УДК 578.834:616.24-002.6

ДИНАМИКА ПОКАЗАТЕЛЕЙ РАБОТЫ ГИПОТАЛАМО-ГИПОФИЗАРНОЙ И ТИРЕОИДНОЙ СИСТЕМЫ ПАЦИЕНТОВ С ТЯЖЕЛЫМ ТЕЧЕНИЕМ НОВОЙ КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИЕЙ НА ФОНЕ ПРОВОДИМОЙ ИНТЕНСИВНОЙ ТЕРАПИИ

Кварацхелия Л.Г., Колесникова В.В., Матиева Л.М.,

ГОО ВПО «Донецкий национальный медицинский университет им. М.Горького»,
г.Донецк, ДНР

Резюме. На сегодняшний день доказано, что новая коронавирусная инфекция поражает не только дыхательную, но и другие системы организма. Особого внимания заслуживает влияние ковид-инфекции на центральную нервную и эндокринную системы. Цель исследования. Выявить влияние вируса SARS-CoV-2 на нейро-эндокринную систему пациентов с НКИ на фоне проводимой терапии в отделении реанимации и интенсивной терапии.

Материалы и методы. Исследование включало 21 пациента с тяжелым течением COVID-19 в ОРИТ. Все пациенты получали стандартное лечение согласно 11 рекомендациям. Исследовались уровни АКТГ, кортизола, ТТГ, Т3, Т4 и пролактина. Пациенты с гипотиреозом получали заместительную терапию Эутирокс 50 мг/сутки. Еще одним этапом исследования было проведение интраназальной аналгоседации с кетаминем и α -адреномиметиками с целью выявления динамики синтеза АКТГ.

Результаты и обсуждения. При исследовании гипоталамо-гипофизарной оси было выявлено, что у всех пациентов наблюдалась активация стресс-систем организма с развитием гипотиреоза и надпочечниковой недостаточности. Интраназальная аналгоседация оказывала влияние на сердечно-сосудистую и дыхательную систему, облегчая состояние пациентов, а также стимулировала синтез АКТГ.

Заключение. Выявленные нарушения гипоталамо-гипофизарно-тиреоидной оси были прямо пропорциональны тяжести состояния пациентов. Заместительная терапия и интраназальная аналгоседация оказывают положительное влияние на состояние пациентов, снижая летальность.

Ключевые слова: новая коронавирусная инфекция, АКТГ, ТТГ, гипотиреоз, кетамин.

DYNAMICS OF INDICATORS OF HYPOTHALAMO-HYPOPHYSICAL AND THYROID SYSTEM IN PATIENTS WITH SEVERE CORONAVIRAL INFECTION IN THE BACKGROUND OF INTENSIVE THERAPY

Kvaratskhelia L.G., Kolesnikova V.V., Matieva L.M.

GOO VPO «Donetsk National Medical University named after M. Gorky», Donetsk, DPR

Abstract. To date, it has been proven that a new coronavirus infection affects not only the respiratory, but also other body systems. The effect of covid infection on the central nervous and endocrine systems deserves special attention. Purpose of the study. To identify the effect of the SARS-CoV-2 virus on the neuro-endocrine system of patients with NKI during therapy in the intensive care unit.

Materials and methods. The study included 21 patients with severe COVID-19 in the ICU. All patients received standard treatment according to 11 guidelines. The levels of ACTH, cortisol, TSH, T3, T4 and prolactin were investigated. Patients with hypothyroidism received replacement therapy with Eutirox 50 mg / day. Another stage of the study was intranasal analgosedation with ketamine and α -adrenergic agonists in order to identify the dynamics of ACTH synthesis.

Results and Discussions. In the study of the hypothalamic-pituitary axis, it was found that all patients showed activation of the body's stress systems with the development of hypothyroidism and adrenal insufficiency. Intranasal analgosedation influenced the cardiovascular and respiratory

systems, alleviating the condition of patients, and also stimulated the synthesis of ACTH. **Conclusion.** The revealed disorders of the hypothalamic-pituitary-thyroid axis were directly proportional to the severity of the patient's condition. Substitution therapy and intranasal analgesedation have a positive effect on the condition of patients, reducing mortality. Key words: novel coronavirus infection, ACTH, TSH, hypothyroidism, ketamine.

ВВЕДЕНИЕ

С началом пандемии новой коронавирусной инфекции (НКИ) считалось, что вирус поражает преимущественно респираторную систему. Однако появление различной симптоматики у заболевших натолкнуло исследователей на мысль, что вирус SARS-CoV-2, хоть и имеет тропность к легочной ткани, способен поражать различные органы и системы. Несмотря на то, что на сегодняшний день уже выявлено множество клинических и эпидемиологических особенностей НКИ, продолжается их изучение для разработки новых методов профилактики и лечения. Наиболее распространенным клиническим проявлением инфекции COVID-19 является двусторонняя пневмония, причём, у части пациентов с пневмонией развивается острый респираторный дистресс-синдром (ОРДС). Помимо этого, у больных с НКИ развивается гиперкоагуляционный синдром, выражающийся в развитии тромбозов и тромбоземболий, а также поражаются другие органы и системы, в частности, центральная нервная система, миокард, почки, печень, желудочно-кишечный тракт, эндокринная и иммунная системы. Также возможно развитие сепсиса и септического шока [1]. Поскольку НКИ, имея множество симптомов, способна поражать различные органы и системы, изучение новых патогенетических механизмов является крайне необходимым для выбора правильной тактики лечения пациентов с НКИ и снижения летальности. Особый интерес представляет собой влияние вируса COVID-19 на нервную и эндокринную системы. Поскольку обе эти системы имеют четкую взаимосвязь, можно сделать вывод, что нарушения в одной из них неизбежно повлекут изменения и в другой. Одним из основных симптомов заболевания является аносмия – отсутствие

обоняния. Исчезновение обоняния быть результатом повреждения одной части мозга, называемой базальным ядром Мейнерта [2], затрагивает парасимпатическую нервную систему. По данным литературы, помимо действия ковид-инфекции на парасимпатическую нервную систему, имеются данные, что она также воздействует непосредственно на кортикотропную ось [3]. В исследовании С. Steenblock et al. было выявлено, что вирус SARS-CoV экспрессирует аминокислотные последовательности подобные адренотропному гормону (АКТГ) [4]. Когда хозяин продуцирует антитела против этих вирусных антигенов, антитела также связываются с АКТГ, тем самым ограничивая активность оси гипоталамус-гипофиз-надпочечники и секрецию кортикостероидов. По принципу обратной связи у заболевших наблюдается снижение уровня кортикотропного-рилизинг гормона (КРГ)[4]. Этим объясняется тот факт, что у пациентов с тяжелой формой COVID-19 развивается надпочечниковая недостаточность, которую можно нивелировать путем увеличения синтеза КРГ. По данным литературы повысить выработку КРГ возможно с помощью интраназального введения кетамина в качестве препарата для седации пациентов с НКИ [5]. Данных о функции щитовидной железы или патологии щитовидной железы в COVID-19 крайне мало. Британская тироидная ассоциация и Общество эндокринологов (BTA / SfE) опубликовали консенсусное заявление по вопросам, связанным с дисфункцией щитовидной железы во время пандемии COVID-19. Пациентам с гипотиреозом рекомендуется проведение заместительной терапии. Для оценки влияния НКИ на нейро-эндокринную систему необходимо, в первую очередь, исследовать гормональный фон пациентов, чему и посвящено данное исследование.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Выявить влияние вируса SARS-CoV-2 на нейро-эндокринную систему пациентов с НКИ на фоне проводимой терапии в отделении реанимации и интенсивной терапии, путем определения уровней гормонов гипоталамо-гипофизарной и тиреоидной оси.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследовании принимали участие 21 пациент с тяжелым течением COVID-19, находящихся в ОРИТ. COVID-19). Все пациенты получали лечение согласно 11 рекомендациям. Всем пациентам исследовали уровни гормонов ТТГ, Т3, Т4, АКТГ, кортизола, и пролактина. В зависимости от степени тяжести и вида респираторной поддержки пациенты были разделены на 3 группы: Группа 1 - пациенты на ИВЛ (n=8), Группа 2 – пациенты на НИВЛ (n=7), Группа 3 - получали увлажненный О2 через аппарат Боброва (n=6). При выявлении снижения уровней гормонов щитовидной железы, пациента проводилась заместительная терапия Эутирокс 50 мг 1 раз/сутки утром. Заместительная терапия проводилась до достижения целевых уровней гормонов щитовидной железы. Исследование гормонов тиреоидной оси проводилось при поступлении в ОРИТ, при переводе из ОРИТ, через 10 дней заместительной терапии и через 21 день заместительной терапии. Ещё одним этапом исследования было выявить динамику показателей АКТГ (для косвенной оценки синтеза КРГ) на фоне проведения интраназальной аналгоседации смесью 2,0 мл кетамина (100мг) + 2,0 клофелина (5мг) + 5,0 мл нафтизина + 1,0 мл NaCl 0,9%. Оценивали показатели витальных функций сразу после введения, через 5 минут, 30 минут, 1, 2, 3, 4, 5 и 6 часов после введения. Оценку уровня АКТГ проводили через 3 дня интраназальной аналгоседации. Статистическая обработка не проводилась в виду пилотности исследования.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЯ

В результате проведенного исследования были получены следующие резуль-

результаты (Рис.1): В Группе 1 наблюдались наиболее низкие уровни АКТГ (4,6) и Т3 (1,55 нмоль/л), в то время как уровень кортизола в данной группе был высоким (16,7 нмоль/л). В группе 2 уровень АКТГ был выше (29,3), в то время, как уровень кортизола был ниже, чем в Группе 1 и составил 6,5 нмоль/л. В группе 3 наблюдался наиболее высокий уровень АКТГ (54), однако уровень кортизола был наиболее высок и составил 16,8 нмоль/л. Также, было выявлено, что во всех трех группах наблюдались низкие уровни Т3 и одинаково высокие уровни пролактина. Можно сделать вывод, что уровни гормонов гипоталамо-гипофизарно-тиреоидной оси напрямую коррелируют с тяжестью состояния пациентов с COVID-19. Низкие значения АКТГ и Т3 говорят в пользу гипоталамо-гипофизарно-тиреоидной недостаточности, в то время как высокий уровень кортизола и пролактина свидетельствуют о чрезмерной активации стресс-систем организма. При исследовании гормонов тиреоидной оси было выявлено, что при поступлении в ОРИТ уровень гормонов Т3, Т4 и ТТГ был следующим (Рис.2): Т3=3,85±1,2 пмоль/л (Норма – 3,5-6,5 пмоль/л); Т4=17,5±0,8 пмоль/л (Норма – 10,0-23,2 пмоль/л); ТТГ=1,15±0,6 мкМЕ/мл (Норма - 0,23–3,4 мкМЕ/мл). При переводе из ОРИТ фиксировались следующие показатели: Т3=0,87±0,5 пмоль/л; Т4=21,54±1,1 пмоль/л; ТТГ=1,43±0,5 мкМЕ/мл. Через 10 дней заместительной терапии уровень Т3 составил 3,2±1,4 пмоль/л, Т4 – 18,2±0,6 пмоль/л, ТТГ=1,6±0,4 мкМЕ/мл. Лишь к 21 суткам заместительной терапии уровень Т3 нормализовался и составил 5,89±0,8 пмоль/л, Т4 – 11,6±0,5 пмоль/л, а уровень ТТГ снизился до 0,6±0,4 мкМЕ/мл. Как видно по результатам исследования, уровень Т3 при поступлении в ОРИТ был в пределах нормы, но затем снизился к моменту перевода пациентов из ОРИТ. На фоне заместительной терапии наблюдалась постепенная нормализация уровня Т3, однако норма была достигнута только спустя 21 день заместительной те-

рапии Эутироксом 50мг 1раз/сутки. При анализе динамики показателей Т4 необходимо отметить, что на протяжении всего периода исследования уровень гормона был в пределах нормы, с пиком к моменту перевода из ОРИТ и постепенным снижением в процессе заместительной терапии.

Уровень ТТГ постепенно увеличивался с момента поступления в ОРИТ, к моменту перевода из ОРИТ и на протяжении 10 дней заместительной терапии. Однако, уровень ТТГ заметно снизился к 21 дню заместительной терапии, что говорит о «насыщении» организма тироксином, и

Рисунок 1 Уровни гормонов гипоталамо-гипофизарно-тиреоидной оси у пациентов с НКИ в зависимости от степени тяжести пациентов в ОРИТ

Рисунок 2 Динамика гормонов щитовидной железы у пациентов ОРИТ с НКИ

снижением ТТГ по принципу обратной связи. Выявленное снижение уровней гормонов щитовидной железы у пациентов с тяжелой формой COVID-19 при поступлении в ОРИТ с последующим его снижением к моменту перевода из ОРИТ может свидетельствовать о развитии эутиреоидного синдрома у пациентов. Комбинация низкого уровня ТЗ в сыворотке и ТТГ в пределах нормы в контексте болезни называется синдромом не тиреоидного заболевания (NTIS). В исследованиях других авторов было выявлено, что NTIS был зарегистрирован у пациентов с острыми и хроническими заболеваниями, включая инфекционные, сердечно-сосудистые и желудочно-кишечные заболевания, рак, ожоги и травмы. Следовательно, шкала снижения концентрации гормона щитовидной железы в плазме обычно отражает тяжесть заболевания

и, как следствие, связана с прогнозом. При проведении интраназальной аналогоседации кетамин+клонидин+нафтизин+NaCl 0,9% и оценки витальных функций было выявлено, что введение данной смеси вызывает повышение среднего артериального давления (АД), увеличение частоты сердечных сокращений (ЧСС), снижение частоты дыхательных движений (ЧДД), а также вызывает увеличение сатурации (см. таблицу). В результате исследования было выявлено, что максимальный уровень сатурации (Рис.3) и минимальный уровень ЧДД (Рис.4) наблюдались через 30 минут введения смеси интраназально. Уровень САД постепенно повышался (Рис.5), достигнув максимального значения через 3 часа после введения. ЧСС достигло максимальных значений лишь к 3 часам после введения смеси интраназально (Рис.6).

Таблица
Средние значения показателей витальных функций на фоне интраназального введения раствора кетамина, клонидина, нафтизина и NaCl 0,9%

	0 мин	5 мин	30 мин	1 час	2 часа	3 часа	4 часа	5 часов	6 часов
Сатурация	82,93±5,54	84±5,42	88,2±5,09	88,07±4,27	87,4±4,14	87,27±4,46	87,07±5,42	85,67±4,62	83,47±4,41
ЧДД	24±1,81	22,4±1,3	20,4±1,80	21±2,1	21,2±2,04	21,33±2,13	21,47±1,96	21,4±1,88	22,27±1,83
САД	100,6±5,13	101,2±6,3	102,4±6,31	103,8±7,05	105,2±6,42	105,8±6,26	102,8±1,3	102,8±6,46	100,8±6,53
ЧСС	74,07±8,71	76,07±7,5	76,33±5,92	76,73±5,99	77,33±7,01	78,8±6,6	78,33±5,94	78±5,32	77,3±3,27

Рисунок 3 Динамика показателей сатурации у пациентов с COVID-19

Рисунок 4 Динамика показателей ЧДД у пациентов с COVID-19

Рисунок 4 Динамика показателей ЧДД у пациентов с COVID-19

Рисунок 5 Динамика показателей САД у пациентов с COVID-19

Рисунок 5 Динамика показателей САД у пациентов с COVID-19

Рисунок 6 Динамика показателей ЧСС у пациентов с COVID-19

При исследовании влияния интраназальной смеси для аналгоседации на синтез АКТГ, было выявлено, что через 3 суток от начала исследования уровень АКТГ (а следовательно, и синтез КРГ) повышался в среднем на 20%. Интраназальное введение кетамина не ново и используется с 70-х годов для премедикации у детей и обезболивания при травмах. Интраназальное введение для α -2 адреномиметиков (декмедетомидин, клонидин) также является известной методикой седации пациентов в ОИТ. Исследуемая нами аналгоседация, как дополнение стандартного лечения НКИ оказывает влияние на работу гипоталамо-гипофизарной системы, способствует повышению синтеза КРГ и АКТГ, что позволяет организму пациента бороться с надпочечниковой недостаточностью, в то же время, положительно влияя на сердечно-сосудистую и дыхательную систему, что в конечном итоге влияет на исход заболевания.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Новая коронавирусная инфекция поражает не только респираторную, но и многие другие системы организма. В проведенном исследовании четко прослеживается влияние НКИ на нервную и эндокринную систему, затрагивая гипоталамо-гипофизарно-тиреоидную ось. Выявленные изменения указывают на активацию стресс-систем организма, что в свою очередь приводит к развитию вторичной тиреоидной и надпочечниковой недостаточности. Причем, степень нейроэндокринных нарушений прямо пропорциональна тяжести состояния пациентов. С тиреоидной недостаточностью позволяет бороться проводимая заместительная терапия, в то время как надпочечниковую недостаточность возможно коррегировать с помощью интраназальной аналгоседации с применением кетамина и α -адреномиметиков. Однако данный вопрос остается не до конца изученным и для более четких выводов необходимы дальнейшие исследования.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Mao L, Jin H, Wang M, et al. Neurologic manifestations of hospitalized patients with coronavirus disease 2019 in Wuhan, China. *JAMA Neurol.* 2020;77(6):683-690. doi:10.1001/jamaneurol.2020.1127
2. <https://bookonlime.ru/lecture/izvestnye-gormonalnye-regulyatornye-osi> (дата обращения: 10.10.2021)
3. Steenblock C. et al. Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) and the neuroendocrine stress axis. *Molecular Psychiatry.* 2020;25:1611–1617.
4. S Hendryk, H Jedrzejowska-Szypulka, J Joško, B Jarzab, K D Döhler Influence of the corticotropin releasing hormone (CRH) on the brain-blood barrier permeability in cerebral ischemia in rats/ *J Physiol Pharmacol.* 2002; 53(1):85-94.
5. A. González-Gil, A. Villa, P. Millán, L. Martínez-Fernández, and J. Carlos. Illera Effects of Dexmedetomidine and Ketamine–Dexmedetomidine with and without Buprenorphine on Corticoadrenal Function in Rabbits *J Am Assoc Lab Anim Sci.* 2015 May; 54(3): 299–303.

REFERENCES

1. Mao L, Jin H, Wang M, et al. Neurologic manifestations of hospitalized patients with coronavirus disease 2019 in Wuhan, China. *JAMA Neurol.* 2020;77(6):683-690. doi:10.1001/jamaneurol.2020.1127
2. <https://bookonlime.ru/lecture/izvestnye-gormonalnye-regulyatornye-osi> (accessed:10.10.2021)
3. Steenblock C. et al. Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) and the neuroendocrine stress axis. *Molecular Psychiatry.* 2020;25:1611–1617.
4. S Hendryk, H Jedrzejowska-Szypulka, J Joško, B Jarzab, K D Döhler Influence of the corticotropin releasing hormone (CRH) on the brain-blood barrier permeability in cerebral ischemia in rats/ *J Physiol Pharmacol.* 2002;53(1):85-94.
5. A. González-Gil, A. Villa, P. Millán, L. Martínez-Fernández, and J. Carlos.

Illera Effects of Dexmedetomidine and Ketamine–Dexmedetomidine with and without Buprenorphine on Corticoadrenal Function in Rabbits J Am Assoc Lab Anim Sci. 2015 May; 54(3): 299–303.

Сведения об авторах

Кварацхелия Лиана Гиглаевна;
Ассистент кафедры анестезиологии,
реаниматологии и неонатологии ГОО
ВПО
ДОННМУ ИМ.М.ГОРЬКОГО;
Адрес: пр. Ильича, 16, г. Донецк, 83003;
Электронный адрес:
lianakvaratskheliya@yandex.ru

Колесникова Виктория Васильевна;
Заведующая отделением анестезиологии
с койками интенсивной терапии ЦГКБ
№3
г.Донецка;
Адрес: 83017, г. Донецк, ул.Овнатаняна,
16.
Матиева Лиана Магометовна;
Аспирант кафедры анестезиологии,
реаниматологии и неонатологии ГОО
ВПО
ДОННМУ ИМ.М.ГОРЬКОГО;
Адрес: пр. Ильича, 16, г. Донецк, 83003.