

ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

УДК 578.834.1:616.4-06

© Я.В. Маликова, Д.А. Валишин, К.Р. Еникеева, 2023

Я.В. Маликова¹, Д.А. Валишин¹, К.Р. Еникеева²
**ЭНДОКРИННЫЕ ОСЛОЖНЕНИЯ НОВОЙ КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ
 COVID-19: ЩИТОВИДНАЯ ЖЕЛЕЗА И НАДПОЧЕЧНИКИ**
*ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет»
 Минздрава России, г. Уфа*
²*ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет
 им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет)» Минздрава России, г. Москва*

Цель исследования – провести обзор литературы, иллюстрирующей современные представления о потенциальной роли щитовидной железы и надпочечников в инфекционном процессе при новой коронавирусной инфекции COVID-19.

Результаты. Новая коронавирусная инфекция COVID-19 хорошо известна своими респираторными осложнениями. Однако как показал опыт работы с пациентами с COVID-19 она также может вызывать внелегочные проявления – сердечно-сосудистые, желудочно-кишечные, почечные, гематологические, печеночные, неврологические и эндокринные нарушения. Эндокринные осложнения COVID-19 редки, а следовательно, менее изучены и требуют особого внимания. На данный момент известно, что COVID-19 является причиной развития эндокринной патологии со стороны щитовидной железы и надпочечников, которая проявляется следующими заболеваниями: подострым тиреоидитом, синдромом нетиреоидного заболевания, тиреоидитом Хашимото, Базедовой болезнью, надпочечниковой недостаточностью и синдромом Кушинга. Изучение взаимодействия между COVID-19 и эндокринной системой в перспективе даст возможность оценивать тяжесть течения заболевания и прогнозировать его исход.

Ключевые слова: COVID-19, эндокринные осложнения, щитовидная железа, надпочечники.

Ya.V. Malikova, D.A. Valishin, K.R. Enikeeva
**ENDOCRINE COMPLICATIONS OF THE NEW COVID-19 CORONAVIRUS
 INFECTION: THYROID AND ADRENAL GLANDS**

The objective of the study: to review the literature illustrating modern ideas about the potential role of the thyroid gland and adrenal glands in the infectious process of the COVID-19 new coronavirus infection.

Results: The new COVID-19 coronavirus infection is well known for its respiratory complications. However, as experience with COVID-19 patients has shown, it can also cause extrapulmonary manifestations, including cardiovascular, gastrointestinal, renal, hematological, hepatic, neurological, and endocrine disorders. Endocrine complications of COVID-19 are rare, and therefore less studied and require special attention. At the moment, COVID-19 is known to be a cause of the development of endocrine pathology on the part of the thyroid gland and adrenal glands, which is manifested by the following diseases: subacute thyroiditis, non-thyroidal illness syndrome, Hashimoto's thyroiditis, Graves' disease, adrenal insufficiency and Cushing's syndrome. Studying the interaction between COVID-19 and the endocrine system in the future will make it possible to assess the severity of the disease and predict its outcome.

Key words: COVID-19, endocrine complications, thyroid gland, adrenal glands.

Новая коронавирусная инфекция COVID-19 – это высоко контагиозное инфекционное заболевание, вызываемое новым коронавирусом SARS-CoV-2. В марте 2020 года Всемирная организация здравоохранения объявила о пандемии COVID-19. По состоянию на 20.01.2023 число случаев заражения составило 668 млн. человек, с летальным исходом – более 6 млн человек [9]. Уровень летальности варьируется в зависимости от страны и оценивается от 0 до 20% и более [28].

За время пандемии клиника коронавирусной инфекции COVID-19 стала хорошо известна своими респираторными проявлениями. Однако внелегочные поражения органов, а также заболевания сердечно-сосудистой системы, желудочно-кишечного тракта, почечные, гематологические, печеночные, неврологические и эндокринные нарушения менее изучены и требуют особого внимания. Эндокринные осложнения COVID-19 довольно

редки, однако они могут значительно повлиять на исход заболевания.

Цель исследования – провести обзор литературы, иллюстрирующей современные представления о роли щитовидной железы и надпочечников в инфекционном процессе при новой коронавирусной инфекции COVID-19.

В данном обзоре на основании изучения доступной литературы рассматриваются эндокринные осложнения COVID-19, в частности краткосрочные и долгосрочные изменения в щитовидной железе и надпочечниках пациентов данной когорты.

Проведен поиск источников в базах PubMed с целью изучения эндокринных осложнений в щитовидной железе и надпочечниках у пациентов с COVID-19.

Коронавирус SARS-CoV-2 – это оболочечный вирус с одноцепочечной РНК позитивной полярности. Его протеом содержит четыре структурных белка: белок оболочки (E), мем-

белок (M), нуклеокапсидный белок (N) и спайковый белок (S), 15 зрелых неструктурных белков (nsp1-10 и nsp12-16) и 9 дополнительных белков. S-белок (спайковый белок) обрамляет вирион SARS-CoV-2 и отвечает за проникновение вируса в клетку-мишень путем взаимодействия с рецепторами ангиотензинпревращающего фермента 2 (АПФ2) [16].

Для проникновения в клетку SARS-CoV-2 также использует TMPRSS2 – трансмембранный белок из семейства сериновых протеаз, необходимый для активации S-белка вируса [10].

Совместная экспрессия ACE-2 и TMPRSS2 необходима для проникновения вируса в клетку – хозяина. Текущие исследования экспрессии ACE-2 в различных тканях показали его обширную экспрессию в клетках альвеолярного эпителия легких, эндотелиоцитах сосудов, эпителии желудочно-кишечного тракта, нейроэндокринной системе, щитовидной железе, надпочечниках, поджелудочной железе, яичках и яичниках [23].

В настоящее время считается, что инфекция COVID-19 может поражать различные эндокринные органы следующими способами:

1. Прямое цитопатическое действие вируса.
2. SARS-CoV-2 индуцированный эндотелиит.
3. Опосредованное иммунным ответом органное повреждение, вызванные неконтролируемым высвобождением цитокинов.
4. Нарушение регуляции ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) [8].

Щитовидная железа и COVID-19

Как уже упоминалось, SARS-CoV-2 использует ACE2 в сочетании с TMPRSS2 в качестве ключевого молекулярного комплекса для проникновения в клетки-хозяина. Проведенные исследования показали наличие экспрессии ACE2 и TMPRSS2 в клетках щитовидной железы, причем их количество не зависит от пола [12,18]. Таким образом, щитовидная железа является мишенью для SARS-CoV-2.

Поражение щитовидной железы при COVID-19 может проявляться развитием подострого тиреоидита, синдрома нетиреоидных заболеваний, тиреоидита Хашимото, тихого тиреоидита, Базедовой болезни.

Подострый тиреоидит (SAT), болезнь де Кервена, или гигантоклеточный тиреоидит, представляет собой самоограничивающееся воспаление щитовидной железы, которое может повлиять на выработку гормонов, обычно возникающее после недавно перенесенной вирусной инфекции [11]. Как правило, разви-

тие подострого тиреоидита имеет 3 фазы: первая – тиреотоксикоз, который проявляется низким уровнем ТТГ с повышением Т3 и Т4 или без него, вторая фаза – гипотиреоз, вызванный недостаточным выделением гормонов щитовидной железы в результате воспалительного повреждения ее фолликулярных клеток, третья фаза – восстановление нормальной функции щитовидной железы. Первый хорошо документированный отчет о подостром тиреоидите, вызванном COVID-19, был опубликован в мае 2020 года. Авторы отчета описали 18-летнюю пациентку, у которой симптомы подострого тиреоидита появились через 15 дней после положительного ПЦР-теста на SARS-CoV-2. Период между заражением COVID-19 и появлением симптомов подострого тиреоидита в 2 недели авторы расценили довольно коротким. Однако дальнейшие сообщения о случаях заболевания предоставили удивительный факт: симптомы подострого тиреоидита могут возникать и вскоре после заражения совместно с симптомами COVID-19. Такое явление ранее не было описано в отношении других вирусных инфекций. Клинически подострый тиреоидит может проявляться болью в шее, тахикардией, бессонницей и возбуждением. Впрочем, бессимптомные случаи подострого тиреоидита также нередки. Клинические проявления теряют свою специфичность на фоне приема пациентами анальгетиков, жаропонижающих, тяжести состояния пациентов, поступивших в ОРИТ [5].

Хорошо известно, что многие острые или хронические заболевания могут привести к нарушению функции щитовидной железы, такому как **синдром нетиреоидного заболевания (NTIS)** или синдром низкого уровня Т3. Синдром нетиреоидных заболеваний (NTIS) является наиболее распространенной дисфункцией щитовидной железы у больных COVID-19. Данный синдром выражен реактивным состоянием и определяется снижением уровня Т3, пониженным или нормальным Т4 и увеличением реверсивного Т3. Уровень ТТГ может быть снижен или не изменен, что показывает измененную отрицательную обратную связь гипоталамо-гипофизарно-щитовидной оси. Предполагается, что эти изменения являются реакцией на стресс вследствие инфекционного процесса [31]. После выздоровления количество Т3, Т4, ТТГ возвращается к исходному уровню [30]. Луи и соавт. (2021) [25] сообщают, что синдром нетиреоидных заболеваний был выявлен у 7,5% пациентов с COVID-19, госпитализированных в стационар. Наличие NTIS при поступлении

было связано с тяжелым течением и летальным исходом заболевания, авторы предполагают, что NTIS может служить прогностическим критерием исхода COVID-19 [25]. Вероятно существует корреляция между уровнем свободного Т3 и ТТГ и тяжестью COVID-19. Обнаружено, что низкий уровень ТТГ и Т4 был связан с более высокой смертностью пациентов с COVID-19, страдавших от NTIS [22].

Тиреоидит Хашимото (ТН) – это аутоиммунное заболевание, триггером которого может выступать COVID-19. До сих пор в литературе встречается описание пары случаев выявленного тиреоидита Хашимото у 45-летнего мужчины и 34-летней женщины. Авторы заявляют, что эти пациенты не страдали аутоиммунными заболеваниями до инфицирования COVID-19 и в семейном анамнезе аутоиммунных заболеваний не выявлено. У данных пациентов были выявлены повышенный уровень ТТГ и низкий уровень Т4, что свидетельствовало о первичном гипотиреозе, а также был отмечен положительный АТ-ТПО [29].

Тихий тиреоидит (ST), называемый подострым лимфоцитарным тиреоидитом, представляет собой безболезненное воспаление щитовидной железы, возникающее вторично по отношению к лимфоцитарной инфильтрации тканей щитовидной железы [26]. М. Chan с соавт. (2021) у 32-летней женщины диагностировали гипотиреоз и положительный АТ-ТПО. Согласно выводу авторов, гипотиреоз возник из-за тиреоидита, ассоциированного с COVID-19. Однако авторы не смогли провести различие между ST и атипичным SAT [21]. Подострый тиреоидит (SAT) обычно возникает после перенесенной вирусной инфекции, в то время как ST считается аутоиммунной инфекцией. Следовательно, аутоиммунные антитела к щитовидной железе при SAT обычно отрицательны, а при ST примерно в 50% случаев будут обнаружены АТ-ТПО [27]. В этой связи дифференциальная диагностика ST и SAT требует большего внимания.

Частой причиной гипертиреоза является **Базедова болезнь**, проявлением которой является потеря веса, тремор, непереносимость тепла, усталость, тахикардия. Нам удалось найти в литературе несколько сообщений о случаях Базедовой болезни, вероятно связанной с COVID-19. Женщины в возрасте от 21 года до 61 года, имеющие в анамнезе Базедову болезнь в стадии ремиссии, отметили рецидив заболевания, длящийся на протяжении от одной недели до 2-х месяцев после заражения SARS-CoV-2. Также было выявлено несколько новых случаев заболевания, диагностированного после заражения

COVID-19. Лабораторные данные подтверждали клиническую картину тиреотоксикоза: снижение ТТГ, повышение свободного Т4 и/или Т3, положительные антитела к рецептору ТТГ. У некоторых пациентов отмечалось наличие АТ-ТПО и АТ-ТГ [14,15]. Однако на основании вышеизложенных данных нельзя сделать однозначный вывод, что описанные случаи Базедовой болезни были вызваны инфекцией COVID-19.

Надпочечники и COVID-19

Надпочечники играют важную роль в физиологии реакции на стресс, регуляции иммунного ответа, контроля артериального давления и выработки половых гормонов. К нарушению функции надпочечников приводит множество факторов, одним из которых является инфекционный процесс. Иммуногистохимическое исследование ACE2 и TMPRSS2 показало их наличие в пучковой и сетчатой зонах надпочечников, что делает их потенциальной мишенью COVID-19 [13]. Прямое вирусное повреждение является первой возможной теорией поражения надпочечников вирусом SARS-CoV-2. Патологоанатомические исследования 10 пациентов, умерших от COVID-19, выявили аналогичные гистологические изменения как в легочной ткани, так и в надпочечниках [17]. Другая патология, которая рассматривается как патологическое влияние вируса на надпочечники, это тромбоз вен надпочечников и, соответственно, инфаркт надпочечников [1].

Активная васкуляризация надпочечников увеличивает их уязвимость к эндотелииту, который в свою очередь увеличивает риск тромбоза. Эти механизмы способствуют тромбозу вен и инфаркту надпочечников, что в конечном итоге приводит к кровоизлияниям и развитию синдрома Уотерхауса–Фридериксена. Аутоантитела, вырабатываемые против адренокортикотропного гормона, могут способствовать развитию центральной надпочечниковой недостаточности при COVID-19 [20].

Сужение сосудов надпочечников и тромбоз вен у пациентов с тяжелой степенью тяжести COVID-19 также могут вызывать катехоламины [3].

Эти процессы на сегодняшний день считаются основными молекулярными и клеточными механизмами, которые могут привести к повреждению надпочечников при COVID-19, клинически проявляющимися надпочечниковой недостаточностью и синдромом Кушинга.

Надпочечниковая недостаточность проявляется неадекватной выработкой глюкокортикоидов, которые могут сопровождаться дефицитом минералокортикоидов и андроген-

нов. Различают три вида надпочечниковой недостаточности: первичная недостаточность связана с изменениями в коре надпочечников, вторичная вызвана сниженной выработкой гипофизом гормона АКТГ, третичная связана с нарушением секреции кортикотропин-рилизинг-гормона и других факторов, стимулирующих синтез АКТГ [4].

Клинические проявления надпочечниковой недостаточности, такие как усталость, слабость, потеря веса, абдоминальный дискомфорт, чувство тревоги, неспецифичны. Наиболее распространенными признаками являются гиперпигментация кожи, низкое артериальное давление, постуральная гипотензия. При исследовании 28 пациентов с COVID-19 выявлено, что поражения надпочечников наблюдались у пациентов с тяжелой формой заболевания. Однако у пациентов данной группы не проводились исследования для обнаружения вируса в тканях надпочечников, поэтому нельзя исключать, что в качестве этиологического фактора поражений надпочечников можно рассматривать и другие системные или возрастные заболевания [3].

Тан и др. [2] обнаружили, что концентрация кортизола более 744 нмоль/л была связана со снижением медианы выживаемости. Дилло и др. отмечали в своем исследовании: возросшее количество кортизола было независимым предиктором смерти у пациентов с COVID-19. Однако, COVID-19 – это своего рода стресс, который может увеличить потребность в кортикостероидах и привести пациента к критической недостаточности надпочечников, связанной с заболеванием.

Синдром Кушинга (СК) – это совокупность признаков и симптомов, возникающих в результате избытка глюкокортикоидов, поступающих как из эндогенных, так и экзогенных источников. Симптомы COVID-19 могут отличаться у пациентов с СК. Из-за слабого иммунного ответа, лихорадочная реакция, являющаяся одним из признаков инфекционной патологии, может быть ограничена в острой фазе заболевания у пациентов с СК [7]. Несмотря на отсутствие клинической картины тяжелого течения заболевания и низкий уровень провоспалительных цитокинов, выявлено, что плохие исходы COVID-19 могут быть ассоциированы с тяжестью гиперкортизолизма [6].

Выводы

Таким образом, проведенный обзор доступной литературы показал, что в условиях продолжающейся пандемии вовлечение эндокринных органов в инфекционный процесс при COVID-19 остается недостаточно исследованным.

Текущие данные свидетельствуют о том, что COVID-19 может служить триггером развития острой эндокринной патологии и усугублять течение или вызывать рецидив хронических заболеваний щитовидной железы и надпочечников.

С точки зрения выяснения влияния инфекции COVID-19 на щитовидную железу и надпочечники остается актуальным вопрос прогностической значимости изменений в гормональном статусе для оценки тяжести течения и определения исходов новой коронавирусной инфекции.

Сведения об авторах статьи:

Маликова Яна Владимировна – аспирант кафедры инфекционных болезней с курсом ИДПО ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3. E-mail: doctor_malikova@mail.ru.

Валишин Дамир Асхатович – д.м.н., профессор, завкафедрой инфекционных болезней с курсом ИДПО ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3. E-mail: damirval@yandex.ru.

Еникеева Кристина Рафаэлевна – студент по специальности «Лечебное дело» Института клинической медицины им. Н.В.Склифосовского ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова (Сеченовский университет) Минздрава России. Адрес: 119991, г. Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2. E-mail: kristinenikeeva@gmail.com

ЛИТЕРАТУРА

1. Acute adrenal infarction as an incidental CT finding and a potential prognosis factor in severe SARS-CoV-2 infection: a retrospective cohort analysis on 219 patients / P. Leyendecker, S. Ritter, M. Riou [et al.] // Eur. Radiol. – 2021. – Vol. 31, № 2. – P. 895–900. doi: 10.1007/s00330-020-07226-5.
2. Association between high serum total cortisol concentrations and mortality from COVID-19 / T. Tan, B. Khoo, E.G. Mills [et al.] // Lancet Diabetes Endocrinol. – 2020. – Vol. 8, № 8. – P. 659–660. doi: 10.1016/S2213-8587(20)30216-3.
3. Case report: adrenal pathology findings in severe COVID-19: an autopsy study / M. Freire Santana, M.G.S. Borba, D.C. Baía-da-Silva [et al.] // Am. J. Trop. Med. Hygiene. – 2020. – Vol. 103, № 4. – P. 1604–1607. doi: 10.4269/ajtmh.20-0787.
4. Case report: COVID-19 with bilateral adrenal hemorrhage / J. Álvarez-Troncoso, M. Zapatero Larrauri, M.D. Montero Vega [et al.] // Am. J. Trop. Med. Hygiene. – 2020. – Vol. 103, № 3. – P. 1156–1157. doi: 10.4269/ajtmh.20-0722.
5. Clinical characteristics of subacute thyroiditis is different than it used to be – current state based on 15 years own material / M. Stasiak, R. Michalak, B. Stasiak, A. Lewinski // Neuro Endocrinol. Lett. – 2018. – Vol. 39, № 7. – P. 101–107.
6. Clinical course and outcome of patients with ACTH-dependent Cushing's syndrome infected with novel coronavirus disease-19 (COVID-19): case presentations / Z. Belaya, O. Golounina, G. Melnichenko [et al.] // Endocrine. – 2021. – Vol. 72, № 1. – P. 12–19. doi: 10.1007/s12020-021-02674-5.
7. COVID-19 and Cushing's syndrome: recommendations for a special population with endogenous glucocorticoid excess / R. Pivonello, R. Ferrigno, A. M. Isidori [et al.] // Lancet Diabetes Endocrinol. – 2020. – № 8, № 8. – P. 654–656. doi: 10.1016/S2213-8587(20)30215-1.
8. COVID-19 and the endocrine system: a comprehensive review on the theme / G. Lisco, A. De Tullio, A. Stragapede [et al.] // J. Clin. Med. – 2021. – Vol. 10, № 13. – P. 2920. doi: 10.3390/jcm10132920.

9. COVID-19 Dashboard / Center for Systems Science and Engineering (CSSE) at Johns Hopkins University (JHU). – Режим доступа: <https://coronavirus.jhu.edu/map.html> (Дата обращения: 20.01.2023).
10. COVID-19: virology, biology and novel laboratory diagnosis / M. Mohamadian, H. Chiti, A. Shoghli, [et al.] // *J. Gene Med.* – 2021. – Vol. 23, № 2. – P. e3303. doi: 10.1002/jgm.3303.
11. Desaiiloud R. Viruses and thyroiditis: an update / R. Desaiiloud, D. Hober // *Virol. J.* – 2009. – № 6. – P. 1–14. doi: 10.1186/1743-422X-6-5.
12. Detection of SARS-CoV-2 receptor ACE-2 mRNA in thyroid cells: a clue for COVID-19-related subacute thyroiditis / M. Rotondi, F. Coperchini, G. Ricci [et al.] // *J. Endocrinol. Investig.* – 2021. – Vol. 44, № 5. – P. 1085–1090. doi: 10.1007/s40618-020-01436-w.
13. Expression of the SARS-CoV-2 cell receptor gene ACE2 in a wide variety of human tissues / M.Y. Li, L. Li, Y. Zhang, X.S. Wang // *Infect. Dis. Poverty.* – 2020. – Vol. 9, № 1. – P. 45. doi: 10.1186/s40249-020-00662-x.
14. Graves' disease after COVID-19 / T.A. Moreno, G.L. Paloma, P.C. Contreras [et al.] // *Endocrine Abstr.* – 2021. – Vol. 73. – P. AEP760.
15. Harris A. Graves' thyrotoxicosis following SARSCoV-2 infection / A. Harris, M. Al Mushref // *AACE Clin. Case Rep.* – 2021. – № 7. – P. 14–16.
16. Immunebased therapy for COVID-19 / A. Esmailzadeh, D. Jafari, S. Tahmasebi [et al.] // *Adv. Exp. Med. Biol.* – 2021. – № 1318. – P. 449–468. doi: 10.1007/978-3-030-63761-3_26.
17. Inflammatory cell infiltration of adrenals in COVID-19 / V.A. Zinslerling, N.Y. Semenova, A.G. Markov [et al.] // *Hormone Metab. Res.* – 2020. – Vol. 52, № 9. – P. 639–641. doi: 10.1055/a-1191-8094.
18. Lazartigues, E. Endocrine significance of SARS-CoV-2's reliance on ACE2 / E. Lazartigues, M.M.F. Qadir, F. Mauvais-Jarvis // *Endocrinology.* – 2020. – Vol. 161, № 9. – P. bqaa108. doi: 10.1210/endo/bqaa108.
19. Multi-organ involvement in COVID-19: beyond pulmonary manifestations / V. Thakur, R.K. Ratho, P. Kumar [et al.] // *J. Clin. Med.* – 2021. – Vol. 10, № 3. – P. 446. doi: 10.3390/jcm10030446.
20. Pal, R. COVID-19, hypothalamo-pituitary-adrenal axis and clinical implications / R. Pal // *Endocrine.* – 2020. – Vol. 68, № 2. – P. 251–252. doi: 10.1007/s12020-020-02325-1.
21. Palpitations and fatigue post COVID: a harbinger of silent thyroiditis / M.A.G. Chan, B.T. Teweldemedhin, J.M. Demigillo [et al.] // *J. Endocrine Soc.* – 2021. – № 5. – P. A946–A946.
22. Prognostic significance of low TSH concentration in patients with COVID-19 presenting with non-thyroidal illness syndrome / J. Gong, D.K. Wang, H. Dong [et al.] // *BMC Endocrine Disord.* – 2021. – Vol. 21, № 1. – P. 111. doi: 10.1186/s12902-021-00766-x.
23. Rapid and sensitive diagnostic procedure for multiple detection of pandemic Coronaviridae family members SARS-CoV-2, SARS-CoV, MERS-CoV and HCoV: a translational research and cooperation between the Phan Chau Trinh University in Vietnam and University of Bari 'Aldo Moro' in Italy / V.H. Pham, C.G. Isacco, K.C.D. Nguyen [et al.] // *Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci.* – 2020. – Vol. 24, № 12. – P. 7173–7191. doi: 10.26355/eurrev_202006_21713.
24. Risk factors for adverse outcomes of COVID-19 patients: possible basis for diverse responses to the novel coronavirus SARS-CoV-2 / M. Ghaebi, S. Tahmasebi, M. Jozghorbani [et al.] // *Life Sci.* – 2021. – Vol. 277. – P. 119503. doi: 10.1016/j.lfs.2021.119503.
25. Role of non-thyroidal illness syndrome in predicting adverse outcomes in COVID-19 patients predominantly of mild-to-moderate severity / D.T.W. Lui, C.H. Lee, W.S. Chow [et al.] // *Clin. Endocrinol. (Oxf).* – 2021. – Vol. 95, № 3. – P. 469–477. doi: 10.1111/cen.14476.
26. Samuels, M.H. Subacute, silent, and postpartum thyroiditis / M.H. Samuels // *Med. Clin. North Am.* – 2012. – Vol. 96, № 2. – P. 223–233. doi: 10.1111/cen.14476.
27. SARS-CoV-2-related atypical thyroiditis / I. Muller, D. Cannavaro, D. Dazzi [et al.] // *Lancet. Diabet. Endocrinol.* – 2020. – Vol. 8, № 9. – P. 739–741. doi: 10.1016/S2213-8587(20)30266-7.
28. Sorci, G. Explaining among-country variation in COVID-19 case fatality rate / G. Sorci, B. Faivre, S. Morand // *Sci. Rep.* – 2020. – Vol. 10, № 1. – P. 18909.
29. Tee, L.Y. COVID-19 complicated by Hashimoto's thyroiditis / L.Y. Tee, S. Hajanto, B.H. Rosario // *Singapore Med. J.* – 2020. – Vol. 62, № 5. – P. 265. doi: 10.11622/smedj.2020106.
30. Thyroid function before, during, and after COVID-19 / B. Khoo, T. Tan, S.A. Clarke [et al.] // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2021. – Vol. 106, № 2. – P. e803–e811. doi: 10.1210/clinem/dgaa830.
31. Warner, M.H. Mechanisms behind the non-thyroidal illness syndrome: an update / M.H. Warner, G.J. Beckett // *J. Endocrinol.* – 2010. – Vol. 205, № 1. – P. 1–13. doi: 10.1677/JOE-09-0412.

REFERENCES

1. Leyendecker P, Ritter S, Riou M. [et al.] Acute adrenal infarction as an incidental CT finding and a potential prognosis factor in severe SARS-CoV-2 infection: a retrospective cohort analysis on 219 patients. *Eur Radiol.* 2021;31(2):895-900. doi: 10.1007/s00330-020-07226-5.
2. Tan T, Khoo B, Mills EG. [et al.] Association between high serum total cortisol concentrations and mortality from COVID-19. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2020;8(8):659-660. doi: 10.1016/S2213-8587(20)30216-3.
3. Freire Santana M, Borba MGS. [et al.] Case Report: Adrenal Pathology Findings in Severe COVID-19: An Autopsy Study. *Am J Trop Med Hyg.* 2020;103(4):1604-1607. doi: 10.4269/ajtmh.20-0787.
4. Álvarez-Troncoso J, Zapatero Larrauri M, Montero Vega MD. [et al.] Case Report: COVID-19 with Bilateral Adrenal Hemorrhage. *Am J Trop Med Hyg.* 2020;103(3):1156-1157. doi: 10.4269/ajtmh.20-0722.
5. Stasiak M, Michalak R, Stasiak B, Lewinski A. Clinical characteristics of subacute thyroiditis is different than it used to be - current state based on 15 years own material. *Neuro Endocrinol Lett.* 2019;39(7):489-495.
6. 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: 10.1007/s12020-021-02674-5.
7. 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: 10.1016/S2213-8587(20)30215-1.
8. Lisco G, De Tullio A, Stragapede A. [et al.] COVID-19 and the Endocrine System: A Comprehensive Review on the Theme. *J Clin Med.* 2021;10(13):2920. doi: 10.3390/jcm10132920.
9. Center for Systems Science and Engineering (CSSE) at Johns Hopkins University (JHU). COVID-19 Dashboard. Available at: <https://coronavirus.jhu.edu/map.html>. Accessed: 20.01.2023.
10. Mohamadian M, Chiti H, Shoghli A. [et al.] COVID-19: Virology, biology and novel laboratory diagnosis. *J Gene Med.* 2021;23(2):e3303. doi: 10.1002/jgm.3303.
11. Desaiiloud R, Hober D. Viruses and thyroiditis: an update. *Virol J.* 2009;6:5. doi: 10.1186/1743-422X-6-5.
12. Rotondi M, Coperchini F, Ricci G. [et al.] Detection of SARS-CoV-2 receptor ACE-2 mRNA in thyroid cells: a clue for COVID-19-related subacute thyroiditis. *J Endocrinol Invest.* 2021;44(5):1085-1090. doi: 10.1007/s40618-020-01436-w.
13. Li MY, Li L, Zhang Y, Wang XS. Expression of the SARS-CoV-2 cell receptor gene ACE2 in a wide variety of human tissues. *Infect Dis Poverty.* 2020;9(1):45. doi: 10.1186/s40249-020-00662-x.
14. Moreno TA, Paloma GL, Contreras PC [et al.] Graves' disease after COVID-19. *Endocrine Abstr.* 2021;73:AEP760.
15. Harris A, Al Mushref M. Graves' thyrotoxicosis following SARSCoV-2 infection. *AACE Clin. Case Rep.* 2021;(7):14-16.
16. Esmailzadeh A, Jafari D, Tahmasebi S. [et al.] Immune-Based Therapy for COVID-19. *Adv Exp Med Biol.* 2021;1318:449-468. doi: 10.1007/978-3-030-63761-3_26.
17. Zinslerling VA, Semenova NY, Markov AG. [et al.] Inflammatory Cell Infiltration of Adrenals in COVID-19. *Horm Metab Res.* 2020;52(9):639-641. doi: 10.1055/a-1191-8094.

18. Lazartigues E, Qadir MMF, Mauvais-Jarvis F. Endocrine Significance of SARS-CoV-2's Reliance on ACE2. *Endocrinology*. 2020;161(9):bqaa108. doi: 10.1210/endo/bqaa108.
19. Thakur V, Ratho RK, Kumar P. [et al.] Multi-Organ Involvement in COVID-19: Beyond Pulmonary Manifestations. *J Clin Med*. 2021;10(3):446. doi: 10.3390/jcm10030446.
20. Pal R. COVID-19, hypothalamo-pituitary-adrenal axis and clinical implications. *Endocrine*. 2020;68(2):251-252. doi: 10.1007/s12020-020-02325-1.
21. Chan MAG, Teweldemedhin BT, Demigillo JM. [et al.] Palpitations and fatigue post COVID: a harbinger of silent thyroiditis. *J. Endocrine Soc*. 2021;(5):A946–A946.
22. Gong J, Wang DK, Dong H. [et al.] Prognostic significance of low TSH concentration in patients with COVID-19 presenting with non-thyroidal illness syndrome. *BMC Endocr Disord*. 2021;21(1):111. doi: 10.1186/s12902-021-00766-x.
23. Pham VH, Gargiulo Isacco C. [et al.] Rapid and sensitive diagnostic procedure for multiple detection of pandemic Coronaviridae family members SARS-CoV-2, SARS-CoV, MERS-CoV and HCoV: a translational research and cooperation between the Phan Chau Trinh University in Vietnam and University of Bari «Aldo Moro» in Italy. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2020;24(12):7173-7191. doi: 10.26355/eurrev_202006_21713.
24. Ghaebi M, Tahmasebi S, Jozghorbani M. [et al.] Risk factors for adverse outcomes of COVID-19 patients: Possible basis for diverse responses to the novel coronavirus SARS-CoV-2. *Life Sci*. 2021;277:119503. doi: 10.1016/j.lfs.2021.119503.
25. Lui DTW, Lee CH, Chow WS [et al.] Role of non-thyroidal illness syndrome in predicting adverse outcomes in COVID-19 patients predominantly of mild-to-moderate severity. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2021;95(3):469-477. doi: 10.1111/cen.14476.
26. Samuels MH. Subacute, silent, and postpartum thyroiditis. *Med Clin North Am*. 2012;96(2):223-33. doi: 10.1016/j.mcna.2012.01.003.
27. Muller I, Cannavaro D, Dazzi D. [et al.] SARS-CoV-2-related atypical thyroiditis. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2020;8(9):739-741. doi: 10.1016/S2213-8587(20)30266-7.
28. Sorci G, Faivre B, Morand S. Explaining among-country variation in COVID-19 case fatality rate. *Sci Rep*. 2020;10(1):18909. doi: 10.1038/s41598-020-75848-2.
29. Tee LY, Harjanto S, Rosario BH. COVID-19 complicated by Hashimoto's thyroiditis. *Singapore Med J*. 2021;62(5):265. doi: 10.11622/smedj.2020106.
30. Khoo B, Tan T, Clarke SA. [et al.] Thyroid Function Before, During, and After COVID-19. *J Clin Endocrinol Metab*. 2021;106(2):e803-e811. doi: 10.1210/clinem/dgaa830.
31. Warner MH, Beckett GJ. Mechanisms behind the non-thyroidal illness syndrome: an update. *J Endocrinol*. 2010;205(1):1-13. doi: 10.1677/JOE-09-0412.

УДК 616.155.392-036.12-08
© Коллектив авторов, 2023

М.А. Степченко, И.О. Мальцева, А.П. Самсонова, С.Р. Сторублева
УСПЕХИ В ЛЕЧЕНИИ ОСТРОГО ЛЕЙКОЗА
ФГБОУ ВО «Курский государственный медицинский университет»
Минздрава России, г. Курск

Острый лейкоз (ОЛ) составляет примерно 2-3% злокачественных опухолей человека, среди гемобластозов он занимает одно из первых мест по частоте встречаемости. Заболеваемость ОЛ составляет в среднем 3-5 случаев на 100000 населения в год. В 75% случаев эта патология диагностируется у взрослого населения, в 25% случаев у детей. Среднее соотношение острых миелоидных и лимфоидных лейкозов составляет 6:1. При этом у лиц старше 40 лет статистически чаще диагностируется острый миелоидный лейкоз, а у детей – острый лимфобластный лейкоз. Долгое время острый лейкоз считался неизлечимым, но при своевременном лечении процент выздоровления в настоящее время составляет от 45 до 80%. Этот результат был достигнут благодаря внедрению высокодозной химиотерапии с учетом риска, трансплантации гемопоэтических стволовых клеток и сопутствующего лечения, но, к сожалению, до сих пор существуют значимые различия в эффективности терапии. В данном литературном обзоре по современным подходам к лечению острых лейкозов представлены преимущественно российские исследования.

Ключевые слова: острые лейкозы, лечение острых лейкозов, таргетная терапия, химиотерапия, сопроводительная терапия.

M.A. Stepchenko, I.O. Malceva, A.P. Samsonova, S.R. Storubleva
SUCCESSES IN THE TREATMENT OF ACUTE LEUKEMIA

Acute leukemia accounts for approximately 2-3% of human malignant tumors; however, among hemoblastoses it occupies one of the first places in terms of frequency of occurrence. The incidence of acute leukemia averages 3-5 cases per 100000 of the population per year. In 75% of cases the pathology is diagnosed in adults, in 25% of cases in children. The average ratio of acute myeloid to lymphoid leukemia is 6:1. At the same time, persons over 40 years of age are statistically more frequently diagnosed with acute myeloid leukemia, while in children acute lymphoblastic leukemia is observed more often. For a long time, acute leukemia was considered incurable, but with timely treatment the recovery rate now ranges from 45% to 80%. This result has been achieved through the introduction of high-dose risk-based chemotherapy, hematopoietic stem cell transplantation and concomitant treatment, but unfortunately, there are still significant differences in the effectiveness of therapy. This literature review of current approaches to the treatment of acute leukemia presents predominantly Russian studies.

Key words: acute leukemia, acute leukemia treatment, targeted therapy, chemotherapy, adjuvant therapy.

В настоящее время достигнуты значительные успехи в лечении лейкозов, но, несмотря на существенный прогресс, ученые всего мира занимаются дальнейшим изучением этиопатогенеза, что позволяет разрабатывать наиболее точные методы диагностики и целевой терапии пациентов с острыми лейкозами.

В работах отечественных авторов 2022 г. [13,17], которые посвящены лечению острого лимфолейкоза у детей и взрослых с помощью препаратов аспарагиназы сообщается о том, что данный фермент является частью мультикомпонентных схем химиотерапии. Он повышает возможность выхода в ремиссию, а