

БОЛЕЗНИ ГИПОФИЗА И COVID-19: СИСТЕМАТИЧЕСКИЙ ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

© У.В. Буйваленко*, М.А. Перепелова, Р.А. Золотарева, Ж.Е. Белая, Г.А. Мельниченко

Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии, Москва, Россия

С момента своего первого появления в декабре 2019 г. в Китае, в провинции Ухань, вирус тяжелого острого респираторного синдрома коронавируса 2 (SARS-CoV-2) быстро распространился по всему миру, вызвав беспрецедентную пандемию. На момент написания статьи заболевание перенесли более 400 млн человек, умерли почти 6 млн жителей Земли.

SARS-CoV-2, вызывающий COVID-19, получает клеточный доступ через рецептор ангиотензинпревращающего фермента 2 (АПФ2), который связан с трансмембранным белком сериновой протеазы 2 (TMPRSS2). У людей мРНК АПФ2 экспрессируется в нескольких эндокринных железах, включая гипофиз, поджелудочную железу, щитовидную железу, яичники и яички. Важно отметить, что мРНК TMPRSS2 также экспрессируется в гипофизе, поджелудочной железе, щитовидной железе, яичниках и яичках. Таким образом, эндокринная система обладает не только рецептором АПФ2, но и белком TMPRSS2, необходимым для доступа вириона SARS-CoV-2 к клеткам, что делает эндокринную систему особенно уязвимой как для разрушения, так и для изменения функции из-за COVID-19. Уже первые месяцы жизни с COVID-19 показали, что основными факторами риска тяжелого течения являются сахарный диабет, ожирение, гипертоническая болезнь, и фатальные исходы существенно чаще регистрируют у лиц, имеющих переломы тел позвонков. Важно заметить, что подобное сочетание патологических состояний закономерно выявляется у лиц с эндогенным и экзогенным гиперкортицизмом, которые также сопровождаются иммунодефицитными состояниями.

В настоящем обзоре мы представляем современные сведения о течении COVID-19 у пациентов с гипоталамо-гипофизарными заболеваниями, а также обсуждаем варианты лечения эндокринопатий при COVID-19.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: COVID-19; коронавирус; SARS CoV-1; SARS Cov-2; гипофиз.

PITUITARY AND COVID-19: REVIEW

© Uliana Buyvalenko*, Margarita Perepelova, Radmila Zolotareva, Zhanna Belaya, Galina Melnichenko

Endocrinology Research Center, Moscow, Russia

A severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) has rapidly spread around the world since was first scientifically described in December 2019. At present approximately 400 million people have suffered from the disease, almost 6 million people have died.

SARS-CoV-2 uses the angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2) and the serine protease TMPRSS2 for S protein priming. ACE2 and TMPRSS2 are expressed in several endocrine glands, including the pituitary, pancreas, thyroid, ovaries, and testes. Thus, the endocrine glands may be a direct target for SARS-CoV-2. The main risk factors for severity of the COVID-19 are obesity, arterial hypertension, diabetes mellitus (DM), vertebral fractures, which potentially predisposes patients to a severe course of COVID-19.

In this review, we present current data on the course of COVID-19 in patients with hypothalamic-pituitary diseases, and also discuss treatment for endocrinopathies during to COVID-19.

KEYWORDS: COVID-19; Coronavirus; SARS CoV-1; SARS CoV-2; pituitary; endocrine.

МЕТОДОЛОГИЯ ПОИСКА ИСТОЧНИКОВ

Обзор литературы проводился с использованием ключевых слов *COVID-19, Coronavirus, SARS-CoV-1, SARS-CoV-2, Pituitary, Endocrine* в базах данных: *PubMed, Google Scholar и MedARXiv*. Дополнительные ссылки выявлены путем ручного просмотра библиографий и цитирования в выбранных статьях. Были включены статьи, написанные на английском и русском языках. Последний поиск литературы осуществлялся 13 февраля 2022 г. По прошествии 2 лет в результате поиска с использованием данных ключевых слов в базе данных *PubMed* можно найти более 140 статей.

ВВЕДЕНИЕ

В конце 2019 г. в Китайской Народной Республике (КНР) произошла вспышка новой коронавирусной инфекции, вызванной новым коронавирусом (SARS-CoV-2). 11 февраля 2020 г. Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) определила официальное название инфекции, вызванной новым коронавирусом, — COVID-19 [1]. Согласно секвенированию генома, SARS-CoV-2 является бета-коронавирусом того же подрода, что и SARS-CoV, с которым он имеет примерно 80% идентичных последовательностей [2]. Судя по сходству последовательностей РНК, вполне вероятно, что данные предыдущих

сообщений о пациентах с инфекцией SARS можно частично экстраполировать на пациентов с SARS-CoV-2. Известно, что SARS-CoV-2 проникает в клетку через рецептор ангиотензинпревращающего фермента 2 (АПФ2), аналогично SARS-CoV [2]. Мишенями SARS-CoV-2 являются дыхательные пути и многие другие органы: желудочно-кишечный тракт, печень, почки, кожа, эндокринные железы, опорно-двигательный аппарат, центральная нервная и сердечно-сосудистая системы. Эпидемиологические данные первых случаев госпитализации пациентов с COVID-19 показали, что COVID-19 чаще поражает пожилых мужчин с хроническими сопутствующими заболеваниями, в основном метаболическими, сердечно-сосудистыми и цереброваскулярными [3].

Факторами риска развития острого респираторного дистресс-синдрома (ОРДС) и летального исхода являются ожирение, сахарный диабет, гипертоническая болезнь, сердечно-сосудистые и почечные заболевания [4].

Для COVID-19 характерно наличие клинических симптомов ОРВИ, однако в некоторых случаях симптомы могут отсутствовать [5, 6].

Гипоталамо-гипофизарная ось (ГГО) играет важную роль в воспалительных или стрессовых реакциях при вирусных инфекциях. Воздействие на функцию ГГО может быть результатом прямого или косвенного повреждения. Прямое повреждение может быть связано с опосредованной рецептором АПФ-2 инфекцией нервных клеток SARS CoV-2, вызывающей отек и некроз клеток [7]. Непрямое воздействие опосредовано цитокинами: интерлейкины (ИЛ), ИЛ-1, -6, и фактор некроза опухоли-альфа (ФНО- α) активируют гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковую ось (ГГНО) и впоследствии повышают уровень кортизола в сыворотке [8]. Также воспаление может привести к поражению гипофиза и гипоталамуса, вызывая гипофизит при SARS-CoV-2 [9].

Несмотря на изученные патофизиологические механизмы взаимодействия организма человека и вируса SARS-CoV-2, недостаточно данных для создания клинических рекомендаций для ведения пациентов с нейроэндокринными заболеваниями. Необходимо на клинических примерах оценить возможность комбинации противовирусной терапии с медикаментозным лечением по поводу основного заболевания, выявить показания/противопоказания при выборе хирургической тактики лечения, определить тактику ведения пациентов в послеоперационном периоде и пр., чему и посвящен настоящий систематический обзор литературы.

ГИПОПИТУИТАРИЗМ

Гипопитуитаризм (гипоталамо-гипофизарная недостаточность) — заболевание, обусловленное отсутствием или снижением секреции гипоталамических нейроморфонов, а также одного или более гипофизарных гормонов. У пациентов с гипопитуитаризмом могут наблюдаться вторичный гипокортицизм, вторичный гипогонадизм, вторичный гипотиреоз, дефицит гормона роста, ожирение, несхаранный диабет, что влияет на тяжесть течения новой коронавирусной инфекции. Интересно, что COVID-19 также может являться одной из причин возникновения гипопитуитаризма, провоцируя развитие апоплексии гипофиза — редкого синдрома, характери-

зующегося кровоизлиянием, чаще в опухоль гипофиза, признаками резко нарастающей внутричерепной гипертензии, нарушением зрения. Кроме того, гипофизиты могут быть характерным осложнением вирусной инфекции.

Alzahrani A. и соавт. сообщили о нарушении адrenaокортикального ответа при заболевании COVID-19. У 28 пациентов в утренние часы измеряли уровни кортизола, адrenaокортикотропного гормона (АКТГ) и дегидроэпиадростерона сульфата в плазме при поступлении в стационар и в течение госпитализации. Было выявлено нарушение адrenaокортикального ответа у значительного числа пациентов, уровни кортизола и АКТГ в плазме соответствовали центральной надпочечниковой недостаточности, что предполагает прямую связь между COVID-19 и нарушением функции ГГНО [10].

За время пандемии накопилось немало клинических описаний гипопитуитаризма в сочетании с COVID-19. Solorio-Pineda S. и соавт. сообщили о пациенте 27 лет с прогрессирующим снижением остроты зрения, связанным с симптомами респираторного заболевания и интенсивной головной болью. На КТ органов грудной клетки выявлен многодолевой инфильтрат с ретикулонодулярным рисунком, на КТ головного мозга — апоплексия в макроаденому гипофиза. Был подтвержден SARS-CoV-2 и начата респираторная поддержка, несмотря на которую пациент скончался вследствие легочных осложнений. Авторы задаются вопросом, была ли инфекция COVID-19 причиной гипофизарной апоплексии или это случайное событие. Однако очевидно, что вовлечение ЦНС при COVID-19 включает цереброваскулярные события из-за эндотелиальной дисфункции, при этом апоплексия гипофиза является необычным проявлением [11].

У другой больной, 74 лет, с выраженной головной болью, легкими симптомами респираторной инфекции, лабораторными данными гипофункции гипофиза при визуализации головного мозга МРТ-признаки аденомы гипофиза с кровоизлиянием. В течение 24 ч после обращения развилось острое ухудшение зрения, повторная визуализация показала развивающееся кровоизлияние и сдавление перекреста зрительных нервов. Пациентке успешно провели экстренную эндоскопическую эндоназальную трансфеноидальную аденомэктомию, несмотря на ее положительный тест на COVID-19, с принятием специальных интраоперационных мер предосторожности для снижения риска передачи SARS-CoV2. В послеоперационном материале выявлены изменения, соответствующие апоплексической аденоме гипофиза, с пролиферативным индексом Ki-67 примерно от 1 до 2%. По результатам иммуногистохимического анализа (ИГХ) — положительное окрашивание на фолликулостимулирующий гормон, синаптофизин и GATA3 в жизнеспособных клетках. В послеоперационном периоде развились вторичная надпочечниковая недостаточность и гипотиреоз, вскоре пациентка выписана с улучшением на заместительной терапии. Авторы предположили, что SARS-CoV-2 может влиять на каскад свертывания крови, вызывая тромбоцитопению и дисфункцию тромбоцитов, а в сочетании с гиперстимуляцией гипофиза в условиях острой инфекции это потенциально может спровоцировать инфаркт гипофиза и/или кровоизлияние [12].

Kamel W. и соавт. сообщили о мужчине 55 лет с подтвержденной инфекцией COVID-19, поступившем

с прогрессирующим снижением остроты зрения и параличом глазодвигательного нерва. В анамнезе: сахарный диабет, гипертония, резекция макроаденомы гипофиза 11 лет назад. Пациент находился на заместительной терапии по поводу пангипопитуитаризма. По данным МРТ при поступлении — признаки апоплексии макроаденомы гипофиза. Проведена повторная частичная эндоназальная трансфеноидальная аденомэктомия. В послеоперационном периоде отмечено незначительное улучшение зрения и глазодвигательного паралича. При ИГХ-исследовании выявлены классические признаки апоплексии гипофиза. Однако, несмотря на проведенное оперативное лечение, дыхательная недостаточность прогрессировала, пациент был переведен в отделение интенсивной терапии, где начата искусственная вентиляция легких (ИВЛ). Через неделю пациент скончался из-за осложнений тяжелой пневмонии, вызванной COVID-19 [13].

Описана апоплексия гипофиза (при ранее не диагностированной аденоме) на фоне COVID-19 в III триместре беременности. При этом при поступлении в стационар пациентку в течение 4 дней беспокоили нечеткое зрение, расширенный левый зрачок и головная боль, был выявлен положительный тест на SARS-CoV-2. Пациентке назначили дексаметазон по 4 мг 2 раза в день, и в течение 12 ч левый зрачок уменьшился в размере до 4 мм и стал более реактивным на свет, без каких-либо других изменений при осмотре. Недавние рекомендации Fleseriu M. и соавт. предлагают классифицировать пациентов с положительным результатом на COVID-19, нуждающихся в хирургическом лечении, как экстренных, неотложных или плановых в зависимости от сроков оперативного вмешательства [14]. Принимая во внимание стабилизацию симптомов на фоне консервативной терапии, методом выбора лечения стало плановое оперативное вмешательство после родоразрешения. Во время проведения трансназальной трансфеноидальной аденомэктомии идентификация гипофиза оказалась невозможной, определялась геморрагическая масса с фибрином. Через два месяца после оперативного лечения развились вторичный гипотиреоз и вторичный гипогонадизм [15].

Таким образом, сравнительный анализ вышеописанных 4 случаев не выявил корреляции тяжести течения COVID-19 с возрастом и полом пациентов с нейроэндокринными заболеваниями, однако наличие пневмонии свидетельствует о более высоком риске тяжелого течения COVID-19. Также

очевидно, что проведение трансназальной аденомэктомии возможно при наличии соответствующих показаний и соблюдении специальных мер безопасности (табл. 1).

ГИПЕРКОРТИЦИЗМ И COVID-19

У здоровых людей в ранней фазе инфекционного процесса глюкокортикоиды (ГК) оказывают иммуностимулирующее действие, повышая чувствительность иммунной системы к внешним агентам [16]. Помимо известного противовоспалительного и противоаллергического действия, имеются данные об усилении местной врожденной иммунной защиты в клетках респираторного эпителия в ответ на воздействие ГК [17]. Однако со временем и при стабильно высоких концентрациях основные эффекты ГК заключаются в глубокой иммуносупрессии с подавлением врожденного и адаптивного иммунного ответа. Таким образом, хронический избыток ГК препятствует активации адаптивных реакций у пациентов с гиперкортицизмом. Впоследствии снижение числа В-лимфоцитов и Т-лимфоцитов, а также снижение активации Т-хелперов способствует развитию оппортунистической и внутриклеточной инфекций, а сочетание генерализованной иммуносупрессии с нарушением иммунного ответа — хроническим вялотекущим воспалительным процессам, что является причиной большого количества клинических осложнений [18]. Известно, что ранее существовавшие хронические воспалительные заболевания повышают риск смерти, связанной с COVID-19 [19]. Помимо метаболических изменений, у пациентов как с эндогенным, так и с ятрогенным гиперкортицизмом повышен риск различных бактериальных, вирусных, грибковых и паразитарных инфекций, вызванных иммунодефицитом [20–22].

Эндогенный гиперкортицизм, то есть эндогенный синдром Кушинга, является редким заболеванием с распространенностью 1,2–2,4 человек на 100 000 населения [23], тогда как супрессивные дозы ГК получают 1–2% населения, а ятрогенный гиперкортицизм развивается примерно у 70% из них [24, 25]. По данным литературы, прием ГК, а также эндогенный избыток позволяют смягчить гипериммунные реакции, ответственные за тяжелое прогрессирование заболевания COVID-19 [26].

В исследовании RECOVERY установлено, что введение дексаметазона 6 мг ежедневно в течение 10 дней является эффективной терапией пациентов,

Таблица 1. Сравнительный анализ случаев пациентов с гипопитуитаризмом и COVID-19

Пациент	1	2	3	4
Возраст	27	74	55	28
Пол	м	ж	м	ж
Наличие пневмонии	+	-	+	-
Положительный ПЦР-тест на COVID-19	+	+	+	+
Головная боль	+	+	+	+
Ухудшение зрения	+	+	+	+
Паралич глазодвигательного нерва	-	+	+	-
Анизокория	+	-	-	+
Проведенная трансназальная аденомэктомия	-	+	+	+
Исход	Смерть	Выздоровление	Смерть	Выздоровление

нуждающихся в высокопоточном кислороде или ИВЛ, однако ухудшает прогноз у больных с легким течением COVID-19 [27, 28]. Вместе с тем применение экзогенных ГК, как и заболевания, сопровождающиеся избытком эндогенной продукции ГК, часто ассоциированы с такими побочными эффектами, как ожирение, артериальная гипертензия, сердечно-сосудистые заболевания, стеатоз печени, инсулинорезистентность и сахарный диабет 2 типа [24, 29]. Интересно, что более ранние наблюдения по применению стероидов при ближневосточном респираторном синдроме (MERS) и SARS [30] давали основание скептически относиться к их использованию.

ГК надпочечников реализуют множество эффектов в организме человека: противовоспалительное действие проявляется в виде антиэкссудативных и антипролиферативных эффектов, ГК влияют на обменные процессы, обладают противоаллергическим и иммунодепрессивным действием. Регуляция выделения ГК контролируется гипоталамо-гипофизарным механизмом. При уменьшении концентрации свободного кортизола гипоталамус выделяет кортикотропин-рилизинг-гормон, который стимулирует высвобождение АКТГ, который, в свою очередь, обуславливает выброс ГК корой надпочечников [31]. Существует гипотеза о том, что эндогенный кортизол действует через активацию незащищенных минералокортикоидных рецепторов и через этот механизм проявляет негативные эффекты при заболевании COVID-19 [32, 33]. Поскольку дексаметазон, в отличие от кортизола, более избирательно связывается с ГК-рецептором, он подавляет секрецию эндогенного кортизола и проявляет лишь слабое минералокортикоидное действие. Возможно, подобное предположение объясняет позитивный эффект дексаметазона у пациентов с COVID-19 в тяжелом состоянии.

Высказано предположение, что резистентность к ГК способствует увеличению заболеваемости и смертности при COVID-19 за счет уменьшения способности ингибировать воспаление, вызванное SARS-CoV-2 [34], или посредством активации минералокортикоидных рецепторов, как это установлено при семейных синдромах резистентности к глюкокортикоидам [35].

Первые рекомендации по тактике ведения эндокринопатий в пандемию появились уже в 2020 г. и затрагивали вопросы, касающиеся больных с гиперкортицизмом [14, 36, 37]. Подчеркивалось, что такие пациенты относятся к группе высокого риска тяжелого течения COVID-19. Однако данные о влиянии избытка ГК на течение ассоциированных с COVID-19 состояний во многом противоречивы, поэтому особенности течения заболевания у лиц с природной «моделью» хронического избытка кортизола представляются чрезвычайно важной информацией.

Медицинским сообществом были предложены превентивные меры: телемедицинские консультации и соблюдение социальной дистанции, рекомендации по заочной коррекции медикаментозной терапии в тех случаях, когда не выявлено необходимости в urgentном хирургическом вмешательстве [38]. Несмотря на то что оперативное лечение является методом выбора, во время пандемии может быть целесообразна отсрочка операции [14] как с позиций безопасности больного, так и с позиций защиты медицинского персонала. Оперативные вмешательства на аденогипофизе с трансназальным доступом в пандемию могут выполняться только по urgentным показаниям.

Для коррекции гиперкортицизма рекомендована кортизолснижающая терапия ингибиторами стероидогенеза [14, 39]. Из-за быстрого начала действия и эффективности предпочтение следует отдавать кетоконазолу, метирапону и осилодростату [40, 41]. К моменту распространения COVID-19 в РФ был доступен только кетоконазол (off label), метирапон в настоящее время не применяется, а осилодростат могли получать только те пациенты, которые принимали участие в клинических исследованиях, уже завершившихся к началу пандемии. Митотан, имеющийся в РФ, позиционируется как препарат для лечения аденокортикального рака, а мифепристон может быть использован только off-label и, поскольку его побочным эффектом является повышение артериального давления, — с особой осторожностью. Недостатками кетоконазола являются не только его достаточно частые нежелательные влияния на печень, но и способность увеличивать интервал Q-T, кроме того, препарат интерферирует со многими лекарственными молекулами, влияя на CYP3A4.

В случае развития COVID-19 у пациентов с предшествующей кортизолснижающей терапией следует назначать стрессовые дозы ГК для предотвращения надпочечниковой недостаточности [39]. Иными словами, тактика ведения пациентов не отличается от той, которую рекомендуют при гипокортицизме, т.к. неизвестно, смогут ли надпочечники к моменту инфицирования физиологически отреагировать на инфекцию подъемом продукции ГК. В определенных ситуациях схемы «блокируй и замещай» также могут быть полезны [14, 39]. У пациентов с высокими дозами экзогенных ГК рекомендуется минимально возможная дозировка препаратов, у пациентов с эндогенным гиперкортицизмом — адекватный контроль основного заболевания. Кроме того, мониторинг сопутствующих метаболических и сердечно-сосудистых заболеваний является особенно важным для улучшения профиля риска у пациентов с избытком ГК.

В настоящее время для пациентов с гиперкортицизмом и COVID-19, поскольку оба состояния связаны с высоким риском тромбоэмболии [40–42], рекомендуется коррекция гиперкоагуляции, которая вызывает капиллярный, венозный и/или артериальный тромбоз [43, 44]. Наряду с гиперкоагуляцией, пациенты с гиперкортицизмом и COVID-19 подвержены высокому риску вторичных бактериальных или грибковых инфекций [45], поэтому необходима эмпирическая профилактика антибиотиками широкого спектра действия, особенно у госпитализированных пациентов [18].

Опасения относительно возможного повышенного риска неблагоприятных исходов у пациентов с гиперкортицизмом, принимающих ингибиторы АПФ или блокаторы рецепторов ангиотензина, которые могут повышать уровень экспрессии рецепторов АПФ-2, давно утратили актуальность [46]. Не рекомендуется прекращать прием этих препаратов из-за отсутствия достаточных доказательств, а также потому, что это может усугубить сердечно-сосудистые заболевания и болезни почек [47, 48]. Медикаментозная терапия сопутствующих заболеваний остается без изменений, при признаках декомпенсации сахарного диабета необходим перевод с пероральных сахароснижающих препаратов на инсулин. При тяжелом состоянии прием пероральных бисфосфонатов, которые ранее использовал больной, необходимо прекратить.

Точных данных о клиническом исходе COVID-19 от терапии деносумабом еще не получено, однако, вероятнее всего, ее не стоит откладывать более чем на 1 мес [49].

Связаны ли положительные эффекты дексаметазона при лечении COVID-19 с иммуностимулирующим эффектом ГК у пациентов в критическом состоянии, «смягчением» синдрома высвобождения цитокинов и ОРДС, лечением недиагностированной надпочечниковой недостаточности или подавлением секреции эндогенного кортизола со сниженным влиянием на минералокортикоидные рецепторы, предстоит уточнить в будущем.

В первые дни работы в условиях новой коронавирусной инфекции в ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» МЗ РФ были получены данные о трех пациентах с активной болезнью Иценко–Кушинга [50]. Первая пациентка, женщина, 71 год, поступила за неделю до репрофилирования центра в инфекционную больницу для работы с больными COVID-19 и прекращения плановой помощи. В связи с остро развившимися опасными для жизни осложнениями (гипокалиемия, анемия, гипоальбуминемия, гиперликемия (17 ммоль/л), почечная недостаточность (скорость клубочковой фильтрации — 22 мл/мин/1,73 м²)) пациентка госпитализирована в отделение интенсивной терапии и реанимации. Пожилой возраст, тяжелые метаболические нарушения, особенности анамнеза (20-летний стаж сахарного диабета 2 типа и отсутствие, по данным медицинской документации, при амбулаторном обследовании 3 мес назад признаков эндогенного гиперкортицизма) свидетельствовали о крайне быстром развитии гиперкортицизма и высокой вероятности синдрома эктопированной продукции АКТГ. Учитывая тяжелое течение заболевания, для экстренной двусторонней адреналэктомии переведена в другую больницу на фоне коррекции гипокалиемии и метаболических нарушений. Через 6 дней состояние пациентки ухудшилось, появилась одышка, получен положительный результат теста на SARS-CoV-2. КТ грудной клетки показала двусторонние диффузные изменения по типу матового стекла (GGO) и двусторонний плевральный и перикардиальный выпот. В соответствии с критериями cHIS (COVID-19-associated hyperinflammatory syndrome) отмечалась гематологическая дисфункция при типичных признаках гипервоспалительного синдрома, ассоциированного с COVID-19 [51, 53]. Разумеется, проведение адреналэктомии в таких условиях, даже по ургентным показаниям, было невозможным, поскольку многократно увеличивался риск инфицирования и тромбозов. Респираторный статус пациентки в течение следующих 4 дней резко ухудшился с прогрессированием и развитием ОРДС, требовавшего проведения ИВЛ, на КТ через 3 дня выявлено поражение 80% легочной ткани, с последующим наступлением летального исхода. Официально подтвержденная причина смерти — COVID-19, осложнившийся двусторонней полисегментарной геморрагической пневмонией и ОРДС с сопутствующим заболеванием «эндогенный гиперкортицизм». В патологоанатомическом заключении не было упоминания об опухоли, продуцирующей АКТГ, что могло быть связано с небольшим размером опухоли или недоступностью посмертной дифференциальной диагностики, не позволившей провести достаточно тщательное обследование пациентов с COVID-19. Таким образом, развитие COVID-19 у больной

с нелеченым тяжелейшим гиперкортицизмом полностью соответствовало представлениям о потенциально фатальном риске COVID-19 у подобных больных.

Вторая женщина, 38 лет, находилась под наблюдением в ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» с длительным (5 лет) анамнезом болезни Иценко–Кушинга, перенесла две трансфеноидальные аденомэктомии в период с 2015 по 2020 г., по результатам ИГХ-исследования подтверждено наличие АКТГ-продуцирующей опухоли гипофиза с Ki-67 9,11% в 2015 г. и с Ki-67 30,2% в 2020 г. В послеоперационный период отмечались улучшение самочувствия, нормализация лабораторных показателей, однако затем наступала активная стадия болезни Иценко–Кушинга. В течение 5 лет наблюдения больной неоднократно назначали пасиреотид и кетоконазол, от приема которых она отказывалась из-за плохой переносимости. Было рекомендовано радиохирургическое лечение, однако оно было отложено из-за начала пандемии. В апреле 2020 г. пациентка госпитализирована с положительным тестом на SARS-CoV-2, одышкой, кашлем, болью в груди и лихорадкой с максимальным повышением температуры тела до 39,3 °С. На КТ органов грудной клетки — двустороннее поражение легких. Иницированы оксигенотерапия, антибиотикотерапия и симптоматическое лечение парацетамолом, дексаметазон не назначали. Значительное клиническое улучшение достигнуто на 14-й день госпитализации. На 24-й день пациентка была выписана из больницы с улучшением после двойного отрицательного результата теста на SARS-CoV-2. Три недели спустя при КТ были выявлены ранние признаки фиброза легких.

Третья пациентка, 66 лет, наблюдалась в ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» по поводу болезни Иценко–Кушинга около 4 лет. Диагноз был поставлен на основании селективного забора крови из нижних каменистых синусов, а также по данным ИГХ-исследования после нейрохирургического лечения кортикотропиномы. В послеоперационном периоде достигнута лабораторная ремиссия, однако в дальнейшем возникали рецидивы. Был рекомендован прием пасиреотида, но пациентка от терапии отказалась. Во время планового скрининга в мае 2020 г. у пациентки обнаружен положительный результат на SARS-CoV-2. На КТ органов грудной клетки выявлены типичные признаки пневмонии с поражением легких 4%. С целью профилактики возможных осложнений пациентка была госпитализирована. На осмотре при поступлении признаков патологии дыхательной и сердечно-сосудистой систем не выявлено. Симптомов кашля, лихорадки (t=36,5°C) или затрудненного дыхания не было. По данным лабораторного обследования была незначительно повышена скорость оседания эритроцитов, остальные результаты находились в пределах нормы. При оценке активности основного заболевания лабораторные показатели оказались в пределах референсного диапазона, кроме ночного уровня кортизола сыворотки крови, который был повышен. Кроме инсулинов и антигипертензивных препаратов, пациентка больше ничего не получала. Бессимптомная форма COVID-19 с поражением легких 4% через 10 дней лечения завершилась полным выздоровлением.

Поскольку особенно тяжелым течением отличалась пациентка с впервые диагностированной болезнью Иценко–Кушинга, авторы предположили, что

клиническое течение COVID-19 зависит от тяжести гиперкортицизма. Помимо этих случаев из нашего центра, к настоящему времени известно еще о нескольких клинических наблюдениях развития COVID-19 у больных с гиперкортицизмом.

Yuno A. и соавт. сообщили, что из 61 больного с болезнью Кушинга, находящихся под их наблюдением, инфицирование SARS-CoV-2 было выявлено у 3,2% больных [44]. Авторы также описали случай успешного лечения пациентки с активной формой болезни Кушинга в сочетании с COVID-19. Женщина, 27 лет, медицинский работник, у которой было запланировано нейрохирургическое лечение по поводу болезни Кушинга, после тесного контакта с пациентом с COVID-19 отметила появление одышки, при КТ органов грудной клетки диагностирована вирусная пневмония. Несмотря на отсутствие известных факторов риска, связанных с тяжестью течения COVID-19, респираторный статус пациентки ухудшился, возникла потребность в оксигенотерапии (со скоростью 7 л/мин через маску). Инициировано медикаментозное лечение по схеме «блокируй и замещай» с использованием ингибиторов стероидогенеза и гидрокортизона для контроля гиперкортицизма, для лечения пневмонии использовались противовирусные препараты, а также симптоматическая терапия. Через 1 мес после отрицательного результата теста на SARS-CoV-2 была выполнена аденомэктомия. В послеоперационном периоде достигнута лабораторная ремиссия болезни Кушинга. Авторы пришли к выводу, что гиперкортицизм вследствие активной формы болезни Кушинга может усугубить течение инфекции COVID-19.

Beretta F. и соавт. описали начало развития надпочечниковой недостаточности у пациента 67 лет с болезнью Кушинга из-за рецидива агрессивной кортикотропиномы на фоне лечения метопиромом и каберголином при заболевании COVID-19 [52]. Пациент госпитализирован в отделение с вирусной пневмонией в критическом состоянии. Из анамнеза известно, что дважды оперирован по поводу АКТГ-продуцирующей макроаденомы, проведена лучевая терапия, получал заместительную терапию (левотироксин, кортизона ацетат). В 2013 г. случился рецидив гиперкортицизма, кортизона ацетат отменен, инициирована терапия пасиреотидом и каберголином. Далее отмечен повторный рост аденомы гипофиза, в 2017 г. снова оперирован по поводу компрессии правой орбиты (при ИГХ-исследовании — ткани с АКТГ-продукцией). В мае 2018 г. к терапии добавлен метирапон. В 2018 г. получал химиотерапию по поводу прогрессирующего увеличения размера опухоли. В феврале 2020 г. были обнаружены признаки тромбоза глубоких вен на правом плече, инициирована терапия эноксапарином 8000 МЕ подкожно 2 раза в день. На момент поступления коррекции требовали надпочечниковая недостаточность и персистирующая гиперкалиемия. Случай закончился выздоровлением, однако самое интересное заключается в выводах. Авторы раскрывают возможность титрования или временной приостановки медикаментозной терапии эндогенного гиперкортицизма в контексте инфекции COVID-19 и подчеркивают, что персистирующая гиперкалиемия у пациентов с синдромом Кушинга возникает при лечении низкомолекулярными гепаринами и может быть сигналом подавления продукции альдостерона.

Уникальное наблюдение представлено de Filette JMK и соавт. [53]. Мужчина, 43 года, с АКТГ-секретирующей карциномой с метастазами в мозжечок и тяжелым течением COVID-19, ранее оперированный на гипофизе, перенесший радиотерапию, получавший кетоконазол, пасиреотид, каберголин, подвергшийся субтотальной билатеральной адреналэктомии и химиотерапии темозоломидом, к которой была добавлена комбинированная терапия чек-пойнт ингибиторами — ипилиумабом и ниволумабом. Течение болезни было стабильным, планировавшаяся резекция остаточной ткани левого надпочечника была отложена из-за присоединившегося COVID-19. В марте 2021 г. в отделении ОПИТ сатурация кислорода в крови — 72%, инициирована высокопоточная оксигенация, в дальнейшем — ИВЛ. Введение дексаметазона начато с момента поступления, использованы антибиотики широкого спектра и низкомолекулярный гепарин. Схема «блокируй — замещай» с использованием кетоконазола и гидрокортизона начата с 11-го дня, после отмены дексаметазона. Несмотря на полиорганное поражение, включая метаболический ацидоз и острую почечную недостаточность, острый коронарный синдром 2 типа, септический тромбофлебит и полинейропатию, больной в настоящее время, после неоднократных поступлений в реанимацию, находится на домашней реабилитации.

Таким образом, хронический избыток ГК повышает риск смерти, связанной с COVID-19, вместе с тем, помимо метаболических изменений, у пациентов как с эндогенным, так и с ятрогенным гиперкортицизмом повышен риск различных инфекций, вызванных иммунодефицитом, что диктует необходимость проведения международных многоцентровых исследований и дальнейшего изучения влияния COVID-19 на течение гиперкортицизма.

АКРОМЕГАЛИЯ

Акромегалия — это редкое заболевание с распространенностью 2,8–13,7 человек на 100 000 населения, обусловленное избыточной продукцией гормона роста (ГР) и, как следствие, повышением уровня инсулиноподобного фактора роста 1 (ИФР-1).

Роль избыточной секреции ГР и ИФР-1 при COVID-19 в настоящее время неизвестна, однако данные факторы модулируют опосредованное гриппом А поражение легких у крыс [54]. Также известно, что синдром воспалительного цитокинового шторма, опосредованный ИЛ-6, о котором сообщают при COVID-19, подавляет ИФР-1 [55]. Хотя снижение ИФР-1 не было продемонстрировано, предполагалось, что это возможный фактор риска аутизма у младенцев от беременных матерей с COVID-19 [56]. Интересным перекрестным взаимодействием между системой ИФР-1 и рецептором АПФ-2 для SARS CoV-2 является общий вторичный мессенджер, включающий путь преобразователя сигнала и активатора транскрипции (STAT). Активация рецепторов АПФ-2 цитокинами через энхансеры рап JAK-STAT была продемонстрирована в недавнем исследовании экспрессии мРНК [57]. Клиническая значимость этого неизвестна.

Избыточные уровни ГР и ИФР-1 оказывают патологическое воздействие на многие органы, приводя к широко распространенным метаболическим, респираторным

и сердечно-сосудистым нарушениям. Респираторные осложнения возникают в первую очередь из-за отека мягких тканей и мышц носоглоточных ходов, гипертрофии хрящей и костей, сужения мелких дыхательных путей, расстройства регуляции дыхательных мышц и изменения архитектуры ребер и позвоночника, а также переломов костей [58]. Принимая во внимание наличие структурных изменений, можно предположить, что осложнения акромегалии могут усугублять тяжесть острых респираторных вирусных инфекций, включая COVID-19. Luty J. и соавт. описали случай тяжелой инфекции SARS-CoV-2 на фоне впервые диагностированной акромегалии [59]. Пациент поступил на 3-и сутки от начала заболевания с прогрессирующей лихорадкой, болью в верхней части живота, одышкой и периодическими синкопальными состояниями. В связи с наличием классической клинической картины (характерные черты лица, прогнатизм, большой нос и утолщенные губы, черный акантоз и акрохордоны), предиабета, недавно диагностированного синдрома обструктивного апноэ сна и повышения уровня ИФР-1 верифицирован диагноз акромегалии. Проведение МРТ гипофиза было отложено из-за подтвержденного у пациента COVID-19. После инициации терапии октреотидом отмечено значимое улучшение самочувствия, респираторного статуса и лабораторных показателей, что свидетельствует о том, что повышенные уровни ГР, ИФР-1 и иммуномодулирующие эффекты нелеченой акромегалии способствовали тяжелому течению COVID-19. Таким образом, акромегалия может быть ранее неизвестным фактором риска более тяжелого течения COVID-19. Нередко сопутствующие данному заболеванию гипокортицизм, сахарный диабет, гипертензия и переломы ухудшают прогноз больных. Для большинства пациентов с акромегалией основным методом лечения является трансназальная трансфеноидальная аденомэктомия, которая была запланирована для лечения пациента после карантина и выздоровления от COVID-19.

Однако поскольку акромегалия, наряду с другими синдромами, вызванными опухолями гипофиза, встречается относительно редко, реальных данных о ее лечении в эпоху COVID-19 недостаточно. В связи с этим в исследовании ACROCOVID был проведен международный онлайн-опрос о том, как изменились диагностика и лечение больных с акромегалией в новых условиях [60]. Отвечавшие на вопросы пациенты, эндокринологи, нейрохирурги и сестры, работающие в нейрохирургии, отметили, как и ожидалось, что наибольшее затруднение вызывала диагностика основного заболевания, а также осложнения, вызванные COVID-19 и их компенсация. 33,3% респондентов сообщили о задержке плановых хирургических вмешательств.

В пандемию из-за отсрочки оперативного лечения возросла роль медикаментозной терапии, особенно применение тех препаратов, которые больной может ввести себе сам, не обращаясь за помощью медицинского персонала. Безусловно, ланреотид и пасиреотид (off-label) имеют преимущества перед синтетическими аналогами октреотида пролонгированного действия, а нежелательный гипергликемический эффект пасиреотида может потенцироваться с негативным влиянием SARS-CoV-2 на β -клетки поджелудочной железы. Препараты

выбора при сочетании COVID-19 и акромегалии — пэгвисомант. В перспективе обнадеживает факт появления перорального агониста соматостатина, что поможет пациентам с акромегалией еще качественнее контролировать заболевание [61].

Подытоживая вышесказанное, в период пандемии целесообразны отсрочка оперативного лечения и назначение медикаментозной терапии. Однако важно учитывать особенности течения основного заболевания у каждого пациента с акромегалией и выбирать тактику лечения индивидуально.

ГИПОНАТРИЕМИЯ

Гипонатриемия (синдром неадекватной секреции антидиуретического гормона (СНСАДГ)) является наиболее распространенным нарушением электролитного баланса у госпитализированных пациентов с любой патологией, независимо от пандемии, и встречается (при учете случаев с уровнем натрия в сыворотке менее 135 ммоль/л) примерно у 30% пациентов с пневмонией.

Инфекционные заболевания и воспалительные состояния являются эффективными триггерами неосмотической индукции секреции вазопрессина. В этих ситуациях секреция вазопрессина в основном обусловлена ИЛ-6, который высвобождается моноцитами и макрофагами, преодолевает гематоэнцефалический барьер и активирует рецепторы ИЛ-6. Это, в свою очередь, вызывает высвобождение вазопрессина супраоптическим и паравентрикулярным ядрами гипоталамуса [62]. Другим механизмом является гиповолемическая гипонатриемия в результате диареи, рвоты и уменьшения перорального приема пищи. СНСАДГ и гиповолемия в равной степени были причиной гипонатриемии в ретроспективном многоцентровом обсервационном когортном исследовании у пациентов с COVID-19 в четырех больницах США [63].

Гипонатриемия наблюдалась у 34% включенных пациентов с COVID-19 (65 из 193) по сравнению с 24% пациентов с отрицательным результатом на SARS-CoV-2 (33 из 138). У 12% всех пациентов с COVID-19 (23 из 193) в ходе госпитализации наблюдались как гипонатриемия, так и гипернатриемия [64].

По результатам крупного международного реестра, в который включены 4664 госпитализированных пациента с COVID-19, исследования Health Outcome Predictive Evaluation for COVID-19 (HOPE) показали, что у 20,5% была гипонатриемия при поступлении. Тяжелая гипонатриемия (<120 ммоль/л) встречалась достаточно редко, всего у 0,4% пациентов. Позднее было описано исследование, включающее 16 пациентов, госпитализированных в стационар по поводу COVID-19, которое показало, что у 50% из них была гипонатриемия [69].

В нашем центре среди 153 пациентов, госпитализированных для стационарного лечения COVID-19 с мая по июнь 2020 г., медиана натриемии составила 137 ммоль/л, а гипонатриемия ($\text{Na}<135$ ммоль/л) выявлена у 25%, при этом тяжелая гипонатриемия ($\text{Na}<130$ ммоль/л) — у 4,6% пациентов [65].

Гипонатриемия является независимым предиктором тяжести COVID-19, включая смертность и потребность в ИВЛ [66]. Связь между содержанием натрия в плазме и смертностью от COVID-19 имеет U-образную

форму. Ретроспективное исследование пациентов с подтвержденным SARS-CoV-2 в семи странах показало, что как гипонатриемия, так и гипернатриемия связаны с более высокой смертностью, но только гипонатриемия была связана с госпитализацией в отделение интенсивной терапии [63]. Вероятно, это было связано с тем, что пациенты с гипернатриемией были старше, имели больше сопутствующих заболеваний и, следовательно, реже попадали в ОРИТ ввиду более раннего летального исхода.

Пациентов с гипонатриемией и COVID-19 следует продолжать лечить в соответствии с общепринятыми рекомендациями [67]. Ограничение жидкости является основой лечения СНСАДГ, связанного с COVID-19. В серии случаев СНСАДГ, связанного с COVID-19, ограничение жидкости от 750 мл до 1200 мл в день улучшало уровень натрия в плазме [68]. Как и у лиц без COVID-19, при лечении острой симптоматической гипонатриемии, проявляющейся судорогами и снижением уровня сознания, следует рассмотреть возможность инфузии гипертонического раствора. В проведенном исследовании при изучении COVID-19 в сочетании с СНСАДГ, проявляющимся острой тяжелой гипонатриемией, ограничение жидкости и инфузия гипертонического солевого раствора нормализовали уровень натрия в плазме к 4-му дню госпитализации [69]. Авторы предлагают проверять осмоляльность сыворотки и мочи, натрий в моче, тиреоидный профиль и утренний кортизол у пациентов с необъяснимой умеренной или тяжелой гипонатриемией.

Таким образом, гипонатриемия является предиктором тяжести COVID-19. Тщательный сбор анамнеза и оценка степени выраженности гипонатриемии важны для дифференциации между обезвоженным пациентом, которому требуется восполнение жидкости, и пациентом с звулемией и СНСАДГ, которому требуется ограничение жидкости.

ВАКЦИНАЦИЯ

Вакцинация против COVID-19 остается единственным эффективным методом борьбы с SARS-CoV-2. Доступность вакцинации должна быть гарантирована для всех, особенно для пациентов с высоким риском тяжелого течения COVID-19, которыми являются нейроэндокринные пациенты. Опубликованные в настоящее время данные не имеют информации о побочных эффектах вакцина-

ции и о противопоказаниях к ней у пациентов с нейроэндокринными заболеваниями [70]. Несмотря на это, ряд авторов высказывают предположения о необходимости коррекции доз ГК перед вакцинацией у пациентов с надпочечниковой недостаточностью [71]. Будущие исследования в этой области крайне необходимы.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Пациенты с нейроэндокринными заболеваниями склонны к более тяжелому клиническому течению COVID-19 и значительному увеличению смертности. Следовательно, соблюдение мер профилактики заражения COVID-19 и вакцинация являются простой, но эффективной стратегией ведения подобных пациентов. Кроме того, пациенты должны быть осведомлены о возможности ухудшения течения основного заболевания и методах его коррекции, показаниях к экстренной госпитализации и пр. Необходимо расширить возможности телемедицины, включая междисциплинарное консультирование со специалистами смежных специальностей. Более того, такие стратегии, разработанные в условиях ограничений, вызванных пандемией, вполне могут в будущем стать новыми стандартами лечения нейроэндокринных заболеваний.

В настоящее время следует обратить особое внимание на систематический сбор данных о пациентах с нейроэндокринными заболеваниями и COVID-19 и использовать их для разработки инновационных стратегий ведения подобных пациентов.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Источник финансирования. Работа выполнена по инициативе авторов без привлечения финансирования.

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

Участие авторов. Буйваленко У.В., Перепелова М.А., Золотарева Р.А. — анализ литературы, написание текста, подготовка рисунков; Белая Ж.Е., Мельниченко Г.А. — редактирование и финальное утверждение рукописи. Все авторы одобрили финальную версию статьи перед публикацией, выразили согласие нести ответственность за все аспекты работы, подразумевающую надлежащее изучение и решение вопросов, связанных с точностью или добросовестностью любой части работы.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

- Carvalho T, Krammer F, Iwasaki A. The first 12 months of COVID-19: a timeline of immunological insights. *Nat Rev Immunol*. 2021;21(4):245-256. doi: <https://doi.org/10.1038/s41577-021-00522-1>
- Zhou P, Yang X-L, Wang X-G, et al. A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin. *Nature*. 2020;579(7798):270-273. doi: <https://doi.org/10.1038/s41586-020-2012-7>
- Chen N, Zhou M, Dong X, et al. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *Lancet*. 2020;395(10223):507-513. doi: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30211-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30211-7)
- Martins-Filho PR, Tavares CSS, Santos VS. Factors associated with mortality in patients with COVID-19. A quantitative evidence synthesis of clinical and laboratory data. *Eur J Intern Med*. 2020;76:97-99. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ejim.2020.04.043>
- Zhou F, Yu T, Du R, et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet*. 2020;395(10229):1054-1062. doi: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30566-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30566-3)
- Guan WJ, Ni ZY, Hu Y, et al. Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. *N Engl J Med*. 2020;382(18):1708-1720. doi: <https://doi.org/10.37473/dac/10.1101/2020.04.02.20050989>
- Wu Y, Xu X, Chen Z, et al. Nervous system involvement after infection with COVID-19 and other coronaviruses. *Brain Behav Immun*. 2020;87(10229):18-22. doi: <https://doi.org/10.1016/j.bbi.2020.03.031>
- Turnbull AV, Rivier C. Regulation of the HPA Axis by Cytokines. *Brain Behav Immun*. 1995;9(4):253-275. doi: <https://doi.org/10.1006/brbi.1995.1026>
- Leow MK-S, Kwek DS-K, Ng AW-K, et al. Hypocortisolism in survivors of severe acute respiratory syndrome (SARS). *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2005;63(2):197-202. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1365-2265.2005.02325.x>

10. Alzahrani AS, Mukhtar N, Aljomaiah A, et al. The Impact of COVID-19 Viral Infection on the Hypothalamic-Pituitary-Adrenal Axis. *Endocr Pract.* 2021;27(2):83-89. doi: <https://doi.org/10.1016/j.eprac.2020.10.014>
11. Solorio-Pineda S, Almendárez-Sánchez CA, Tafur-Grandett AA, et al. Pituitary macroadenoma apoplexy in a severe acute respiratory syndrome-coronavirus-2-positive testing: Causal or casual? *Surg Neurol Int.* 2020;11(2):304. doi: https://doi.org/10.25259/SNI_305_2020
12. Taneja C, Fazeli PK, Gardner PA, et al. Rapidly Progressive Pituitary Apoplexy in a Patient with COVID-19 Disease Treated with Endoscopic Endonasal Surgery. *J Neurol Surg Reports.* 2022;83(01):e8-e12. doi: <https://doi.org/10.1055/s-0041-1742104>
13. Kamel WA, Najibullah M, Saleh MS, Azab WA. Coronavirus disease 2019 infection and pituitary apoplexy: A causal relation or just a coincidence? A case report and review of the literature. *Surg Neurol Int.* 2021;12(01):317. doi: https://doi.org/10.25259/SNI_401_2021
14. Fleseriu M, Buchfelder M, Cetas JS, et al. Pituitary society guidance: pituitary disease management and patient care recommendations during the COVID-19 pandemic—an international perspective. *Pituitary.* 2020;23(4):327-337. doi: <https://doi.org/10.1007/s11102-020-01059-7>
15. Chan JL, Gregory KD, Smithson SS, et al. Pituitary apoplexy associated with acute COVID-19 infection and pregnancy. *Pituitary.* 2020;23(6):716-720. doi: <https://doi.org/10.1007/s11102-020-01080-w>
16. Cain DW, Cidlowski JA. Immune regulation by glucocorticoids. *Nat Rev Immunol.* 2017;17(4):233-247. doi: <https://doi.org/10.1038/nri.2017.1>
17. Zhang N, Truong-Tran QA, Tancowny B, et al. Glucocorticoids enhance or spare innate immunity: effects in airway epithelium are mediated by CCAAT/enhancer binding proteins. *J Immunol.* 2007;179(1):578-589. doi: <https://doi.org/10.4049/jimmunol.179.1.578>
18. Hasenmajer V, Sbardella E, Sciarra F, et al. The Immune System in Cushing's Syndrome. *Trends Endocrinol Metab.* 2020;31(9):655-669. doi: <https://doi.org/10.1016/j.tem.2020.04.004>
19. Martins-Filho PR, Tavares CSS, Santos VS. Factors associated with mortality in patients with COVID-19. A quantitative evidence synthesis of clinical and laboratory data. *Eur J Intern Med.* 2020;76:97-99. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ejim.2020.04.043>
20. Fareau GG, Vassilopoulou-Sellin R. Hypercortisolemia and infection. *Infect Dis Clin North Am.* 2007;21(3):639-657. doi: <https://doi.org/10.1016/j.idc.2007.06.001>
21. Baglin A, Hanslik T. Systemic corticosteroid treatment and risk of infectious diseases. *Rev Med Interne.* 2007;28(12):841-851.
22. Lionakis MS, Kontoyiannis DP. Glucocorticoids and invasive fungal infections. *Lancet.* 2003;362(9398):1828-1838. doi: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(03\)14904-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(03)14904-5)
23. Steffensen C, Bak AM, Zøylner Rubeck K, Jørgensen JOL. Epidemiology of Cushing's Syndrome. *Neuroendocrinology.* 2010;92(S1):1-5. doi: <https://doi.org/10.1159/000314297>
24. Fardet L, Flahault A, Kettaneh A, et al. Corticosteroid-induced clinical adverse events: frequency, risk factors and patient's opinion. *Br J Dermatol.* 2007;157(1):142-148. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1365-2133.2007.07950.x>
25. Morgan SA, McCabe EL, Gathercole LL, et al. 11 β -HSD1 is the major regulator of the tissue-specific effects of circulating glucocorticoid excess. *Proc Natl Acad Sci.* 2014;111(24):142-148. doi: <https://doi.org/10.1073/pnas.1323681111>
26. Favalli EG, Bugatti S, Klersy C, et al. Impact of corticosteroids and immunosuppressive therapies on symptomatic SARS-CoV-2 infection in a large cohort of patients with chronic inflammatory arthritis. *Arthritis Res Ther.* 2020;22(1):290. doi: <https://doi.org/10.1186/s13075-020-02395-6>
27. Nissen CB, Sciascia S, de Andrade D, et al. The role of antirheumatics in patients with COVID-19. *Lancet Rheumatol.* 2021;3(6):e447-e459. doi: [https://doi.org/10.1016/S2665-9913\(21\)00062-X](https://doi.org/10.1016/S2665-9913(21)00062-X)
28. Group RC, Horby P, Lim WS, et al. Dexamethasone in Hospitalized Patients with Covid-19. *N Engl J Med.* 2021;384(8):693-704. doi: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2021436>
29. Fardet L, Petersen I, Nazareth I. Risk of cardiovascular events in people prescribed glucocorticoids with iatrogenic Cushing's syndrome: cohort study. *BMJ.* 2012;345(1):e4928-e4928. doi: <https://doi.org/10.1136/bmj.e4928>
30. Sarma P, Bhattacharyya A, Kaur H, et al. Efficacy and safety of steroid therapy in COVID-19: A rapid systematic review and Meta-analysis. *Indian J Pharmacol.* 2020;52(6):535. doi: https://doi.org/10.4103/ijp.ijp_1146_20
31. Peeters B, Boonen E, Langouche L, Van den Berghe G. The HPA axis response to critical illness: New study results with diagnostic and therapeutic implications. *Mol Cell Endocrinol.* 2015;408(6):235-240. doi: <https://doi.org/10.1016/j.mce.2014.11.012>
32. Edwards C. New Horizons: Does Mineralocorticoid Receptor Activation by Cortisol Cause ATP Release and COVID-19 Complications? *J Clin Endocrinol Metab.* 2021;106(3):622-635. doi: <https://doi.org/10.1210/clinem/dgaa874>
33. Funder J. Aldosterone and Mineralocorticoid Receptors—Physiology and Pathophysiology. *Int J Mol Sci.* 2017;18(5):1032. doi: <https://doi.org/10.3390/ijms18051032>
34. Karan A, Ali K, Rambaran K, et al. COVID-19 and ethnicity: Does reduced responsiveness to glucocorticoids explain the more aggressive nature of disease among minorities? *Med Hypotheses.* 2020;144(5):110220. doi: <https://doi.org/10.1016/j.mehy.2020.110220>
35. Charmandari E, Kino T, Chrousos GP. Familial/Sporadic Glucocorticoid Resistance: Clinical Phenotype and Molecular Mechanisms. *Ann N Y Acad Sci.* 2004;1024(1):168-181. doi: <https://doi.org/10.1196/annals.1321.014>
36. Pivonello R, Ferrigno R, Isidori AM, et al. COVID-19 and Cushing's syndrome: recommendations for a special population with endogenous glucocorticoid excess. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2020;8(8):654-656. doi: [https://doi.org/10.1016/s2213-8587\(20\)30215-1](https://doi.org/10.1016/s2213-8587(20)30215-1)
37. Yuen KJ, Blevins LS Jr, Findling JW. Important Management Considerations in Patients with Pituitary Disorders during the Time of the Covid-19 Pandemic. *Endocr Pract.* 2020;26(8):915-922. doi: <https://doi.org/10.4158/ep-2020-0308>
38. Pivonello R, Isidori AM, De Martino MC, et al. Complications of Cushing's syndrome: state of the art. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2016;4(7):611-629. doi: [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(16\)00086-3](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(16)00086-3)
39. Newell-Price J, Nieman LK, Reincke M, Tabarin A. Endocrinology in the time of COVID-19: Management of Cushing's syndrome. *Eur J Endocrinol.* 2020;183(1):G1-7. doi: <https://doi.org/10.1530/eje-20-0352>
40. Guarnotta V, Ferrigno R, Martino M, et al. Glucocorticoid excess and COVID-19 disease. *Rev Endocr Metab Disord.* 2021;22(4):703-714. doi: <https://doi.org/10.1007/s11554-020-09598-x>
41. Levi M, Thachil J, Iba T, Levy JH. Coagulation abnormalities and thrombosis in patients with COVID-19. *Lancet Haematol.* 2020;7(6):e438-440. doi: [https://doi.org/10.1016/s2352-3026\(20\)30145-9](https://doi.org/10.1016/s2352-3026(20)30145-9)
42. Wagner J, Langlois F, Lim DST, et al. Hypercoagulability and Risk of Venous Thromboembolic Events in Endogenous Cushing's Syndrome: A Systematic Meta-Analysis. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2019;9(4):703-714. doi: <https://doi.org/10.3389/fendo.2018.00805>
43. St-Jean M, Lim DST, Langlois F. Hypercoagulability in Cushing's syndrome: From arterial to venous disease. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2021;35(2):101496. doi: <https://doi.org/10.1016/j.beem.2021.101496>
44. Yuno A, Kenmotsu Y, Takahashi Y, et al. Successful management of a patient with active Cushing's disease complicated with coronavirus disease 2019 (COVID-19) pneumonia. *Endocr J.* 2021;68(4):477-484. doi: <https://doi.org/10.1507/endocrj.EJ20-0613>
45. Kakodkar P, Kaka N, Baig M. A Comprehensive Literature Review on the Clinical Presentation, and Management of the Pandemic Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *Cureus.* 2020;68(4):477-484. doi: <https://doi.org/10.7759/cureus.7560>
46. Vaduganathan M, Vardeny O, Michel T, et al. Renin-Angiotensin-Aldosterone System Inhibitors in Patients with Covid-19. *N Engl J Med.* 2020;382(17):1653-1659. doi: <https://doi.org/10.1056/NEJMs2005760>
47. Qiao Y, Shin J-I, Chen TK, et al. Association Between Renin-Angiotensin System Blockade Discontinuation and All-Cause Mortality Among Persons With Low Estimated Glomerular Filtration Rate. *JAMA Intern Med.* 2020;180(5):718. doi: <https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2020.0193>
48. European Society of Cardiology. *Position statement of the ESC council on hypertension on ACE-inhibitors and angiotensin receptor blockers* [Internet]. Sophia Antipolis: ESC; 2020 [cited 2020 Apr 20]. Available from: [https://www.es-cardio.org/Councils/Council-on-Hypertension-\(CHT\)/News/position-statement-of-the-esc-council-on-hypertension-on-ace-inhibitors-and-ang](https://www.es-cardio.org/Councils/Council-on-Hypertension-(CHT)/News/position-statement-of-the-esc-council-on-hypertension-on-ace-inhibitors-and-ang)

49. Formenti AM, Pedone E, di Filippo L, et al. Are women with osteoporosis treated with denosumab at risk of severe COVID-19? *Endocrine*. 2020;70(2):203-205. doi: <https://doi.org/10.1007/s12020-020-02500-4>
50. Belaya Z, Golounina O, Melnichenko G, et al. Clinical course and outcome of patients with ACTH-dependent Cushing's syndrome infected with novel coronavirus disease-19 (COVID-19): case presentations. *Endocrine*. 2021;72(1):12-19. doi: <https://doi.org/10.1007/s12020-021-02674-5>
51. Webb BJ, Peltan ID, Jensen P, et al. Clinical criteria for COVID-19-associated hyperinflammatory syndrome: a cohort study. *Lancet Rheumatol*. 2020;2(12):e754-e763. doi: [https://doi.org/10.1016/S2665-9913\(20\)30343-X](https://doi.org/10.1016/S2665-9913(20)30343-X)
52. Beretta F, Dassie F, Parolin M, et al. Practical Considerations for the Management of Cushing's Disease and COVID-19: A Case Report. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2020;11(2):203-205. doi: <https://doi.org/10.3389/fendo.2020.00554>
53. de Filette JMK, Sol B, Awada G, et al. COVID-19 and Cushing's disease in a patient with ACTH-secreting pituitary carcinoma. *Endocrinol Diabetes Metab Case Reports*. 2022;2022(2):203-205. doi: <https://doi.org/10.1530/EDM-21-0182>
54. Li G, Zhou L, Zhang C, et al. Insulin-Like Growth Factor 1 Regulates Acute Inflammatory Lung Injury Mediated by Influenza Virus Infection. *Front Microbiol*. 2019;10:2541. doi: <https://doi.org/10.3389/fmicb.2019.02541>
55. Ye Q, Wang B, Mao J. The pathogenesis and treatment of the 'Cytokine Storm' in COVID-19. *J Infect*. 2020;80(6):607-613. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jinf.2020.03.037>
56. Steinman G. COVID-19 and autism. *Med Hypotheses*. 2020;142(6):109797. doi: <https://doi.org/10.1016/j.mehy.2020.109797>
57. Hennighausen L, Lee HK. Activation of the SARS-CoV-2 Receptor Ace2 by Cytokines Through Pan JAK-STAT Enhancers. *SSRN Electron J*. 2020. doi: <https://doi.org/10.2139/ssrn.3601827>
58. Rees PJ, Hay JG, Webb JR. Acute exacerbation of upper airway obstruction in acromegaly. *Postgrad Med J*. 1982;58(681):429-430. doi: <https://doi.org/10.1136/pgmj.58.681.429>
59. Luty J, Hayward L, Jackson M, Duell PB. Severe respiratory failure in a patient with COVID-19 and acromegaly: rapid improvement after adding octreotide. *BMJ Case Rep*. 2021;14(8):e243900. doi: <https://doi.org/10.1136/bcr-2021-243900>
60. Giustina A, Legg E, Cesana BM, et al. Results from ACROCOVID: an international survey on the care of acromegaly during the COVID-19 era. *Endocrine*. 2021;71(2):273-280. doi: <https://doi.org/10.1007/s12020-020-02565-1>
61. Lodish MB. How do clinicians integrate oral octreotide into their treatment plan for acromegaly? *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2022;10(2):86-87. doi: [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(21\)00319-3](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(21)00319-3)
62. Swart RM, Hoorn EJ, Betjes MG, Zietes R. Hyponatremia and inflammation: the emerging role of interleukin-6 in osmoregulation. *Nephron Physiol*. 2011;118(2):45-51. doi: <https://doi.org/10.1159/000322238>
63. Frontera JA, Valdes E, Huang J, et al. Prevalence and Impact of Hyponatremia in Patients With Coronavirus Disease 2019 in New York City. *Crit Care Med*. 2020;48(12):e1211-e1217. doi: <https://doi.org/10.1097/CCM.00000000000004605>
64. Voets PJ, Frölke SC, Vogtländer NP, Kaasjager KA. COVID-19 and dysnatremia: A comparison between COVID-19 and non-COVID-19 respiratory illness. *SAGE Open Med*. 2021;9(12):2050312121102777. doi: <https://doi.org/10.1177/2050312121102777>
65. Abilov Z, Kononykhina A, Sardaeva D, et al. Electrolyte disturbances in hospitalized patients with COVID-19. *Endocr Abstr*. 2021;9(12):2050312121102777. doi: <https://doi.org/10.1530/endoabs.73.AEP483>
66. Ruiz-Sánchez JG, Núñez-Gil IJ, Cuesta M, et al. Prognostic Impact of Hyponatremia and Hypernatremia in COVID-19 Pneumonia. A HOPE-COVID-19 (Health Outcome Predictive Evaluation for COVID-19) Registry Analysis. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2020;11(12):2050312121102777. doi: <https://doi.org/10.3389/fendo.2020.599255>
67. Christ-Crain M, Hoorn EJ, Sherlock M, et al. Endocrinology in the time of COVID-19: Management of diabetes insipidus and hyponatraemia. *Eur J Endocrinol*. 2020;183(1):G9-G15. doi: <https://doi.org/10.1530/EJE-20-0338>
68. Yousaf Z, Al-Shokri SD, Al-soub H, Mohamed MFH. COVID-19-associated SIADH: a clue in the times of pandemic! *Am J Physiol Metab*. 2020;318(6):E882-E885. doi: <https://doi.org/10.1152/ajpendo.00178.2020>
69. Ho KS, Narasimhan B, Kumar A, et al. Syndrome of inappropriate antidiuretic hormone as the initial presentation of COVID-19: A novel case report. *Nefrología*. 2021;41(2):219-220. doi: <https://doi.org/10.1016/j.nefro.2020.05.004>
70. Polack F P, Thomas S. J., Kitchin N., et al. Safety and Efficacy of the BNT162b2 mRNA Covid-19 Vaccine. *N Engl J Med*. 2020;383(27):2603-2615. doi: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2034577>
71. Baden LR, El Sahly HM, Essink B, et al. Efficacy and Safety of the mRNA-1273 SARS-CoV-2 Vaccine. *N Engl J Med*. 2021;384(5):403-416. doi: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2035389>

Рукопись получена: 19.04.2022. Одобрена к публикации: 20.07.2022. Опубликовано online: 30.10.2022.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]

***Буйваленко Ульяна Валерьевна [Uliana V. Buyvalenko, clinical resident];** Россия, 117036, Москва, ул. Дм. Ульянова, д. 11 [address: 11 Dm. Ulyanova street, 117036 Moscow, Russia]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1792-6419>; SPIN-код: 5772-5683; e-mail: ulibu@list.ru

Перепелова Маргарита Александровна [Margarita A. Perepelova, clinical resident]; ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-5824-6490>; e-mail: margo.doktor@mail.ru

Золотарева Радмила Алексеевна [Radmila A. Zolotareva, clinical resident]; ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-4898-4419>; e-mail: radmila.zolotareva@yandex.ru

Белая Жанна Евгеньевна, д.м.н. [Zhanna E. Belaya, MD, PhD]; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-6674-6441>; SPIN-код: 4746-7173; e-mail: jannabelaya@gmail.com.

Мельниченко Галина Афанасьевна, д.м.н., профессор [Galina A. Melnichenko, MD, PhD, Professor]; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-5634-7877>; SPIN-код: 8615-0038; e-mail: teofrast2000@mail.ru

ЦИТИРОВАТЬ:

Буйваленко У.В., Перепелова М.А., Золотарева Р.А., Белая Ж.Е., Мельниченко Г.А. Болезни гипофиза и COVID-19: обзор литературы // *Проблемы эндокринологии*. — 2022. — Т. 68. — №5. — С. XXX-XXX. doi: <https://doi.org/10.14341/probl13108>

TO CITE THIS ARTICLE:

Buyvalenko UV, Perepelova MA, Zolotareva RA, Belaya ZE, Melnichenko GA. Pituitary and COVID-19: review. *Problems of Endocrinology*. 2022;68(5):XXX-XXX. doi: <https://doi.org/10.14341/probl13108>