders are presented. The issues of classification, diagnosis and treatment of adrenal insufficiency in the conditions of a pandemic of coronavirus infection are considered. Special attention is paid to the use of glucocorticoids in the treatment of COVID-19 and the potential consequences of this therapy. Recommendations for vaccination against COVID-19 are given and recommendations for behavior after vaccination are given.

Keywords: COVID-19, adrenal function, adrenal insufficiency, glucocorticoids.

Meditsinskie novosti. – 2021. – N11. – P.

Прошло больше года с момента регистрации COVID-19. За это время появилось огромное количество исследований и публикаций по особенностям течения, диагностики и лечения этой инфекции, однако можно констатировать, что пандемия COVID-19 характеризуется не только глобальным распространением, но также высокими показателями смертности и отсутствием обоснованной стратегии ведения этой патологии. Очевидно, что влияние SARS-CoV-2 не исчерпывается вовлечением в патологический процесс легких. Спектр эндокринной патологии, ассоциированной с коронавирусной инфекцией, бесспорно, возглавляет сахарный диабет, который приводит к утяжелению состояния пациентов и увеличению риска негативных исходов. В то же время SARS-CoV-2 является дисраптором эндокринной системы, поэтому в патологический процесс вовлекаются и другие эндокринные железы, среди которых важное место занимают надпочечники [1, 2]. Наши знания о вирулентности, патогенезе, особенностях эндокринного фенотипа и лечении COVID-19 все еще ограничены и требуют постоянного обновления и переосмысления, особенно для заболеваний эндокринной системы, требующих специальных подходов.

Имеются сложности в ведении пациентов с надпочечниковой недостаточностью (НН). До настоящего времени не ясны последствия увеличения дозы глюкокортикоидов (ГК) у инфицированного человека до количества, достаточного для предотвращения надпочечникового криза. Изучаются потенциальные влияния COVID-19 на надпочечники, надпочечниковый резерв и периферическую динамику ГК. Продолжаются дискуссии относительно необходимости, сроков, дозировок ГК и их отмены у пациентов с COVID-19 без НН.

Как известно, надпочечники вырабатывают гормоны, которые играют важнейшую роль в регуляции роста, артериального давления, поддержания электролитного гомеостаза, регуляции иммунной системы и в адаптации организма к стрессовым условиям и другим параметрам. Регуляция функции надпочечников осуществляется посредством прямых влияний кортиколиберина и адренокортикотропного гормона (АКТГ) и обратной связи, вызывающей супрессию продукции основного глюкокортикоидного гормона (кортизола) при превышении физиологических уровней [3]. Важными регуляторными факторами синтеза кортизола являются стрессы и циркадные колебания. Данная система многоступенчатой регуляции необходима

для обеспечения слаженности функций и потенциального снижения риска избытка или дефицита кортизола.

Механизмы действия ГК многообразны и включают системное влияние посредством геномных и негеномных путей [4]. Геномные эффекты ГК реализуются в дозах $\geq 2,5$ мг в преднизолоновом эквиваленте посредством связывания с внутриклеточными цитозольными α -рецепторами (GR α). Негеномные влияния обусловлены непосредственным взаимодействием молекул ГК с биомембранами и стероидо-селективными мембранными рецепторами. Они развиваются в течение первых секунд и минут после введения ГК в сравнительно высоких дозах (60 мг в преднизолоновом эквиваленте и более).

Общие системные эффекты ГК включают:

- воздействие на внутриклеточные сигнальные пути, опосредующие экспрессию генов синтеза провоспалительных факторов;

- стимуляцию образования липокортина, что ведет к блокаде фосфолипазы A2 и торможению синтеза провоспалительных лейкотриенов и простагландинов;

- блокирование ядерного транскрипционного фактора каппа В (NF- κ B)

приводит к угнетению синтеза интерлейкинов-1 и -6, фактора некроза опухоли α (TNF- α), металлопротеиназы, что оказывает влияние на развитие цитотоксического окислительного стресса и системной воспалительной реакции;

- способствуют стабилизации клеточных мембран и мембран органелл, снижению проницаемости капиллярного эндотелия, защите клеток от цитотоксического воздействия;

- угнетение активности фагоцитирующих мононуклеаров и подавление миграции лейкоцитов в очаг воспаления;
- снижение функциональной активности эндотелиоцитов, моноцитов, макрофагов, нейтрофильных гранулоцитов и фибробластов.

В результате ГК посредством сложной модуляции цитокинов, интерлейкинов и молекул адгезии, а также вмешательства в процессы пролиферации и синтеза белка блокируют чрезмерную активацию практически всех клеточных звеньев иммунновоспалительного ответа, включая макрофаги, моноциты, эндотелиальные клетки, базофилы, фибробласты и лимфоциты, обеспечивая противовоспалительный и иммуномодулирующий эффекты [5].

Вовлеченность адреналовых желез в патологический процесс при новой коронавирусной инфекции разнонаправлена.

Причины НН, развивающейся при COVID-19, включают влияние факторов,

обладающих различными патогенетическими влияниями.

Среди факторов, вызывающих первичную НН, рассматриваются следующие.

1. Прямое цитопатическое действие вируса на адреналовые клетки. По данным аутопсии пациентов, умерших от коронавирусной инфекции выявлены проявления дегенерации и некроза в клетках коры надпочечников, а также васкулита мелких вен. При вскрытиях умерших от SARS-CoV-2 микроскопические поражения надпочечников были обнаружены у 12 из 28 пациентов [6].

2. Острая НН может явиться следствием тромботического события в надпочечнике при развитии синдрома гиперкоагуляции [7–9]. Нарушения свертывания крови и использование антикоагулянтной терапии у пациентов с COVID-19 являются доказанными. В одном из исследований у 23% из 219 пациентов с критическими и тяжелыми пневмониями были выявлены поражения паренхимы надпочечников, по данным компьютерной томографии (признаки острого инфаркта надпочечников, в 88% случаев – 2-стороннего), и клинические проявления острой НН в 8% [10]. Аналогичные результаты описаны другими исследователями [11, 12].

Кроме того, ПНК SARS-CoV-2 была обнаружена в гипоталамо-гипофизарной системе, что указывает на возможность развития гипофизита с проявлениями

вторичной НН [13, 14]. Обсуждается возможность прямого повреждения гипоталамуса, что подтверждается выявленными при патологоанатомических вскрытиях дегенерацией и отеком нейронов наряду с геномом SARS-CoV [13, 15].

Данные о динамике высвобождения кортизола у пациентов с COVID-19 пока недоступны, но на основании данных, полученных в результате инфекций, вызванных вирусами этого семейства, позволяют предположить, что в случаях тяжелого течения заболевания, лица с COVID-19 имеют повышенный риск развития «критического заболевания, связанного с дефицитом кортикостероидов» – «Critical Illness Associated Corticosteroid Deficiency (CIRCI)» [16]. В критических состояниях, которые развиваются при атипичной пневмонии, подавляется реакция надпочечников на стресс, что приводит к развитию относительной недостаточности коры надпочечников [17]. Один из предположительных механизмов связывают с тем, что вирус экспрессирует определенные аминокислотные последовательности, имитируя адренкортикотропный гормон, а антитела против этих аминокислотных последовательностей влияют на функцию организма хозяина, лимитируя ответ на стресс [18, 19].

Различные терапевтические подходы (например, использование противовирусных препаратов) могут способствовать сокращению времени до клинического улучшения состояния пациентов. Некоторые потенциальные

Таблица 1 Причины первичной и вторичной НН	
Первичная НН	Вторичная НН
Аутоиммунная в виде моно-заболевания или в составе АПС1, АПС2, АПС3	Черепно-мозговые травмы
Инфекции: сепсис, тbc, цитомегаловирус, ВИЧ, кандидоз, гистоплазмоз, сифилис, бластомикоз и др.	Поражения гипофиза: опухоли, инфильтративные поражения гипофиза (туберкулез, саркоидоз, гистиоцитоз, гранулематоз Вегенера)
Кровоизлияния в надпочечник (сепсис, антикоагулянты)	Облучение области гипофиза и/или гипоталамуса
Метастазы (рак легких, молочных желез, кишечника, меланома, лимфома)	Хирургическое лечение опухолей гипофиза и/или гипоталамической зоны
Инфильтративные поражения (гемохроматоз, амилоидоз)	Послеродовый гипофизарный некроз (синдром Шихана)
Двусторонняя адреналэктомия	Длительный прием глюкокортикостероидов
Врожденная дисфункция коры надпочечников и гипоплазия надпочечников	Синдром пустого турецкого седла
Синдромы резистентности к АКТГ	Саркоидоз
Индукцированная лекарственными препаратами (митотан, кетоконазол, метирапон, этомидат, аминоклутетемид, Т4, ингибиторы CTLA4 и др.)	Лимфоцитарный гипофизит
Другие метаболические расстройства: адренолейкодистрофия, болезнь митохондрий, болезнь Вольмана	Гистиоцитоз

Таблица 2 Основные формы АПС		
АПС 1-го типа – Multiple Endocrine Deficiency, Autoimmune, Candidiasis или Autoimmune polyendocrinopathy candidiasis ectodermal dystrophy	АПС 2-го типа – синдром Шмидта (тирео-адренокортикальная недостаточность)	АПС 3-го типа (Immunodysregulation polyendocrinopathy enteropathy X-linked) синдром IPEX
НН, кандидоз, гипопаратиреоз. Может быть гипогонадизм, гипотиреоз, сахарный диабет 1-го типа, гепатит, энтеропатия Мутации гена <i>AIRE</i>	НН, тиреоидит, гипопаратиреоз, гипогонадизм, сахарный диабет 1-го типа, витилиго, алопеция, пернициозная анемия, склеродермия, миастения, целиакия, атрофия зрительных нервов, тромбоцитопеническая пурпура и др. Аутосомно-доминантный синдром с полигенными нарушениями Галлотип HLA-DR3, HLA-DQB1*0201.	Сахарный диабет 1-го типа, аутоиммунный тиреоидит или диффузный токсический зоб, АИО, экзема, пищевая аллергия, ПОН, гипофизит, целиакия, гепатит, алопеция, витилиго, тромбоцитопения, гемолитическая анемия, антифосфолипидный синдром, миастения, системная красная волчанка, РА, склеродермия, васкулит, синдром Шегрена и др. Мутации в гене активатора транскрипции, FoxP3

опции (гидроксихлорохин, ивермектин, витамин D и др.) не получили подтверждения по оптимизации клинических исходов. Использование ГК, несмотря на широкое распространение в клинической практике, экспертами ВОЗ оценивается как подход, который к настоящему времени крайне слабо изучен с позиций сокращения смертности пациентов с COVID-19 в тех случаях, когда патофизиологические процессы при заболевании обусловлены иммунным ответом организма хозяина. Тем не менее одним из первых высокоэффективных методов лечения инфекции COVID-19 было использование внутривенного введения ГК (дексаметазона) у госпитализированных пациентов, нуждающихся в оксигенотерапии. Долгосрочное лечение ГК следует рассматривать с позиций потенциальной причины НН, особенно при их использовании в сверхфизиологических дозах, несоблюдении циркадного ритма (или использования препарата длительного действия – дексаметазона) и/или длительности лечения 2 недели.

Пациенты с НН, как правило, имеют более высокие показатели заболеваемости и смертности, чем население в целом, даже при получении заместительной терапии. Нарушение функции иммунной системы является одним из факторов, который может объяснить повышенную частоту инфекционных заболеваний у этих лиц и общее увеличение смертности [20, 21]. Однако накопленные к настоящему моменту сведения не позволяют утверждать, что пациенты с НН имеют повышенный риск инфицирования COVID-19. Более того, в одном исследовании распространенность COVID-19 в когорте больных с НН была ниже, чем

в общей популяции. Авторы объяснили этот феномен тем фактом, что пациенты с НН мотивированы на соблюдение мер профилактики [22]. Следует иметь в виду эффекты других лекарств, используемых при лечении COVID-19. Например, ритонавир ингибирует фермент цитохрома P4503A, увеличивает воздействие ГК и продлевает период их полувыведения, вызывает ятрогенный гиперкортизолизм и усугубляет иммуносупрессию [23]. С другой стороны, при лечении синдрома Кушинга используемые лекарственные средства (кетоканазол, мифепристон, митотан и др.) могут привести к НН, что усугубит негативные исходы [24].

Таким образом, имеется достаточное количество данных, определяющих потенциал развития НН или ухудшение течения уже имеющейся патологии, а с другой стороны, широкое и не всегда обоснованное использование ГК в терапии COVID-19 может являться причиной не только НН, но и ятрогенного гиперкортизолизма [25].

Общие сведения о НН

Согласно общепринятой классификации НН, использование ГК может быть причиной вторичной, ятрогенной НН, поэтому можно предположить, что бессистемное использование дексаметазона, зачастую до появления обоснованных показаний, является фактором потенциального развития супрессии надпочечников и НН. Недиагностированная первичная и вторичная НН может быть фактором, способствующим высоким показателям смертности, связанным с COVID-19 и затяжному периоду реконвалесценции.

Вызванная стрессом физиологическая гиперсекреция кортизола – важная реакция организма, направленная на

преодоление тяжелого заболевания, а относительная НН, которая является распространенным состоянием у пациентов в критическом состоянии, определяет возможность использования ГК у лиц с относительной НН.

Согласно современной этиопатогенетической классификации, выделяют различные формы НН:

- первичную – вызванную непосредственным поражением надпочечника;
- вторичную или центральную – обусловленную вовлечением в патологический процесс гипофиза и/или гипоталамуса и последующим нарушением регуляции функции надпочечника.

Причины развития первичной и вторичной НН приведены в таблице 1 [26].

В настоящее время основной причиной первичной НН является аутоиммунный процесс, который вызывает аутоиммунный адреналит и сопровождается последующей атрофией коры надпочечников. Вероятность возникновения НН возрастает у пациентов с любыми аутоиммунными заболеваниями. При развитии аутоиммунного процесса, сопровождающегося поражением нескольких эндокринных желез, патология обозначается как аутоиммунный поли-эндокринный синдром (АПС). Основные формы АПС приведены в таблице 2 [27].

По длительности проявлений заболевания его классифицируют как острое и хроническое. Некоторыми авторами выделяется НН при других состояниях:

- органная трансплантация (почки, печень, сердце);
- заболевания печени (хронический вирусный гепатит, циррозы);
- системные заболевания (гигантоклеточный артериит, болезни системы комплемента);

Таблица 3 Основные лабораторные диагностические критерии первичной НН	
Оценочный параметр	Значение
Натрий плазмы, моль/л	<135
Калий плазмы, ммоль/л	>5
Отношение Na:K в плазме	<30:1
Уровень утреннего кортизола в сыворотке крови, нмоль/л	менее 140
Уровень утреннего АКТГ в сыворотке крови	выше верхней границы нормы в 2 раза и более
Тошачковый уровень глюкозы, ммоль/л	<2,78
Инсулинотолерантный тест с внутривенным введением инсулина короткого действия в дозе 0,1–0,15 ЕД/кг	Забор крови проводится при гликемии менее 2,2 ммоль/л в сочетании с симптомами нейрогликопении. Отсутствие подъема уровня кортизола более 500 нмоль/л (18 мкг/дл) указывает на НН

– использование иммуносупрессивной терапии;

– длительное лечение ГК (восстановление нормальной функции гипоталамо-гипофизарной оси может потребовать от 4–12 недель до 6–12 месяцев) [28].

Основные симптомы НН, определяющие направление диагностического поиска, включают утомляемость, общую слабость, диспептические явления (тошнота, рвота, боль в животе, диарея влережку с запорами) с прогрессивным снижением массы тела, артериальную гипотензию, гипогликемические эпизоды, нарушения менструального цикла у женщин, либидо и потенции у мужчин, гиперпигментацию кожных покровов с зонами витилиго и др. [29–31]. Неспецифичность клинических проявлений определяет сложность диагностики и обилгатность использования лабораторного подтверждения диагноза.

Золотым стандартом диагностики в сомнительных случаях является стимуляционный тест с АКТГ (тетракозактид, косинтропин), который недоступен в Республике Беларусь. Стандартный тест проводится с введением 250 мкг косинтропина внутривенно или внутримышечно с контролем уровней

кортизола через 30 и 60 минут. Уровень кортизола менее 500 нмоль/л является диагностическим. В России доступен пролонгированный препарат АКТГ, при использовании которого повторный забор крови выполняется через 24 часа. Высокая доза косинтропина (250 мкг) считается золотым стандартом диагностики первичной НН, но доказана эффективность низкодозового теста (1 мкг) при оценке вторичной (центральной) НН. Для диагностики дефицита минералокортикоидов может проводиться определение альдостерона и ренина [26, 32]. При установлении вторичной НН и наличии снижения уровней кортизола АКТГ в плазме крови снижен или в пределах нормы, не отмечается дефицит альдостерона, а при проведении теста с косинтропином регистрируется отсутствие стимуляции [33]. При использовании ГК тестирование сывороточного кортизола не имеет диагностического значения, так как его уровень должен быть супрессирован.

Лечение НН основано на заместительной терапии ГК. Поскольку при НН отмечается дефицит ГК и минералокортикоидов, оптимальным лекарственным средством является гидрокортизон

(15–25 мг/сутки в 2–3 приема, в среднем 0,12 мг/кг массы тела) обладающий как глюко-, так и минералокортикоидным действием, хотя могут быть использованы альтернативные схемы с назначением кортизона ацетата, преднизолона, десаметазона и минералокортикоидного гормона (флудрокортизон от 50–100 до 200 мкг/сутки в 1 прием утром) при достаточном употреблении соли. Оценка адекватности заместительной терапии проводится по клинической картине (оценка пристрастия к соленой пище, наличие постуральной гипотензии, отеков, электролитных нарушений) без гормонального тестирования [26]. При необходимости замены лекарственного средства ГК для корректного выбора дозы рекомендуется пользоваться калькулятором конвертации доз (Steroid Equivalence Converter), который доступен на электронном ресурсе (MedCalc.com) или данными эквивалентных доз для перорального приема, приведенными в таблице 4.

В 1950 году Kendall, Reichstein, Hench получили Нобелевскую премию по физиологии и медицине за открытия, касающиеся гормонов коры надпочечников, их структуры и биологических эффектов, что положило начало эре широкого использования ГК не только для заместительной терапии при НН, но и для реализации их иммуносупрессивного и противовоспалительного действия. Использование ГК в терапевтической практике ставит перед клиницистами 2 проблемы:

– 1-я – необходимость минимизации курсовых доз ГК при обеспечении адекватного лечебного эффекта для предупреждения возникновения ятрогенного гиперкортизолизма;

– 2-я – потенциальное развитие НН, так как использование ГК по закону обратной связи приводит к супрессии функции надпочечников.

Гиперкортизолизм (синдром Кушинга) любой этиологии (экзогенный и эндогенный) – доказанный фактор негативного прогноза, определяющего повышение смертности, приводя к 5-летней выживаемости лишь у 50% пациентов при отсутствии лечения [34]. Доказано, что даже субклинические формы гиперкортизолизма сопровождаются увеличением риска сахарного диабета, артериальной гипертензии, дислипидемии, ожирения, остеопороза, иммуносупрессии и смертности. При этом не определены пороговые дозы ГК и длительность лечения,

Таблица 4 Эквивалентные дозы ГК для перорального приема					
Пересчет дозы по препарату	Эквивалентная доза, мг	Применяемый препарат, коэффициент перерасчета			
		преднизолон	метилпреднизолон	дексаметазон	гидрокортизон
Преднизолон	5	1	1,25	6,6	0,25
Метилпреднизолон	4	0,8	1	5,3	5
Дексаметазон	0,75	0,15	0,1875	1	0,0375
Гидрокортизон	20	4	5	26,7	1

Примечание: для расчета дозы препарата используемую дозу надо умножить на коэффициент перерасчета.

при которых развивается симптомный гиперкортизолизм.

С другой стороны, использование экзогенных ГК даже в небольших дозах в течение всего нескольких дней приводит к заметному подавлению оси гипоталамус – гипофиз – кора надпочечников за счет снижения синтеза и секреции кортиколиберина и высвобождения проопиомеланокортина и АКТГ, а впоследствии к атрофии кортикотрофных клеток передней доли гипофиза и потери способности пучковой зоны коры надпочечников секретировать кортизол в адекватных количествах. При этом кора надпочечников сохраняет способность выделять незначительное количество кортизола в течение некоторого времени, а также минералокортикоидов клубочковой зоной, поскольку эта функция зависит главным образом от ренин-ангиотензиновой системы, а не от АКТГ, что осложняет диагностику. В больших популяционных исследованиях доказана ассоциация повышения риска развития НН у лиц, получающих пероральные и ингаляционные ГК. В систематическом обзоре литературы констатировано, что НН сохраняется у 15% пациентов, повторно протестированных через 3 года после отмены ГК [35, 36]. Недиагностированная НН является фактором риска развития острой надпочечниковой недостаточности или адреналового криза и негативно прогноза при любых интеркуррентных заболеваниях [37].

В период пандемии COVID-19 эти факторы наряду с потенциальным проявлением вирус-индуцированной НН имеют принципиальное значение. Развитие COVID-19 у пациентов с доказанной хронической надпочечниковой недостаточностью и анамнезом длительного приема ГК требует модификации лечения, как и в случае любой стрессовой ситуации. Следует вносить изменения в дозы ГК в соответствии с «правилами больничного дня» (табл. 5). В случае тяжелого течения инфекции, а также если использование ГК является необходимым компонентом терапии, требуется тщательный контроль инфузионной терапии и электролитного баланса, что особенно важно в условиях повышенной потери жидкости при лихорадке и тахипноэ [26, 38].

Использование ГК в терапии COVID-19

Несмотря на доказанность противовоспалительного эффекта ГК, до настоящего времени у специалистов нет четкой позиции относительно их применения при лечении пациентов с COVID-19. Опыт

Таблица 5 Лечение НН в особых ситуациях или правила «больничных дней» [26]	
Особые ситуации	Лечение НН
Заболевания, протекающие с лихорадкой (при лечении в домашних условиях)	Увеличение дозы гидрокортизона в 2 раза при температуре тела более 38 °С до выздоровления Увеличение дозы гидрокортизона в 3 раза при температуре тела более 39 °С до выздоровления Минеральная вода (солевые растворы) <i>per os</i>
Невозможность перорального приема лекарственных препаратов	Взрослые: гидрокортизон подкожно или внутримышечно 100 мг Дети: гидрокортизон внутримышечно 50 мг/м ² ; дети до года – 25 мг, школьного возраста – 50 мг, подростки – 100 мг
Небольшие хирургические вмешательства	Гидрокортизон 25–75 мг/24 часа (обычно 1–2 дня) Дети: гидрокортизон 50 мг/м ² или увеличение ежедневной дозы в 2–3 раза
Большие хирургические операции с общей анестезией; травма; роды; заболевания, при которых необходимо проведение интенсивной терапии	Гидрокортизон 100 мг внутривенно, затем 200 мг в сутки в виде непрерывной инфузии (или 50 мг внутримышечно или внутривенно каждые 6 часов) Инфузия 5% раствора глюкозы или 0,2 или 0,45% раствора хлорида натрия Быстрое снижение дозы и переход на пероральный прием ГК

ведения лиц с другими вирусными пневмониями (на фоне гриппа) показали, что введение ГК может увеличивать смертность и потребность в искусственной вентиляции легких, замедлять клиренс вирусных частиц, увеличивать риск вторичных инфекций [39, 40]. Аналогичные данные, свидетельствующие об ограниченной пользе и потенциале неблагоприятных эффектов, приведены в других публикациях [41, 42]. Тем не менее, эмпирическое использование ГК для подавления цитокинового шторма и связанных с ним осложнений, таких как острый респираторный дистресс-синдром, острые повреждения миокарда и почек, оказалось эффективным [43, 44]. Результаты исследования RECOVERY показали снижение смертности у пациентов с COVID-19, рандомизированных к применению дексаметазона [45]. Мета-анализ, проведенный под началом ВОЗ, подтвердил эффективность применения ГК у 1703 критических больных с COVID-19. Смертность на 28-й день оказалась существенно ниже у использовавших ГК [46]. Кроме того, опубликованы результаты 2 рандомизированных исследований использования гидрокортизона при тяжелом течении коронавирусной инфекции. У пациентов с тяжелой формой COVID-19 лечение 7-дневным курсом гидрокортизона по сравнению с его отсутствием привело

соответственно к 93% и 80% вероятности превосходства в отношении шансов улучшения в течение 21 дня [47].

ВОЗ рекомендует системное использование ГК для лечения пациентов с COVID-19 в тяжелом и критическом состояниях, а также указывает условную рекомендацию не применять терапию ГК для лечения больных, не имеющих тяжелой формы COVID-19 [48]. Указывается, что на основании фактических данных средней степени убедительности отмечено сокращение смертности на 8,7% и 6,7% у пациентов с крайне тяжелым и тяжелым течением COVID-19 соответственно. В указанных рекомендациях отмечается важность способа введения (системные ГК могут назначаться внутрь и внутривенно), типа лекарственного средства (могут быть использованы дексаметазон, гидрокортизон, преднизолон, метилпреднизолон) и режима и продолжительности приема – не более 7–10 дней. Согласно приказу Министерства здравоохранения Республики Беларусь №900 от 27.06.2021 г., назначение ГК показано только в стационарных условиях и только при наличии явлений дыхательной недостаточности, обусловленной инфекцией COVID-19. Назначение ГК пациентам без дыхательной недостаточности противопоказано. Исключение составляют больные, постоянно получающие ГК по другим показаниям [49].

Таблица 6. Некоторые фармакокинетические параметры ГК

Препарат	Период полувыведения из плазмы, час	Период полувыведения из тканей, час	Подавление АКТГ
Гидрокортизон	0,5–1,5	8–12	+
Преднизолон	2–4	18–36	+
Метилпреднизолон	2–4	18–36	+
Дексаметазон	5	36–54	+++

Широкое использование ГК при лечении COVID-19 диктует необходимость внимательного отношения к реконвалесцентам с позиций развития НН. Как указано выше, прием ГК является фактором, способным привести к развитию вторичной НН, что обусловлено супрессией гипоталамо-гипофизарной оси. При этом имеют значение продолжительность лечения, используемые дозы, схемы введения и тип ГК. Хотя не существует прямой связи между этими факторами и манифестацией НН, бесспорно, что более высокие дозы ГК и продолжительное лечение повышают вероятность развития НН [36]. Подавление гипоталамо-гипофизарной оси более значимо у пациентов:

- принимавших преднизолон в дозе >20 мг/сутки или эквивалентную дозу ГК (16 мг метилпреднизолона, 80 мг гидрокортизона, 2 мг дексаметазона, 20 мг преднизолона) в течение более 3 недель;
- или принимавших 5 мг преднизолон или эквивалентную дозу ГК вечером/перед сном в течение более чем нескольких недель;
- или у лиц, использующих ГК, с кушингоидным внешним видом, симптомами или признаками [50].

Подавление гипоталамо-гипофизарной оси маловероятно у пациентов, которые получали преднизолон в дозе менее 10 мг (или другой ГК в эквивалентной дозе) по альтернирующей методике (1 раз в 408 часов) [50].

Важно понимать, что длительность действия ГК является фактором, определяющим продолжительность подавления гипоталамо-гипофизарной оси и развития НН. Из данных, приведенных в таблице 6, очевидно, что максимальным супрессивным влиянием обладает дексаметазон.

Подавление гипоталамо-гипофизарной оси ГК, даже после короткого периода лечения, не может быть предсказано из-за патофизиологических изменений в динамике кортизола при тяжелых заболеваниях, невозможности учесть индивидуальные фармакокинетические различия и особенности чувствитель-

ности глюкокортикоидных рецепторов [36]. Предыдущие исследования вспышки атипичной пневмонии (2003 год) показали, что у 39,2% пациентов была диагностирована вторичная НН через 3 месяца после их выздоровления [51, 52]. Также подтверждено поражение центральной и периферической нервной системы и доказана нейроинвазия коронавирусов в зону гипоталамуса и гипофиза, что имеет значение для поддержания гормонального гомеостаза. К настоящему времени описаны случаи развития НН вследствие перенесенной инфекции COVID-19 [53, 54]. Таким образом, COVID-19 является заболеванием, вовлекающим надпочечники в патологический посредством различных патофизиологических механизмов, поэтому врачи должны внимательно относиться к данным анамнеза, обращать внимание на потенциальные клинические проявления НН. При использовании ГК в лечении коронавирусной инфекции, особенно у пациентов с риском подавления гипоталамо-гипофизарной оси, дозу следует снижать аккуратно, больные должны находиться под наблюдением для оценки клинических и лабораторных признаков НН. Оценку функции надпочечников следует проводить не ранее, чем через 1 неделю после отмены ГК. Оптимальным вариантом является оценка уровня кортизола после нагрузки с АКТГ, но в качестве альтернативы может быть использован тест с инсулиновой гипогликемией, оценка профиля кортизола и уровня АКТГ [55].

В развитии COVID-19 рассматриваются три последовательные фазы инфекции: фаза острой активной инфекции (которая дифференцируется по выраженности симптомов, то есть тяжести), фаза сразу после инфекции и фаза долгосрочного выздоровления. Во время острой активной инфекции надпочечниковая система вовлекается в патологический процесс, при этом использование ГК у пациентов в тяжелом и критическом состоянии служит одним из самых действенных средств спасения жизни. Фаза, следующая сразу после

инфекции, как и фаза долгосрочного выздоровления, может сопровождаться развитием НН как первичной, так и вторичной, что требует внимательного мониторинга.

Наконец, необходимо коснуться вопроса вакцинации. Некоторые профессиональные сообщества рекомендуют пациентам с верифицированной НН, получающим заместительную терапию ГК, тщательное наблюдение после вакцинации против COVID-19 на предмет развития вызванного стрессом усугубления симптоматики. Европейское общество эндокринологов подчеркивает, что рекомендации по вакцинации COVID-19 у лиц со стабильными эндокринными нарушениями, включая НН как первичную, так и вторичную, не должны отличаться от рекомендаций для населения в целом. Однако пациенты с НН должны быть проинформированы о том, что в случае побочных эффектов, таких как лихорадка, следует соблюдать правила больничного дня [56]. Другие сообщества профессионалов (Addison's Clinical Advisory Panel (CAP) и Society for Endocrinology) рекомендуют соблюдение рутинных правил увеличения дозы даже при отсутствии симптомов [57]. К сожалению, к настоящему моменту нет рекомендаций по особенностям вакцинации реконвалесцентов COVID-19 с учетом потенциального вовлечения в патологический процесс надпочечников и развития НН.

В настоящее время проводится изучение связи новой коронавирусной инфекции и состояния надпочечников, направленных на исследования их функции, особенностей лечения и последствия заболевания. И эта работа только началась.

ЛИТЕРАТУРА

- Lundholm M.D., Poku C., Emanuele N., et al. // J. Endocr. Soc. – 2020. – N4 (11). doi: 10.1210/edso/bvaa144
- Bellastella G., Maiorino M.I., Esposito K. // J. Endocrinol. Invest. – 2020. – Vol.43, N8. – P.1169–1170.
- Мохорт Т.В. // Медицинские новости. – 2020. – №8. – С.37–41.
- Buttgereit F., da Silva J.A., Boers M., et al. // Ann. Rheum. Dis. – 2002. – Vol.61, N8. – P.718–722.
- Ramamoorthy S., Cidowski J.A. // Rheum. Dis. Clin. North Am. – 2016. – Vol.42, N1. – P.15–31.
- Santana M.F., Borba M.G.S., Baía-da-Silva D.C., et al. // Am. J. Trop. Med. Hyg. – 2020. – Vol.103, N4. – P.1604–1607.
- Iuga A.C., Marboe C.C., Yilmaz M., et al. // Arch. Pathol. Lab. Med. – 2020. – Vol.144, N10. – P.1159–1160.
- Porfida A., Pola R. // J. Thromb. Haemost. – 2020. – Vol.18, N6. – P.1516–1517.
- Mihaila R.G., Mihaila M.D. // Biomed. Pap. Med. Fac. Univ. Palacky Olomouc. Czech. Repub. – 2020. – Vol.164, N3. – P.226–235.

10. Leyendecker P., Ritter S., Riou M., et al. // *Eur. Radiol.* – 2020. – N27. – P.1–6.
11. Frankel M., Feldman I., Levine M., et al. // *JCEM.* – 2020. – Vol.105, N12. – dgaa487.
12. Heidarpour M., Vakhshoori M., Abbasi S., et al. // *J. Med. Case Rep.* – 2020. – Vol.14, N1. – P.1–4.
13. Pal R. // *Endocrine.* – 2020. – N68. – P.251–252.
14. Leow M.K.S., Kwek D.S.K., Ng A.W.K., et al. // *Clin. Endocrinol. (Oxf.)*. – 2005. – Vol.63, N2. – P.197–202.
15. Pal R., Banerjee M. // *J. Endocrinol. Invest.* – 2020. – Vol.43, N7. – P.1027–1031.
16. Téblick A., Peeters B., Langouche L., Van den Berghe G. // *Nat. Rev. Endocrinol.* – 2019. – Vol.15, N7. – P.417–427.
17. Van den Berghe G., Boonen E., Walker B.R. // *NEJM.* – 2013. – Vol.369, N5. – P.481. doi: 10.1056/NEJMc1306703
18. Wheatland R. // *Med. Hypotheses.* – 2004. – Vol.63, N5. – P.855–862.
19. Xu J., Zhao S., Teng T., et al. // *Viruses.* – 2020. – Vol.12, N2. – P.244.
20. Bancos I., Hazeldine J., Chortis V., et al. // *Eur. J. Endocrinol.* – 2017. – Vol.176, N4. – P.471–480.
21. Isidori A.M., Venneri M.A., Graziadio C., et al. // *Lancet Diabetes Endocrinol.* – 2018. – Vol.6, N3. – P.173–185.
22. Martino M., Aboud N., Cola M.F., et al. // *J. Endocrinol. Invest.* – 2021. – Vol.44, N5. – P.1075–1084.
23. Epperla N., McKiernan F. // *Springerplus.* – 2015. – Vol.4, N1. – P.455.
24. Beretta F., Dassie F., Parolin M., et al. // *Front Endocrinol. (Lausanne).* – 2020. – N11. – P.554.
25. Garg M.K., Gopalakrishnan M., Yadav P., Misra S. // *Indian J. Endocrinol. Metab.* – 2020. – Vol.24, N5. – P.381–386.
26. Bornstein S.R., Allolio B., Arit W., et al. // *JCEM.* – 2016. – Vol.101, N2. – P.364–389.
27. Sperling M., Yau M. Autoimmune Polyglandular Syndromes [Updated 2017 Oct 29]. In: Feingold K.R., Anawalt B., Boyce A., et al., editors. *Endotext* [Internet]. South Dartmouth (MA): MDText.com, Inc.; 2000. – Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK279152/>
28. Younes A.K., Younes N.K. // *Transl. Pediatr.* – 2017. – Vol.6, N4. – P.269–273.
29. Мельниченко Г.А., Трошина Е.А., Юкина М.Ю. [и др.] // *Consilium Med.* – 2017. – Vol.19, N4. – P.8–19.
30. Nieman L.K. Clinical manifestations of adrenal insufficiency in adults. In: Post TW., ed. *UpToDate*. Waltham M.A.: UpToDate <https://www.uptodate.com/contents/clinical-manifestations-of-adrenal-insufficiency-in-adults>. Last updated November 4, 2016. Accessed February 19, 2017.
31. Charmandari E., Nicolaidis N.C., Chrousos G.P. // *Lancet.* – 2014. – Vol.383 (9935). – P.2152–2167.
32. Bowden S.A., Henry R. // *Int. J. Pediatr.* – 2018: 1739831. doi: 10.1155/2018/1739831
33. Kazlauskaitė R., Evans A.T., Villabona C.V., et al. // *JCEM.* – 2008. – Vol.93, N11. – P.4245–4253.
34. Clayton R.N. // *Neuroendocrinol.* – 2010. – Vol.92, Suppl.1. – P.71–76.
35. Molimard M., Girodet P.O., Pollet C., et al. // *Drug Saf.* – 2008. – Vol.31, N9. – P.769–774.
36. Joseph R.M., Hunter A.L., Ray D.R., et al. // *Sem. Arthritis Rheumatism.* – 2016. – Vol.46, N1. – P.133–114.
37. Mebrahtu T.F., Morgan A.W., Keeley A., et al. // *JCEM.* – 2019. – Vol.104, N9. – P.3757–3767.
38. Hahner S., Spinnler C., Fassnacht M., et al. // *JCEM.* – 2015. – Vol.100, N2. – P.407–416.
39. Ho J.C., Ooi G.C., Mok T.Y., et al. // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* – 2003. – Vol.168, N12. – P.1449–1456.
40. Yam L.Y.-C., Lau A.C.-W., Lai F.F.-L., et al. // *J. Infect.* – 2007. – Vol.54, N1. – P.28–39.
41. Chen R.-C., Tang X.-P., Tan S.-Y., et al. // *Chest.* – 2006. – Vol.129, N6. – P.1441–1452.
42. Sun P., Lu X., Xu C., et al. // *J. Med. Virol.* – 2020. – Vol.92, N6. – P.548–551.
43. Chan K.W., Wong V.T., Tang S.C.W. // *Am. J. Chin. Med.* – 2020. – Vol.48, N3. – P.737–762.
44. Huang C., Wang Y., Li X., et al. // *Lancet.* – 2020. – Vol.395 (10223). – P.497–506.
45. Horby P., Lim W.S., Emberson J.R., et al. // *NEJM.* – 2021. – Vol.384, N8. – P.693–704.
46. The WHO Rapid Evidence Appraisal for COVID-19 Therapies (REACT) Working Group. Association Between Administration of Systemic Corticosteroids and Mortality Among Critically Ill Patients With COVID-19: A Meta-analysis // *JAMA.* – 2020. – Vol.324, N13. – P.1330–1341.
47. The Writing Committee for the REMAP-CAP Investigators. Effect of Hydrocortisone on Mortality and Organ Support in Patients With Severe COVID-19: The REMAP-CAP COVID-19 Corticosteroid Domain Randomized Clinical Trial // *JAMA.* – 2020. – Vol.324, N13. – P.1317–1329.
48. Кортикостероиды при COVID-19. Вариативные рекомендации ВОЗ. 2 сентября 2020 года. – 34 с.
49. Приказ Министерства здравоохранения Республики Беларусь «Об утверждении Рекомендаций (временных) об организации оказания медицинской помощи пациентам с инфекцией COVID-19 и признании утратившими силу отдельных приказов Министерства здравоохранения или их структурных элементов» №900 от 27.06.2021.
50. Glucocorticoid withdrawal [Internet]. Wolters Kluwer Health. 2020. Available from: <https://www.uptodate.com/contents/glucocorticoid-withdrawal>.
51. Peeters B., Guiza F., Boonen E., et al. // *Clin. Endocrinol. (Oxf.)*. – 2017. – Vol.86. – P.26–36.
52. Boonen E., Vervenne H., Meersseman P., et al. // *NEJM.* – 2013. – Vol.368. – P.1477–1488.
53. Hashim M., Athar S., Gaba W.H. // *BMJ Case Rep.* – 2021. – Vol.14, N1. – e237690.
54. Almeida M.Q., Mendonca B.B. // *Clinics (Sao Paulo).* – 2020. – Vol.75. – e2022.
55. Isidori A., Arnaldi G., Boscaro M., et al. // *J. Endocrinol. Invest.* – 2020. – Vol.43, N5. – P.683–696.
56. [Электронный ресурс]. – <https://www.ese-hormones.org/about-us/our-communities/clinicians/covid-19-andendocrine-disease>.
57. [Электронный ресурс]. – <https://www.pituitary.org.uk/covid-vaccines>.

Поступила 17.08.2021 г.