

На правах рукописи

МАЛИКОВА

Яна Владимировна

**КЛИНИКО-ПАТОГЕНЕТИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ ИЗМЕНЕНИЯ УРОВНЯ
ГОРМОНОВ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ И НАДПОЧЕЧНИКОВ У БОЛЬНЫХ
НОВОЙ КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИЕЙ (COVID-19)**

3.1.22. Инфекционные болезни

Автореферат

диссертации на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Уфа – 2025

Работа выполнена в федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Башкирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Научный руководитель:

Валишин Дамир Асхатович

доктор медицинских наук, профессор

Официальные оппоненты:

Паньков Александр Сергеевич – доктор медицинских наук, доцент, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Оренбургский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, заведующий кафедрой эпидемиологии и инфекционных болезней

Усенко Денис Валериевич - доктор медицинских наук, доцент, Федеральное бюджетное учреждение науки «Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, ведущий научный сотрудник клинического отдела инфекционной патологии, заведующий образовательным центром

Ведущая организация: Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Самарский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Защита состоится «___» _____ 2025 г. в ____ часов на заседании диссертационного совета 21.2.004.03 при федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Башкирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации по адресу: 450008, Республика Башкортостан, г. Уфа, ул. Ленина, д. 3

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке и на сайте (<http://www.bashgmu.ru>) федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Башкирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Автореферат разослан «___» _____ 2025 г.

Ученый секретарь

диссертационного совета

Хасанова Гузэль Миргасимовна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы

На протяжении последних нескольких лет новая коронавирусная инфекция (COVID-19), остается одной из ключевых проблем в области здравоохранения. Общее число заболевших COVID-19 превысило 700 млн человек, из них 24 млн на территории Российской Федерации. Смертность на территории РФ за весь период циркуляции вируса насчитывает более 400 тыс. человек и в рейтинге стран по заболеваемости Россия занимает 10 место (WHO, 2025).

Хронологически течение COVID-19 можно разделить на 3 фазы, которые соответствуют клиническим стадиям заболевания: фаза виремии, фаза пневмонита и тромбоваскулита и фаза выздоровления либо развития осложнений. Инфекция, вызываемая SARS-CoV-2, в первую очередь поражает респираторную систему, но накапливающиеся данные свидетельствуют о том, что она также влияет на всю сосудистую систему внелёгочных органов напрямую (через цитопатическое действие вируса) или косвенно (через цитокиновый шторм), вызывая дисфункцию эндотелия (системный васкулит) и полиорганные осложнения.

Патофизиологические процессы COVID-19 включают не только эндотелиальную дисфункцию с нарушением сосудистого тонуса и, как следствие, повреждение и окклюзию микроциркуляторного русла (развитие генерализованного вирусного васкулита), а также коагулопатию (синдром гиперкоагуляции), микротромбообразование и нарушение гемодинамики в жизненно важных органах. Процесс локального и затем генерализованного воспаления может спровоцировать развитие "цитокинового шторма". Проявлениями этих патологических состояний у больных могут быть ДВС-синдром, полиорганная недостаточность, сепсис, шок и летальный исход (Хайтович А.Б., Ермачкова П.А., 2023).

Повреждение эндокринной системы при коронавирусной инфекции обусловлено тем, что ряд эндокринных органов, таких как поджелудочная железа, щитовидная железа, яички, надпочечники и гипофиз, экспрессируют АПФ2 (Li M.-Y., et al., 2020; Liu F. et al., 2020). Прямое повреждение гипоталамо – гипофизарной оси обусловлено непосредственным воздействием вируса на нервные клетки, имеющие рецепторы АПФ2 (Wu Y., 2020). Непрямое воздействие обусловлено цитокинами IL-1, IL-6, TNF- α , которые повышают секрецию гормонов, в частности кортизола в сыворотке, а кортизол, активируя рецепторы к минералокортикоидным гормонам (альдостерон, дезоксикортистерон, 18-

оксикортикостерон) приводит к выработке медиаторов воспаления и фиброза, что, в конечном счете, усиливает гиперкоагуляцию крови (Edwards Ch., 2020). Уровень экспрессии АПФ2 и TMPRSS2 достаточно высок и в тканях щитовидной железы, причем выше, чем в тканях легких (Lazartigues E. et al., 2020). Этот факт делает чувствительной щитовидную железу к вирусу SARS-CoV-2. Известно, что SARS-CoV-2 может воздействовать на всю ось гипоталамус–гипофиз–щитовидная железа, тем самым вызывая тиреотоксикоз, гипотиреоз и синдром нетиреоидного заболевания (Puelles V.G. et al., 2020).

Выявлен большой спектр внелегочных проявлений новой коронавирусной инфекции, в том числе поражение эндокринной системы, в частности щитовидной железы и надпочечников (Porntharukchareon T. et al., 2024; Yang Y. et al., 2024).

В исследование Z. Li и соавт. (2023) были включены 5873 пациента. Отмечалось снижение ТТГ и FT3 и повышение FT4 у пациентов с пневмонией на фоне COVID-19, чем в когорте здоровых ($P < 0,001$).

Метаанализ, проведенный N. Amiri-Dashatan и соавт. (2022), показал, что у пациентов с тяжелой формой COVID-19 уровень кортизола был значительно выше, чем у пациентов с легкой или среднетяжелой формой COVID-19 ($p = 0,003$).

Однако, данные комплексной оценки гормонального статуса и данных клинического анализа крови, биохимических и иммунологических показателей с учетом фаз течения болезни у пациентов со среднетяжелым и тяжелым течением COVID-19 в настоящее время не представлены, что обосновало проведение данного исследования

Степень разработанности темы исследования

К настоящему времени установлены следующие варианты поражения эндокринных органов, в частности щитовидной железы и надпочечников: тиреоидит (как прямой вирусный, так и вследствие иммунопатологических реакций) с проявлением тиреотоксикоза, субклинического гипотиреоза, гипо – и гиперкортицизм, обусловленные дисфункцией надпочечников по разным причинам, включая прямое повреждение тканей вирусом, нарушение механизмов обратной связи в гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой (ГГН) системе и нарушение стероидогенеза в надпочечниках на фоне системной воспалительной реакции, вызванной COVID-19 (Low R.N. et al., 2023).

Эутиреоз, характеризующийся уровнем тиреоидных гормонов, не выходящими за пределы нормы, наблюдался у 44,9% пациентов, у 36,5% в ходе исследования был установлен субклинический гипотиреоз, обычно определяемый как повышение ТТГ при

нормальном уровне Т4 общего, у 6,7% — гипотиреоз, а у 1,0% — тиреотоксикоз на момент поступления (Yang Y. et al., 2024).

Было показано, что не менее распространены и колебания кортизола при COVID-19. Из 41 включенного в исследование пациента, у 11 пациентов (27%) был гипокортицизм, о чем свидетельствовал пиковый уровень кортизола менее 402,81 нмоль/л после введения низкой дозы (1 мкг) кортикотропина. Шесть из 11 пациентов с гипокортицизмом (54,5%) сообщали о симптомах постоянной усталости, а 5 (45,5%) нуждались в регулярной заместительной терапии глюкокортикоидами (Porntharukchareon T. et al., 2024).

Однако, в большинстве работ изучение поражения щитовидной железы и надпочечников проводилось преимущественно у больных COVID-19 тяжелой степени тяжести, без оценки фазы течения клинического процесса и взаимосвязи клинических, биохимических и иммунологических исследований. Также на сегодняшний день нет данных о динамике формирования эндокринных нарушений у пациентов, перенесших COVID-19.

На основании вышеизложенного представляется целесообразным проведение исследования, направленного на разработку клинико-лабораторных критериев вовлечения в патологический процесс эндокринных органов (ЩЖ, кора надпочечников) при среднетяжелом и тяжелом течении COVID-19.

Цель исследования

Определить степень и значение изменений уровня гормонов надпочечников и щитовидной железы при новой коронавирусной инфекции COVID-19 в остром периоде заболевания и в периоде реконвалесценции для оптимизации тактики ведения больных.

Задачи исследования

1. Изучить динамику основных клинических и лабораторных показателей при новой коронавирусной инфекции (НКВИ) среднетяжелой и тяжелой степени тяжести в зависимости от фазы заболевания.
2. Выявить динамику уровней АКТГ, кортизола, ТТГ, Т4, Т3, АТ-ТПО, АТ-ТГ у пациентов в острый период COVID-19 в зависимости от фазы заболевания и у реконвалесцентов.
3. Оценить взаимосвязь уровней гормонов щитовидной железы и надпочечников с маркерами воспаления и нарушения системы гемостаза для

прогнозирования развития эндокринопатий при среднетяжелом и тяжелом течении COVID-19

4. Изучить исходы новой коронавирусной инфекции у реконвалесцентов с учетом функционального состояния щитовидной железы и надпочечников.

Научная новизна работы

Впервые при новой коронавирусной инфекции на основе анализа лабораторных показателей установлены корреляционные связи между различными фазами заболевания и уровнем показателей клинических (лейкоциты, лимфоциты, СОЭ), биохимических (АЛТ, АСТ, мочевины), иммунологических (IL-6, прокальцитонин, СРБ) анализов, а также параметрами коагулограммы (D-димер, ТВ, МНО, фибриноген).

Впервые изучена частота и структура вариантов поражения щитовидной железы и надпочечников в остром периоде, а также в период реконвалесценции у пациентов с COVID-19 среднетяжелой и тяжелой степени тяжести течения.

Впервые в комплексе проведен анализ уровней гормонов щитовидной железы (Т4 общий, Т3 свободный), маркеров аутоиммунного процесса в щитовидной железе (АТ-ТПО, АТ-ТГ), гормонов гипофиза (ТТГ, АКТГ) и надпочечников (кортизол) и установлены корреляции с маркерами острого иммуновоспалительного процесса (IL-6, прокальцитонин, СРБ) и показателями гемостаза (D-димер, ПТВ, ТВ, МНО, фибриноген) у больных со среднетяжелым и тяжелым течением COVID-19.

Впервые изучены отдаленные последствия НКВИ у реконвалесцентов (через 6 месяцев) с учетом функционального состояния щитовидной железы и надпочечников.

Теоретическая и практическая значимость

Полученные сведения дополняют знания об иммунопатогенезе COVID-19 и механизмах повреждения щитовидной железы и надпочечников.

Впервые дана комплексная оценка клинических, биохимических, иммунологических маркеров повреждения щитовидной железы и надпочечников в острый период и в период ранней реконвалесценции COVID-19.

Предложен научно-обоснованный алгоритм диагностики поражения щитовидной железы в остром периоде COVID-19, что позволит своевременно оценить риск развития функциональных нарушений щитовидной железы и улучшить качество оказания медицинской помощи с персонализированным подходом к тактике ведения пациентов.

Методология исследования

Теоретической основой настоящего исследования послужил критический анализ трудов отечественных и зарубежных авторов, изучавших патогенез COVID-19, с последующей формулировкой цели и задач работы. Данная работа представляет собой клиническое исследование, состоящее из двух основных частей.

Первая часть включает в себя анализ историй болезни пациентов с диагнозом U07.1 «Коронавирусная инфекция COVID-19, вирус идентифицирован среднетяжелой и тяжелой степени тяжести», дополнительное определение в острый период инфекции уровней гормонов гипофиза (АКТГ, ТТГ), щитовидной железы (Т4, Т3) и надпочечников (кортизол), а также маркеры аутоиммунного процесса в щитовидной железе (АТ-ТПО, АТ-ТГ).

Вторая часть исследования – является проспективным клиническим исследованием, в котором анализируется уровень указанных гормонов у реконвалесцентов через 6 месяцев после выздоровления.

Основные положения, выносимые на защиту

1. Комплексная клинико-лабораторная характеристика пациентов по периодам COVID-19 в динамике позволяет своевременно оценить основные синдромы, определяющие тяжесть состояния больного и патогенетические подходы к терапии.
2. У пациентов с НКВИ (COVID-19) в разные периоды заболевания наблюдается фазное изменение концентрации гормонов надпочечников (гипо- и гиперкортизолемиа) и тиреоидной системы (субклинический гипо- и гипертиреоз, синдром низкого Т3).
3. При анализе функционального состояния надпочечников и щитовидной железы у пациентов COVID-19 во взаимосвязи с маркерами воспаления и показателями гемостаза, а также с помощью определения отношения шансов выявляются статистически значимые риски развития эндокринопатии в зависимости от степени тяжести болезни.
4. Результаты изучения исходов заболевания у реконвалесцентов COVID-19 через 6 месяцев свидетельствуют о нормализации показателей исследуемых гормонов щитовидной железы и надпочечников. В 4% случаев формируется патология щитовидной железы в виде тиреоидита.

Личное участие автора в исследовании

Автор принимал непосредственное участие во всех этапах исследования: разработка дизайна исследования, отбор исследованных пациентов группы наблюдения в соответствии с критериями включения, осмотр и ведение больных с COVID-19 в период наблюдения.

Автором лично выполнен обзор современных зарубежных и отечественных литературных источников, проведена оценка клинико-иммунологических и биохимических маркеров поражения щитовидной железы и надпочечников, осуществлена статистическая обработка полученных результатов. На основании полученных данных автор самостоятельно обосновал и сформулировал выводы и практические рекомендации.

Степень достоверности и апробация результатов

Научные положения и практические рекомендации, приведенные в диссертационной работе, основаны на анализе достаточного объема клинико-лабораторного материала с использованием современных методов исследования, полностью соответствующих поставленным цели и задачам. Выводы аргументированы и вытекают из проведенных исследований.

Материалы диссертационной работы используются в лекционных и практических занятиях для студентов, ординаторов, врачей на кафедре инфекционных болезней федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Башкирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России).

Издано информационно-методическое письмо «Анализ тиреоидного профиля у пациентов COVID-19 с целью ранней диагностики поражения щитовидной железы», утвержденное Министерством здравоохранения Республики Башкортостан.

Основные положения работы были доложены и обсуждены :

- 4 междисциплинарной конференции молодых ученых в рамках клуба кафедры детских инфекционных болезней НАО «Медицинский университет Астана» «CLUB OF YOUNG SCIENTISTS AND INFECTIOLOGISTS» «Инфекционные заболевания: междисциплинарные проблемы в постковидный период», 17 февраля 2023 г., г. Астана (Казахстан).

- Российской научно-практической конференции «Управляемые и другие социально значимые инфекции: диагностика, лечение и профилактика», 7-8 февраля 2023 г., г. Санкт-Петербург.

- IX Конгресса Евро-Азиатского общества по инфекционным болезням, 23-25 мая 2023 г., г. Санкт-Петербург.

- Гомельского международного конгресса «Инфекционные болезни, микробиология и иммунология», 13-14 сентября 2023 г., г. Гомель (Беларусь).

- Российской научно-практической конференции «Управляемые инфекции: диагностика, лечение и профилактика», 6-7 февраля 2024г., г. Санкт-Петербург.

- IV Международной научно-практической конференции «Инфекционные болезни на современном этапе: проблемы и пути решения», 19 апреля 2024г., г. Уфа.

- II Международной научно-практической конференции «Образование, Наука, Медицина», 30 апреля 2024г., г. Ташкент (Узбекистан).

- X Юбилейного конгресса Евро-Азиатского общества по инфекционным болезням, 19-21 мая 2024г., г. Санкт-Петербург.

Апробация работы проведена 19 декабря 2024 г. на заседании проблемной комиссии ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России (протокол № 37 от 20.12. 2024 г.).

Соответствие паспорту научной специальности

Диссертационная работа соответствует шифру научной специальности 3.1.22 – «Инфекционные болезни» как области клинической медицины, изучающей этиологию, клинико-иммунологические особенности, а также подходы к диагностике, лечению и прогнозированию факторов риска и исходов инфекционных болезней у человека, в частности, новой коронавирусной инфекции.

Публикации

Основные научные результаты по теме диссертации опубликованы в 7 печатных работах, из которых 4 в журналах из перечня рекомендованных научных изданий ВАК Министерства науки и высшего образования Российской Федерации.

Объем и структура диссертации

Диссертация изложена на 119 страницах, содержит 13 таблиц, 7 рисунков. Состоит из введения, обзора современной литературы, описания методов исследования, глав, посвященных результатам собственных исследований, заключения, а также выводов, практических рекомендаций, списка литературы, включающего 151 источник, из них 17 – отечественных и 134 – иностранных авторов.

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материалы и методы

Работа выполнена на базе ГБУЗ «Республиканская клиническая инфекционная больница» Минздрава Республики Башкортостан, г. Уфа (филиал в с. Zubovo) в 2021-2023 гг. Всего в исследование было включено 212 пациентов, госпитализированных в стационар с диагнозом «Коронавирусная инфекция COVID-19, вирус идентифицирован (U07.1), среднетяжелая и тяжелая форма». Диагноз во всех случаях был подтвержден методом ПЦР. Критериями среднетяжелой формы заболевания являлись: наличие лихорадки $>38^{\circ}\text{C}$; одышки (ЧДД $>22/\text{мин}$) и снижение уровня насыщения кислородом периферической крови ($\text{SpO}_2 < 95\%$), либо нарастание одышки при физических нагрузках; типичные изменения при компьютерной томографии (КТ), уровень СРБ сыворотки крови >10 мг/л. Критериями тяжелого течения заболевания считались: ЧДД более 30 в минуту; сатурация артериальной крови SpO_2 , равная 93% и менее; снижение уровня сознания, ажитация; систолическое АД менее 90 мм рт. ст., диастолическое АД менее 60 мм рт. ст.; изменения в легких при КТ, типичные для вирусного поражения.

Возраст испытуемых варьировал от 18 до 65 лет, медиана возраста в контрольной группе составила 39,5 (25,0-56,0) лет, в группе исследования 45,0 (33,0-57,0) лет ($p=0,057$). В обеих группах соотношение мужчин и женщин было примерно одинаковым. Таким образом, контрольная группа и группа исследования были сопоставимы по полу и возрасту и индексу массы тела (ИМТ).

В соответствии с Временными методическими рекомендациями «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19)» (версия 16) (2022) исследуемых пациентов разделили на группы со среднетяжелой (в нее вошли 140 пациентов – 66,0%) и тяжелой (72 пациента – 34,0%) степенью заболевания. В группе со средней степенью тяжести заболевания соотношение мужчины/женщины было практически одинаковым ($\chi^2=0,23$; $p=0,633$), а в группе тяжелого течения преобладали мужчины ($\chi^2=21,78$; $p<0,001$).

Таблица 1 – Характеристика здоровых лиц, включенных в группу контроля, и пациентов с установленным диагнозом COVID-19 по полу, возрасту, ИМТ

| Пол | n | Возраст, лет, Ме (25%-75%) | ИМТ, кг/м ² , Ме (25%-75%) |
|---------------------|-------------|----------------------------|---------------------------------------|
| Контрольная группа | | | |
| Женщины | 16 (45,7%) | 37,5 (27,5-55,5) | 22,43 (19,85-27,11) |
| Мужчины | 19 (54,3%) | 40,0 (25,0-57,0) | 24,83 (21,74-27,68) |
| Всего | 35 (100%) | 39,5 (25,0-56,0) | 24,22 (20,11-27,68) |
| p1 | 0,679 | 0,765 | 0,233 |
| Группа исследования | | | |
| Женщины | 102 (48,2%) | 43,0 (32,5-56,0) | 26,07 (22,16-30,25) |
| Мужчины | 110 (51,8%) | 49,0 (38,0-57,0) | 24,22 (21,97-27,18) |
| Всего | 212 (100%) | 45,0 (33,0-57,0) | 24,61 (21,91-28,06) |
| p2 | 0,704 | 0,053 | 0,128 |
| p3 | | 0,526 | 0,126 |
| p4 | | 0,066 | 0,825 |
| p5 | | 0,057 | 0,264 |

Примечание: p1 – статистическая значимость различий между показателями у мужчин и женщин в контрольной группе, p2 – между показателями у мужчин и женщин в исследуемой группе, p3 – между показателями женщин контрольной и исследуемой групп, p4 – между показателями мужчин контрольной и исследуемой групп; p5 – между обобщенными показателями лиц контрольной и исследуемой групп; тесты Манна-Уитни и χ^2 .

Всем пациентам, включенным в исследование, проводилось стандартизированное клинико-лабораторное обследование в соответствии с актуальной версией временных методических рекомендаций Министерства здравоохранения Российской Федерации «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19)»: клинический анализ крови, биохимический анализ крови, электролиты крови, коагулограмма, D-димер.

Дополнительно определялись:

- гормоны щитовидной железы (Т4 общий, Т3 свободный), надпочечников (кортизол), гипофиза (ТТГ, АКТГ), а также маркеры аутоиммунного процесса в щитовидной железе (АТ-ТПО, АТ-ТГ),

- маркеры воспаления: СРБ, IL-6, прокальцитонин.

Анализ данных показателей проводился в группе исследуемых в день госпитализации и в динамике, в группе контроля и у реконвалесцентов COVID-19 через 6 месяцев после выздоровления. Учитывая, что более корректно определение свободного Т4, так как его уровень в меньшей степени зависит от поражения периферических органов (печени), но ввиду отсутствия технической возможности выполнения данного исследования, общие тенденции изменения тиреоидного статуса прослеживались по уровню общего Т4. Для исключения влияния на его уровень изменений концентрации связывающих белков сыворотки крови, дополнительно определялись уровни общего белка и альбумина.

Все полученные в ходе исследования данные были систематизированы и подвергнуты статистической обработке с применением современных методов биомедицинской статистики. Статистическая обработка данных осуществлялась с помощью программного обеспечения Microsoft Excel 2021 и IBM SPSS Statistics 22 (IBM Corporation, США). Проверку выборки на нормальность распределения признака проводили с использованием тестов Шапиро-Уилка и Колмогорова-Смирнова. Поскольку проверка показала несимметричность распределения признака, использовали непараметрические методы статистики. Рассчитывали медиану (Me), интерквартильный размах (25%-75%). Для сравнения показателей в двух независимых выборках применяли U-критерий Манна-Уитни, в двух связанных выборках – T-критерий Уилкоксона. При необходимости множественных сравнений использовали критерий Краскела-Уоллиса и множественное сравнение средних рангов. Для сравнения относительных показателей применяли критерий χ^2 и точный критерий Фишера. Использовали метод логистической регрессии с расчетом отношения шансов и рисков для количественного описания тесноты связи между двумя бипарными величинами. Для выявления связей между выраженностью признаков использовали корреляционный анализ по Спирмену. Статистически значимыми считали различия при $p < 0,05$. Результаты исследования подробно изложены в соответствующей главе диссертационной работы с представлением полученных данных в виде таблиц и графиков для наглядной демонстрации выявленных закономерностей функциональных изменений эндокринной системы у пациентов с COVID-19. На основании проведенного исследования сформулированы выводы, разработаны практические рекомендации по диагностике эндокринных нарушений у пациентов с COVID-19, которые внедрены в клиническую практику ГБУЗ РКИБ (филиал с. Zubovo) и в учебный процесс ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России, издано информационно-

методическое письмо «Анализ тиреоидного профиля у пациентов COVID-19 с целью ранней диагностики поражения щитовидной железы», утвержденное Министерством здравоохранения Республики Башкортостан.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ОБСУЖДЕНИЕ

Клинико-лабораторная характеристика больных COVID-19

Вне зависимости от фазы заболевания, наиболее частыми клиническими проявлениями новой коронавирусной инфекции COVID-19 у обследованных больных с тяжелым течением заболевания в 100% случаев были: длительное повышение температуры тела до высоких цифр, озноб, головная боль, ломота в теле, снижение аппетита.

В начальной стадии COVID-19 отсутствуют патогномоничные симптомы, что приводит к поздней диагностике, нередко к развитию осложнений заболевания. Для пациентов с тяжелым течением COVID-19 по сравнению со среднетяжелым вариантом было характерно более выраженное снижение артериального давления - как систолического (88 (73-100) мм.рт.ст., $p<0,001$), так и диастолического (58 (46-73) мм.рт.ст., $p=0,041$), уменьшение сатурации (насыщение артериальной крови кислородом) SpO_2 до 90%, что требовало проведения кислородной поддержки $p<0,001$. Одышка у пациентов с тяжелым течением наблюдалась в 100% случаев, при среднетяжелом течении - в 70%, $p=0,001$. На дискомфорт в грудной клетке жаловались 96,2% пациентов с тяжелой и только 36,4% со среднетяжелой степенью тяжести заболевания ($p<0,001$).

При тяжелом течении COVID-19 наиболее часто встречающимся осложнением была острая дыхательная недостаточность (ОДН) 1-2 ст. Она была зарегистрирована у 64 человек, что составило 87,5% пациентов этой группы. Среди более редких осложнений наблюдался острый респираторный дистресс-синдром (ОРДС), развивался у 8 пациентов (11,1%). При компьютерной томографии легких у всех 72 пациентов на 5-9 дни болезни выявлялась картина двусторонней интерстициальной пневмонии с большим объемом поражения легких от 55 до 90% (КТ 3-4).

При среднетяжелом течении болезни отмечались аналогичные жалобы, однако их частота была статистически значимо ниже, чем у пациентов в группе с тяжелым течением: 68,6% больных жаловались на озноб, 60% на головную боль, 53,6% на ломоту в теле, 34,3% пациентов отмечали снижение аппетита.

В период развития вирусного пневмонита и тромбоваскулита по сравнению с первой фазой болезни отмечалось нарастание уровня биохимических маркеров воспаления и тромбообразования. Тяжелое течение заболевания характеризовалось развитием системного воспалительного ответа, что сопровождалось более чем десятикратным ростом концентрации СРБ в сыворотке крови. Даже в 3 фазе заболевания медиана показателя СРБ сохранялась на уровне, в 9-10 раз превышающем референтные значения, что отражает развитие системного воспалительного синдрома на всех этапах течения COVID-19. В нашем исследовании концентрация D-димеров резко возрастала во второй фазе, знаменуя ускорение процессов микротромбообразования, сопутствующих острому воспалению. Уровень D-димеров в этой стадии у пациентов со средней тяжестью заболевания был почти на 50% ниже, чем в «тяжелой» группе (592,0 (316,0-687,0) нг/л против 628,0 (524,0-975,0) нг/л, $p=0,011$).

У больных с тяжелым течением COVID-19 концентрация D-димеров в третьей фазе снижалась и входила в диапазон нормальных значений, но, несмотря на это, оставалась статистически значимо более высокой, чем в группе пациентов со среднетяжелым течением ($p=0,025$).

Концентрация фибриногена у всех пациентов, независимо от фазы и тяжести заболевания, была статистически значимо выше контрольных и референсных значений. Сравнение усредненных значений показало, что содержание этого белка при тяжелом течении COVID-19 достоверно выше, чем в группе сравнения (4,9 (4,1-5,5) г/л против 4,2 (3,5-5,3) г/л, $p=0,041$).

Среднетяжелое течение и в первой, и во второй фазе заболевания характеризовалось почти четырехкратным увеличением показателя IL-6, а уровень верхнего квартиля достигал 24,5 пг/мл. Еще более масштабный рост показателя был зафиксирован в третью фазу развития болезни у пациентов с тяжелым течением: медиана концентрации IL-6 в этой группе составила 54,3 пг/мл, что статистически значимо отличалось от контроля ($p<0,001$) и от аналогичного показателя у пациентов со средней тяжестью заболевания ($p<0,001$).

Концентрация прокальцитонина во второй и третьей фазе заболевания у пациентов со средней тяжестью процесса, и во второй фазе у пациентов с тяжелым течением, была статистически значимо выше, чем в контрольной группе, однако, не выходила за пределы референсных значений, отражая вирусную природу воспалительного ответа.

На наличие органной дисфункции, в первую очередь, со стороны печени, указывают повышение уровней ферментов цитолиза - АЛТ и АСТ. При анализе динамики

АЛТ отклонения, примерно в равной степени выраженные, отмечаются во 2 фазе заболевания независимо от степени тяжести процесса: в каждой из групп пациентов активность фермента в 1,4-1,5 раза превышает верхнюю границу нормы и в 2 раза - показатели контроля ($p=0,008$ для пациентов со среднетяжелым течением, $p=0,003$ – с тяжелым). Однако у больных со среднетяжелым течением уровень АЛТ в третьей фазе входит в пределы нормы и становится сопоставимым с контролем ($p=1,0$), тогда как у пациентов из «тяжелой» группы сохраняется повышенным и составляет 63,5 (39,8-115,6) ед/л. Таким образом, по показателю АЛТ, в целом, у пациентов со среднетяжелым и тяжелым течением выявляются статистически значимые различия ($p=0,013$).

Уровень АСТ, в целом, повторяет описанную выше динамику АЛТ. Максимумы активности фермента определяются во вторую фазу COVID-19, составляя 67,3 (39,1-84,5) ед/л для среднетяжелого течения и 85,6 (66,3-130,2) ед/л для тяжелого; показатели значимо различаются с контролем ($p=0,009$ и $p<0,001$ соответственно), но не имеют достоверных различий между собой ($p=0,062$). Впоследствии у пациентов со средней степенью тяжести COVID-19 уровень фермента возвращается к норме, что свидетельствует о стабилизации биомембран клеток и улучшении функции печени, а у больных группы сравнения остается существенно повышенным, указывая на сохраняющуюся дисфункцию.

В третьей фазе заболевания лабораторные показатели крови возвращаются к норме, за исключением С-реактивного белка, мочевины и МНО. Достоверное повышение показателя мочевины в сравнении с контролем в обеих исследуемых группах, что может быть связано с ускорением белкового катаболизма на фоне лихорадочной реакции, характерной для COVID-19, а также стрессовой гиперфункции надпочечников. Не исключена также вероятность развития почечной дисфункции, являющейся результатом системного воспалительного ответа, гиперцитокинемии и эндотелиальной дисфункции.

Таким образом, анализ клинико-лабораторных данных в динамике свидетельствует о том, что у пациентов с COVID-19 средней степени тяжести наблюдается развитие умеренного системного воспалительного ответа, сопровождающегося, в основном, благоприятным течением инфекции с клиническим выздоровлением без осложнений.

У пациентов с тяжелым течением COVID-19 наблюдается выраженная и продолжительная системная иммуновоспалительная реакция с тяжелым поражением нижних дыхательных путей и развитием двусторонней интерстициальной пневмонии с осложнениями в виде острого респираторного дистресс-синдрома и острой дыхательной недостаточности, полиорганной патологии (в т.ч. безжелтушного гепатита), и длительным

сохранением остаточных проявлений воспаления (СОЭ, СРБ), что требует интенсивного лечения и длительной реабилитации.

Тиреоидный профиль, аденокортикотропный гормон гипофиза и кортизол надпочечников в сыворотке / плазме крови пациентов с COVID-19

Статистический анализ содержания гормонов щитовидной железы у больных в острый период COVID-19 показал, что вне зависимости от степени тяжести течения заболевания медианы концентрации гормонов в сыворотке крови остаются в пределах референсных значений. Несмотря на это, концентрация ТТГ в сыворотке крови у пациентов со среднетяжелым течением заболевания значительно отстает от показателей группы здоровых лиц ($p=0,002$), а у больных с тяжелым течением COVID-19 уровень ТТГ был статистически значимо ниже показателей группы со среднетяжелым течением ($p=0,028$) (Таблица 2).

Таблица 2 – Содержание гормонов тиреоидного профиля больных в острый период COVID-19, Me (25%-75%)

| Референсные значения | Контрольная группа, n=35 | Все пациенты n=212 | Группы исследования пациентов с COVID-19 | |
|-------------------------------|--------------------------|-------------------------------------|--|--|
| | | | Средней тяжести, n=140 | Тяжелой степени, n=72 |
| ТТГ, 0,3-4,0 мМЕ/мл | 2,4 (1,41-3,4) | 1,98 (0,72-2,29) рк=0,004 | 1,90 (0,80-2,28) рк=0,002 | 2,10 (0,69-2,29) рк=0,028, p=0,943 |
| Т3 свободный, 4,0-8,6 пмоль/л | 5,1 (4,57-5,6) | 4,83 (4,03-6,18) p=0,241 | 4,80 (3,93-5,57) рк=0,170 | 5,10 (4,49-6,57) рк=0,770, p=0,306 |
| Т4 общий, 52-155 нмоль/л | 82,1 (66,5-96,2) | 88,32 (76,66-95,38) p=0,502 | 87,9 (77,84-95,21) рк=0,424 | 93,2 (75,31-98,03) рк=0,184, p=0,332 |
| АТ-ТПО, 0-5,6 Ед/мл | 2,57 (2,15-3,65) | 3,47 (2,22-4,12), p=0,110 | 3,55 (2,25-4,10) рк=0,069 | 3,30 (2,20-4,20) рк=0,214, p=0,708 |
| АТ-ТГ 0-18 Ед/мл | 8,3 (7,0-10,5) | 9,82 (7,6-12,8) p=0,128 | 9,7 (7,5-12,4) рк=0,105 | 10,4 (7,0-12,5) рк=0,324, p=0,828 |

Примечание: АТ-ТПО – антитела к тиреопероксидазе, АТ-ТГ – антитела к тиреоглобулину, рк – статистическая значимость различий между показателями пациентов со среднетяжелой и тяжелой степенью тяжести заболевания и группы контроля; p – статистическая значимость различий между показателями при среднетяжелом и тяжелом течении.

Для анализа индивидуальных уровней гормонов сгруппировали данные исследования, отличающиеся от показателей здоровых лиц из группы контроля, с выделением 3 подгрупп показателей: сопоставимые с данными контроля, а также выше и ниже них. В каждой из этих подгрупп были определены медианы и межквартильные интервалы, проведено сравнение частот бинарного признака в двух независимых группах, определено отношение шансов (ОШ), рассчитаны стандартная ошибка относительного риска и его 95% доверительный интервал (ДИ). Этот метод позволил определить, что при отсутствии клинических симптомов эндокринных нарушений у больных имеются разнонаправленные сдвиги показателей гормонального профиля.

Таблица 3 – Колебания индивидуальных значений гормонов тиреоидного профиля у пациентов со среднетяжелым и тяжелым течением COVID-19

| | | |
|---|---|------------------------------------|
| Колебания индивидуальных значений гормонов относительно показателей группы контроля | Группы пациентов | |
| | Средней тяжести, n=140 | Тяжелой степени, n=72 |
| | Медианы уровня гормонов кол-во лиц / % от общего числа больных | |
| ТТГ, контрольные показатели: 2,4 (1,41-3,4) мМЕ/мл | | |
| Выше показателей контроля (субклинический гипотиреоз) | 6,8 (4,18-7,01) n=12 / 8,6% | 7,04 (6,86-12,13), n=14 / 19,5% |
| | ОШ 2,71 (95% ДИ 1,17, 6,26; p=0,017) ОР 2,33 | |
| На уровне показателей контроля | 1,5 (0,85-2,06) n=116 / 82,8% | 1,5 (0,98-1,93), n=50 / 69,4% |
| Ниже показателей контроля (субклинический гипертиреоз) | 0,2 (0,18-0,25) n=12 / 8,6% | 0,2 (0,09-0,43), n=8 / 11,1% |
| | ОШ 1,55 (95% ДИ 0,59, 4,02; p=0,368) ОР 1,45 | |
| Т3 свободный, контрольные показатели: 5,1 (4,57-5,6) пмоль/л | | |
| На уровне показателей контроля | 5,4 (4,59-5,90) n=122 / 87,1% | 5,6 (5,20-6,68), n=54 / 75% |
| Ниже показателей контроля (синдром низкого Т3) | 3,3 (2,72-3,71) n=18 / 12,9% | 2,9 (2,71-3,45), n=18 / 25% |
| | ОШ 2,26 (95% ДИ 1,09, 4,68; p=0,026) ОР 1,94 | |

Примечание: ОШ – отношение шансов, ОР — оценка риска, ДИ – 95% доверительный интервал.

При анализе лабораторных данных у 12 пациентов со среднетяжелым (8,6%) и у 14 пациентов (19,5%) с тяжелым течением болезни выявлено повышение ТТГ при нормальном уровне Т4, что соответствует субклиническому гипотиреозу. Содержание ТТГ ниже показателей контроля, свидетельствующее о субклиническом гипертиреозе, в группе среднетяжелых больных выявлялось с той же частотой – 8,6% (12 человек), а в группе пациентов с тяжелым течением COVID-19 реже - 8 случаев (11,1%). Синдром низкого Т3 («low T3») был выявлен у 18 пациентов со среднетяжелой (12,9%) и 18 пациентов (25%) с тяжелой формой COVID-19 (19,2%) (Таблица 3).

Расчет отношения шансов показал, что у пациентов с тяжелым течением COVID-19 вероятность развития гипотиреоза в 2,7 раза выше, чем у пациентов со среднетяжелым течением заболевания: ОШ 2,71 (95% ДИ 1,17, 6,26; $p=0,017$), а синдрома низкого Т3 в 2,25 раза ОШ 2,26 (95% ДИ 1,09, 4,68; $p=0,026$).

Как видно из таблицы 4, гиперкортизолемиа достоверно чаще определялась при среднетяжелом течении COVID-19: у 38 (27,1%) пациентов против 2 (7,7%) - с тяжелым течением болезни, $p=0,023$; что расценивается как ответная реакция гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси на острый инфекционный процесс при ее функциональной сохранности.

Таблица 4 – Колебания индивидуальных значений гормонов у пациентов со среднетяжелым и тяжелым течением COVID-19

| Колебания индивидуальных значений гормонов относительно показателей группы контроля | Группы пациентов | |
|---|---|---------------------------------------|
| | Средней тяжести, n=140 | Тяжелой степени, n=26 |
| | Медианы содержания гормонов кол-во лиц / % от общего числа больных | |
| Кортизол, контрольные показатели: 525,2 (377,8-619,6) нмоль/л | | |
| Выше показателей контроля (гиперкортизолемиа) | 898,9 (722,67-938,10) (n=38; 27,1%) | 1014,2 (967,2-1200,0), (n=5; 7,0%) |
| | ОШ 6,19 (95% ДИ 2,20, 17,39; p<0,001) | |
| На уровне показателей контроля | 482,7 (356,42-567,46) (n=43; 30,7%) | 428,4 (359,40-565,09), (n=35; 49%) |
| Ниже показателей контроля (гипокортизолемиа) | 70,2 (38,63-91,39) (n=59; 42,1%) | 79,1 (39,51-117,17), (n=32; 44%) |
| | ОШ 1,50 (95% ДИ 0,81, 2,79; p=0,198) | |

Примечание: ОШ – отношение шансов, ДИ – 95% доверительный интервал.

В то же время, гипокортизолемию, обнаруженную у 59 (42,1%) пациентов со среднетяжелым и у 11 (42,3%) пациентов с тяжелым течением COVID-19, можно объяснить развитием надпочечниковой недостаточности в результате повреждения самих надпочечников и/или гипофиза.

Статистически значимая положительная корреляционная связь выявлена между показателями тромбинового времени и содержания ТТГ в сыворотке крови ($R_s=0,311$, $p=0,045$), отрицательная связь тромбинового времени с концентрацией общего тироксина ($R_s= -0,412$, $p=0,023$) и свободного трийодтиронина ($R_s= -0,486$, $p<0,001$) (Таблица 5), что может косвенно подтверждать роль гормонов тиреоидного профиля в развитии гиперфибриногенемии и нарушений гемостаза как осложнений коронавирусной инфекции.

Статистически значимая корреляционная связь была выявлена также между показателями глюкозы сыворотки крови и уровнями тироксина и трийодтиронина (Таблица 5). Установлена отрицательная статистически значимая корреляционная связь слабой силы между уровнем наиболее метаболически активного йодсодержащего гормона - трийодтиронина и концентрациями маркеров воспалительной реакции - СРБ и IL-6 ($R_s= -0,259$; $p=0,031$). Ожидаемо выявлены значимые корреляционные связи между концентрацией в крови кортизола и глюкозы ($R_s= 0,452$, $p=0,022$), кортизола и СРБ ($R_s= -0,402$, $p=0,041$).

Таблица 5 – Коэффициенты корреляции по Спирмену (R_s) между содержанием гормонов тиреоидного профиля и кортизола и некоторыми биохимическими показателями сыворотки крови

| Показатели | ТТГ | Т4 | Т3 | кортизол |
|-------------------|--------------------------------|---------------------------------|------------------------------------|---------------------------------|
| Тромбиновое время | 0,311 p=0,045 | -0,412 p=0,023 | -0,486 p<0,001 | 0,127 p=0,103 |
| Глюкоза | -0,148 p=0,072 | 0,434 p=0,035 | 0,563 p=0,029 | 0,452 p=0,022 |
| СРБ | -0,120 p=0,474 | -0,135 p=0,085 | -0,259 p=0,031 | -0,402 p=0,041 |
| IL-6 | -0,153 p=0,541 | -0,098 p=0,285 | -0,216 p=0,035 | -0,518 p=0,021 |

Таким образом, изменения тиреоидной функции и функции надпочечников в острый период COVID-19 имеют вторичный характер и отражают степень системного

поражения органов, являясь компенсаторно-приспособительной реакцией, не требующей гормональной коррекции.

Исходы новой коронавирусной инфекции

На втором этапе исследования после выписки из стационара через 6 месяцев проведена оценка амбулаторных клинико-лабораторных данных всех 212 пациентов, включенных в наше исследование (Таблица 6). Среди реконвалесцентов было выявлено 13 пациентов с эндокринной патологией. Таким образом, частота развития постковидных эндокринных нарушений составила 6,1%.

Из 13 (6,1%) пациентов у 5 (2%) пациентов эндокринологом на основании клинико-лабораторных данных был выставлен диагноз «Инсулинозависимый сахарный диабет 1 типа, впервые выявленный».

У остальных 8 (4%) пациентов в постковидном периоде через 6 месяцев эндокринологом на основании клинико-лабораторных данных была диагностирована патология щитовидной железы в виде тиреоидита. Эндокринной патологии надпочечников выявлено не было.

Таблица 6 – Динамика гормонов тиреоидного профиля у реконвалесцентов COVID-19 через 6 месяцев после выписки из стационара

| Референсные показатели | Группа контроля, n=35 | Все пациенты при поступлении в стационар, n=212 | Реконвалесценты, через 6 мес после выписки из стационара, n=168 |
|----------------------------------|-----------------------|---|---|
| ТТГ, 0,3-4,0 мМЕ/мл | 2,4 (1,41-3,4), | 1,98 (0,72-2,29) рк<0,001 | 1,90 (1,08-2,90) рк<0,001, p1=0,031 |
| Т3 свободный, 4,0-8,6 пмоль/л | 5,1 (4,57-5,6), | 4,83 (4,03-6,18) рк<0,001 | 6,60 (5,70-7,70) рк<0,001, p1<0,001 |
| Т4 общий, 52-155 ммоль/л | 82,1 (66,5-96,2), | 88,32 (76,66-95,38) рк<0,001 | 96,10 (84,70-108,80) рк<0,001, p1<0,001 |
| АТ-ТПО, 0-5,6 Ед/мл | 2,57 (2,15-3,65), | 3,47 (2,22-4,12) рк<0,001 | 3,23 (2,42-4,16) рк<0,001, p1=0,023 |
| АТ-ТГ, 0-18 Ед/мл | 8,3 (7,0-10,5), | 9,8 (7,6-12,8) рк<0,001 | 8,6 (7,1-9,8) рк<0,001, p1<0,001 |

Примечание: рк – статистическая значимость различий между показателями практически здоровых лиц, p1 – между показателями пациентов в остром периоде и реконвалесцентов.

Таким образом, нами выявлено, что в период ранней реконвалесценции возможно формирование постковидных осложнений в виде тиреоидита.

ВЫВОДЫ

1. Комплексная клинико-лабораторная характеристика исследуемых пациентов по периодам (фазам) COVID-19 с учетом дней болезни позволяет своевременно оценить основные синдромы, определяющие тяжесть состояния больного и патогенетические подходы к терапии: пиретическая лихорадка, одышка, двусторонняя интерстициальная пневмония с поражением большого объема легких (КТ 3-4), с вовлечением воспалительный процесс печени, почек, сердечно-сосудистой системы, эндокринных органов и развитием осложнений (ОДН, ОРДС) отражают среднетяжелую и тяжелую степень тяжести болезни, что определяет цикличность в течении инфекции и коррелирует с увеличением показателей воспаления (СРБ, фибриноген), органной дисфункции (АЛТ и АСТ, креатинин) и дают возможность диагностировать развитие второй и третьей фазы COVID-19.

2. В остром периоде COVID-19 выявлена гипокортизолемиа у 42,1% пациентов со среднетяжелым и у 44% - с тяжелым течением и гиперкортизолемиа у 27,1% и у 7,0% пациентов, соответственно. Субклинический гипотиреоз чаще обнаруживается у пациентов с тяжелым течением COVID-19 (19,5%) и реже у пациентов со среднетяжелым течением (8,6%), соответственно гипертиреоз определяется у 11, 1% и у 8,6% пациентов. Синдром низкого Т3 (12,9% пациентов при среднетяжелом и 25% пациентов с тяжелым течением COVID-19) характеризует многофакторное воздействие на функциональное состояние щитовидной железы и надпочечников в периоде разгара болезни с последующей нормализацией уровней изученных гормонов в периоде выздоровления. Установленные изменения тиреоидной и надпочечниковой функции в острый период болезни преимущественно носят вторичный адаптивный характер и отражают степень системного поражения органов.

3. Функциональность изменений уровня гормонов щитовидной железы отражает статистически значимая положительная корреляция между показателями гемостаза (ТВ) и ТТГ, отрицательная корреляция между ТВ и общим Т4, маркерами воспаления (СРБ, IL-6) и свободным Т3. Выявлена корреляция между концентрацией в крови кортизола и СРБ. У больных COVID-19 в остром периоде при тяжелом течении заболевания статистически значимые шансы развития гипотиреоза в 2,7 раз выше, а

синдром низкого Т3 в 2,25 раза выше, чем при среднетяжелом течении. Шансы развития гиперкортизолемии при среднетяжелом течении COVID-19 в 6,19 раз выше, чем при тяжелом течении, что является прогностически значимым критерием оценки развития патологии надпочечников.

4. У 4 % реконвалесцентов COVID-19 после перенесенной болезни среднетяжелой и тяжелой степени тяжести, через 6 месяцев на основании клинико-лабораторных данных диагностировано развитие впервые выявленного тиреоидита.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. При лечении больных с инфекцией, вызванной SARS-CoV-2, среднетяжелой и тяжелой степени тяжести на этапе дифференциально-диагностического поиска целесообразно учитывать фазность течения инфекционного процесса с учетом дней болезней, что позволяет определить дальнейшую тактику ведения пациентов.

2. В остром периоде COVID-19 среднетяжелого и тяжелого течения целесообразно включить в диагностический алгоритм определение уровня гормонов тиреоидной системы и надпочечников (АКТГ, ТТГ, Т4 свободный, Т3 свободный, АТ-ТПО, АТ-ТГ, кортизол) с целью раннего выявления нарушений функций органов оси гипоталамус-гипофиз-ЩЖ и гипоталамус-гипофиз-надпочечники.

3. С целью раннего выявления патологии щитовидной железы у реконвалесцентов COVID-19 через 6 месяцев после выписки из стационара рекомендуется определение в крови уровней ТТГ, Т4 своб., Т3 своб., АТ-ТПО, АТ-ТГ и консультация эндокринолога.

ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ

Актуальными остаются направления оптимизации тактики ведения и динамического наблюдения пациентов с COVID-19 в период реконвалесценции.

Выявление среди реконвалесцентов COVID-19 эндокринопатии в виде тиреоидита обуславливает необходимость наблюдения пациентов в катамнезе после успешной терапии для оценки исходов заболевания.

СПИСОК ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ РАБОТ

1. Маликова, Я. В. Эндокринные осложнения новой коронавирусной инфекции COVID-19: щитовидная железа и надпочечники / Я. В. Маликова, Д. А. Валишин, К. Р. Еникеева // Медицинский вестник Башкортостана. – 2023. – Т. 18, № 3 (105). – С. 83-88.
2. Маликова, Я. В. Клинико-лабораторная характеристика новой коронавирусной инфекции (COVID-19) у взрослых в динамике болезни / Я. В. Маликова, Д. А. Валишин, Р. Т. Мурзабаева // Инфекционные болезни. Новости. Мнения. Обучения. – 2024. – Т. 13, № 2 (49). – С. 30-36.
3. Клинико-лабораторная характеристика COVID-19 в динамике болезни у взрослых: щитовидная железа и надпочечники / Я. В. Маликова, Д. А. Валишин, Р. Т. Мурзабаева, Р. Г. Яппаров // Журнал инфектологии. – 2024. – Т. 16, № 2. – С. 75-80.
4. Маликова, Я. В. Новая коронавирусная инфекция (COVID-19) у взрослых: клинико-лабораторные особенности / Я. В. Маликова, Д. А. Валишин, Р. Т. Мурзабаева // Медицинский вестник Башкортостана. – 2024. – Т. 19, № 3 (111). – С. 30.
5. Маликова, Я. В. Эндокринные аспекты COVID-19 / Я. В. Маликова, Д. А. Валишин // Журнал инфектологии. – 2022. – Т. 14, № 2. – С. 73.
6. Маликова, Я. В. Эндокринные аспекты COVID-19 / Я. В. Маликова, Д. А. Валишин // Журнал инфектологии. – 2022. – Т. 14, № 5. – С. 49.
7. Маликова, Я. В. Клинико-лабораторные особенности новой коронавирусной инфекции (COVID-19) у взрослых / Я. В. Маликова, Д. А. Валишин, Р. Т. Мурзабаева // Инфекционные болезни в современном мире: эволюция, текущие и будущие угрозы: сборник трудов XVI Ежегодного Всероссийского Конгресса по инфекционным болезням имени академика В. И. Покровского. – М., 2024. – С. 127.