

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ
УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ
«БАШКИРСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ»
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

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

Диссертация

на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Научный руководитель:
доктор медицинских наук,
профессор Д.А. Валишин

Уфа – 2025

Оглавление

ВВЕДЕНИЕ.....	4
ГЛАВА 1 ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ	13
1.1 Современные аспекты патогенеза новой коронавирусной инфекции (COVID-19) у взрослых	13
1.2 Структурно-функциональные нарушения надпочечников при коронавирусной инфекции.....	19
1.3 Функциональное состояние щитовидной железы при новой коронавирусной инфекции.....	26
ГЛАВА 2 МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ	31
2.1 Общая характеристика пациентов с COVID-19, включенных в исследование.....	31
2.2 Методы клинического исследования	34
2.3 Методы лабораторного исследования	34
2.3.1 Общеклинический анализ крови	34
2.3.2 Биохимическое и иммунологическое исследование крови	35
2.4 Инструментальные методы исследования	36
2.5 Статистическая обработка полученных результатов	36
ГЛАВА 3 РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ. КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА БОЛЬНЫХ COVID-19.....	38
3.1 Клиническая характеристика пациентов с COVID-19 в зависимости от степени тяжести и динамики заболевания	38
3.2 Анализ показателей периферической крови, основных показателей гемостаза и маркеров иммуновоспалительного синдрома у пациентов с COVID-19 с учетом фаз заболевания	46

ГЛАВА 4 ТИРЕОИДНЫЙ ПРОФИЛЬ, АДРЕНОКОРТИКОТРОПНЫЙ ГОРМОН И КОРТИЗОЛ В СЫВОРОТКЕ КРОВИ ПАЦИЕНТОВ С COVID-19.....	69
4.1 Тиреоидный профиль сыворотки крови пациентов в острый период COVID-19 в зависимости от степени тяжести болезни	69
4.2 Адrenокортикотропный гормон и кортизол в сыворотке крови пациентов в остром периоде COVID-19 в зависимости от тяжести заболевания	76
4.3 Корреляционный анализ уровней исследуемых гормонов с биохимическими данными при среднетяжелом и тяжелом течении новой коронавирусной инфекции.....	81
ГЛАВА 5 ИСХОДЫ НОВОЙ КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ У РЕКОНВАЛЕСЦЕНТОВ С УЧЕТОМ ФУНКЦИОНАЛЬНОГО СОСТОЯНИЯ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ И НАДПОЧЕЧНИКОВ	83
5.1 Динамика тиреоидного профиля сыворотки крови реконвалесцентов с COVID-19 через 6 месяцев после выписки из стационара	84
5.2 Динамика уровней адrenокортикотропного гормона и кортизола у реконвалесцентов COVID-19 через 6 месяцев после выписки из стационара ...	87
ЗАКЛЮЧЕНИЕ	89
ВЫВОДЫ	98
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	100
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ.....	101
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	104

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы исследования

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).

При новой коронавирусной инфекции выявлен большой спектр внелегочных проявлений, 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 тяжёлой формой COVID-19 уровень кортизола был значительно выше, чем у пациентов с лёгкой 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 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 новой коронавирусной инфекции (COVID-19) 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 иммунновоспалительного 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 и методы 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.

Положения, выносимые на защиту

1. Комплексная клинико-лабораторная характеристика исследуемых пациентов по периодам COVID-19 (в динамике с учетом дней болезни) 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 происходит 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 после выздоровления 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 проведении лекционных и практических занятий 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 в рамках:

- 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.

ГЛАВА 1 ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1 Современные аспекты патогенеза новой коронавирусной инфекции (COVID-19) у взрослых

Вспышка новой коронавирусной болезни 2019 года (COVID-19), вызванной коронавирусом тяжелого острого респираторного синдрома 2 (SARS-CoV-2), представляет собой пандемию, возникающую раз в столетие [84]. Из-за повышенной заразности и бессимптомных случаев SARS-CoV-2 быстро распространился по всему миру, что привело к его объявлению пандемией 11 марта 2020 г. [20,53,130]. Этот вирус попадает в организм через верхние дыхательные пути, поражая преимущественно легкие. Однако этот патоген может поражать различные системы, такие как желудочно-кишечный тракт, почки и центральную нервную систему (ЦНС) [50]. Через четыре года после первого зарегистрированного случая Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) уведомила о более чем 771 820 937 подтвержденных случаях заболевания и 6 978 175 смертей от инфекции SARS-CoV-2. Общий уровень смертности от COVID-19 оценивается в 3%; однако уровень смертности пациентов в критическом состоянии достигал 61,5% [52]. Однако важно отметить, что SARS-CoV-2 сохраняется среди населения, что приводит к продолжающейся передаче и, к сожалению, человеческим жертвам [46,151]. Раннее выявление пациентов с тяжелой формой COVID-19 и активная профилактика развития полиорганной недостаточности являются наиболее эффективными стратегиями предотвращения прогрессирования заболевания и улучшения клинических результатов [121].

Коронавирусы (CoV) представляют собой большое семейство оболочечных одноцепочечных РНК-вирусов, включающее роды α , β , γ и δ с различной степенью патогенности и иммуногенности [141]. Большинство CoV вызывают только инфекции дыхательных путей [85]. Напротив, SARS-CoV, SARS-CoV-2 и MERS-CoV относятся к родам β -CoV и могут вызывать острый респираторный

дистресс-синдром (ОРДС) и внелегочные проявления, такие как диарея, шок, тяжелая дисфункция почек и печени и синдром полиорганной дисфункции [85].

Точный патогенез COVID-19 установить сложно. Все большее количество исследований предполагает ключевую роль нарушенной регуляции или обострения иммунного ответа против SARS-CoV-2, что приводит к интенсивной воспалительной реакции [40,50]. Эта воспалительная реакция носит системный характер, но в первую очередь поражает легкие [50].

SARS-CoV-2 использует свой рецептор-связывающий домен (RBD) при взаимодействии с мембранным рецептором клеток-мишеней - ангиотензинпревращающим ферментом 2 (АПФ2) и корецептором - трансмембранной сериновой протеазой II типа (TMPRSS2) для проникновения в клетки-хозяева. Фермент АПФ2 играет важную роль в регулировании артериального давления, функции почек и электролитного баланса [31]. Экспрессия фермента происходит в разных количествах в различных органах [135], и в контексте инфекции SARS-CoV-2 отмечено, что чем выше концентрация этого фермента, тем выше восприимчивость к инфекции [119]. Уровень АПФ2 может повышаться из-за стрессовых факторов, низкого артериального давления, нарушений обмена веществ [99,119]. Понимание воздействия АПФ2 на организм имеет решающее значение для выяснения патофизиологических последствий инфекции SARS-CoV-2 и ее системных эффектов.

В легких вирус инфицирует поверхность альвеолярных эпителиальных клеток и клеток, экспрессирующих АПФ2 и обладающих корецепторами, такими как TMPRSS2 и нейропилин-1 (NRP1), и других [23]. Эти белки не являются исключительными для легких, но экспрессируются на поверхности различных клеток в различных тканях, включая мерцательный эпителий, носоглоточный тракт, верхние дыхательные пути, бронхиальный эпителий, пневмоциты II типа, альвеолярные моноциты, макрофаги, печень, почки и т.д. другие [47].

В легких вирус попадает в клетку с помощью оболочечного белка Spike (белок S), который состоит из 2 субъединиц (S1 и S2). Начальный этап заражения

включает связывание RBD в составе S1 с рецептором АПФ2 клетки-хозяина. Впоследствии TMPRSS2 расщепляет область S1/S2, индуцируя слияние вируса с мембраной через домен S2 [126].

По завершении проникновения вируса рецептор АПФ2 отрывается от клеточной мембраны, что ведет к вазоконстрикции, воспалению и тромбозу [80,139].

После слияния мембран вирусный нуклеокапсид SARS-CoV-2 удаляется, и вирусный геном высвобождается в цитоплазму клетки-хозяина, что сопровождается активацией факторов транскрипции, таких как регуляторный фактор интерферона (IRF) 3 и фактора ядерного усиления В-клеток (NF- κ B), которые экспрессируют интерфероны I и III типов наряду с провоспалительными агентами, цитокинами, фактором некроза опухоли α (TNF- α), трансформирующим фактором роста β (TGF- β), интерлейкином (IL)-1 β , IL-6, IL-8, IL-12 [104].

Высвобождение провоспалительных факторов вызывает привлечение моноцитов, нейтрофилов и макрофагов в инфицированную ткань, которые, в свою очередь, секретируют IL-6, IL-1 β , IL-8, TNF- α [64] и продуцируют активные метаболиты кислорода (АФК). АФК играют важную роль в патогенезе вирусного повреждения, а также сами вызывают повреждение окружающих тканей [64]. Происходит формирование обратной связи: чем больше цитокинов и хемокинов высвобождается, тем больше рекрутируется иммунных клеток и образуется большее количество цитокинов и хемокинов, что способствует повреждению тканей и увеличивает тяжесть SARS-CoV-2 инфекции [143].

По мере прогрессирования процесса повышается проницаемость тканей вследствие их повреждения, позволяя проникнуть большему количеству иммунных клеток. Устойчивая инфильтрация иммунными клетками, такими как нейтрофилы, приводит к образованию нейтрофильных внеклеточных ловушек (NET), которые в еще в большей мере способствуют тканевому повреждению [91].

В течение инфекции высокогликозилированный вирусный белок S активирует систему комплемента через лектиновый путь вместе с основным

регуляторным фактором опсонина Н компонента (C3b) [123,142]. Более того, хотя активация компонента важна для начального иммунного ответа, его продолжительная активность приводит к повышению свертывания плазмы и повреждению тканей.

В целях смягчения проявлений цитокинового шторма было предложено использование моноклональных антител, направленных против растворимых цитокинов или рецепторов цитокинов, комбинированную терапию, терапию мезенхимальными стволовыми клетками, терапевтический плазмаферез [72].

Легочные осложнения являются наиболее распространенными как во время, так и после заболевания. К осложнениям со стороны респираторной системы относят дыхательную недостаточность, тромбоэмболию легочной артерии, вторичную бактериальную пневмонию, легочный фиброз. Повреждение легочного эпителия обусловлено либо прямым действием вируса, либо эффектами иммунной системы, что приводит к легочному фиброзу, затрудняющему дыхание. Иммунные клетки выделяют TNF- α , IL-1 β , IFN- γ и GM-CSF [132], а также секретируют протеолитические ферменты, такие как матриксные металлопротеиназы (ММП), которые разрушают внеклеточный матрикс, вызывая высвобождение цитокинов, TGF- β и хемоаттрактантного белка 1, фибробластов, коллагена и компонентов клеточного матрикса, усугубляя фиброз легких [132].

Другим органом-мишенью для коронавируса являются почки. Почки экспрессируют АПФ2 и TMPRSS2, что делает их уязвимыми к заражению вирусом SARS-CoV-2 [89,127]. Повреждение почек вызывается как прямым действием вируса, а также, может быть результатом чрезмерной активации иммунной системы [150]. SARS-CoV-2 повреждает почечные каналы, и способствует их инфильтрации макрофагами и белками системы компонента, такими как C3a и C5b-9, что приводит к фиброзу тканей [103]. Повреждение почек приводит к дисбалансу в работе ренин/ангиотензин/альдостероновой системы RAAS [103]. При совместном повреждении почек и легких возникает смешанный ацидоз, который способствует усугублению мультисистемного повреждения. Невозможность адекватно активировать RAAS вызывает

повреждение почек и сердца, создавая гиповолемическое состояние, которое, в свою очередь, ведет к вазоконстрикции артерий и микрососудов [79]. Накопление токсинов в организме в конечном итоге приводит к почечной и/или печеночной недостаточности [116].

Повреждение сердечной мышцы может быть вызвано непосредственно вирусом, а также усиленным иммунным ответом. При инвазии в клетки SARS-CoV-2 происходит нарушение функционирования кардиомиоцитов и их разрушение, что приводит к аритмии [41]. Во время инфекции увеличивается сывороточная концентрация тропонина, коррелирующая с тяжестью заболевания [34,58]. Повреждение миокарда приводит к снижению сердечного выброса, активации РААС вследствие вазоконстрикции, гиперкоагуляции и образованию тромбов в различных органах, вызывая гибель тканей [42].

В патогенезе коронавирусной инфекции существенная роль отводится желудочно-кишечному тракту. Сообщалось, что COVID-19 вызывает желудочно-кишечные осложнения из-за повреждения эпителиальных клеток кишечника, что активирует врожденный иммунный ответ. Действительно, активированные дендритные клетки, макрофаги и NK-клетки нацелены на место инфекции и секретируют IL-1 β , IL-6 и TNF- α , в то время как активированные CD4⁺ и CD8⁺ T-клетки продуцируют IFN- γ наряду с другими воспалительными цитокинами, которые усугубляют повреждение тканей [71,133]. По мере нарастания повреждений, вызванных гибелью клеток, в кишечнике затрудняется всасывание питательных веществ, повреждаются барьеры слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта. Это, в свою очередь, приводит к меньшей абсорбции воды в кишечнике, что может объяснить постоянную диарею и расстройства питания, которые возникают у пациентов с COVID-19. Нарушение моторики желудочно-кишечного тракта, секреция жидкости и электролитов способствуют тошноте, рвоте и дискомфорту в брюшной полости [86]. Макрофаги и Т-лимфоциты направляются к месту повреждения желудочно-кишечного тракта, секретируя IL-1 β , IL-6, IL-8, IFN- γ и CCL2, CCL5 и CXCL8, которые могут усугублять воспаление кишечника [54].

Было высказано предположение, что SARS-CoV-2 может инфицировать клетки ЦНС, что объясняет симптомы когнитивного и сенсорного диссонанса, которые испытывают пациенты. Также было высказано предположение, что вирус может преодолевать гематоэнцефалический барьер, влияя на распознавание сигналов, идущих к ЦНС [113]. В качестве альтернативы, на основе церебральной позитронно-эмиссионной томографии (ПЭТ) было высказано предположение, что у пациентов с длительным COVID-19 изменяется метаболизм мозговой ткани и развиваются функциональные расстройства клеток. [18]. Другие гипотезы предполагают, что вирус, повреждая нервы и рецепторы обонятельных и вкусовых сигналов, вызывает агевзию и аносмию. Это повреждение рецепторов может быть вызвано прямым действием вируса или связано с чрезмерной активностью иммунной системы [83,107]. К другим осложнениям относят энцефалопатию, спутанность сознания, головокружение, изменения памяти (вплоть до ее потери) или восприятия, цереброваскулярные события, снижение рефлексов, невропатии и др. [108].

Повреждение эндокринной системы при коронавирусной инфекции обусловлено тем, что ряд эндокринных органов экспрессируют АПФ2 (поджелудочная железа, щитовидная железа, яички, надпочечники и гипофиз) [22,81]. Нарушение выработки гормонов обусловлено как расстройствами центральной регуляции, так и повреждением непосредственно самих желез. Прямое повреждение органов гипоталамо - гипофизарной оси обусловлено непосредственным воздействием вируса на нервные клетки, имеющие рецепторы АПФ2 [106]. Непрямое воздействие обусловлено цитокинами IL-1, IL-6, TNF- α , которые повышают активность компонентов оси и секрецию гормонов, в частности кортизола в сыворотке, а гиперкортизолемию через воздействие на минералокортикоидные рецепторы приводит, в конечном счете, к гиперкоагуляции крови [73].

Уровень экспрессии АПФ2 и TMPRSS2 достаточно высок и в ткани щитовидной железы, причем он выше, чем в ткани легких [98], что объясняет чувствительность щитовидной железы к вирусу SARS-CoV-2. Среди клинических

эффектов перенесенного COVID-19 поражение щитовидной железы считается наиболее частым. Известно, что SARS-CoV-2 может воздействовать на ось гипоталамус–гипофиз–щитовидная железа, тем самым вызывая тиреотоксикоз, гипотиреоз или синдром нетиреоидных заболеваний [105].

Таким образом, патогенез COVID -19 до конца не изучен, особенно в части нарушений нейроэндокринной регуляции, что делает необходимым проведение дальнейших исследований в данной области.

1.2 Структурно-функциональные нарушения надпочечников при коронавирусной инфекции

В рамках анализа иммуноинвазивных механизмов SARS-CoV следует отметить, что одной из ключевых стратегий данного вирусного агента является ингибирование стресс-опосредованной кортизоловой реакции макроорганизма. Была выдвинута гипотеза об экспрессии под действием вирусов SARS-CoV определенных аминокислотных последовательностей, которые являются молекулярными имитаторами адренокортикотропного гормона (АКТГ) хозяина. Эта форма молекулярной мимикрии действительно может притупить вызванное стрессом повышение уровня кортизола, поскольку антитела, вырабатываемые против вирусных частиц, способны разрушать циркулирующий АКТГ. Следовательно, у пациентов с тяжелым течением COVID-19 существует повышенный риск развития критической болезнью-ассоциированной недостаточности кортикостероидов [137].

Одним из возможных механизмов нарушений в работе эндокринных желез при инфекции COVID-19 является непосредственное повреждение самих желез. Сообщалось о посмертных микроскопических поражениях надпочечников [43,88], кровоизлияниях [27,35] и инфаркте надпочечников у пациентов с COVID-19 [19]. М.С. Freire Santana и соавт. (2020) сообщили о результатах 28 вскрытий надпочечников у пациентов с подтвержденной инфекцией SARS-CoV-2 [43]. Микроскопические повреждения в надпочечниках были выявлены у 12 из 28 пациентов (46 %). В семи случаях наблюдался некроз, как правило, ишемический; в

четырёх - дегенерация липидов коры; в двух - кровоизлияние; и в одном - неспецифический очаговый адреналит. У одного пациента наблюдался тромбоз сосудов и очаговое воспаление в сочетании с другими симптомами у трех пациентов. В. Hanley и соавт. (2020) отмечали микроинфаркты надпочечников у 33% пациентов с SARS-CoV-2 инфекцией [88].

N. Sharrack и соавт. (2020) сообщили об осложнении, вызванном инфекцией COVID-19, у 53-летнего мужчины [27]. Компьютерная ангиография легких продемонстрировала острую двустороннюю тромбоэмболию легочной артерии и двустороннее мультифокальное изменение по типу «матового стекла» паренхимы. При компьютерной томографии было заподозрено кровоизлияние в правый надпочечник, что подтвердилось при трехфазной компьютерной томографии брюшной полости. Последующая визуализация, проведенная почти 5 месяцев спустя, показала почти полное устранение кровоизлияния в правый надпочечник. М. Frankel и соавт. (2020) описали случай первичной надпочечниковой недостаточности, вызванный двусторонним кровоизлиянием в надпочечники у 66-летней женщины с COVID-19 [35]. У нее также был отмечен тромбоз почечных вен, а в анамнезе выявлен первичный антифосфолипидный синдром. Через 4 недели после выписки ее ПЦР-тест на COVID-19 был отрицательным, но она по-прежнему нуждалась в заместительной терапии глюкокортикоидами и минералокортикоидами.

Группа авторов [75] определила двустороннее кровоизлияние в надпочечники у пятидесятилетнего мужчины с тяжелой пневмонией, как одно из возможных осложнений COVID-19. Хотя точный механизм кровоизлияния до сих пор неясен, считается, что в его развитии важную роль играют гипервоспалительная реакция и цитокиновый шторм [66,92]. Цитокиновый шторм – это нерегулируемая тяжелая воспалительная реакция на вирусную инфекцию, сопровождающаяся высоким уровнем провоспалительных цитокинов (IL-6, TNF- α и IL-1 β), хемотаксических цитокинов (IL-8 и MCP-1) и ряда других цитокинов (гранулоцитарно-колониестимулирующий фактор (G-CSF), моноцитарный хемоаттрактантный белок 1 (MCP1), воспалительный белок макрофагов (MIP-1 α). Высокие уровни цитокинов

приводят к эндотелиальной дисфункции, повреждению сосудов, повреждению паренхимы надпочечников и кровоизлияниям [26].

Кроме того, сосудистая анатомия надпочечников делает их более склонными к турбулентному току крови или застою. Хотя надпочечники снабжаются сетью артериол, из разных артерий, венозный отток ограничен одной надпочечниковой веной [82]. В ситуациях выраженного стресса, таких как сепсис, увеличивается секреция адренокортикотропного гормона (АКТГ), который стимулирует приток крови к надпочечникам, что может превышать ограниченную способность к венозному дренажу и ведет к венозному кровоизлиянию [36].

Р. Kumar и соавт. (2020) привели отчет о клиническом случае острого инфаркта надпочечников у пациента с COVID-19 [19]. По мнению авторов, подобное осложнение обусловлено гиперкоагуляцией. Авторы полагают, что гиперкоагуляция также может осложнять легкие формы заболевания, о чем свидетельствует этот случай острого инфаркта надпочечников, несмотря на относительно легкие респираторные симптомы.

Отечественные источники так же сообщают о структурных повреждениях надпочечников при COVID-19 [5]. Проведенный анализ 34 случаев судебно-медицинских экспертиз, выполненных в ГБУЗ НСО “Новосибирское областное клиническое бюро судебно-медицинской экспертизы”, показал структурные изменения коркового и мозгового вещества надпочечников у умерших пациентов, которые были более выражены в фасцикулярной зоне коры. Макроскопически отмечалось некоторое истончение коркового слоя, выраженные дисциркуляторные расстройства, просматривались мелкоочаговые кровоизлияния в области коркового и мозгового слоя, а также некроз клеток.

Ряд работ посвящен изучению гормональной активности надпочечников и адекватности центральных механизмов регуляции их деятельности. В Иране в рамках проспективного когортного исследования были определены гормональные показатели 154 госпитализированных пациентов с COVID-19 [45]. Уровни АКТГ и кортизола в крови измеряли в первый или второй день госпитализации. Медианы уровня сывороточного кортизола и АКТГ в плазме составляли 15,6 мкг/дл и 11,4

пг/мл соответственно. Умерли 9,09% больных. Уровни кортизола были ниже у умерших (11,3 мкг/дл), чем у выписанных пациентов (16,7 мкг/дл, $p < 0,01$), тогда как уровни АКТГ были сопоставимы. Повышение уровня кортизола на одну единицу коррелировало со снижением риска смертности на 26%. Авторы сделали вывод, что у пациентов с COVID-19 низкий уровень кортизола связан с высоким риском смертности.

Н.И. Волкова и И.Б. Решетникова (2021) сообщили о поступлении в приемное отделение 38 летней женщины с двумя эпизодами рвоты на фоне отсутствия жалоб на наличие жара, боли в животе, диареи [3]. За две недели до этого эпизода был выявлен положительный результат исследования на COVID-19 и пациентка была помещена на домашний карантин. У пациентки были установлены гипонатриемия, гипохлоремия, гипомагниемия, гипофосфатемия и низко-нормальный уровень калия с развитием метаболического ацидоза ($pH=7,28$). Обследования показали нормальный уровень ТТГ (2,2 МЕ/л), низкий базальный уровень кортизола (127 нмоль/л) и высокий уровень АКТГ (78 пг/мл). Поскольку гипотоническую гипонатриемию с гипохлоремией и метаболическим ацидозом нельзя было объяснить симптомами только эпизодов рвоты и обезвоживания, авторы, учитывая низкий базальный уровень кортизола, предположили наличие первичной надпочечниковой недостаточности. Проведенная регидратационная терапия и назначение преднизолона в дозировке 20 мг/сутки привели к нормализации уровня натрия, артериального давления и общего самочувствия.

По данным М.К. Leow и соавт. (2005), предыдущая вспышка коронавирусной инфекции (SARS-CoV) также сопровождалась гипокортицизмом у пациентов [90]. В исследование были включены пациенты с неповрежденными органами оси гипоталамус/гипофиз/коранадпочечники на момент заражения SARS-CoV. Через три месяца после выздоровления почти у половины пациентов был выявлен гипокортицизм, причем у большинства из них - центральный, о чем свидетельствовал низкий уровень АКТГ. Было отмечено, что большинство этих пациентов не получали никаких системных стероидов при лечении ОРВИ, что исключает возможность подавления оси при применении экзогенных

кортикостероидов. Интересно, что гипокортицизм был преходящим и нивелировался у двух третей пациентов в течение года. Следует отметить, что 87,5% пациентов с центральным гипокортицизмом испытывали усталость и/или постуральное головокружение на момент включения в исследование. У небольшого количества пациентов (5%) наблюдался вторичный (центральный) гипотиреоз. Авторы предположили возможность обратимого повреждения гипофиза или прямого повреждения гипоталамуса, которые могли привести к гипоталамо-гипофизарной дисфункции. Соответственно, у клиницистов должна быть настороженность в отношении подозрения на центральный гипокортицизм у выживших после COVID-19, особенно у тех, кто жалуется на необъяснимую усталость, недомогание, ортостатическое головокружение, анорексию и апатию.

Поскольку гипоталамо-гипофизарная ось уязвима к гипоксии, микротромбозам, эндотелиальной дисфункции и аутоиммунным изменениям, вызванным инфекцией COVID-19, E. Urhan и соавт. (2019) исследовали выработку гормонов гипофиза через три-семь месяцев после острой инфекции COVID-19 [94]. В исследование были включены 43 пациента с диагностированной инфекцией COVID-19 и 11 здоровых добровольцев. В дополнение к изучению гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы у пациентов проводили функциональные пробы (тест стимуляции глюкагоном и тест стимуляции низкими дозами АКТГ). Пиковые уровни кортизола в тесте с низкими дозами АКТГ были недостаточными у 16,2% пациентов, неадекватную реакцию гормона роста и кортизола на глюкагон показали 46,5% и 9,3% пациентов соответственно. Эти данные свидетельствуют о том, что инфекция COVID-19 может влиять на функции гипофиза.

M.S. Gonen и соавт. (2022) исследовали вторичную надпочечниковую недостаточность с помощью динамической оценки гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси и определили роль аутоиммунных реакций в развитии дисфункции гипофиза у пациентов с COVID-19 [32]. В одноцентровое проспективное исследование «случай-контроль» вошли пациенты с подтвержденным COVID-19 (49 пациентов) и здоровые люди из контрольной группы (28 человек). У пациентов были измерены базальные уровни гормонов

гипофиза и проведен тест стимуляции адренокортикотропным гормоном, определены антигипофизарные и антигипоталамические антитела. Частота надпочечниковой недостаточности у пациентов с COVID-19 составила 8,2%. Пациенты с COVID-19 имели более низкие уровни свободного ТЗ, общего тестостерона, а также более высокие уровни кортизола и пролактина по сравнению с контрольной группой. Авторы продемонстрировали наличие антигипофизарных антител у трех и антигипоталамических - у одного из четырех пациентов с надпочечниковой недостаточностью, что свидетельствует о нарушениях аутоиммунной природы.

Роль цитокинов в дисфункции надпочечников была подтверждена в исследованиях М.Р. Yavropoulou и соавт. (2022). В исследование были включены 52 пациента с COVID-19 до начала лечения дексаметазоном, а также 33 здоровых человека соответствующего возраста и пола. Оценивались суточные колебания уровня кортизола в слюне (8:00, 12:00, 18:00 и 22:00), плазменного АКТГ и альдостерона, а также сывороточных уровней IL-6 и С-реактивного белка (СРБ) [29,122]. Средние значения СРБ и IL-6 были примерно в шесть раз выше у пациентов, чем в контрольной группе ($p < 0,001$). Утренние уровни кортизола в слюне не различались между двумя группами, но у пациентов наблюдались более высокие средние уровни вечернего и ночного кортизола в слюне по сравнению с контрольной группой. Авторы сделали заключение, что повышенная вечерняя и ночная секреция кортизола может наблюдаться даже при клинически легком течении COVID-19. IL-6 может частично заменять АКТГ в качестве стимулятора пучковой зоны надпочечников, секретирующих глюкокортикоиды, не влияя на секрецию альдостерона.

I. Ekinci и соавт. (2021) выявили различия уровней кортизола и АКТГ у пациентов, отличающихся показателями по шкале Глазго [28]. Установлено, в группе больных концентрация АКТГ в сыворотке была ниже, чем в группе здоровых ($p < 0,05$). С другой стороны, уровни кортизола в сыворотке и соотношение кортизол/АКТГ в группе пациентов были значительно выше, чем в группе здоровых людей ($p < 0,05$). Дальнейшие анализы показали, что, хотя уровни кортизола и АКТГ

в сыворотке были невысокими, соотношение кортизол/АКТГ было выше у пациентов с COVID-19 с низкими баллами по шкале Глазго (<15), чем у пациентов с нормальным количеством баллов ($=15$) ($p<0,05$). Авторы сделали вывод, что соотношение кортизол/АКТГ более полезно при оценке адренокортикальной системы пациентов с COVID-19, чем уровни кортизола и/или АКТГ в сыворотке крови. На различия уровней кортизола и АКТГ в зависимости от тяжести COVID-19 указали В. Kumar и соавт. (2021) [77]. По их данным, надпочечниковая недостаточность наблюдалась у 14% пациентов, большинство из которых имели легкую форму заболевания. У пациентов с тяжелой формой наблюдался более сильный ответ надпочечников на стимуляцию: базальный уровень кортизола в сыворотке крови и концентрация гормона после введения АКТГ были значительно выше у пациентов с тяжелым заболеванием или у впоследствии умерших в сравнении с пациентами с легким или бессимптомным течением заболевания. Уровни кортизола до и после введения АКТГ показали значительную положительную корреляцию с СРБ.

При этом примечательно, что неизбирательное кратковременное применение высоких доз глюкокортикоидов во время вспышки атипичной пневмонии было поставлено под сомнение и не было признано универсально полезным. В исследовании с участием 31 пациента с COVID-19 в городе Уху, Китай (2020), было показано, что лечение кортикостероидами не было связано со временем выведения вируса, продолжительностью пребывания в больнице или продолжительностью симптомов [57].

Таким образом, результаты исследований, посвященных изучению функции надпочечников при COVID-19 носят зачастую разнонаправленный характер, что делает необходимым дальнейшее изучение их гормональной активности.

1.3 Функциональное состояние щитовидной железы при новой коронавирусной инфекции

Данных о поражении щитовидной железы коронавирусом крайне мало. Исследователи в основном используют опыт предыдущих вспышек коронавирусной инфекции. Так, исследование, проведенное во время вспышки атипичной пневмонии в 2003 году, показало, что уровни Т3 и Т4 в сыворотке крови у пациентов с атипичной пневмонией были ниже по сравнению с контрольной группой как в остром периоде, так и в период выздоровления [68]. Это может указывать на лежащий в основе заболевания синдром эутиреоза больных. Пациенты, проходящие терапию с синдромом эутиреоидной патологии, как правило, имеют более низкую среднюю массу щитовидной железы в результате уменьшения размера фолликулов, связанного с истощением коллоида [68].

L. Wei и соавт. (2007) сообщили о нарушении функции щитовидной железы у пациентов с SARS-CoV со снижением уровней как тиреоидных гормонов, так и кальцитонина [118]. Более того, в ткани щитовидной железы наблюдалось повреждение фолликулярного эпителия и активация апоптоза клеток, что предполагает прямое повреждение ткани. Несколько лет спустя та же группа исследователей сообщила о снижении уровня ТТГ в сыворотке у пациентов с SARS по сравнению со здоровыми людьми. Изучение при помощи гистохимических методов эндокринных клеток гипофиза пяти пациентов, умерших от SARS, показало их повреждение [76]. Учитывая, что SARS-CoV-2, по-видимому, способен вызывать повреждение органов аутоиммунным путем [101], не исключается иммунный механизм повреждения клеток щитовидной железы.

Проникновение коронавирусов в клетки зависит от связывания вирусных белков-спайков с клеточными рецепторами и от активации S-белка протеазами клетки-хозяина. SARS-CoV-2 использует рецептор АПФ2 для проникновения и сериновую протеазу TMPRSS2 для активации S-белка [126]. Уровень экспрессии АПФ2 и TMPRSS2 в ткани щитовидной железы (ЩЖ) достаточно высок - выше, чем в тканях легких [98], что делает щитовидную железу чувствительной к вирусу

SARS-CoV-2. Среди различных клинических эффектов перенесенного COVID-19 поражение щитовидной железы считается наиболее частым эндокринным проявлением. Известно, что SARS-CoV-2 может воздействовать на все органы оси гипоталамус–гипофиз–щитовидная железа, тем самым вызывая функциональные сдвиги (тиреотоксикоз, гипотиреоз) и синдром нетиреоидных заболеваний [105].

Посмертное обследование пациентов с атипичной пневмонией выявило РНК SARS-CoV в гипофизе [114], а также признаки разрушения фолликулярных и парафолликулярных клеток щитовидной железы [118]. Исследование посмертных образцов ткани щитовидной железы, полученных при аутопсии, продемонстрировали, что прямое вирусное поражение в сочетании с интенсивным иммунным ответом может вызвать или ухудшить течение заболеваний щитовидной железы у предрасположенных лиц [24,70]. А.М. Рота и соавт. (2021) сообщили об обнаружении генов и антигенов SARS-CoV-2 в 9 из 25 (36%) образцов ткани щитовидной железы в когорте больных COVID-19. SARS-CoV-2-положительные образцы щитовидной железы показали выраженную активность генов генов, регулирующих продукцию интерферона (IFN) типа I и типа II [24]. В инфицированных тканях преобладали инфильтраты, содержащие макрофаги и полиморфноядерные нейтрофилы. Нейтрофилы играют решающую роль в прогрессировании COVID-19 посредством различных механизмов, включая цитокиновый шторм, повреждение тканей и тромботические события [109].

Инфекция, вызванная SARS-CoV-2, потенциально приводит к развитию и прогрессированию аутоиммунных заболеваний щитовидной железы. Это явление может быть связано с аномальными реакциями подтипов Т-клеток, наличием аутоантител и перепроизводством воспалительных цитокинов, в частности IL-6, IFN- γ и TNF- α [65]. Z. Zhu и соавт. (2020) показали, что IL-6 во многом определяет тяжесть течения COVID-19 и имеет ценность для мониторинга тяжелых случаев [55].

T. Chen и соавт. (2020) проанализировали данные 113 умерших и 161 выздоровевших лиц с диагнозом COVID-19 из когорты 799 пациентов больницы Тунцзи в Ухане (Китай) [51]. Средние концентрации тиреотропного гормона и

свободного трийодтиронина были значительно ниже у умерших пациентов (0,7 мМЕ/мл и 2,8 пмоль/л), чем у выздоровевших пациентов (1,4 мМЕ/мл и 4,3 пмоль/л). Разница между уровнями свободного тироксина (св. Т4) была незначительной (15,8 пмоль/л у умерших и 18,3 пмоль/л у выздоровевших пациентов). Концентрации циркулирующих в сыворотке иммуноглобулинов А, G и М существенно не отличались между группами, тогда как уровни компонентов комплемента 3 и 4 были заметно ниже у умерших пациентов, чем у выздоровевших пациентов.

О развитии подострого тиреоидита у пациентов с COVID-19 говорится в ряде сообщений [95,96,136,147]. В этих случаях у пациентов наблюдался тиреотоксикоз, с низким уровнем сывороточного ТТГ, повышенными уровнями св. Т4, св. Т3 и тиреоглобулина, а также отсутствием аутоантител к тиреоидным клеткам. У пациентов с подострым тиреоидитом дисфункция щитовидной железы обычно носит трехфазный характер: у большинства пациентов развивается тиреотоксикоз, за которым следует фаза гипотиреоза (редко), и в большинстве случаев через 3 месяца заболевание полностью разрешается (эутиреоз).

Патогенез подострого тиреоидита до конца не изучен, но принято считать, что это заболевание обусловлено вирусной инфекцией или поствирусной воспалительной реакцией у генетически предрасположенных лиц [147]. М.Н.М. Fung и соавт. (2023) показали, что более высокая вирусная нагрузка SARS-CoV-2 коррелировала с меньшими объемами щитовидной железы через 2 месяца после острого COVID-19 среди выживших пациентов [21]. Повторная оценка признаков тиреоидита по УЗИ, функции щитовидной железы и антитиреоидным антителам показала, что у тридцати двух пациентов (59,3%) наблюдалось значительное увеличение объема щитовидной железы на $\geq 15\%$, а медианное увеличение составило +33,3% (межквартильный размах: от +20,0% до +45,0%). Наряду с разрешением признаков тиреоидита это может указывать на транзиторное прямое атрофическое воздействие SARS-CoV-2 на щитовидную железу с последующим восстановлением объема щитовидной железы и признаков тиреоидита.

В литературе нет прямых данных о том, что пациенты с аутоиммунным заболеванием щитовидной железы более чувствительны к вирусной инфекции (включая SARS-CoV-2), или что у них есть риск развития более тяжелой формы COVID-19. Однако данные, опубликованные М. Mateu-Salat и соавт. (2020), предполагают, что SARS-CoV-2 может выступать в качестве триггера аутоиммунного заболевания щитовидной железы [102]. Авторы описывают случаи аутоиммунного гипертиреоза (болезнь Грейвса), возникшие через один и два месяца после клинического начала COVID-19. Тиреотоксикоз сопровождался значительным снижением сывороточного ТТГ, повышенными уровнями св.Т4 и св. Т3, а также наличием АТ-ТГ, АТ-ТПО. В исследовании I. Muller и соавт. (2020) была изучена распространенность тиреотоксикоза у пациентов с подтвержденным COVID-19, находящихся на лечении в отделении интенсивной терапии (93 человека) [128]. Группой контроля служили пациенты отделения интенсивной терапии, не имеющие диагноза COVID-19 (101 человек). В первой группе пациентов с COVID-19 тиреотоксикоз регистрировался в 15% случаев, во второй группе - только в 1% пациенте случаев. В первой группе у пациентов уровни ТТГ в сыворотке были ниже, чем во второй; по уровню св. Т4 разницы между группами не отмечено, уровни св. Т3 были низкими в обеих группах. У значительного числа пациентов, поступивших с COVID-19, наблюдался субклинический гипертиреоз со сниженной концентрацией ТТГ, что свидетельствует о возможности SARS-CoV-2 вызывать подострый тиреоидит и синдром нетиреоидного заболевания. Через два месяца после выписки у 75% таких пациентов при УЗИ щитовидной железы наблюдалась диффузная легкая гипоехогенность ткани, что является симптомом ранее перенесенного тиреоидита.

Исследование М. Chen и соавт. (2021) показало, что у 56% госпитализированных пациентов с COVID-19 без предшествующих заболеваний щитовидной железы наблюдались значительно сниженные уровни ТТГ (0,3 мМЕ/л) по сравнению со здоровыми лицами (1,57 мМЕ/л) и пациентами с нековидной пневмонией (1,18 мМЕ/л). Степень снижения ТТГ и общего Т3 коррелировала с тяжестью COVID-19. После выздоровления функция щитовидной железы

нормализовалась, что указывает на специфическое влияние SARS-CoV-2 на клетки, секретирующие ТТГ.

В литературных источниках значительная роль отводится синдрому нетиреоидного заболевания (Nonthyroidal Illness Syndrome - NTIS), также называемый синдромом эутиреоидной недостаточности или «синдромом низкого Т3». Этот синдром может быть обнаружен при многих критических состояниях [146], и, в частности, у пациентов с COVID-19, причем он коррелирует с тяжестью заболевания [111]. Значительное снижение сывороточных уровней Т3 и Т4 у пациентов с NTIS связано с высокой вероятностью смерти [69], а снижение Т3 в течение первых 24 ч острого заболевания указывает на его тяжесть и коррелирует со смертностью [149]. Тем не менее, точный механизм, влияния гормонов щитовидной железы на течение COVID -19 неясен [111].

Проведенный метаанализ с участием 12 022 пациентов с COVID-19 показал, что доля больных с заболеваниями щитовидной железы среди всех больных с инфекцией COVID-19 колеблется от 0% до 88,46% [145]. У пациентов с тяжелым течением COVID-19 чаще отмечается патология щитовидной железы (гипотиреоз и синдром низкого уровня Т3).

Таким образом, нарушения в работе щитовидной железы при COVID-19 носят весьма распространенный характер, что требует дальнейшего изучения для определения роли тиреоидной патологии в патогенезе заболевания и решения вопроса о необходимости патогенетической коррекции и принятия профилактических мер в отношении возможных осложнений.

ГЛАВА 2 МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1 Общая характеристика пациентов с COVID-19, включенных в исследование

Объектом исследования стали больные с подтвержденным диагнозом U07.1 «Коронавирусная инфекция (COVID-19)», находившиеся на стационарном лечении в ГБУЗ «Республиканская клиническая инфекционная больница» Минздрава Республики Башкортостан, г. Уфа (филиал в с. Зубово). Все диагностические мероприятия проводились в соответствии с положениями Хельсинской Декларации по вопросам медицинской этики. Верификация диагноза проводилась с помощью ПЦР-теста на выявление РНК вируса SARS-CoV-2 в назофаренгеальных мазках.

Критериями включения больных в исследование стали:

- наличие клинических симптомов и подтвержденного диагноза COVID-19 (вирус идентифицирован);
- возраст от 18 до 65 лет.

Критериями исключения из исследования были:

- наличие хронических соматических заболеваний (новообразования, болезни крови, эндокринной системы, нервной системы, системы кровообращения, психические расстройства и др.)
- наличие инфекционных заболеваний (хронический вирусный гепатит В, С, D, ВИЧ-инфекция и др.);
- беременность;
- заместительная гормональная терапия, в том числе применение в ходе лечения в стационаре глюкокортикоидных препаратов.

Для оценки степени тяжести течения инфекционного процесса и деления пациентов на группы использовали классификацию COVID-19, приведенную во

Временных методических рекомендациях «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19)», версия 16 (2022 г.)

Согласно указанным методическим рекомендациям, для среднетяжелого течения COVID-19 характерны:

- температура тела более 38°C;
- частота дыхательных движений (ЧДД) более 22 в минуту;
- одышка, возникающая при физической нагрузке;
- насыщение артериальной крови кислородом – сатурация SpO₂ менее 95%;
- С-реактивный белок (СРБ) сыворотки крови более 10 мг/л;
- изменения картины легких на компьютерной томографии (КТ), типичные для вирусного поражения.

К критериям тяжелого течения COVID-19 относятся:

- ЧДД более 30 в минуту;
- сатурация артериальной крови SpO₂, 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.

Таким образом, в исследование включены взрослые пациенты, госпитализированные в инфекционный стационар, без предшествующей этиотропной и гормональной терапии, не имевшие в анамнезе эндокринных заболеваний.

Исследование проводили в два этапа. Клинико-лабораторные данные пациентов (n=212) анализировались на первом этапе в острый период инфекции, на втором – через 6 месяцев, в периоде реконвалесценции (n=168).

На первом этапе в исследование были включены 212 пациентов, среди которых было 110 (51,8%) мужчин и 102 (48,2%) женщины. После оценки степени тяжести течения инфекционного процесса были сформированы 3 группы исследования. В группу пациентов со среднетяжелым течением COVID-19 вошли 140 человек, с тяжелым течением – 72 пациента. Группу контроля составили 35 практически здоровых лиц в возрасте от 18 до 65 лет.

При определении периода (фазы) заболевания использовалась следующая классификация: 2-7 дни болезни – 1 период (фаза виремии), с 8 по 15 день болезни – 2 период (фаза пневмонита и тромбоваскулита), с 16 по 19 день болезни – 3 период заболевания (фаза гипервоспаления либо выздоровления) [2]. Необходимо подчеркнуть, что длительность фаз COVID-19 условна и может варьировать в зависимости от степени тяжести заболевания.

В зависимости от фаз заболевания все пациенты, включенные в исследование, были разделены на подгруппы. В 1 фазе заболевания было госпитализировано 72 человека, которых по клинико-лабораторным данным отнесли к группе со среднетяжелым течением COVID-19. Вторая фаза инфекционного процесса при поступлении в стационар отмечалась у 75 человек, из которых у 37 была констатировано среднетяжелое, у 38 – тяжелое течение заболевания. В третьей фазе, т.е. на 15-19 день болезни, в РКИБ поступило 65 пациентов, 34 из которых были в тяжелом состоянии. Таким образом, сроки госпитализации больных в стационар, варьировали от 2-го до 19-го дня болезни, медиана составила 8 (4-13) дней.

Распределение пациентов по группам и фазам COVID-19 представлено на рисунке 1.



Рисунок 1 – Распределение пациентов с COVID-19 по группам тяжести и фазам заболевания.

2.2 Методы клинического исследования

Всем пациентам после анализа жалоб проводили тщательное физикальное обследование. Особое внимание уделялось термометрии, оценке сатурации гемоглобина кислородом, контролировались уровень артериального давления, частота дыхания, кашель и выраженность одышки, наличие anosмии, клинических проявлений со стороны желудочно-кишечного тракта и других систем.

2.3 Методы лабораторного исследования

У каждого пациента в день госпитализации до начала терапии и в динамике были взяты пробы венозной крови из кубитальной вены натошак, после 12-часового перерыва в приеме пищи. Для отделения сыворотки от клеточных элементов кровь подвергали центрифугированию, после чего сыворотку во вторичных пробирках немедленно замораживали и хранили не более 3 месяцев при температуре -20°C . Оценивали результаты общеклинического, биохимического исследования крови, показатели коагулограммы, а также тиреоидный профиль (ТТГ, общий Т4, свободный Т3), уровень АКТГ и кортизола, а также антитела к ТПО и к ТГ.

Через 6 месяцев после клинического выздоровления у 168 случайно отобранных реконвалесцентов COVID-19, было проведено повторное исследование с определением сывороточного уровня ТТГ, Т4 общего, Т3 свободного, АКТГ, кортизола.

2.3.1 Общеклинический анализ крови

Общеклинический анализ крови производили на автоматических анализаторах Abacus JuniorB 12 и Erba Elites (производства Швейцария). Подсчитывалось число эритроцитов (RBC), лейкоцитов (WBC), определялись уровень гемоглобина (HGB), процентное содержание грануло- и агранулоцитов (лейкоформула): нейтрофилов (NEUT), эозинофилов (EOS), базофилов (BAS), лимфоцитов (LYM), моноциты (MON), скорость оседания эритроцитов (СОЭ)

2.3.2 Биохимическое и иммунологическое исследование крови

В сыворотке венозной крови пациентов на биохимическом анализаторе BS-200 (Китай) и на модульном анализаторе Freedom EVO (Швейцария) определяли содержание общего белка, глюкозы, мочевины, холестерина, билирубина, креатинина, щелочной фосфатазы, аспаратаминотрансферазы (АСТ), аланинаминотрансферазы (АЛТ), С-реактивного белка, натрия, калия, кальция.

Для оценки состояния гемостаза в венозной крови определяли содержание D-димеров, фибриногена, МНО (международное нормализованное отношение) тромбиновое время, АЧТВ (активированное частичное тромбопластиновое время).

Определение в сыворотке крови прокальцитонина, интерлейкина-6 проводили методом ИФА с использованием коммерческих тест-систем «Прокальцитонин-ИФА-БЕСТ» и «Интерлейкин-6-ИФА-БЕСТ» производства АО «Вектор-Бест» (Россия) в соответствии с прилагаемыми инструкциями производителя на анализаторе «StatFax 2100» (США).

2.3.3 Методы исследования тиреоидного профиля

Содержание тиреоидных гормонов в сыворотке крови определяли методом иммуноферментного анализа в соответствии с инструкциями производителя на анализаторе «StatFax 2100» (США).

Для определения уровня тиреотропного гормона (ТТГ), общего тироксина (Т4), свободного трийодтиронина (Т3), антител к тиреопероксидазе (Анти-ТПО), антител к тиреоглобулину (Анти-ТГ) в сыворотке крови применяли коммерческие тест-системы «ТТГ-ИФА-БЕСТ», «Т4 общий-ИФА-БЕСТ», «Т3 свободный-ИФА-БЕСТ», «Анти-ТПО-ИФА-БЕСТ», «Анти-ТГ-ИФА-БЕСТ» производства АО «Вектор-Бест» (Россия).

2.3.4 Методы исследования аденокортикотропного гормона и кортизола

Содержание аденокортикотропного гормона гипофиза и кортизола надпочечников в сыворотке крови определяли методом иммуноферментного анализа в соответствии с инструкциями производителя на анализаторе «StatFax 2100» (США).

Для определения концентрации аденокортикотропного гормона (АКТГ) в сыворотке крови использовали коммерческие тест-системы ELISA Kit for Adrenocorticotrophic Hormone (ACTH) фирмы Cloud-Clone Corp. (США).

Для определения сывороточного уровня кортизола использовались стандартные коммерческие тест-системы «Кортизол-ИФА-БЕСТ» АО «Вектор-Бест» (Россия).

2.4 Инструментальные методы исследования

Всем пациентам, находившимся на стационарном лечении при поступлении делали компьютерную томографию легких.

2.5 Статистическая обработка полученных результатов

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. Использован метод логистической регрессии с расчетом отношения шансов и рисков для количественного описания тесноты связи между двумя бинарными величинами. Для выявления связей между выраженностью признаков использовали корреляционный анализ по Спирмену. Статистически значимыми считали различия при $p < 0,05$.

ГЛАВА 3 РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ. КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА БОЛЬНЫХ COVID-19

3.1 Клиническая характеристика пациентов с COVID-19 в зависимости от степени тяжести и динамики заболевания

Нами обследовано 212 пациентов с установленным диагнозом COVID-19 без сопутствующей патологии, находившихся на стационарном лечении в ГБУЗ «Республиканская клиническая инфекционная больница» Министерства здравоохранения Республики Башкортостан, г. Уфа (филиал в с. Zubovo), а также 35 практически здоровых лиц, составивших группу контроля.

Возраст испытуемых варьировался 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 поло-возрастной структуре и по индексу массы тела (ИМТ) (Таблица 1).

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

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 мужчин и женщин в контрольной группе, p2 – между показателями 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 .

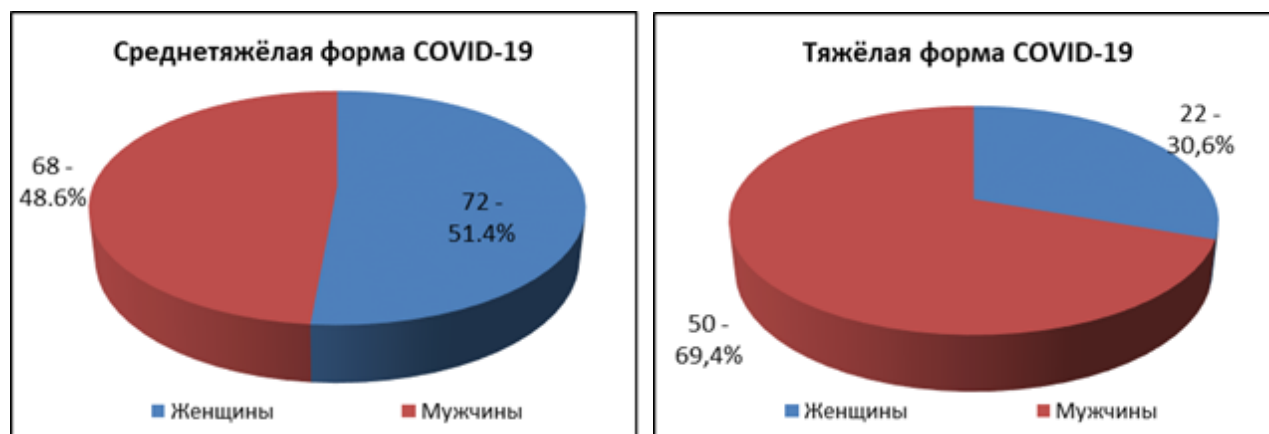


Рисунок 2 – Соотношение мужчин и женщин в группах со среднетяжёлым и тяжёлым течением COVID-19.

Болезнь всегда начиналась остро. Большинство больных (92 человека, 43,4%) было госпитализировано в инфекционный стационар в 1 фазе заболевания (2-7 день болезни), 71 человек (33,7%) обратились за медицинской помощью во 2 фазе заболевания (8-15 день болезни), 49 (22,9%) пациентов госпитализированы в 3 фазе (16-19 день болезни) течения инфекционного процесса.

Анализ клинических симптомов в исследуемых группах позволил установить, что заболевание было типичным и согласовывалось с классическими проявлениями COVID-19, описанными в литературе [8].

Клинические проявления болезни с учетом степени тяжести представлены в таблице 2 и на рисунке 3.

Таблица 2 – Частота клинических симптомов в сравниваемых группах пациентов с новой коронавирусной инфекцией (COVID-19)

Жалобы и симптомы заболевания	Степени тяжести течения		Статистическая значимость различий
	Средняя, n=140 (100%)	Тяжелая, n=72 (100%)	
Температура тела >38 °C	140 (%)	72 (100%)	p=1,0

Продолжение таблицы 2

Жалобы и симптомы заболевания	Степени тяжести течения		Статистическая значимость различий
	Средняя, n=140 (100%)	Тяжелая, n=72 (100%)	
Слабость	124 (88,6%)	72 (100%)	p=0,029
Снижение аппетита	48 (34,3%)	72 (100%)	p<0,001
Одышка	98 (70%)	72 (100%)	p<0,001
Кашель с мокротой	50 (35,7%)	30 (41,6%)	p=0,397
Кашель сухой	90 (64,3%)	42 (58,3%)	p=0,397
Ломота в теле	75 (53,6%)	72 (100%)	p<0,001
Головная боль	84 (60%)	72 (100%)	p<0,001
Боль в горле	32 (23%)	33 (45,8%)	p<0,001
Дискомфорт в грудной клетке	51 (36,4%)	69 (95,8%)	p<0,001
Насморк	42 (30%)	17 (23,6%)	p=0,326
Озноб	96 (68,6%)	72 (100%)	p<0,001
Тошнота	23 (16,4%)	28 (38,8%)	p<0,001
Дизурия	7 (5%)	33 (45,8%)	p<0,001
Диарея	6 (4,2%)	8 (11,1%)	p=0,062
Аносмия	36 (25,7%)	6 (8,33%)	p=0,004
Рвота	10 (7,1%)	30 (41,6%)	p<0,001
Спутанность сознания	0	19 (26,3%)	p<0,001
Судороги	0	6 (8,3%)	p<0,001

Примечание: статистическая значимость различий между группами со среднетяжелым и тяжелым течением заболевания вычислена с применением критерия χ^2 .

У всех пациентов при поступлении отмечался синдром интоксикации разной степени выраженности. Лихорадка регистрировалась во всех случаях заболевания: при среднетяжелом течении медиана температуры тела поднималась до субфебрильных значений ($38,0\text{ }^{\circ}\text{C}$ ($37,5\text{-}38,5$)), при тяжелом течении – до фебрильных и высоких ($39,3\text{ }^{\circ}\text{C}$ ($38,9\text{-}39,5$)) ($p<0,001$) (Таблица 3). У 100% больных с тяжелым течением инфекции отмечались проявления интоксикации: озноб, головная боль, ломота в теле, снижение аппетита. Аналогичные жалобы предъявляли и пациенты со среднетяжелым течением заболевания, однако их частота была статистически значимо ниже, чем при тяжелом течении заболевания. Так, 68,6% больных жаловались на озноб, 60% на головную боль, 53,6% на ломоту в теле, каждый третий пациент отмечал снижение аппетита (34,3% случаев) (Таблица 2, Рисунок 3).

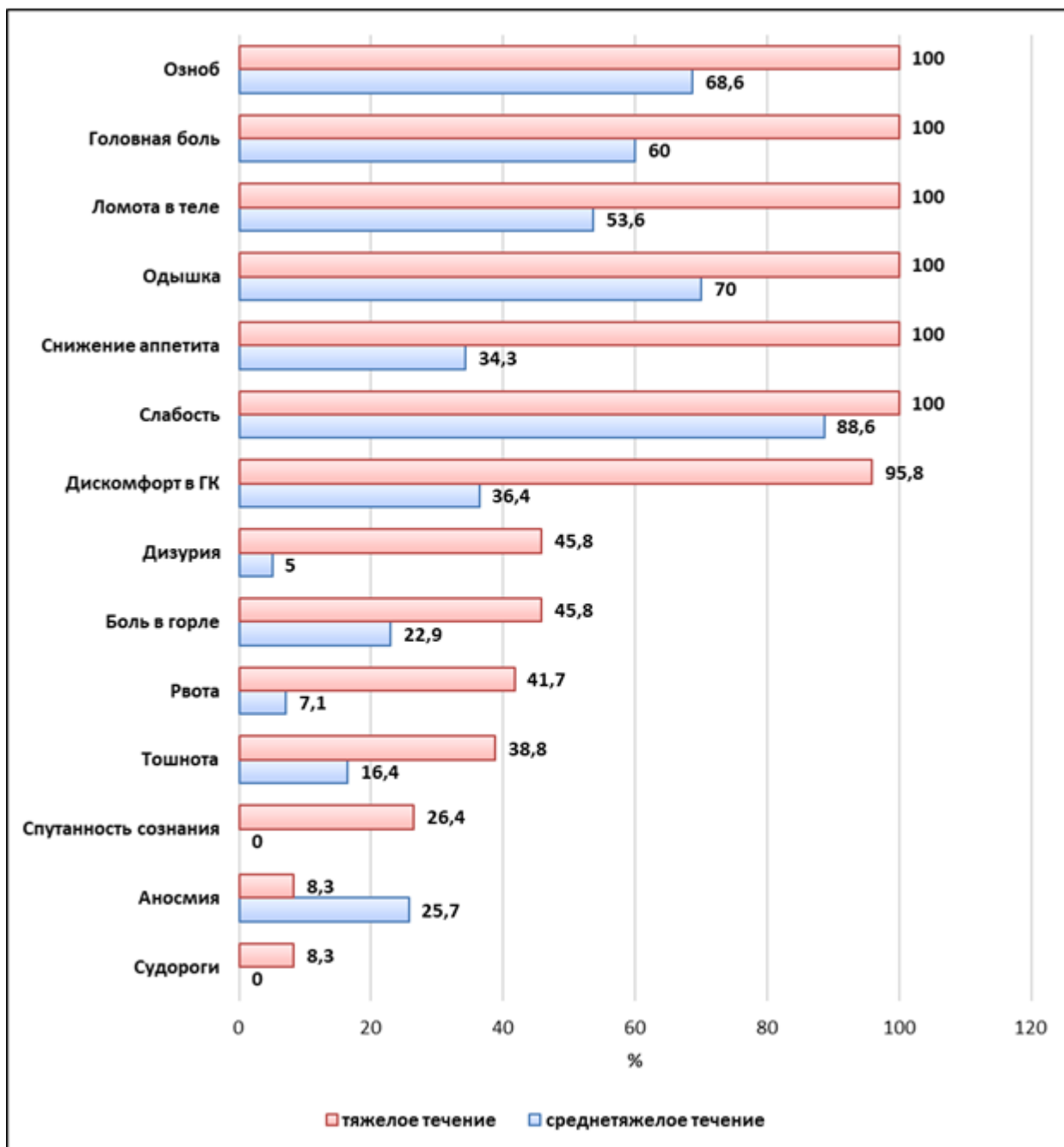


Рисунок 3 – Частота выявления клинических проявлений COVID-19 в зависимости от тяжести заболевания, в % к общему числу пациентов в группе.

Примечание: представлены показатели, по которым выявлена статистическая значимость различий между группами.

Клинически преобладающими при средней степени тяжести течения COVID-19 были симптомы поражения респираторного тракта: насморк (30%), кашель сухой (64,3%) и с мокротой (35,7%), боль в горле (22,9%). Такой симптом,

как аносмия, при среднетяжелом течении встречался чаще, чем при тяжелом (25,7% против 8,3%, $p=0,004$) (Таблица 2, Рисунок 3).

Медиана и интерквартильный размах показателя частоты дыхательных движений в минуту у среднетяжелых пациентов составили 24 (21-26), показателя сатурации артериальной крови SpO_2 – 95 (95-97)%. В этой группе больных проявлялась тенденция к снижению артериального давления: медиана систолического АД достигала 112 мм.рт.ст. при квартильном размахе 88-134 мм.рт.ст., медиана диастолического АД – 67 (53-79) мм.рт.ст. Перечисленные выше показатели статистически значимо отличались от аналогичных показателей больных с тяжелым течением COVID-19 (Таблица 3).

Довольно часто у пациентов встречались клинические проявления со стороны желудочно-кишечного тракта (ЖКТ): в группе с тяжелым течением инфекции на тошноту жаловались 38,8% больных против 16,4% в группе сравнения ($p<0,001$), рвота отмечалась у 41,7% с тяжелой и у 7,1% со среднетяжелой формой COVID-19 ($p<0,001$), что согласуется с данными литературы [117]. Известно, что ACE2 экспрессируется на эпителиальных клетках кишечника, а нуклеокапсидный белок SARS-CoV-2 нередко находят в различных структурах желудочно-кишечного тракта [117].

Таблица 3 – Показатели функционального состояния органов и систем у пациентов с COVID-19 при поступлении в стационар, Ме (25%-75%)

Показатели	Все пациенты, n=212	Степени тяжести течения		Статистическая значимость различий
		Средняя n=140	Тяжелая n=72	
Температура тела, °C	38,6 (37,6- 39,0)	38,5 (37,4- 38,8)	39,7 (38,9- 40,5)	$p<0,001$
ЧД, мин	25 (20-27)	24 (21-26)	31 (29-33)	$p<0,001$

Продолжение таблицы 3

Показатели	Все пациенты, n=212	Степени тяжести течения		Статистическая значимость различий
		Средняя n=140	Тяжелая n=72	
ЧСС, мин	93 (77-109)	92 (77-108)	106 (78-129)	p=0,029
АД сист., мм. рт. ст	108 (87-129)	112 (88-134)	88 (73-100)	p<0,001
АД диаст., мм. рт. ст	65 (53-78)	67 (53-79)	58 (46-73)	p=0,041
SpO ₂ , %	94 (94-96)	95 (95-97)	90 (88-90)	p<0,001

Примечание: статистическая значимость различий между группами со среднетяжелым и тяжелым течением заболевания вычислена с применением U-критерия Манна-Уитни.

Для пациентов с тяжелым течением заболевания по сравнению со среднетяжелым течением, помимо пиретической лихорадки, было характерно более выраженное снижение артериального давления - как систолического (88 (73-100), $p<0,001$), так и диастолического (58 (46-73), $p=0,041$), уменьшение сатурации SpO₂ до 90 (88-90)%, ($p<0,001$) (Таблица 3). Одышка у пациентов с тяжелым течением встречалась в 100% случаев (у среднетяжелых в 70%, $p<0,001$). На дискомфорт в грудной клетке жаловались 96,2% пациентов с тяжелой и только 36,4% со среднетяжелой формами болезни ($p<0,001$) (Таблица 2, Рисунок 3). Больным со среднетяжелым течением COVID-19 проводилась стандартная оксигенотерапия через назальные канюли или лицевую маску, пациентам с тяжелой степенью заболевания, помимо оксигенотерапии через лицевую маску в отделении, в условиях ОРИТ проводилась НИВЛ (неинвазивная вентиляция легких) с прон-позицией.

При индивидуальном анализе медицинских карт 72 пациентов с тяжелым течением болезни с лихорадкой от 39,2°C до 40°C в течение 6-8 дней регистрировали максимальный уровень С-реактивного белка (СРБ) - маркера иммуновоспалительного синдрома и тяжести течения болезни, достигавшего 152,4 мг/л.

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 тяжелом течении COVID-19 наиболее часто встречающимся осложнением была острая дыхательная недостаточность (ОДН) 1-2 ст. Она была зарегистрирована у 64 пациентов, что составило 87,5% от общего числа пациентов этой группы. Острый респираторный дистресс-синдром (ОРДС) был отмечен у 8 пациентов (11,1%). Полученные клинико-рентгенологические данные позволяют судить о развитии интерстициальной пневмонии.

3.2 Анализ показателей периферической крови, основных показателей гемостаза и маркеров иммуновоспалительного синдрома у пациентов с COVID-19 с учетом фаз заболевания

При оценке тяжести течения и динамики COVID-19 учитывали лабораторные данные. Результаты общеклинического исследования крови, по которым были выявлены статистически значимые различия в динамике болезни, представлены в таблице 4 и на рисунке 4.

При среднетяжелом течении COVID-19 в начале заболевания медиана содержания лейкоцитов находилась в границах референсных значений: 6,81 (4,64-8,90)×10⁹/л – и не имела статистически значимых различий с аналогичным показателем контрольной группы. Переход заболевания в следующую фазу сопровождался тенденцией к росту числа лейкоцитов, которое, тем не менее, не вышло за пределы нормы. В третью фазу болезни медиана содержания лейкоцитов перескочила верхнюю границу референсных значений и составила

$9,41 \times 10^9/\text{л}$. Эти результаты были статистически значимо отличны как от показателей контрольной группы ($p=0,015$), так и от показателей в первую ($p=0,035$) и вторую ($p=0,037$) фазы болезни. В целом у пациентов со среднетяжелым течением COVID-19 без учета фазы заболевания общее содержание лейкоцитов в крови не превышало референсных значений и не имело различий с контролем (Таблица 4, Рисунок 4).

У пациентов с тяжелым течением заболевания динамика общего числа лейкоцитов была иная: ни во второй, ни в третьей фазе показатель не выходил за границы нормы и не имел достоверных различий с контролем, но его медиана показывала тенденцию к снижению, что является прогностически неблагоприятным критерием течения болезни. Содержание лейкоцитов в 3 фазе у этих пациентов было значимо ниже, чем в такой же период у больных со среднетяжелым течением ($p=0,038$).

Таблица 4 – Показатели общеклинического исследования крови пациентов при госпитализации, Ме (25%-75%)

Показатели, референсные значения	Контроль ная группа, n=35	Группы исследования пациентов с COVID-19						
		со средней степенью тяжести				с тяжелой степенью		
		1 фаза, n=72	2 фаза, n=37	3 фаза, n=31	Всего, n=140	2 фаза, n=38	3 фаза, n=34	Всего, n=72
Лейкоциты, 4-9×10 ⁹ /л	4,71 (4,21-5,06)	6,81 (4,64-8,90)	7,70 (5,90- 11,76)	9,41 (6,24- 12,80)	7,62 (5,18-10,43)	8,40 (4,50-9,7)	6,85 (5,10-8,07)	7,95 (4,96- 8,70)
		рк-1=1,0	рк-2=0,405 p1-2=0,158	рк-3=0,045 p1-3=0,035 p2-3=0,037	рк=0,302	рк-2=1,0 p4=0,166	рк-3=1,0 p2-3=1,0 p5=0,038	рк=1,0 p6=0,136
Лимфоциты, 20-40%	25,5 (22,4-33,2)	30,5 (27,8-42,5)	25,9 (24,5-34,5)	23,2 (19,5-29,5)	27,5 (20,6-39,5)	17,4 (15,7-26,6)	16,2 (13,5-25,5)	17,0 (15,0- 26,0)
		рк-1=1,0	рк-2=1,0 p1-2=1,0	рк-3=1,0 p1-3=0,041 p2-3=1,0	рк=1,0	рк-2=0,064 p4=0,032	рк-3=0,040 p2-3=1,0 p5=0,145	рк=0,031 p6=0,002

Продолжение таблицы 4

[illegible]

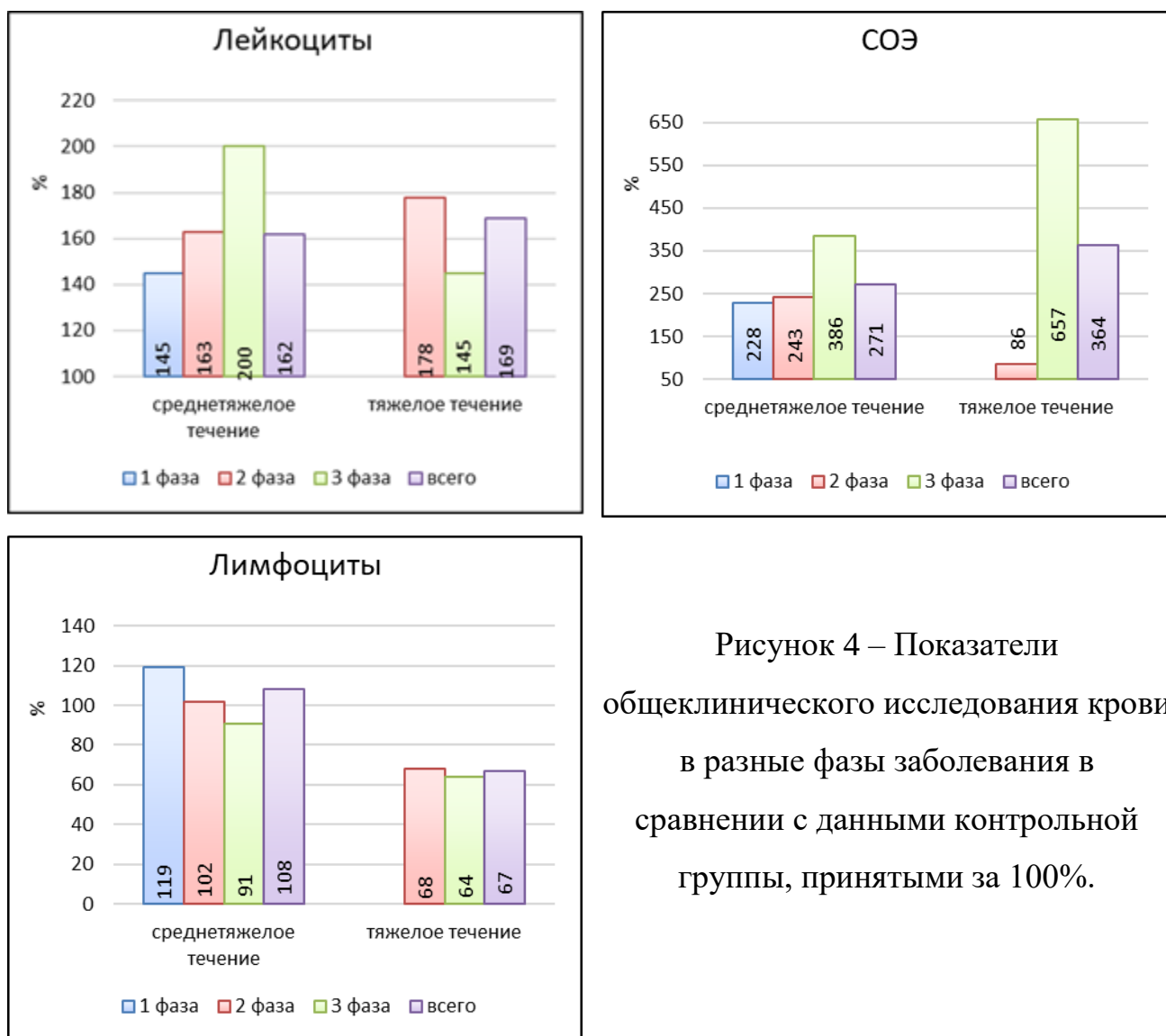


Рисунок 4 – Показатели
общеклинического исследования крови
в разные фазы заболевания в
сравнении с данными контрольной
группы, принятыми за 100%.

По сумме данных без учета фазности заболевания статистический анализ не выявил различий по числу лейкоцитов у больных со среднетяжелой и тяжелой формами ($p=0,136$) (Таблица 4, Рисунок 4).

Уровень лимфоцитов в крови пациентов со среднетяжелым течением COVID-19 независимо от фазы заболевания не выходил за границы нормальных значений и не имел достоверных различий с контролем (Таблица 4). Однако от фазы к фазе отмечался общий тренд на снижение доли лимфоцитов в общей массе лейкоцитов, и в 3 фазе медиана показателя стала статистически значимо ниже параметра в начальный период болезни: 23,2 (19,5-29,5)% против 30,5 (27,8-42,5)%, $p=0,041$ (Таблица 4, Рисунок 4).

У пациентов с тяжелым течением во 2 фазе заболевания медиана относительного содержания лимфоцитов составляла 17,4 (15,7-26,6)%, а в 3 фазе упала до 16,2 (13,5-25,5)%, что значимо отличалось как от контроля ($p=0,040$), так и от показателей пациентов со среднетяжелым течением ($p=0,032$ и $p=0,045$ соответственно) (Таблица 4, Рисунок 4).

Скорость оседания эритроцитов у пациентов со среднетяжелым течением COVID-19 в 1 и 2 фазе заболевания умеренно, а в 3 фазе значительно превышала верхнюю границу референсных значений и статистически значимо различалась с контролем. В начале заболевания медиана СОЭ составляла 16 мм/ч, в 3 фазе 27 мм/ч, при этом верхний квартиль составлял 40 мм/ч (Таблица 4, Рисунок 4).

Тяжелое течение болезни в фазу пневмонита и тромбоваскулита характеризовалось отсутствием реакции СОЭ: медиана показателя составила всего 6 мм/ч, а верхний квартиль - 25 мм/ч. Однако в 3 фазе заболевания у этих больных фиксировались уже максимальные величины СОЭ: 46,0 (23,0-63,0) мм/ч, свидетельствующие о гиперергическом течении воспаления и прогрессировании процесса. Указанные значения статистически значимо различались с показателями как контроля ($p<0,001$), так и второй фазы тяжелого течения ($p=0,025$) и третьей фазы среднетяжелого течения ($p=0,039$) заболевания (Таблица 4, Рисунок 4).

Значительные изменения были отмечены в содержании СРБ, являющемся чувствительным маркёром острой фазы воспаления. При среднетяжелом течении в первую и вторую фазы инфекционного процесса содержание СРБ в 4,5-4,7 раза превышало верхнюю границу референсных значений (Таблица 5, Рисунок 5).

Таблица 5 – Показатели лабораторного исследования крови пациентов при госпитализации, Ме (25%-75%)

Показатели, референсные значения	Контроль ная группа, n=35	Группы исследования пациентов с COVID-19						
		со средней степенью тяжести				с тяжелой степенью		
		1 фаза, n=72	2 фаза, n=37	3 фаза, n=31	Всего, n=140	2 фаза, n=38	3 фаза, n=34	Всего, n=72
С- реактивный белок, 0-5 мг/л	3,10 (1,99- 5,67)	22,77 (5,66-32,56)	23,70 (6,00-29,12)	11,26 (5,00-27,34)	20,40 (5,32- 36,00)	54,41 (36,00- 122,00)	48,50 (31,00-94,52)	53,00 (21,00- 62,55)
		рк-1<0,001	рк-2<0,001 p1-2=1,0	рк-3=0,015 p1-3=0,047 p2-3=0,041	рк<0,001	рк-2<0,001 p4=0,006	рк-3<0,001 p2-3=0,126 p5<0,001	рк<0,001 p6=0,006
IL-6, 0-10 пг/мл	4,93 (3,78- 8,70)	18,05 (9,85-22,12)	17,25 (12,45-24,5)	12,5 (7,5-19,0)	15,31 (10,0- 20,45)	25,77 (12,48- 31,26)	54,32 (32,45-64,5)	42,13 (29,8- 52,3)
		рк-1<0,001	рк-2<0,001 p1-2=1,0	рк-3<0,001 p1-3=0,046 p2-3=0,041	рк<0,001	рк-2<0,001 p4<0,001	рк-3<0,001 p2-3<0,001 p5<0,001	рк<0,001 p6<0,001

Продолжение таблицы 5

Показатели, референсные значения	Контроль ная группа, n=35	Группы исследования пациентов с COVID-19						
		со средней степенью тяжести				с тяжелой степенью		
		1 фаза, n=72	2 фаза, n=37	3 фаза, n=31	Всего, n=140	2 фаза, n=38	3 фаза, n=34	Всего, n=72
Прокальцитонин, 0-0,064 нг/мл	0,015 (0-0,022)	0,020 (0-0,03)	0,026 (0,01-0,04)	0,028 (0,01-0,04)	0,025 (0,01-0,04)	0,030 (0,02-0,04)	0,025 (0,01-0,04)	0,026 (0,02-0,04)
		рк-1=0,112	рк-2=0,038 p1-2=1,0	рк-3=0,043 p1-3=0,835 p2-3=0,341	рк=0,076	рк-2=0,040 p4=1,0	рк-3=0,054 p2-3=1,0 p5=1,0	рк=0,060 p6=1,0
АЛТ, ≤ 45 ед/л	30,00 (18,60-39,10)	28,50 (23,70-44,60)	62,25 (46,20-96,80)	33,20 (22,00-42,15)	39,50 (27,00-52,10)	67,54 (41,50-110,90)	50,22 (26,5-105,64)	63,50 (39,80-115,64)
		рк-1=1,0	рк-2=0,008 p1-2=0,001	рк-3=1,0 p1-3=0,541 p2-3=0,026	рк=0,856	рк-2=0,003 p4=0,832	рк-3=0,004 p2-3=0,868 p5=0,038	рк<0,001 p6=0,013

Продолжение таблицы 5

Показатели, референсные значения	Контроль ная группа, n=35	Группы исследования пациентов с COVID-19						
		со средней степенью тяжести				со средней степенью тяжести		
		1 фаза, n=72	2 фаза, n=37	3 фаза, n=31	Всего, n=140	2 фаза, n=38	3 фаза, n=34	Всего, n=72
АСТ, ≤ 35 ед/л	28,40 (21,00- 30,70)	30,06 (18,70- 32,70)	67,26 (39,10- 84,50)	30,80 (19,10-48,55)	41,00 (28,35-56,32)	85,64 (66,32- 130,20)	58,23 (35,45- 80,90)	77,44 (51,62- 89,40)
		рк-1=1,0	рк-2=0,009 p1-2=0,002	рк-3=1,0 p1-3=1,0 p2-3=0,014	рк=0,041	рк-2<0,001 p4=0,062	рк-3=0,005 p2-3=0,055 p5=0,039	рк<0,001 p6=0,019
Мочевина, 3,3-8,3 ммоль/л	5,20 (4,00- 6,65)	5,89 (3,6-6,2)	5,99 (4,2-6,7)	9,15 (3,5-10,5)	6,58 (3,8-7,1)	6,25 (4,6-7,4)	9,05 (4,2-9,9)	6,80 (4,6-8,6)
		рк-1=1,0	рк-2=1,0 p1-2=1,0	рк-3=0,039 p1-3=0,035 p2-3=0,043	рк=0,725	рк-2=0,856 p4=1,0	рк-3=0,040 p2-3=0,065 p5=1,0	рк=0,651 p6=1,0

Продолжение таблицы 5

Показатели, референсные значения	Контроль ная группа, n=35	Группы исследования пациентов с COVID-19						
		со средней степенью тяжести				со средней степенью тяжести		
		1 фаза, n=72	2 фаза, n=37	3 фаза, n=31	Всего, n=140	2 фаза, n=38	3 фаза, n=34	Всего, n=72
Альбумин, 35-50 г/л	41,80 (35,2- 48,7)	41,55 (38,20- 44,70)	41,65 (37,75-45,60)	44,35 (41,60-47,20)	41,65 (37,75-45,80)	36,6 (35,80-37,20)	36,85 (36,10- 37,60)	37,65 (36,30-38,80)
		рк-1=0,9	рк-2=0,9 p1-2=1,0	рк-3=1,0 p1-3=0,9 p2-3=1,0	рк=1,0	рк-2=1,0 p4=1,0	рк-3=0,90 p2-3=1,0 p5=1,0	рк=0,9 p6=1,0
Общий белок 65-85 г/л	70,20 (74,80- 77,0)	67,40 (62,90- 73,60)	70,50 (62,80-75,00)	68,30 (58,90-70,80)	76,70 (71,40-81,50)	72,50 (66,10-76,30)	73,10 (66,80- 80,70)	76,45 (71,35-81,25)
		рк-1=1,0	рк-2=0,9 p1-2=1,0	рк-3=1,0 p1-3=0,935 p2-3=1,0	рк=1,0	рк-2=1,0 p4=1,0	рк-3=0,90 p2-3=1,0 p5=1,0	рк=0,8 p6=1,0

Продолжение таблицы 5

Показатели, референсные значения	Контроль ная группа, n=35	Группы исследования пациентов с COVID-19						
		со средней степенью тяжести				со средней степенью тяжести		
		1 фаза, n=72	2 фаза, n=37	3 фаза, n=31	Всего, n=140	2 фаза, n=38	3 фаза, n=34	Всего, n=72
Na, 135-152 ммоль/л	140 (138-141)	142 (137-145)	141 (138-144)	139 (137-142)	139 (136-148)	140 (136-145)	137 (135-142)	138 (137-142)
		рк-1=1,0	рк-2=1,0 p1-2=1,0	рк-3=1,0 p1-3=0,935 p2-3=1,0	рк=1,0	рк-2=1,0 p4=1,0	рк-3=0,840 p2-3=1,0 p5=1,0	рк=1,0 p6=1,0
К, 3,5-5,2 ммоль/л	3,9 (3,6-4,1)	3,8 (3,7-4,2)	3,9 (3,7-4,3)	4,0 (3,8-4,4)	3,9 (3,7-4,3)	4,0 (3,7-4,3)	4,1 (3,8-4,5)	4,0 (3,7-4,5)
		рк-1=1,0	рк-2=1,0 p1-2=1,0	рк-3=1,0 p1-3=0,835 p2-3=1,0	рк=1,0	рк-2=1,0 p4=1,0	рк-3=0,840 p2-3=1,0 p5=1,0	рк=1,0 p6=1,0

Продолжение таблицы 5

Показатели, референсные значения	Контроль ная группа, n=35	Группы исследования пациентов с COVID-19						
		со средней степенью тяжести				со средней степенью тяжести		
		1 фаза, n=72	2 фаза, n=37	3 фаза, n=31	Всего, n=140	2 фаза, n=38	3 фаза, n=34	Всего, n=72
Ca, 2,15-2,55 ммоль/л	2,25 (2,17-2,27)	2,19 (2,15-2,27)	2,19 (2,14-2,26)	2,17 (2,14-2,22)	2,22 (2,15-2,26)	2,18 (2,10-2,28)	2,16 (2,04-2,26)	2,17 (2,05-2,34)
		рк-1=0,065	рк-2=0,072 р1-2=1,0	рк-3=0,042 р1-3=1,0 р2-3=1,0	рк=0,878	рк-2=0,053 р4=1,0	рк-3=0,040 р2-3=1,0 р5=1,0	рк=0,048 р6=0,043

Примечание: рк-1, рк-2, рк-3, р1-2, р1-3, р2-3 – статистическая значимость различий между показателями больных в разных фазах заболевания и контролем – критерий Краскела-Уоллиса, множественное сравнение средних рангов; р4 – между показателями пациентов со среднетяжелым и тяжелым течением заболевания во 2 фазе, р5 – то же в 3 фазе заболевания, р6 – между обобщенными показателями групп пациентов со среднетяжёлым и тяжёлым течением – критерий Манна-Уитни.

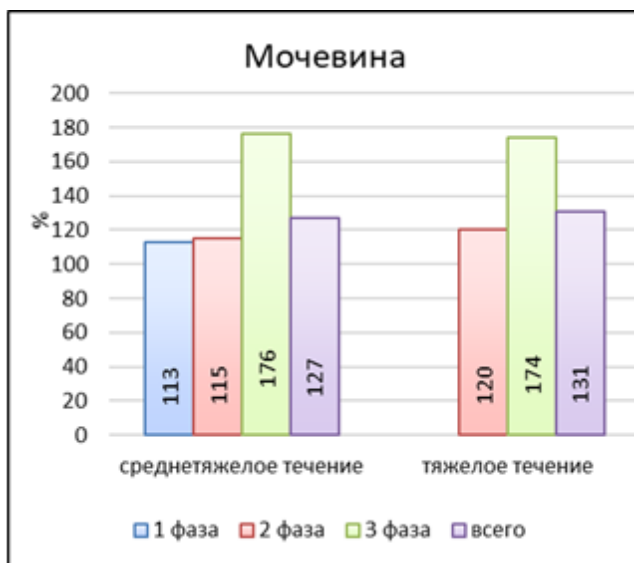
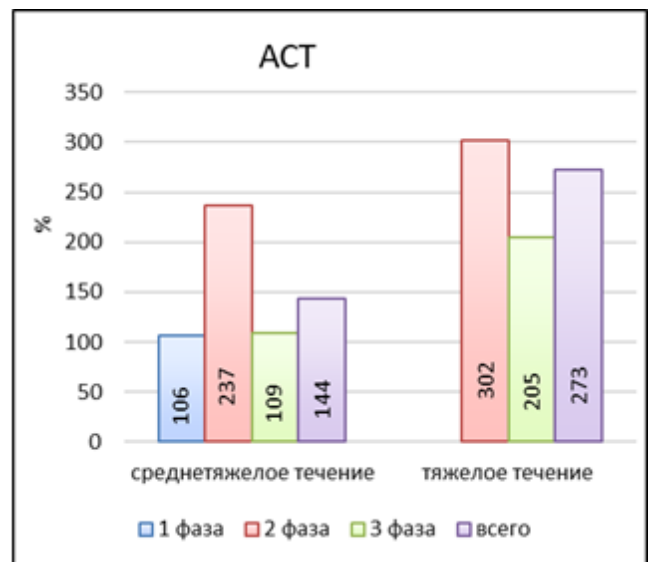
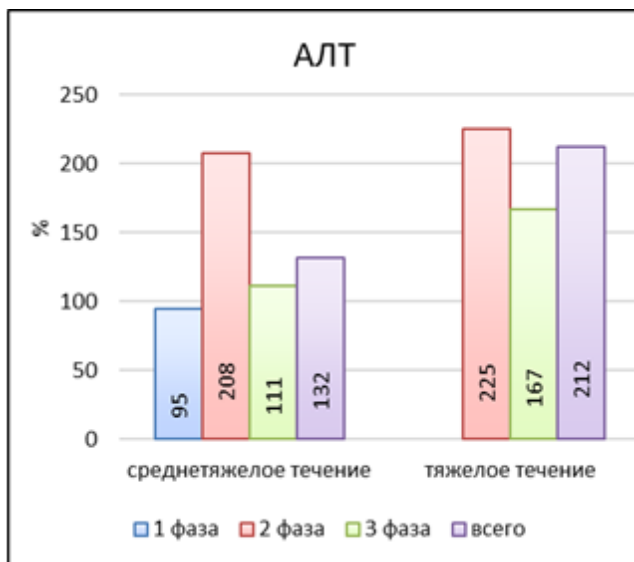
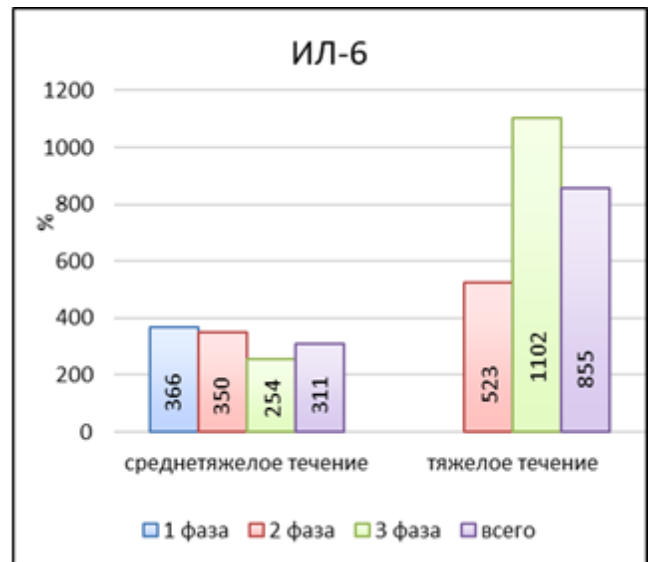
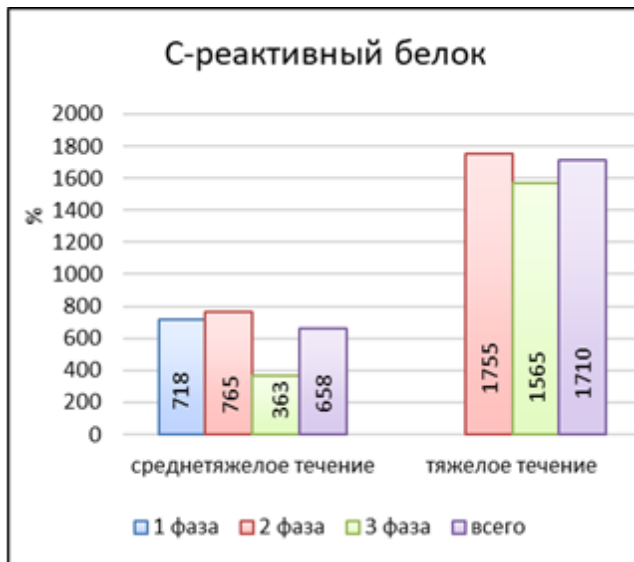


Рисунок 5 – Показатели лабораторного исследования крови в разные фазы заболевания в сравнении с данными контрольной группы, принятыми за 100%.

В стадии разрешения заболевания концентрация С-реактивного белка существенно снизилась, но оставалась в 2,3 раза выше референтных величин.

Тяжелое течение COVID-19 характеризовалось развитием системного воспалительного ответа, что сопровождалось более чем десятикратным ростом концентрации СРБ в плазме крови, синтез которого вызывается масштабным выбросом цитокинов – «цитокиновым штормом». Даже в 3 фазе заболевания медиана показателя, в 9-10 раз превышала референтные значения, что указывает на развитие системного воспалительного синдрома на любом этапе течения COVID-19 (Таблица 5, Рисунок 5).

Подтверждением является динамика уровня провоспалительного цитокина IL-6. У пациентов со среднетяжелым течением и в первой, и во второй фазе заболевания отмечалось почти четырехкратное увеличение показателя, 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 болезни. Медиана концентрации IL-6 в этой группе наблюдений составила 54,32 пг/мл, что было статистически значимо отменно от контроля ($p < 0,001$) и от аналогичного показателя пациентов со средней тяжестью заболевания ($p < 0,001$) (Таблица 5, Рисунок 5).

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 вышла за пределы референсных значений, что характерно для воспалительного ответа на вирусную инфекцию.

На наличие органной дисфункции, в первую очередь, со стороны печени, указывают повышение уровней ферментов цитолиза АЛТ и АСТ (Таблица 5, Рисунок 5). При анализе динамики АЛТ отклонения, отмечаются во 2 фазе заболевания независимо от степени тяжести процесса: активность фермента АЛТ 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 становится сопоставимым с контролем ($p=1,0$) и входит в границы нормы, тогда как у пациентов с тяжелым течением сохраняется повышенным, а медиана по группе составляет 63,50 (39,80-115,64) ед/л. Таким образом, по этому показателю в целом у пациентов со среднетяжелым и тяжелым течением выявляются статистически значимые различия ($p=0,013$).

Максимумы активности фермента АСТ приходятся на вторую фазу заболевания: 67,26 (39,10-84,50) ед/л для среднетяжелого течения и 85,64 (66,32-130,20) ед/л для тяжелого. Показатели значимо различаются с контролем ($p=0,009$ и $p<0,001$ соответственно), но не имеют достоверных различий между собой ($p=0,062$). Далее у пациентов со средней степенью тяжести COVID-19 уровень фермента возвращается к норме, а у больных с тяжелым течением остается существенно повышенным, указывая на сохраняющуюся дисфункцию органов и тканей (Таблица 5, Рисунок 5).

Выявленные изменения АЛТ и АСТ при сохранении показателей общего белка и альбумина в сыворотке крови в норме вне зависимости от тяжести течения инфекционного процесса свидетельствуют как о выраженности цитолиза, так и о сохранении белковосинтетической функции печени, несмотря на явления реактивного гепатита.

Определение содержания мочевины в плазме крови также обнаружило отклонения от референсных значений в 3 фазе инфекционного процесса (Таблица 5, Рисунок 5). При этом различий, зависящих от тяжести заболевания, обнаружено не было.

Изучение электролитного баланса крови показало, что уровень ионов натрия и калия не выходил за пределы допустимых величин. Концентрация ионов кальция в целом имела тенденцию к снижению, в 3 фазе процесса у пациентов со средним и тяжелым течением была достоверно ниже контрольных показателей, но, не опустилась ниже референсных значений (Таблица 5).

Одной из особенностей новой коронавирусной инфекции является ее влияние на свертывающую систему крови. Поэтому в протокол обследования пациентов входил контроль коагулограммы. Результаты коагулограммы представлены в таблице 6 и на рисунке 6.

Концентрация D-димеров в крови начинала резко расти во второй фазе, сопровождая усиление процессов микротромбообразования, сопутствующих острому воспалению. Накопление D-димеров в этой стадии у пациентов со средней тяжестью заболевания было почти на 50% ниже, чем в группе с тяжелым течением (592,0 (316,0-687,0) нг/мл против 628,0 (524,0-975,0) нг/мл, $p=0,011$). В третьей фазе инфекционного процесса у пациентов со среднетяжелой формой заболевания показатель возвращался к норме и не отличался от контрольных данных. У больных с тяжелым течением COVID-19 концентрация D-димеров входила в диапазон нормальных значений, но оставалась статистически значимо более высокой, чем в группе пациентов со среднетяжелым течением ($p=0,025$). Усредненные данные по группам со среднетяжелым и тяжелым течением болезни также статистически значимо различались как с группой контроля, так и между собой (Таблица 6, Рисунок 6).

Таблица 6 – Основные показатели гемостаза у пациентов при госпитализации, Ме (25%-75%)

Показатели, референсные значения	Контроль ная группа, n=35	Группы исследования пациентов с COVID-19						
		со средней степенью тяжести				с тяжелой степенью		
		1 фаза, n=72	2 фаза, n=37	3 фаза, n=31	Всего, n=140	2 фаза, n=38	3 фаза, n=34	Всего, n=72
D-димеры, 0-250 нг/мл	76,0 (50,0- 125,0)	122,0 (96,0-173,0)	592,0 (316,0- 687,0)	76,0 (62,0-133,0)	231,0 (155,0-270,0)	628,0 (524,0-975,0)	160,0 (140,0-485,0)	510,0 (240,0- 850,0)
		рк-1=0,052	рк-2<0,001 p1-2=0,002	рк-3=1,0 p1-3=0,103 p2-3=0,001	рк<0,001	рк-2<0,001 p4<0,001	рк-3=0,132 p2-3=0,016 p5=0,025	рк<0,001 p6=0,006
ПТВ, 11-16 сек	14,19 (13,3- 17,3)	13,66 (12,9-14,5)	13,81 (12,8-15,0)	16,34 (13,5-15,9)	14,29 (12,8-15,4)	13,99 (13,4-15,7)	14,40 (12,5-23,7)	14,10 (13,5-21,4)
		рк-1=1,0	рк-2=1,0 p1-2=1,0	рк-3=0,874 p1-3=0,042 p2-3=0,062	рк=1,0	рк-2=1,0 p4=1,0	рк-3=1,0 p2-3=1,0 p5=0,938	рк=1,0 p6=1,0

Продолжение таблицы 6

Показатели, референсные значения	Контроль ная группа, n=35	Группы исследования пациентов с COVID-19						
		со средней степенью тяжести				с тяжелой степенью		
		1 фаза, n=72	2 фаза, n=37	3 фаза, n=31	Всего, n=140	2 фаза, n=38	3 фаза, n=34	Всего, n=72
МНО, 0,8-1,3	1,18 (1,12- 1,32)	1,13 (1,08-1,23)	1,16 (1,07-1,28)	1,40 (1,12-1,46)	1,20 (1,10-1,25)	1,17 (1,12-1,31)	1,22 (1,05-2,11)	1,18 (1,12-1,26)
		рк-1=1,0	рк-2=1,0 p1-2=1,0	рк-3=0,048 p1-3=0,045 p2-3=0,052	рк=1,0	рк-2=1,0 p4=1,0	рк-3=1,0 p2-3=1,0 p5=0,739	рк=0,1 p6=1,0
ТВ, 15-18 сек	15,8 (15,3- 17,2)	15,6 (13,2-16,8)	15,2 (12,3-18,4)	16,4 (13,8-18,2)	15,7 (13,6-18,5)	13,8 (13,2-17,9)	14,9 (12,4-20,9)	14,05 (13,5-20,1)
		рк-1=1,0	рк-2=1,0 p1-2=1,0	рк-3=0,939 p1-3=0,435 p2-3=0,343	рк=1,0	рк-2=0,256 p4=0,402	рк-3=0,620 p2-3=1,0 p5=0,742	рк=0,851 p6=0,048

Продолжение таблицы 6

[illegible]

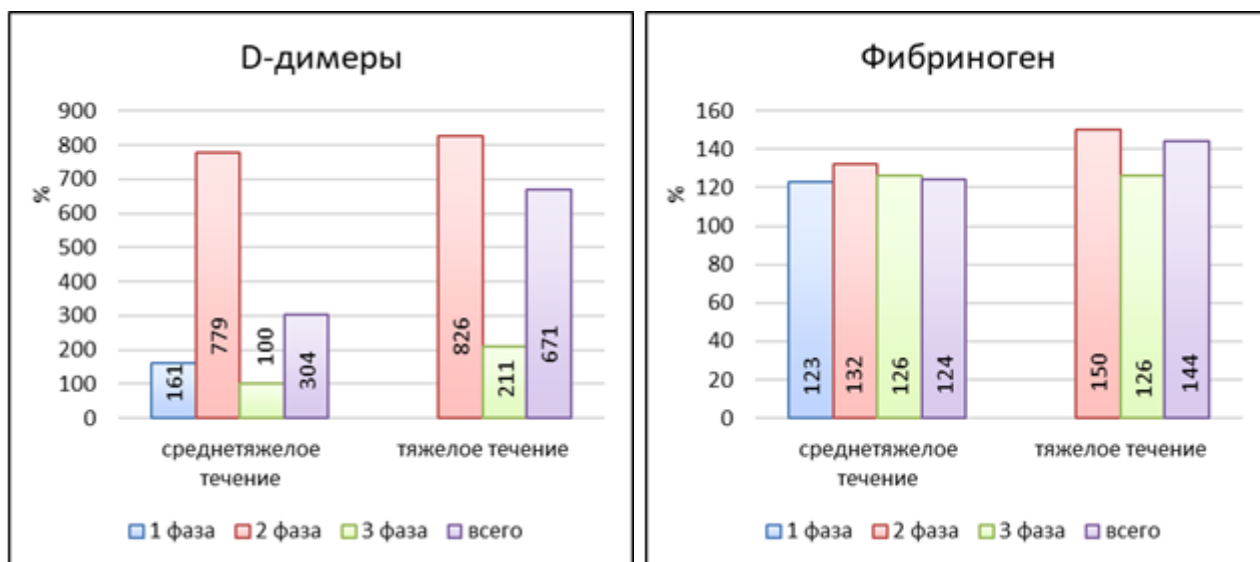


Рисунок 6 – Содержание D-димеров и фибриногена крови в разные фазы заболевания в сравнении с данными контрольной группы, принятыми за 100%.

Показатель протромбинового времени у пациентов обеих групп в основном укладывался в границы референсных значений. Небольшое превышение верхней границы нормы было отмечено у больных со среднетяжелым течением COVID-19 в третьей фазе процесса; оно было значимо выше показателей первой фазы ($p=0,042$), однако недостоверно по отношению к контролю ($p=0,874$). У этих же пациентов со среднетяжелым течением в третьей фазе заболевания наблюдалось статистически значимое повышение МНО относительно как контрольных значений ($p=0,048$), так и показателей первой фазы ($p=0,045$) (Таблица 6).

Тромбиновое время в обеих группах исследования не выходило за пределы нормальных величин на любой стадии заболевания, однако медиана показателя у пациентов с тяжелым течением была достоверно ниже (Таблица 6).

Концентрация фибриногена у всех пациентов, независимо от фазы и тяжести заболевания, была статистически значимо выше контрольных и референсных значений, что вполне согласуется с его ролью как острофазового реагента. Сравнение усредненных значений показало, что содержание

фибриногена при тяжелом течении COVID-19 достоверно выше, чем при среднетяжелом (4,9 (4,1-5,5) против 4,2 (3,5-5,3), $p=0,041$) (Таблица 6, Рисунок 6).

В качестве клинико-лабораторной характеристики течения COVID-19 средней степени тяжести приводим следующий клинический пример.

Пациент Я., 1973 г.р., госпитализирован в инфекционное отделение ГБУЗ РКИБ (филиал с.Зубово) 12.02.2021г на 9-й день болезни. При поступлении предъявлял жалобы следующего характера: лихорадка свыше 38,5С, головные боли, озноб, ломота в теле, слабость, снижение аппетита, кашель, ощущение дискомфорта в грудной клетке, одышка при физической нагрузке.

Анамнез заболевания: заболевание началось остро 04.02.2021г. (9 дней назад) с повышения температуры тела, головной боли, слабости. Лечился самостоятельно, принимал жаропонижающие средства. На фоне лечения состояние не улучшилось: симптомы сохранялись, дополнительно присоединился сухой кашель. 12.02.2021г. больной был доставлен по линии СМП в приемно-диагностическое отделение ГБУЗ РКИБ с диагнозом «U07.2 Коронавирусная инфекция, вызванная вирусом COVID-19, вирус не идентифицирован». Был взят мазок из зева и носа на ПЦР РНК SARS-CoV-2, Из эпидемиологического анамнеза выяснилось, что больной проживает на территории Республики Башкортостан, границ страны не покидал, 01.02.2021г. ездил к родственникам в гости, контактировал с дядей, находившемся на амбулаторном лечении, с установленным диагнозом «U07.1 Коронавирусная инфекция, вызванная вирусом COVID-19, вирус идентифицирован, легкой степени тяжести». Средства индивидуальной защиты (маска, перчатки) при посещении больного не использовал. От новой коронавирусной инфекции не вакцинирован. Состояние больного при госпитализации оценивалось как средней степени тяжести. Пиретическая лихорадка 38,8С, сознание ясное. Положение больного активное. Кожные покровы физиологической окраски, сыпи нет. Зев умеренно гиперемирован, энантемы нет. Периферические лимфатические узлы (подчелюстные, шейные) размером до 0,5мм, эластичные, безболезненные.

Частота дыхательных движений 20 в минуту. Сатурация кислорода в крови 95%. Аускультативно над легкими дыхание ослабленное везикулярное. Видимой пульсации в проекции сердца не отмечалось. При перкуссии границы сердца не изменены. При аускультации тоны сердца ясные, шумов нет. Частота сердечных сокращений 96 ударов в минуту. Пульс ритмичный, с частотой 96 ударов в минуту. Артериальное давление 110/70 мм.рт.ст.. Язык влажный, чистый. Живот мягкий, безболезненный, участвует в акте дыхания. Границы печени не увеличены, из-под края реберной дуги не выступает. Селезенка пальпируется в глубине левого подреберья. Менингеальные и очаговые симптомы отсутствуют.

В общем анализе крови при поступлении в стационар: лейкоциты $7,0 \cdot 10^9/\text{л}$ (нормоцитоз), лимфоциты 7% моноциты 10% эозинофилы 1% палочкоядерные 12%, сегментоядерные 70% (сдвиг лейкоформулы влево), тромбоциты $161 \cdot 10^9/\text{л}$, СОЭ 2 мм/ч.

В биохимическом анализе крови глюкоза 4,3 г/л, общий белок 70 г/л, общий билирубин 10 мкмоль/л, мочевины 2,5 ммоль/л, креатинин 48 мкмоль/л, АЛТ 76 Ед/л, АСТ 88 Ед/л (гиперферментемия), СРБ 36 мг/л. Уровень прокальцитонина 0 нг/мл, IL-6 – 3 пг/мл.

В общем анализе мочи белок 0,033 г/л, относительная плотность 1,019, в осадке мочи эритроциты 0, лейкоциты 0-1 в поле зрения.

По результатам ЭКГ ритм синусовый, с частотой 98 в минуту. ЭОС не отклонена. При компьютерной томографии органов грудной клетки - КТ-картина диффузных интерстициальных изменений в обоих легких, следует дифференцировать с двусторонней полисегментарной вирусной пневмонией (вероятность COVID-19, КТ-2). Диагноз верифицирован на 2 день пребывания в стационаре: в мазке из зева и носа обнаружена РНК SARS-CoV-2. На основании жалоб, анамнеза заболевания, эпидемиологического анамнеза, клинических и лабораторных данных установлен основной диагноз: U07.1 Коронавирусная инфекция, вызванная вирусом COVID-19, вирус идентифицирован, средней

степени тяжести. Осложнения: Двусторонняя полисегментарная вирусная пневмония. ДН0-1.

Пациенту назначена терапия, регламентированная временными методическими рекомендациями по профилактике, диагностике и лечению новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Течение болезни с положительной динамикой: выписка на 11 день пребывания в стационаре (20 день болезни). В контрольных анализах (ОАК, биохимический анализ крови) перед выпиской патологических изменений не было, на ЭКГ изменения не регистрировались. Выписан в удовлетворительном состоянии.

Таким образом, для клиники среднетяжелого течения COVID-19 наиболее характерными являются пиретическая лихорадка, слабость, снижение аппетита, головные боли, озноб, ломота в теле, кашель сухой и с мокротой, одышка при физической нагрузке, ощущение дискомфорта в грудной клетке.

Приведенные клинические особенности среднетяжелого течения COVID-19 можно связать с генерализованным поражением микроциркуляторного русла, внутренних органов и систем, что способствовало развитию интоксикационно-воспалительного синдрома.

ГЛАВА 4 ТИРЕОИДНЫЙ ПРОФИЛЬ, АДРЕНОКОРТИКОТРОПНЫЙ ГОРМОН И КОРТИЗОЛ В СЫВОРОТКЕ КРОВИ ПАЦИЕНТОВ С COVID-19

4.1 Тиреоидный профиль сыворотки крови пациентов в острый период COVID-19 в зависимости от степени тяжести болезни

Вирус SARS-CoV-2 в настоящее время рассматривается как патоген, приводящий к системной инфекции, затрагивающей в основном дыхательную систему. Однако, поскольку путем проникновения вируса в клетку являются рецепторы АПФ2, все клетки, экспрессирующие этот рецептор, восприимчивы к SARS-CoV-2. Щитовидная железа вследствие высокой экспрессии АПФ2 на клетках относится к числу потенциальных мишеней для инфекционного агента, результатом чего является дисфункция этого эндокринного органа. Механизмы развития дисфункции тиреоидной системы при COVID-19 продолжают изучаться.

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 7).

Таблица 7 – Содержание гормонов тиреоидного профиля больных в острый период COVID-19, Ме (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 подтверждения отсутствия у пациентов предшествующих аутоиммунных заболеваний щитовидной железы, которые весьма распространены во взрослой популяции и поражают до 2% женского и 0,2% мужского населения [134], было проведено определение уровня антител к тиреопероксидазе и тиреоглобулину. Исследование показало, что как в контрольной группе практически здоровых лиц, так и в группах исследования показатели не превышали референсных уровней. Не было статистически значимых различий и между группами (Таблица 7).

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 8). Поскольку уровни общего Т4, АТ-ТПО и АТ-ТГ находились в пределах нормы и не имели существенных колебаний, зависящих от тяжести инфекционного процесса, в данный анализ их не включали.

Как видно из таблицы 8, индивидуальный анализ лабораторных данных у 12 пациентов со среднетяжелым (8,6%) и у 14 пациентов (19,5%) с тяжелым течением болезни выявил 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 Т3») был выявлен у 18 пациентов со среднетяжелой

(12,9%) и 18 пациентов (25%) с тяжелой формой COVID-19 (19,2%), что согласуется с данными литературы [33].

Таблица 8 – 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.

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; $p=0,026$). Это согласуется с данными других научных исследований. В частности, в работе Y. Yang et al. (2024) приведены расчеты отношения шансов, свидетельствующие о еще большем риске развития у больных с тяжелой степенью течения COVID-19 гипотиреоза – ОШ 6,03 (95% ДИ 4,24, 8,59; $p<0,001$) и синдрома низкого Т3 – ОШ 3,81 (95% ДИ 2,20, 6,60; $p<0,001$) [33].

Для иллюстрации характеристики больного с тяжелым течением COVID-19 и изменениями показателей тиреоидного профиля приводим следующий **клинический пример**.

Госпитализированный в инфекционное отделение ГБУЗ РКИБ (филиал с.Зубово) 16.02.2021 г. на 8-й день болезни, пациент А., 1985 г.р. при поступлении предъявлял следующие жалобы: головные боли, озноб, ломота в теле, кашель с трудноотделяемой мокротой, слабость, лихорадка до 40С, снижение аппетита, периодически отмечает боль и дискомфорт в грудной клетке, а также одышку в покое.

Анамнез заболевания: болезнь развилась остро 07.02.2021 г. (8 дней назад) с повышения температуры тела, слабости. Лечился самостоятельно, принимал жаропонижающие, противовирусные препараты. На фоне лечения состояние без улучшения: симптомы сохраняются, продолжается лихорадка, дополнительно присоединился сухой кашель, который в течение двух дней стал продуктивным (с мокротой). 16.02.2021г. был доставлен по линии СМП в приемно-диагностическое отделение ГБУЗ РКИБ с диагнозом «U07.2 Коронавирусная инфекция, вызванная вирусом COVID-19, вирус не идентифицирован». Взят мазок из зева и носа на ПЦР РНК SARS-CoV-2.

Из эпидемиологического анамнеза: больной проживает на территории Республики Башкортостан, границ страны не покидал, регулярно ходит на работу,

где отмечает признаки ОРВИ у коллег. Несколько коллег находятся на листке нетрудоспособности с подтвержденным диагнозом COVID-19. Несмотря на симптомы заболевания, продолжал ходить на работу, средства индивидуальной защиты (маска, перчатки) не использовал. От новой коронавирусной инфекции не вакцинирован. При поступлении пациент находился в тяжелом состоянии с температурой тела 39,8°C. Сознание сохранено, больной занимал вынужденное положение в горизонтальном положении. Кожа бледная, без высыпаний. Отмечается умеренная гиперемия зева, энантема не выявлена. Периферические лимфоузлы не пальпируются. Дыхательная система: частота дыхания повышена до 32 в минуту, показатель сатурации кислорода составлял 91% без оксигенотерапии (при подаче кислорода через назальные канюли повышался до 96%). Аускультативно определяется ослабление дыхательных шумов по всем легочным полям, в нижних отделах выслушивается крепитация.

Сердечно-сосудистая система: видимая пульсация в проекции сердца отсутствует, верхушечный толчок пальпируется в пятом межреберье на 1,5 см медиальнее среднеключичной линии. Пульс ритмичный, удовлетворительных характеристик, симметричный на обеих руках, с частотой 102 удара в минуту. АД снижено до 90/60 мм рт.ст. Перкуторно границы сердца в пределах нормы, при аускультации тоны ясные, шумы не определяются. Пищеварительная система: язык влажный, без налета. Живот мягкий, безболезненный при пальпации, участвует в дыхании. Размеры печени не увеличены, край не выступает из-под реберной дуги. Селезенка пальпируется в глубине левого подреберья.

Неврологический статус: менингеальные и очаговые симптомы не выявлены.

В общем анализе крови при поступлении в стационар: лейкоциты $6,8 \cdot 10^9/\text{л}$ (нормоцитоз), лимфоциты 4%, моноциты 8%, эозинофилы 4%, палочкоядерные 10%, сегментоядерные 74% (сдвиг лейкоформулы влево), тромбоциты $224 \cdot 10^9/\text{л}$, СОЭ 10 мм/ч. В общем анализе мочи белок 0,033 г/л, относительная плотность 1,015, в осадке мочи эритроциты 0, лейкоциты 0-1 в поле зрения. В

биохимическом анализе крови глюкоза 5,2 г/л, общий белок 64 г/л, общий билирубин 10 мкмоль/л, мочевины 2,5 ммоль/л, креатинин 48 мкмоль/л, АЛТ 42 Ед/л, АСТ 48 Ед/л, СРБ 48 мг/л. Уровень прокальцитонина 0 нг/мл, IL-6 – 4 пг/мл.

Эндокринные показатели: ТТГ 6,9 мМЕ/мл, Т3 свободный 3,0 пмоль/л, Т4 общий 2,8 мЕд/л, АТ-ТПО 3,2 ед/мл, кортизол 570 нмоль/л.

По результатам ЭКГ ритм синусовый, с частотой 102 в минуту. ЭОС не отклонена. На компьютерной томограмме органов грудной клетки картина диффузных интерстициальных изменений в обоих легких, дифференцировать с двусторонней полисегментарной вирусной пневмонией (вероятность COVID-19, КТ-2).

Диагноз верифицирован на 2 день пребывания в стационаре: в мазке из зева и носа обнаружена РНК SARS-CoV-2. На основании жалоб, анамнеза заболевания, эпидемиологического анамнеза, клинических и лабораторных данных установлен основной диагноз «U07.1 Коронавирусная инфекция, вызванная вирусом COVID-19, вирус идентифицирован, средней степени тяжести». Осложнения: «Двусторонняя полисегментарная вирусная пневмония. ДН 1-2. Субклинический гипотиреоз».

Пациенту назначена терапия, регламентированная временными методическими рекомендациями. Течение болезни с положительной динамикой: выписка на 22 день болезни (14 день пребывания в стационаре). В контрольных анализах (ОАК, биохимический анализ крови) перед выпиской патологических изменений не было, на ЭКГ изменения не регистрировались. Выписан в удовлетворительном состоянии.

Таким образом, при тяжелом течении COVID-19 в клинике наиболее характерными являются пиретическая лихорадка, слабость, снижение аппетита, головные боли, озноб, ломота в теле, кашель сухой и с мокротой, одышка, ощущение дискомфорта в грудной клетке, а также в ходе диагностического поиска могут быть выявлены органические поражения в виде субклинического гипотиреоза.

4.2 Адrenокортикотропный гормон и кортизол в сыворотке крови пациентов в остром периоде COVID-19 в зависимости от тяжести заболевания

Результаты исследования эндокринных показателей плазмы крови больных в остром периоде COVID-19 представлены в таблице 9.

Таблица 9 – Содержание АКТГ гипофиза и кортизола надпочечников в сыворотке крови у больных в острый период COVID-19, Ме (25%-75%)

Показатели, референсные значения	Контрольная группа, n=35	Все пациенты, n=212	Группы исследования пациентов с COVID-19	
			Средней тяжести, n=140	Тяжелой степени, n=72
АКТГ, 0-46 пг/мл	25,2 (16,5-35,5)	29,4 (15,5-40,6) рк=0,123	33,4 (16,6-48,1) рк=0,081	34,0 (14,0-51,0) рк=0,102
Кортизол, 190-690 нмоль/л	525,2 (377,8-619,6)	367,4 (112,0-574,2) рк=0,057	421,8 (54,10-679,0) рк=0,073	325,7 (83,46-565,1) р=0,359, рк=0,003

Примечание: рк – статистическая значимость различий между показателями пациентов со среднетяжелой и тяжелой степенью тяжести заболевания и группы контроля; р – статистическая значимость различий между показателями при среднетяжелом и тяжелом течении.

Как видно из данных таблицы 9, медианы уровня исследованных гормонов не выходили за пределы референсных значений. Наблюдался большой разброс показателей, что характерно для гормонов надпочечниковой оси. Несмотря на значительное отклонение параметров от контрольных, статистически

достоверным относительно контроля было только снижение уровня кортизола в группе пациентов с тяжелым течением инфекции.

Анализ индивидуального уровня гормонов показал отсутствие существенных колебаний содержания АКТГ, зависимых от степени тяжести течения инфекционного процесса. Уровень же кортизола внутри групп существенно варьировал. Гиперкортизолемию достоверно чаще определялась при среднетяжелом течении COVID-19: 38 пациентов (27,1%) против 5 (7,0%). Расчет отношения шансов показал, что у пациентов с среднетяжелым течением COVID-19 вероятность развития гиперкортизолемии в 6,19 раза выше, чем у пациентов с тяжелым течением заболевания: ОШ 6,19 (95% ДИ 2,20 - 17,39; $p < 0,001$). Возможность более частого развития гипокортицизма у пациентов с тяжелым течением инфекции статистически не подтвердилась: ОШ 1,50 (95% ДИ 0,81, 2,79; $p = 0,198$). Гипокортизолемию одинаково часто определялась и у пациентов со среднетяжелым ($n=59$, 42,1%) и у пациентов с тяжелым течением COVID-19 ($n=32$, 44%) (Таблица 10).

Развитие у значительной части пациентов гиперкортизолемии расценивается как ответная реакция гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси на острый инфекционный процесс [1]. Системное воспаление, цитокиновый шторм способны стимулировать функцию надпочечников, что приводит к повышению уровня кортизола при нормальном уровне адренокортикотропного гормона [78]. Было показано также, что у пациентов с COVID-19 повышаются уровни экспрессии в цельной крови ключевого глюкокортикоидного рецептора GCR- α , что способствует гиперкортизолемии без значительного повышения АКТГ [25].

Таблица 10 – 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.

Снижение уровня кортизола в крови может быть связано с прямым цитопатическим воздействием SARS-CoV-2 на надпочечники в связи с наличием в клетках коры надпочечников рецепторов АПФ2, которые являются точками входа для SARS-CoV-2 [30]. Кроме того, системная воспалительная реакция, вызванная COVID-19 и характеризующаяся нарушением иммунной регуляции вплоть до цитокинового шторма, может привести к дисфункции надпочечников различными путями, включая прямое повреждение тканей, нарушение рецепции и механизмов обратной связи в гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси [100].

Для иллюстрации характеристики больного со среднетяжелым течением новой коронавирусной инфекции COVID-19 и изменениями гормонов гипофиза и кортизола приводим следующий **клинический пример**.

Пациент Д., 1989 г.р., поступил в инфекционное отделение ГБУЗ РКИБ (филиал с.Зубово) 13.03.2021 г. на 11-й день болезни. При госпитализации предъявлял комплекс жалоб: слабость, фебрильная лихорадка до 38,5°C, головные боли, ознобы, кашель, дискомфорт в грудной клетке.

Анамнез заболевания: начало заболевания острое от 02.03.2021г. (11 дней назад) с повышения температуры тела 37,8С, появления слабости, ломоты в теле. Проводил самолечение: принимал жаропонижающее, противовирусное. Терапевтический эффект отсутствовал: клиническая симптоматика нарастала, дополнительно развился непродуктивный кашель, отсутствие аппетита. 13.03.2021г. был доставлен по линии СМП в приемно-диагностическое отделение ГБУЗ РКИБ с диагнозом «U07.2 Коронавирусная инфекция, вызванная вирусом COVID-19, вирус не идентифицирован». Был взят мазок из зева и носа на ПЦР РНК SARS-CoV-2.

Из эпидемиологического анамнеза выяснилось, что больной границ страны не покидал. Проживает один, со слов контактировал с людьми только в магазинах. Средства индивидуальной защиты (маска, перчатки) при посещении магазина не использовал. От новой коронавирусной инфекции не вакцинирован. Состояние больного при госпитализации среднетяжелое, пиретическая лихорадка 38,8°C, сознание ясное, положение активное. Кожные покровы физиологической окраски, сыпи нет. Зев не гиперемирован, энантемы нет. Периферические лимфатические узлы не увеличены. Частота дыхательных движений 26 в минуту, сатурация крови 96%. Аускультативно — ослабленное везикулярное дыхание. Пульс ритмичный, удовлетворительного наполнения и напряжения, одинаковый на обеих руках, с частотой 90 ударов в минуту. Артериальное давление 110/70 мм.рт.ст. Границы сердца не изменены, тоны сердца ясные, шумов нет. ЧСС - 90 ударов в минуту. Язык влажный, чистый. Живот мягкий, безболезненный, границы печени не увеличены. Менингеальные и очаговые симптомы отсутствуют.

В общем анализе крови при поступлении в стационар выявлено: лейкоциты $4,8 \cdot 10^9/\text{л}$ (нормоцитоз), лимфоциты 6%, моноциты 4%, эозинофилы 8%, палочкоядерные 15%, сегментоядерные 67% (сдвиг лейкоформулы влево), тромбоциты $251 \cdot 10^9/\text{л}$, СОЭ 10 мм/ч. В общем анализе мочи белок 0,033 г/л, плотность 1,016, в осадке мочи эритроциты 0, лейкоциты 0 в поле зрения. В биохимическом анализе крови глюкоза 3,8 г/л, общий белок 70 г/л, общий билирубин 8 мкмоль/л, мочевины 3 ммоль/л, креатинин 62 мкмоль/л, АЛТ 48 Ед/л, АСТ 52 Ед/л, СРБ 65 мг/л. Уровень прокальцитонина 0 нг/мл, IL-6 - 4 пг/мл. Исследование эндокринных показателей в сыворотке крови: ТТГ 3,2 мМЕ/мл, Т3 свободный 3,0 пмоль/л, Т4 общий 2,2 мЕд/л, АТ-ТПО 2,8 ед/мл, кортизол 967 нмоль/л.

На компьютерной томограмме органов грудной клетки КТ-картина диффузных интерстициальных изменений в обоих легких, дифференцировать с двусторонней полисегментарной вирусной пневмонией (вероятность COVID-19, КТ-2). На 2 день пребывания в стационаре: обнаружена РНК SARS-CoV-2 в мазке из зева и носа. Установлен диагноз «U07.1 Коронавирусная инфекция, вызванная вирусом COVID-19, вирус идентифицирован, средней степени тяжести». Осложнения: Двусторонняя полисегментарная вирусная пневмония. ДН 0-1. Гиперкортизолемиа.

Течение болезни с положительной динамикой: выписка на 13 день пребывания в стационаре (25 день болезни). В контрольных анализах (ОАК, биохимический анализ крови) перед выпиской патологических изменений не было, на ЭКГ изменения не регистрировались. Выписан в удовлетворительном состоянии.

Таким образом, в проведенном клиническом примере у пациента Д. при среднетяжелом течении COVID-19 в ходе диагностического поиска выявлена гиперкортизолемиа, которую можно расценивать как защитно-приспособительную ответную реакцию организма и гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси на острый инфекционный процесс.

4.3 Корреляционный анализ уровней исследуемых гормонов с биохимическими данными при среднетяжелом и тяжелом течении новой коронавирусной инфекции

Тиреоидные гормоны обладают широким спектром действия, влияя на метаболизм и функцию большинства тканей, органов и систем организма. Их эффекты приводят к изменением концентрации и активности ферментов и рецепторов, субстратов, коферментов и неорганических веществ, функции других эндокринных систем [4].

Корреляционный анализ выявил наличие статически значимой умеренной положительной связи показателя тромбинового времени с содержанием в сыворотке крови тиреотропина ($R_s=0,311$, $p=0,045$), отрицательной связи с концентрацией общего тироксина ($R_s= -0,412$, $p=0,023$) и свободного трийодтиронина ($R_s= -0,486$, $p<0,001$), что, по-видимому, показывает роль гормонов тиреоидного профиля в развитии тромботических осложнений коронавирусной инфекции (Таблица 11) [14].

Йодсодержащие гормоны щитовидной железы действуют на углеводный обмен, в физиологических концентрациях повышая поглощение глюкозы мышцами и другими периферическими тканями, стимулируя глюконеогенез в печени и тканевой распад глюкозы по гликолитическому и пентозофосфатному путям [4]. Между показателем концентрации глюкозы плазмы крови и уровнями тироксина и трийодтиронина была выявлена статистически значимая корреляционная связь (Таблица 11).

Отрицательная статистически значимая умеренная корреляционная связь слабой силы установлена между концентрацией СРБ и IL-6 – маркеров воспалительной реакции - и наиболее метаболически активного йодсодержащего гормона – трийодтиронина ($R_s= -0,259$, $p=0,031$) (Таблица 11).

Таблица 11 – 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

Ожидаемо выявилась значимая корреляционная связь между концентрацией в крови кортизола и глюкозы ($R_s = 0,452$, $p=0,022$), кортизола и СРБ ($R_s = -0,402$, $p=0,041$). Основной глюкокортикоид надпочечников, обладающий мощным противовоспалительным действием, обеспечивает энергетическую поддержку воспаления, мобилизуя глюкозу из печени, что отражается на знаках и величинах коэффициента корреляции Спирмена.

ГЛАВА 5 ИСХОДЫ НОВОЙ КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ У РЕКОНВАЛЕСЦЕНТОВ С УЧЕТОМ ФУНКЦИОНАЛЬНОГО СОСТОЯНИЯ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ И НАДПОЧЕЧНИКОВ

Многочисленные наблюдения показали, что COVID-19 влияет на различные компоненты эндокринной системы, и у пациентов с тяжелой формой инфекции наблюдается развитие эндокринной патологии, включая измененный метаболизм глюкозы, дисфункцию щитовидной железы и надпочечниковую недостаточность [77].

На втором этапе исследования после выписки из стационара через 6 месяцев проведена оценка амбулаторных клинико-лабораторных данных всех 212 пациентов, включенных в наше исследование. 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 (2,35%) пациентов эндокринологом на основании клинико-лабораторных данных был выставлен диагноз «Инсулинозависимый сахарный диабет 1 типа, впервые выявленный». Ретроспективный анализ показал, что эти пациенты поступали в стационар на 8 (7-9) день течения COVID-19, медиана их возраста составила 52 (48-54) года, все они были женского пола, без проявлений метаболического синдрома. Четверо пациентов из пяти с выявленным инсулинозависимым сахарным диабетом 1 типа при поступлении были отнесены к группе больных со среднетяжелым течением COVID-19, один пациент получал лечение в соответствии с тяжелым течением инфекции.

В научной литературе сообщается, что COVID-19 может влиять на инсулиновую систему, воздействуя на инсулиноподобные факторы роста (IGF), поскольку они используют один и тот же класс рецепторных тирозинкиназ (RTK). При определенных условиях RTK могут быть общими для IGF и инсулиновых

систем, и наоборот. Такое перекрестное влияние приводит к тому, что у некоторых пациентов наблюдаются гипергликемия, резистентность к инсулину и впервые выявленный диабет, особенно у тех, кто перенес тяжелую форму COVID-19. Точные механизмы, лежащие в основе этих метаболических изменений, до конца не изучены, но могут включать системное воспаление, реакцию на стресс и прямое воздействие вируса на бета-клетки поджелудочной железы [97].

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.

У 168 реконвалесцентов COVID-19, включенных во второй этап исследования, проведено контрольное взятие крови с определением в сыворотке уровней ТТГ, общего тироксина, свободного трийодтиронина, АТ-ТПО, АТ-ТГ, АКТГ, кортизола.

5.1 Динамика тиреоидного профиля сыворотки крови реконвалесцентов с COVID-19 через 6 месяцев после выписки из стационара

В таблице 12 и на рисунке 7 представлены данные о динамике гормонов тиреоидной системы и антител к тиреопероксидазе и тиреоглобулину у реконвалесцентов COVID-19 в сравнении с показателями практически здоровых лиц и пациентов в остром периоде инфекции.

Несмотря на то, что в группе переболевших COVID-19 медианы ни одного из исследуемых параметров не вышли за границы референсных значений, в динамике выявлялись разнонаправленные сдвиги показателей. Так, медиана содержания ТТГ у перенесших заболевание была на 21% ниже, чем в контрольной группе ($p < 0,001$), и несколько (на 4%, $p = 0,031$) ниже, чем в остром периоде заболевания. При этом уровни общего Т4 и свободного Т3 были достоверно выше, чем в контрольной группе и в остром периоде инфекции ($p < 0,001$). Выше

контрольных показателей была и концентрация в сыворотке крови антител к тиреопероксидазе и тиреоглобулину ($p < 0,001$). Однако относительно показателей острого периода содержание антител стало достоверно ниже. Индивидуальный анализ в данной популяции не показал статистически значимой зависимости уровня гормонов от тяжести течения прошедшего заболевания и возраста пациентов.

Таблица 12 – 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.

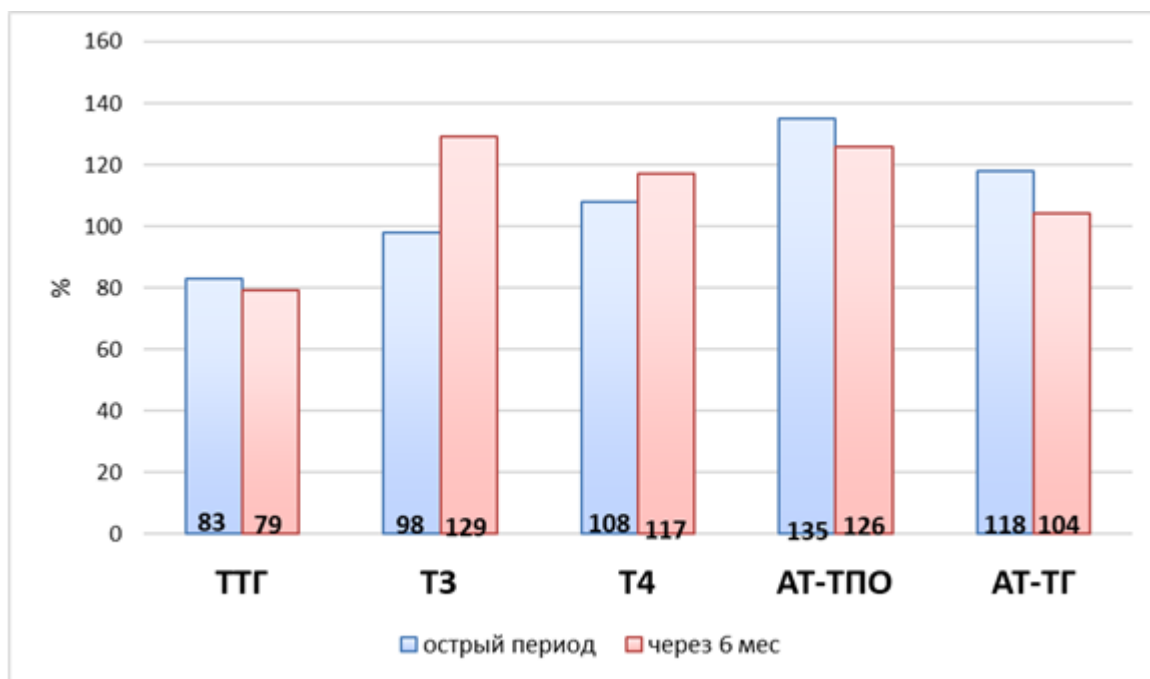


Рисунок 7 – Динамика тиреоидного профиля крови реконвалесцентов COVID-19 в сравнении с данными контрольной группы, принятыми за 100%.

При анализе амбулаторных карт пациентов с развившейся в постковидном периоде патологией щитовидной железы средний возраст пациентов составил 49 (43-51) лет, в стационар они поступили на 9 (8-10) день болезни. Из 8 пациентов 6 были женщины. В период лечения в стационаре для них была характерна яркая картина заболевания с выраженными клиническими проявлениями (лихорадка до 39.5°C, озноб, головная боль, ломота в теле, одышка, снижение аппетита) и резко выраженными сдвигами лабораторных показателей: СОЭ достигала 40 мм/час, СРБ - 50 мг/л, IL-6 - 30 пг/мл, D-димеры - 687 нг/мл.

В литературе подчеркивается возможная роль инфекции SARS-CoV-2 в качестве пускового фактора возникновения патологии щитовидной железы [59]. Молекулярные и эпидемиологические исследования указывают на возможность развития тиреоидита, спровоцированного инфекционным заболеванием (как и многими другими вирусными инфекциями).

Клинический пример:

Женщина, 51 года, поступила в ГБУЗ РКИБ на стационарное лечение с диагнозом «U07.1 Коронавирусная инфекция COVID-19, средней степени тяжести», на 10 день болезни с жалобами на лихорадку до 38,2С, озноб, слабость, головную боль, ломоту в теле, снижение аппетита, одышку, кашель с мокротой. Проведено обследование и лечение согласно временным методическим рекомендациям версии 16. Выписана через 12 дней с клиническим выздоровлением. Через 6 месяцев после выписки проведена оценка физического состояния и клинико-лабораторных данных, по итогам обследования пациентка взята на диспансерное наблюдение врачом-эндокринологом с диагнозом E03.9 «Гипотиреоз неуточнённый».

5.2 Динамика уровней адренокортикотропного гормона и кортизола у реконвалесцентов COVID-19 через 6 месяцев после выписки из стационара

Контрольное взятие крови у 168 реконвалесцентов с определением в сыворотке уровней АКТГ и кортизола показало результаты, представленные в таблице 13. Из данных в таблице следует, что значительных изменений в уровнях исследуемых гормонов не произошло. Медианы содержания АКТГ в остром периоде инфекции и спустя 6 месяцев после выписки оказались сопоставимы, не было различий и с группой контроля.

Интересно, что уровень кортизола у пациентов в остром периоде также не имел статистически значимых различий с контролем, несмотря на существенную разницу значения медиан (367,4 нмоль/л в остром периоде и 525,2 нмоль/л в контроле, $p=0,057$). Через 6 месяцев после выписки из стационара у реконвалесцентов различия с контролем в содержании кортизола в сыворотке крови становятся значимыми ($p=0,007$), что, вероятно, связано с уменьшением разброса показателей в выборке: если в остром периоде интерквартильный размах

составлял (112,0-574,2) нмоль/л, то в периоде реконвалесценции (278,0-456,0). нмоль/л.

Таблица 13 – Динамика уровня АКТГ и кортизола 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
АКТГ, 0-46 пг/мл	25,2 (16,5-35,5)	29,4 (15,5-40,6) рк=0,123	23,5 (18,3-28,6) рк=0,759, р1=0,465
Кортизол, 190-690 нмоль/л	525,2 (377,8-619,6)	367,4 (112,0-574,2) рк=0,057	375,3 (278,0-456,0) рк=0,007 , р1=0,758

Примечание: рк – статистическая значимость различий между показателями практически здоровых лиц, р1 – между показателями пациентов в остром периоде и реконвалесцентов.

Таким образом, в группе переболевших COVID-19 показатели исследуемых гормонов укладывались в границы референсных значений, однако содержание кортизола было статистически значимо ниже, чем в контрольной группе ($p=0,007$). Индивидуальный анализ содержания изучаемых гормонов в данной популяции не выявил статистически значимой зависимости от тяжести течения заболевания и возраста пациентов.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Выполненное научное исследование, посвященное определению степени функциональных изменений уровня гормонов надпочечников и щитовидной железы при новой коронавирусной инфекции COVID-19 в остром периоде заболевания и в периоде реконвалесценции.

COVID-19 в настоящее время рассматривается как преимущественно респираторная вирусная инфекция, протекающая в 80% случаев в легкой форме. Однако разнообразие клинических вариантов новой коронавирусной инфекции, включая легкое течение ОРВИ-подобного заболевания, затрудняет своевременное распознавание болезни по клинико-эпидемиологическим данным, назначение этиотропной терапии и прогнозирование особенностей течения и исхода заболевания, в том числе формирование эндокринных осложнений.

В связи с этим, актуальным является изучение динамики основных клинических и лабораторных показателей, определение 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, определение необходимости патогенетической коррекции нарушений функционального статуса эндокринных желез при COVID-19, оценить степень функциональных изменений уровня гормонов во взаимосвязи с маркерами воспаления, показателями системы гемостаза с учетом шансов развития патологии щитовидной железы и надпочечников, а также выявить исходы новой коронавирусной инфекции у реконвалесцентов с учетом функционального состояния щитовидной железы и надпочечников при среднетяжелой и тяжелой степени тяжести COVID-19.

В соответствии с поставленными в работе целью и задачами, нами проводился анализ клинико-лабораторных показателей у исследуемых пациентов

с новой коронавирусной инфекцией в зависимости от фазы и степени тяжести болезни.

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: повышение температуры тела, 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 $p < 0,001$ (см. таблицу 3). Одышка у пациентов с тяжелым течением наблюдалась в 100% случаев, у среднетяжелых - в 70%, $p = 0,001$. На дискомфорт в грудной клетке жаловались 96,2% пациентов с тяжелой и только 36,4% со среднетяжелой формами болезни ($p < 0,001$) (см. таблицу 2, рисунок 3). 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 - острый респираторный дистресс-синдром (ОРДС), отмеченный у 8 пациентов (11,1%).

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

Важным звеном патогенеза в остром периоде COVID-19 является поражение эндотелиоцитов и диссеминация вируса в клетки-мишени. Разнообразные поражения органов при COVID-19 связывают с васкулитами,

нарушениями в системе гемостаза и фибринолиза, развитием системной воспалительной реакции в макроорганизме.

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 плазме 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, $p=0,041$) (см. таблицу 6, рисунок 6)

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 ($p<0,001$) (см. таблицу 5, рисунок 5).

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 (см. таблицу 5, рисунок 5). 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 (см. таблицу 5, рисунок 5).

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 (Zha L. et al., 2020).

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.

Установлено, что вирус SARS-CoV-2 может поражать эндокринную систему, поскольку, регулирующие функционирование многих эндокринных желез гипоталамус и гипофиз экспрессируют ангиотензинпревращающий фермент 2 (АПФ2), рецепторную форму которого использует SARS-CoV-2 для проникновения в клетки хозяина (Clarke S.A. et al., 2022). Ранее была показана

положительная корреляция уровня трийодтиронина (Т3) и тироксина (Т4) и уровня циркулирующего рецептора АПФ2 в сыворотке (Çabuk S.A. et al., 2022).

Указанные данные литературы свидетельствуют о том, что щитовидная железа вследствие высокой экспрессии АПФ2 на клетках-тиреоцитах относится к числу потенциальных мишеней для SARS-CoV-2, что может привести к дисфункции этого эндокринного органа.

Индивидуальный анализ лабораторных данных выявил снижение уровня ТТГ у 12 (8,6%) пациентов со среднетяжелым и у 8 (11,1%) пациентов с тяжелым течением COVID-19, что может свидетельствовать о развитии субклинического гипертиреоза у этой группы лиц, или о влиянии на рецепторы ТТГ аутоантител с тиреоидстимулирующим действием, или об ослаблении ТТГ-зависимой стимуляции тиреоцитов за счет дисфункции оси гипоталамус-гипофиз-щитовидная железа, приводящей к снижению уровня ТТГ в сыворотке крови (Boaventura P. et al., 2022).

С такой же частотой встречался субклинический гипотиреоз (с повышением ТТГ при нормальном уровне Т4): он был выявлен у 12 (8,6%) пациентов со среднетяжелым и у 14 (10%) пациентов с тяжелым течением болезни. Среди механизмов развития субклинического гипотиреоза можно назвать прямое повреждающее воздействие SARS-CoV-2 на тиреоциты, косвенное воздействие медиаторов системного воспалительного ответа или развитие аутоиммунных процессов, ведущих к дистрофии тиреоцитов и снижению их функции.

Уровень общего Т4 сохранялся в пределах нормы независимо от тяжести инфекционного процесса. Полученные нами результаты согласуются с данными литературы и могут быть следствием развития подострого тиреоидита, протекающего в острый период COVID-19 бессимптомно (Li M.-Y. et al., 2020).

Согласно нашим данным, снижение уровня Т3 было выявлено у 18 (12,9%) пациентов со среднетяжелой и 18 (25%) пациентов с тяжелой формой COVID-19. Наблюдаемые изменения тиреоидных гормонов, по-видимому, характерны для нетиреоидной патологии и требуют дальнейшего изучения (Чащина В.И., 2022). В

соответствии с теорией адаптационного ответа, «синдром низкого Т3» характеризует специфическую защитную реакцию организма на высокое энергопотребление путем снижения метаболической активности гормонов щитовидной железы при сохранении ее нормальной функциональности (Трошина Е.А., Абдулхабирова Ф.М., 2001).

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 (Трошина Е.А. и др., 2020). 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 у ТВ с концентрацией общего тироксина ($R_s= -0,412$, $p=0,023$) и свободного трийодтиронина ($R_s= -0,486$, $p<0,001$), что может косвенно подтверждать роль гормонов тиреоидного профиля в развитии гиперфибриногенемии и нарушений гемостаза как осложнений коронавирусной инфекции (см. таблицу 10) (Платонова Н.М. и др., 2014).

Статистически значимая корреляционная связь была выявлена также между показателями глюкозы плазмы крови и уровнями тироксина и трийодтиронина (см. таблицу 10). Как известно, йодсодержащие гормоны щитовидной железы в физиологических концентрациях повышают поглощение глюкозы мышцами и другими периферическими тканями, стимулируют глюконеогенез в печени, тканевой распад глюкозы по гликолитическому и пентозофосфатному путям (Камилов Ф.Х. и др., 2021). 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 ($R_s = -0,259$, $p = 0,031$) (см. таблицу 10).

Ожидаемо выявлены значимые корреляционные связи между концентрацией в крови кортизола и глюкозы ($R_s = 0,452$, $p = 0,022$), кортизола и СРБ ($R_s = -0,402$, $p = 0,041$). Эти находки можно связать с физиологической ролью кортизола, обладающего мощным противовоспалительным действием и обеспечивающего энергетическую поддержку воспаления путем мобилизации глюкозы из печени.

Спустя 6 месяцев после выписки была проведена оценка клинико-лабораторных данных всех 212 пациентов, включенных в исследование. В группе переболевших COVID-19 показатели исследуемых гормонов в целом укладывались в границы референсных значений, однако содержание общего Т4, свободного Т3 и кортизола было статистически значимо ниже, чем в контрольной группе ($p < 0,05$). Индивидуальный анализ содержания изучаемых гормонов в данной популяции не выявил статистически значимой зависимости от тяжести течения заболевания и возраста пациентов.

По итогам повторного исследования выявлено 8 (3,77%) пациентов с установленным эндокринологом диагнозом патологии щитовидной железы и 5 (2,35%) пациентов с впервые выявленным инсулинозависимым сахарным диабетом 1 типа. Медиана уровня кортизола (375,3 нмоль/л) в группе реконвалесцентов соответствовала нижнему квартилю контрольных показателей, что может быть обусловлено длительной компенсаторной реакцией гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы в ответ на острую инфекцию и снижением адаптационных резервов этой системы (Yavgoroulou M.P. et al., 2022).

Для объяснения данного последствия инфекционной патологии предложены различные патогенетические механизмы. Во-первых, иммунологический триггер может способствовать возникновению аутоиммунной реакции у пациента с наследственной предрасположенностью. Также высказано предположение, что

иммунный ответ против антигенов SARS-CoV-2 может вызывать аутоиммунную реакцию посредством молекулярной мимикрии (Mehta A. et al., 2022).

Другая патогенетическая гипотеза связана с «распространением антигенов», которое может следовать за разрушением клеток щитовидной железы, вызванным вирусом или цитокиновым штормом (Latrofa F. et al., 2012; Latrofa F. et al., 2018).

Помимо данных, свидетельствующих о том, что ранее существовавший сахарный диабет может быть фактором риска тяжелого течения COVID-19, существуют доказательства того, что SARS-CoV-2 может вызывать гипергликемические состояния, связанные с патологическим воздействием инфекционного процесса на поджелудочную железу. Так было показано, что SARS-CoV-2 может инфицировать ткани поджелудочной железы через АПФ2, экспрессируемый в клетках этих тканей, что приводит к повреждению органов в 1-2% случаев среднетяжелого и в 17% случаев тяжелого течения COVID-19 (Liu F. et al., 2020). Вследствие присутствия АПФ2 в эндокринных участках поджелудочной железы вирус может поражать островковые клетки и вызывать инсулинозависимый сахарный диабет (Yang J.-K. et al., 2010). Поскольку уже было доказано, что сахарный диабет 1 типа патогенетически связан с другими респираторными вирусными инфекциями (вирус гриппа) (Lönnrot M. et al., 2017), можно предполагать, что пандемия COVID-19 способна вызвать рост случаев диабета, что позволяет расценивать это метаболическое состояние как следствие патофизиологии COVID-19 (Rubino F. et al., 2020).

ВЫВОДЫ

1. Комплексная клинико-лабораторная характеристика исследуемых пациентов по периодам 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 в 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 выявляется 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 носят вторичный характер и отражают степень системного поражения органов, и носят адаптивный характер.

3. Функциональность изменений уровня гормонов щитовидной железы отражает статистически значимая положительная корреляция между показателями системы 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 выявлены статистически значимые шансы развития гипотиреоза в 2,7 раз выше, чем при среднетяжелом течении, а синдрома низкого Т3 в 2,25 раза. Шанс 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 реконвалесцентов COVID-19 после перенесенной среднетяжелой и тяжелой степени тяжести болезни, через 6 месяцев у 4 % лиц 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 цикличность 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 щитовидной железы и надпочечников (АКТГ, ТТГ, Т4общий, Т3свободный, АТ-ТПО, АТ-ТГ, кортизол) с целью раннего выявления нарушений функций щитовидной железы и надпочечников.

3. С учетом полученных данных у реконвалесцентов COVID-19 рекомендуется определение в крови уровней ТТГ, Т4общ., Т3свободный, АТ-ТПО, АТ-ТГ и консультация эндокринолога, с целью раннего выявления формирования патологии щитовидной железы.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

BAS – базофилы

CCL2 – C–C motif ligand 2

CCL5 – C–C motif ligand 5

CXCL8 – C–X–C motif ligand 8

CoV – коронавирус

COVID–19 – новая коронавирусная инфекция COVID–19

EOS – эозинофилы

GM–CSF – гранулоцитарный макрофагальный колониестимулирующий фактор

G–CSF – гранулоцитарно–колониестимулирующий фактор

NEUT – нейтрофилы

HGB – гемоглобин

IGF – инсулиноподобные факторы роста

TNF α – фактор некроза опухоли α

IL–1 – интерлейкин–1

IL–6 – интерлейкин–6

IL–8 – интерлейкин–8

IL–12 – интерлейкин–12

IRF– регуляторный фактор интерферона

LYM – лимфоциты

MCP1 – моноцитарный хемоаттрактивный белок 1

MIP–1 α – воспалительный белок макрофагов

MERS–CoV – ближневосточный респираторный синдром коронавируса

MON – моноциты

NRP1– нейропилин 1

NET – нейтрофильные внеклеточные ловушки

NTIS – синдром нетиреоидного заболевания

RBD– рецептор–связывающий домен
RBC – эритроциты
RTK – рецепторные тирозинкиназы
SARS–CoV–2 – новая коронавирусная инфекция COVID–19
SARS–CoV – тяжелый острый респираторный синдром коронавируса
SpO₂ – сатурация кислорода в крови
TGFβ– трансформирующий фактор роста β
TMPRSS2 – трансмембранная протеаза, серин 2
WBS – лейкоциты
АД – артериальное давление
АКТГ – адренокортикотропный гормон
АЛТ – аланинаминотрансфераза
АСТ – аспартатаминотрансфераза
АПФ2 – ангиотензинпревращающий фермент 2
АТ–ТПО – антитела к тиреопероксидазе
АТ–ТГ – антитела к тиреоглобулину
АЧТВ – активированное частичное тромбопластиновое время
АФК – активные формы кислорода
ВАК – высшая аттестационная комиссия
ВИЧ – вирус иммунодефицита человека
ГГН – гипоталамо–гипофизарно–надпочечниковая ось
ДВС – диссеминированное внутрисосудистое свертывание
ДИ – доверительный интервал
ДН – дыхательная недостаточность
ПЦР – полимеразная цепная реакция
ИМТ – индекс массы тела
КТ – компьютерная томография
МНО – международное нормализованное отношение

НИВЛ – неинвазивная вентиляция легких

НКВИ – новая коронавирусная инфекция

ОРДС – острый респираторный дистресс–синдром

ОДН – острая дыхательная недостаточность

ОРВИ – острая респираторная вирусная инфекция

ОР – оценка риска

ОРИТ – отделение реанимации и интенсивной терапии

ОРИТ – отделение реанимации и интенсивной терапии

ОШ – отношение шансов

РААС – ренин–ангиотензин–альдостероновая система

р – уровень статистической значимости

РНК – рибонуклеиновая кислота

ПТВ – протромбиновое время

СОЭ – скорость оседания эритроцитов

СРБ – С–реактивный белок

ТВ – тромбиновое время

ТТГ – тиреотропный гормон

Т3 – трийодтиронин

Т4 – тироксин

ЦНС – центральная нервная система

ЧДД – частота дыхательных движений

ЧСС – частота сердечных сокращений

ЩЖ – щитовидная железа

ЧДД – частота дыхательных движений

ЧСС – частота сердечных сокращений

ЭОС – электрическая ось сердца

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Адаптация гипоталамо-гипофизарно-тиреоидной и гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой систем к новому инфекционному заболеванию — COVID-19 в условиях развития COVID-19-пневмонии и/или цитокинового шторма / Е. А. Трошина, Г. А. Мельниченко, Е. С. Сенюшкина, Н. Г. Мокрышева // Клиническая и экспериментальная тиреоидология. – 2020. – Т. 16, № 1. – С. 21-27.
2. Андреева, А. В. Особенности ведения пациентов с сахарным диабетом и COVID-19 / А. В. Андреева, Т. Н. Маркова, М. Б. Анциферов // Доктор.Ру. – 2021. – Т. 20, № 2. – С. 11–20.
3. Волкова, Н. И. Первичная надпочечниковая недостаточность: Уроки от COVID-19 / Н. И. Волкова, И. Б. Решетникова // Инновационные технологии в эндокринологии: сборник тезисов IV (XXVII) Национального конгресса эндокринологов с международным участием. – М., 2021. – С. 280.
4. Йододефицитные состояния: причины, генез, эффективность профилактики / Ф. Х. Камилов, В. Н. Козлов, Е. В. Кузнецова [и др.]. – СПб.: Дитон-Арт, 2021. – 256 с.
5. Исследование структуры миокарда и надпочечников при скоропостижной смерти от COVID-19 / С. В. Савченко, А. Н. Ламанов, В. П. Новоселов [и др.] // Судебная медицина: вопросы, проблемы, экспертная практика: материалы научно-практической конференции. – Томск, 2022. – С. 198-201.
6. 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.

7. Коронавирусная инфекция COVID-19 и коморбидность / Н. Митьковская, Е. Григоренко, Д. Рузанов, Т. Статкевич // Наука и инновации. – 2020. – № 7 (209). – С. 50-60.
8. 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.
9. 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.
10. 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.
11. Маликова, Я. В. Эндокринные аспекты COVID-19 / Я. В. Маликова, Д. А. Валишин // Журнал инфектологии. – 2022. – Т. 14, № 2. – С. 73.
12. Маликова, Я. В. Эндокринные аспекты COVID-19 / Я. В. Маликова, Д. А. Валишин // Журнал инфектологии. – 2022. – Т. 14, № 5. – С. 49.
13. 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.
14. Платонова, Н. М. Нарушения функции щитовидной железы и система гемостаза / Н. М. Платонова, М. А. Свиридонова, Е. А. Трошина // Терапевтический архив. – 2014. – Т. 86, № 10. – С. 92-96.

15. Трошина, Е. А. Синдром эутиреоидной патологии / Е. А. Трошина, Ф. М. Абдулхабирова // Проблемы эндокринологии. – 2001. – Т. 47, № 6. – С. 34-36.
16. Хайтович, А. Б. Особенности патогенеза COVID-19 (в помощь лектору) / А. Б. Хайтович, П. А. Ермачкова // Инфекционные болезни. – 2023. – Т. 12, № 2. – С. 105-112.
17. Чашина, В. И. Состояние функции щитовидной железы у пациентов после перенесенного заболевания COVID-19 / В. И. Чашина // Инновационная наука. – 2022. – № 5-1. – С. 107-109.
18. 18F-FDG brain PET hypometabolism in patients with long COVID / E. Guedj, J. Campion, P. Dudouet [et al.] // Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging. – 2021. – Vol. 48. – P. 2823–2833.
19. A case of adrenal infarction in a patient with COVID 19 infection / R. Kumar, T. Guruparan, S. Siddiqi [et al.] // BJR Case Rep. – 2020. – Vol. 6, № 3. – P. 20200075.
20. A novel coronavirus from patients with pneumonia in China, 2019 / N. Zhu, D. Zhang, W. Wang [et al.] // N. Engl. J. Med. – 2020. – Vol. 382. – P. 727–733.
21. A prospective follow-up of thyroid volume and thyroiditis features on ultrasonography among survivors of predominantly mild to moderate COVID-19 / M. H. M. Fung, D. T. W. Lui, K. W. H. Chiu [et al.] // Peer J. – 2023. – Vol. 11. – P. e15034.
22. ACE2 expression in pancreas may cause pancreatic damage after SARS-CoV-2 infection / F. Liu, X. Long, B. Zhang [et al.] // Clin. Gastroenterol. Hepatol. – 2020. – Vol. 18, № 9. – P. 2128-2130.e2.
23. ACE-2, TMPRSS2, and neuropilin-1 receptor expression on human brain astrocytes and pericytes and SARS-CoV-2 infection kinetics / J. R. Malik, A. Acharya, S. N. Avedissian [et al.] // Int. J. Mol. Sci. – 2023. – Vol. 24, № 10. – P. 8622.
24. Activation of type I and type II interferon signaling in SARS-coV-2-positive thyroid tissue of patients dying from COVID-19 / A. M. Poma, A. Basolo, D. Bonuccelli [et al.] // Thyroid. – 2021. – Vol. 31, № 12. – P. 1766–1775.

25. Adrenal function in relation to cytokines and outcome in non-critically ill patients with COVID-19 / N. Athanasiou, A. Diamantopoulos, C. Keskinidou [et al.] // J. Endocrinol. Invest. – 2024. – Vol. 47. – P. 721–728.
26. Adrenal gland hemorrhage in patients with fatal bacterial infections / J. Guarner, C. D. Paddock, J. Bartlett, S. R. Zaki // Mod. Pathol. – 2008. – Vol. 21, № 9. – P. 1113–1120.
27. Adrenal haemorrhage as a complication of COVID-19 infection / N. Sharrack, C. T. Baxter, M. Paddock, E. Uchegbu // BMJ Case Rep. – 2020. – Vol. 13, № 11. – P. 5-8.
28. Adrenocortical system hormones in non-critically ill COVID-19 patients / I. Ekinici, M. Hursitoglu, M. Tunc [et al.] // Acta Endocrinol. (Buchar). – 2021. – Vol. 17, № 1. – P. 83–89.
29. Alterations in cortisol and interleukin-6 secretion in patients with COVID-19 suggestive of neuroendocrine-immune adaptations / M. P. Yavropoulou, M. G. Filippa, A. Mantzou [et al.] // Endocrine. – 2022. – Vol. 75, № 2. – P. 317–327.
30. Angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2), SARS-CoV-2 and the pathophysiology of coronavirus disease 2019 (COVID-19) / A. R. Bourgonje, A. E. Abdulle, W. Timens [et al.] // J. Pathol. – 2020. – Vol. 251, № 3. – P. 228-248.
31. Angiotensin-converting enzyme 2 is an essential regulator of heart function / M. A. Crackower, R. Sarao, G. Y. Oudit [et al.] // Nature. – 2002. – Vol. 417. – P. 822–828.
32. Assessment of neuroendocrine changes and hypothalamo-pituitary autoimmunity in patients with COVID-19 / M. S. Gonen, A. De Bellis, E. Durcan [et al.] // Horm. Metab. Res. – 2022. – Vol. 54, № 3. – P. 153–161.
33. Association between thyroid function and prognosis of severe COVID-19 among patients with SARS-CoV-2 infection: a retrospective cohort study in China / Y. Yang, L. Qian, C. Wu [et al.] // Front. Endocrinol. (Lausanne). – 2024. – Vol. 15. – P. 1361479.

34. Association of cardiac injury with mortality in hospitalized patients with COVID-19 in Wuhan, China / S. Shi, M. Qin, B. Shen [et al.] // *JAMA Cardiol.* – 2020. – Vol. 5. – P. 802–810.
35. Bilateral adrenal hemorrhage in coronavirus disease 2019 patient: A case report / M. Frankel, I. Feldman, M. Levine [et al.] // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2020. – Vol. 105, № 12. – P. 3745-3749.
36. Bilateral massive adrenal hemorrhage due to sepsis: report of two cases / A. Piccioli, G. Chini, M. Mannelli, M. Serio // *J. Endocrinol. Invest.* – 1994. – Vol. 17, № 10. – P. 821–824.
37. Binding of SARS coronavirus to its receptor damages islets and causes acute diabetes / J.-K. Yang, S.-S. Lin, X.-J. Ji, L.-M. Guo // *Acta Diabetol.* – 2010. – Vol. 47, № 3. – P. 193-199.
38. Çabuk, S. A. Thyroid function during and after COVID-19 infection: a review / S. A. Çabuk, A. Z. Cevher, Y. Küçükardalı // *touchREV Endocrinol.* – 2022. – Vol. 18, № 1. – P. 58-62. – doi: 10.17925/EE.2022.18.1.58.
39. Cai, Z. Unraveling the relationship between ACTH and cortisol levels in COVID-19 infections: A meta-analysis / Z. Cai, B. Liu // *PLoS One.* – 2023. – Vol. 18, № 12. – P. e0296281.
40. Cao, X. COVID-19: Immunopathology and its implications for therapy / X. Cao // *Nat. Rev. Immunol.* – 2020. – Vol. 20. – P. 269–270.
41. Cardiovascular disease in SARS-CoV-2 infection / K. Sato, J. E. Sinclair, H. Sadeghirad [et al.] // *Clin. Transl. Immunol.* – 2021. – Vol. 10. – P. e1343.
42. Cardiovascular implications of fatal outcomes of patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19) / T. Guo, Y. Fan, M. Chen [et al.] // *JAMA Cardiol.* – 2020. – Vol. 5. – P. 811–818.
43. 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. Hyg.* – 2020. – Vol. 103, № 4. – P. 1604-1607.

44. Chang, L. Coronavirus disease 2019: coronaviruses and blood safety / L. Chang, Y. Yan, L. Wang // *Transfus. Med. Rev.* – 2020. – Vol. 34, № 2. – P. 75-80.
45. Changes in physiological levels of cortisol and adrenocorticotrophic hormone upon hospitalization can predict SARS-CoV-2 mortality: a cohort study / I. Ahmadi, H. E. Babaki, M. Maleki [et al.] // *Int. J. Endocrinol.* – 2022. – Vol. 2022. – P. 4280691.
46. Characteristics of SARS-coV-2 and COVID-19 / B. Hu, H. Guo, P. Zhou, Z.-L. Shi // *Nat. Rev. Microbiol.* – 2021. – Vol. 19. – P. 141–154.
47. Characterization of the SARS-CoV-2 co-receptor NRP1 expression profiles in healthy people and cancer patients: Implication for susceptibility to COVID-19 disease and potential therapeutic strategy / Y. Huang, Y. Wang, D. Xu [et al.] // *Front. Genet.* – 2022. – Vol. 13. – P. 995736.
48. Chen, M. Thyroid function analysis in 50 patients with COVID-19: a retrospective study / M. Chen, W. Zhou, W. Xu // *Thyroid.* – 2021. – Vol. 31, № 1. – P. 8–11.
49. Clarke, S. A. Impact of COVID-19 on the endocrine system: a mini-review / S. A. Clarke, A. Abbara, W. S. Dhillon // *Endocrinology.* – 2022. – Vol. 163, № 1. – P. bqab203.
50. Clinical and immunological features of severe and moderate coronavirus disease 2019 / G. Chen, D. Wu, W. Guo [et al.] // *J. Clin. Invest.* – 2020. – Vol. 130. – P. 2620–2629.
51. Clinical characteristics of 113 deceased patients with coronavirus disease 2019: retrospective study / T. Chen, D. Wu, H. Chen [et al.] // *BMJ.* – 2020. – Vol. 368. – P. m1295.
52. Clinical course and outcomes of critically ill patients with SARS-CoV-2 pneumonia in Wuhan, China: A single-centered, retrospective, observational study / X. Yang, Y. Yu, J. Xu [et al.] // *Lancet Respir. Med.* – 2020. – Vol. 8. – P. 475–481.

53. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China / C. Huang, Y. Wang, X. Li [et al.] // *Lancet*. – 2020. – Vol. 395. – P. 497–506.
54. Clinical outcome event adjudication in a 10-year prospective study of nucleos(t)ide analogue therapy for chronic hepatitis B / J. K. Lim, A. Y. Chang, A. Zaman [et al.] // *J. Clin. Transl. Hepatol.* – 2020. – Vol. 8. – P. 377–384.
55. Clinical value of immune-inflammatory parameters to assess the severity of coronavirus disease 2019 / Z. Zhu, T. Cai, L. Fan [et al.] // *Int. J. Infect. Dis.* – 2020. – Vol. 95. – P. 332–339.
56. Coronavirus as a trigger of Graves' disease / A. M. Urbanovych, F. Laniush, M. Borovets [et al.] // *Acta Endocrinol. (Buchar)*. – 2021. – Vol. 17, № 3. – P. 413–415.
57. Corticosteroid treatment of patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19) / L. Zha, S. Li, L. Pan [et al.] // *Med. J. Aust.* – 2020. – Vol. 212, № 9. – P. 416–420.
58. COVID-19 and the cardiovascular system / Y.-Y. Zheng, Y.-T. Ma, J.-Y. Zhang, X. Xie // *Nat. Rev. Cardiol.* – 2020. – Vol. 17. – P. 259–260.
59. COVID-19 as a trigger for type 1 diabetes / Y. Wang, H. Guo, G. Wang [et al.] // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2023. – Vol. 108, № 9. – P. 2176–2183.
60. COVID-19 Cases, World / WHO. Режим доступа: <https://data.who.int/dashboards/covid19/cases> (Дата обращения: 03.04.2024)
61. COVID-19 Coronavirus Pandemic / Worldometer. – Режим доступа: <https://www.worldometers.info/coronavirus/#countries> (Дата обращения: 21.09.2024).
62. COVID-19 infection: from stress-related cortisol levels to adrenal glands infarction / M. Popescu, D. C. Terzea, M. Carsote [et al.] // *Rom. J. Morphol. Embryol.* – 2022. – Vol. 63, № 1. – P. 39–48.
63. COVID-19 rapid guideline: managing COVID-19 (NICE Guideline 191) / National Institute for Clinical Excellence. – 2021. – Режим доступа:

<https://www.nice.org.uk/guidance/ng191/resources/covid19-rapid-guideline-managing-covid19-pdf-51035553326> (Дата обращения: 24.03.2021).

64. COVID-19: immunology, immunopathogenesis and potential therapies / A. Bhardwaj, L. Sapra, C. Saini [et al.] // *Int. Rev. Immunol.* – 2022. – Vol. 41. – P. 171–206.

65. COVID-19-induced autoimmune thyroiditis: Exploring molecular mechanisms / B. Mohammadi, K. Dua, M. Saghafi [et al.] // *J. Med. Virol.* – 2023. – Vol. 95, № 8. – P. e29001.

66. Cytokine storm in COVID-19—immunopathological mechanisms, clinical considerations, and therapeutic approaches: the REPROGRAM consortium position paper / S. Bhaskar, A. Sinha, M. Banach [et al.] // *Front. Immunol.* – 2020. – Vol. 11. – P. 1648.

67. Cytokine storm-induced thyroid dysfunction in COVID-19: insights into pathogenesis and therapeutic approaches / A. Attiq, S. Afzal, H. A. Wahab [et al.] // *Drug Des. Devel. Ther.* – 2024. – Vol. 18. – P. 4215-4240.

68. De Jongh, F. Thyroid morphology in lethal non-thyroidal illness: a post-mortem study / F. De Jongh, A. Jobsis, J. Elte // *Eur. J. Endocrinol.* – 2001. – Vol. 144. – P. 221–226.

69. DeGroot, L. J. The non-thyroidal illness syndrome / L. J. DeGroot // *Endotext* / K. R. Feingold, B. Anawalt, A. Boyce [et al.]. – South Dartmouth [MA]: MDText.com Inc., 2015. – P. 155.

70. Detection of SARS-CoV-2 infection in thyroid follicular cells from a COVID-19 autopsy series / S. Macedo, A. Pestana, L. Santos [et al.] // *Eur. Thyroid J.* – 2022. – Vol. 11, № 4. – P. e220074.

71. Dhar, D. Gut microbiota and Covid-19- possible link and implications / D. Dhar, A. Mohanty // *Virus Res.* – 2020. – Vol. 285. – P. 198018.

72. Dharra, R. Emerging aspects of cytokine storm in COVID-19: The role of proinflammatory cytokines and therapeutic prospects / R. Dharra, A. K. Sharma, S. Datta // *Cytokine.* – 2023. – Vol. 169. – P. 156287.

73. Edwards, C. New horizons: Does mineralocorticoid receptor activation by cortisol cause ATP release and COVID-19 complications? / C. Edwards // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2020. – Vol. 106, № 3. – P. 622–635.

74. Effect of thyroglobulin autoantibodies on the metabolic clearance of serum thyroglobulin / F. Latrofa, D. Ricci, S. Bottai [et al.] // *Thyroid.* – 2018. – Vol. 28, № 3. – P. 288-294.

75. Elkhoully, M. M. N. Bilateral adrenal hemorrhage in a man with severe COVID-19 pneumonia / M. M. N. Elkhoully, A. A. Elazzab, S. S. Moghul // *Radiol. Case. Rep.* – 2021. – Vol. 16, № 6. – P. 1438–1442.

76. Endocrine cells of the adenohypophysis in severe acute respiratory syndrome (SARS) / L. Wei, S. Sun, J. Zhang [et al.] // *Biochem. Cell Biol.* – 2010. – Vol. 88, № 4. – P. 723–730.

77. Endocrine dysfunction among patients with COVID-19: a single-center experience from a tertiary hospital in India / B. Kumar, M. Gopalakrishnan, M. K. Garg [et al.] // *Indian J. Endocrinol. Metab.* – 2021. – Vol. 25, № 1. – P. 14–19.

78. Endocrine dysregulation in COVID-19: molecular mechanisms and insights / C. Iosef, A. M. Matusa, V. K. M. Han, D. D. Fraser // *Front. Endocrinol. (Lausanne).* – 2024. – Vol. 15. – P. 1459724.

79. Endothelial cell infection and endotheliitis in COVID-19 / Z. Varga, A. J. Flammer, P. Steiger [et al.] // *Lancet.* – 2020. – Vol. 395. – P. 1417–1418.

80. Enhanced isolation of SARS-CoV-2 by TMPRSS2-expressing cells / S. Matsuyama, N. Nao, K. Shirato [et al.] // *Proc. Natl. Acad. Sci.* – 2020. – Vol. 117. – P. 7001–7003.

81. 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.

82. Fox, B. Venous infarction of the adrenal glands / B. Fox // *J. Pathol.* – 1976. – Vol. 119, № 2. – P. 65–89.

83. Frequent neurologic manifestations and encephalopathy-associated morbidity in Covid-19 patients / E. M. Liotta, A. Batra, J. R. Clark [et al.] // *Ann. Clin. Transl. Neurol.* – 2020. – Vol. 7. – P. 2221–2230.
84. Gates, B. Responding to Covid-19 - A Once-in-a-century pandemic / B. Gates // *N. Engl. J. Med.* – 2020. – Vol. 382. – P. 1677–1679.
85. Genomic characterization of the 2019 novel human-pathogenic coronavirus isolated from a patient with atypical pneumonia after visiting Wuhan / J. F. Chan, K. H. Kok, Z. Zhu [et al.] // *Emerg. Microbes Infect.* – 2020. – Vol. 9. – P. 221–236.
86. Gut microbiota may underlie the predisposition of healthy individuals to COVID-19 / W. Gou, Y. Fu, L. Yue [et al.] // *MedRxiv.* – 2020. – doi: 10.1101/2020.04.22.20076091.
87. Highly ACE2 expression in pancreas may cause pancreas damage after SARS-CoV-2 infection / F. Liu, X. Long, W. Zou [et al.] // *medRxiv.* – 2020. – doi: 10.1101/2020.02.28.20029181.
88. Histopathological findings and viral tropism in UK patients with severe fatal COVID-19: a post-mortem study / B. Hanley, K. N. Naresh, C. Roufousse [et al.] // *Lancet Microbe.* – 2020. – Vol. 1, № 6. – P. e245-e253.
89. Human kidney is a target for novel severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 infection / B. Diao, C. Wang, R. Wang [et al.] // *Nat. Commun.* – 2021. – Vol. 12. – P. 2506.
90. Hypocortisolism in survivors of severe acute respiratory syndrome (SARS) / M. K. Leow, D. S. Kwek, A. W. Ng [et al.] // *Clin. Endocrinol. (Oxf.)*. – 2005. – Vol. 63, № 2. – P. 197-202.
91. Immunology, immunopathogenesis and immunotherapeutics of COVID-19; an overview / L. M. Khosroshahi, M. Rokni, T. Mokhtari, F. Noorbakhsh // *Int. Immunopharmacol.* – 2021. – Vol. 93. – P. 107364.
92. Inflammation resolution: a dual-pronged approach to averting cytokine storms in COVID-19? / D. Panigrahy, M. M. Gilligan, S. Huang [et al.] // *Cancer Metastasis. Rev.* – 2020. – Vol. 39. – P. 337–340.

93. Investigating thyroid dysfunction in the context of COVID-19 infection / A. Mehta, W. A. Awuah, R. Yarlagadda [et al.] // *Ann. Med. Surg. (Lond.)*. – 2022. – Vol. 84. – P. 104806.
94. Investigation of pituitary functions after acute coronavirus disease 2019 / E. Urhan, Z. Karaca, G. K. Unuvar [et al.] // *Endocr. J.* – 2022. – Vol. 69, № 6. – P. 649–658.
95. Ippolito, S. SARS-CoV-2: a potential trigger for subacute thyroiditis? Insights from a case report / S. Ippolito, F. Dentali, M. L. Tanda // *J. Endocrinol. Invest.* – 2020. – Vol. 43. – P. 1171–1172.
96. Kalkan, E. A. A case of subacute thyroiditis associated with Covid-19 infection / E. A. Kalkan, I. Ates // *J. Endocrinol. Invest.* – 2020. – Vol. 43. – P. 1173–1174.
97. Konda, A. Acute and post-acute COVID-19 endocrine manifestations: a systematic review. / A. Konda, S. P. Shah, A. Rabiee // *J. Endocrine Soc.* – 2021. – Vol. 5. – P. bvab048.
98. 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. A2576.
99. Liu, L. P. New perspectives on angiotensin-converting enzyme 2 and its related diseases / L. P. Liu, X. L. Zhang, J. Li // *World J. Diabetes*. – 2021. – Vol. 12. – P. 839–854.
100. Low, R. N. A review of cytokine-based pathophysiology of Long COVID symptoms / R. N. Low, R. J. Low, A. Akrami // *Front. Med. (Lausanne)*. – 2023. – Vol. 10. – P. 1011936.
101. Lyons-Weiler, J. Pathogenic priming likely contributes to serious and critical illness and mortality in COVID-19 via autoimmunity / J. Lyons-Weiler // *J. Transl. Autoimmun.* – 2020. – Vol. 3. – P. 100051.

102. Mateu-Salat, M. SARS-COV-2 as a trigger for autoimmune disease: report of two cases of Graves' disease after COVID-19 / M. Mateu-Salat, E. Urgell, A. Chico // *J. Endocrinol. Invest.* – 2020. – Vol. 43, № 10. – P. 1527–1528.

103. Mechanisms of SARS-coV-2 infection-induced kidney injury: A literature review / W. He, X. Liu, B. Hu [et al.] // *Front. Cell. Infect. Microbiol.* – 2022. – Vol. 12. – P. 838213.

104. Merad, M. The immunology and immunopathology of COVID-19 / M. Merad, M. S. Diamond // *Science.* – 2022. – Vol. 375. – P. 1122–1127..

105. Multiorgan and renal tropism of SARS-CoV-2 / V. G. Puelles, M. Lütgehetmann, M. T. Lindenmeyer [et al.] // *N. Engl. J. Med.* – 2020. – Vol. 383, № 6. – P. 590-592.

106. Nervous system involvement after infection with COVID-19 and other coronaviruses / Y. Wu, X. Xu, Z. Chen [et al.] // *Brain Behav. Immun.* – 2020. – Vol. 87. – P. 18–22.

107. Neurologic manifestations of hospitalized patients with coronavirus disease 2019 in Wuhan, China / L. Mao, H. Jin, M. Wang [et al.] // *JAMA Neurol.* – 2020. – Vol. 77. – P. 683–690.

108. Neurological associations of COVID-19 / M. A. Ellul, L. Benjamin, B. Singh [et al.] // *Lancet Neurol.* – 2020. – Vol. 19. – P. 767–783.

109. Neutrophils in COVID-19: recent insights and advances / J. Li, K. Zhang, Y. Zhang [et al.] // *Virol. J.* – 2023. – Vol. 20, № 1. – P. 169.

110. New-onset diabetes in Covid-19 / F. Rubino, S. A. Amiel, P. Zimmet [et al.] // *N. Engl. J. Med.* – 2020. – Vol. 383, № 8. – P. 789-790.

111. Nonthyroidal illness syndrome (NTIS) in severe COVID-19 patients: role of T3 on the Na/K pump gene expression and on hydroelectrolytic equilibrium / S. Sciacchitano, C. Cipalbo, C. Napoli [et al.] // *J. Transl. Med.* – 2021. – Vol. 19. – P. 491.

112. Normal adrenal and thyroid function in patients who survive COVID-19 infection / S. A. Clarke, M. Phylactou, B. Patel [et al.] // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2021. – Vol. 106, № 8. – P. 2208–2220.

113. Olfactory transmucosal SARS-CoV-2 invasion as a port of central nervous system entry in individuals with COVID-19 / J. Meinhardt, J. Radke, C. Dittmayer [et al.] // *Nat. Neurosci.* – 2021. – Vol. 24. – P. 168–175.

114. Organ distribution of severe acute respiratory syndrome (SARS) associated coronavirus (SARS-CoV) in SARS patients: implications for pathogenesis and virus transmission pathways / Y. Ding, L. He, Q. Zhang [et al.] // *J. Pathol.* – 2004. – Vol. 203, № 2. – P. 622–630.

115. Pal, R. COVID-19 and the endocrine system: exploring the unexplored / R. Pal, M. Banerjee // *J. Endocrinol. Invest.* – 2020. – Vol. 43. – P. 1027–1031.

116. Pathogenesis of acute kidney injury in coronavirus disease 2019 / J. Y. Qian, B. Wang, L.-L. Lv, B.-C. Liu // *Front. Physiol.* – 2021. – Vol. 12. – P. 586589.

117. Pathogenesis of multiple organ injury in COVID-19 and potential therapeutic strategies / M. Lopes-Pacheco, P. L. Silva, F. F. Cruz [et al.] // *Front. Physiol.* – 2021. – Vol. 12. – P. 593223.

118. Pathology of the thyroid in severe acute respiratory syndrome / L. Wei, S. Sun, C. Xu [et al.] // *Hum. Pathol.* – 2007. – Vol. 38. – P. 95–102.

119. Peron, J. P. S. Susceptibility of the elderly to SARS-CoV-2 infection: ACE-2 overexpression, shedding, and antibody-dependent enhancement (ADE) / J. P. S. Peron, H. Nakaya // *Clinics.* – 2020. – Vol. 75. – P. e1912.

120. Post-COVID-19 condition: where are we now? / P. Boaventura, S. Macedo, F. Ribeiro [et al.] // *Life (Basel).* – 2022. – Vol. 12, № 4. – P. 517.

121. Poston, J. T. Management of critically ill adults with COVID-19 / J. T. Poston, B. K. Patel, A. M. Davis // *JAMA.* – 2020. – Vol. 323. – P. 1839–1841.

122. Protracted stress-induced hypocortisolemia may account for the clinical and immune manifestations of Long COVID / M. P. Yavropoulou, G. C. Tsokos, G. P. Chrousos, P. P. Sfikakis // *Clin. Immunol.* – 2022. – Vol. 245. – P. 109133.

123. Rationale for targeting complement in COVID-19 / A. Polycarpou, M. Howard, C. A. Farrar [et al.] // *EMBO Mol. Med.* – 2020. – Vol. 12. – P. e12642.
124. Respiratory infections are temporally associated with initiation of type 1 diabetes autoimmunity: The TEDDY study / M. Lönnrot, K. F. Lynch, H. E. Larsson [et al.] // *Diabetologia.* – 2017. – Vol. 60, № 10. – P. 1931-1940.
125. SARS-CoV-2 (COVID-19) and the endocrine system / M. D. Lundholm, C. Poku, N. Emanuele [et al.] // *J. Endocr. Soc.* – 2020. – Vol. 4, № 11. – P. 1-13.
126. SARS-CoV-2 cell entry depends on ACE2 and TMPRSS2 and is blocked by a clinically proven protease inhibitor / M. Hoffmann, H. Kleine-Weber, S. Schroeder [et al.] // *Cell.* – 2020. – Vol. 181, № 2. – P. 271-280.e8.
127. SARS-CoV-2 targets by the pscRNA profiling of ACE2, TMPRSS2 and furin proteases / L. Zhou, Z. Niu, X. Jiang [et al.] // *iScience.* – 2020. – Vol. 23. – P. 101744.
128. SARS-CoV-2-related atypical thyroiditis / I. Muller, D. Cannavaro, D. Dazzi [et al.] // *Lancet Diabetes Endocrinol.* – 2020. – Vol. 8, № 9. – P. 739–741.
129. Serum cortisol concentration and COVID-19 severity: a systematic review and meta-analysis / N. Amiri-Dashatan, M. Koushki, N. Parsamanesh, H. Chiti // *J. Investig. Med.* – 2022. – Vol. 70, № 3. – P. 766-772.
130. Severe acute respiratory syndrome-related coronavirus: The species and its viruses—a statement of the Coronavirus Study Group / A. E. Gorbalenya, S. C. Baker, R. S. Baric [et al.] // *BioRxiv.* – 2020. – doi: 10.1101/2020.02.07.937862.
131. Severe COVID-19: a review of recent progress with a look toward the future / P. Xie, W. Ma, H. Tang [et al.] // *Front. Public Health.* – 2020. – Vol. 8. – P. 189.
132. She, Y. X. Role of interleukins in the pathogenesis of pulmonary fibrosis / Y. X. She, Q. Y. Yu, X. X. Tang // *Cell Death Discovery.* – 2021. – Vol. 7. – P. 52.
133. Specific ACE2 expression in cholangiocytes may cause liver damage after 2019-nCoV infection / X. Chai, L. Hu, Y. Zhang [et al.] // *bioRxiv.* – 2020. – doi: 10.1101/2020.02.03.931766.

134. Staruszkiewicz, M. SARS-CoV-2 and thyroid diseases / M. Staruszkiewicz, A. Pituch-Noworolska, S. Skoczen // *J. Transl. Autoimmun.* – 2023. – Vol. 7. – P. 100214.
135. Structural bases of zoonotic and zooanthroponotic transmission of SARS-CoV-2 / E. Clayton, J. Ackerley, M. Aelmans [et al.] // *Viruses.* – 2022. – Vol. 14. – P. 418.
136. Subacute thyroiditis associated with COVID-19 / S. A. M. Mattar, S. J. Q. Koh, S. R. Chandran, B. P. Z. Cherng // *BMJ Case Rep.* – 2020. – Vol. 13, № 8. – P. e237336.
137. Systematic comparison of two animal-to-human transmitted human coronaviruses: SARS-CoV-2 and SARS-CoV / J. Xu, S. Zhao, T. Teng [et al.] // *Viruses.* – 2020. – Vol. 12, № 2. – P. 244.
138. The existence of adrenal insufficiency in patients with COVID-19 pneumonia / T. Porntharukchareon, B. Dechates, S. Sirisreetreerux [et al.] // *Front. Endocrinol. (Lausanne).* – 2024. – Vol. 15. – P. 1337652.
139. The pivotal link between ACE2 deficiency and SARS-CoV-2 infection / P. Verdecchia, C. Cavallini, A. Spanevello, F. Angeli // *Eur. J. Internal Med.* – 2020. – Vol. 76. – P. 14–20.
140. The prevalence of thyroid disorders in COVID-19 patients: a systematic review and meta-analysis / S. Ashrafi, H. Hatami, R. Bidhendi-Yarandi, M. H. Panahi // *BMC Endocr. Disord.* – 2024. – Vol. 24, № 1. – P. 5.
141. The SARS, MERS and novel coronavirus (COVID-19) epidemics, the newest and biggest global health threats: What lessons have we learned / N. C. Peeri, N. Shrestha, M. S. Rahman [et al.] // *Int. J. Epidemiol.* – 2020. – Vol. 49. – P. 717–726.
142. The state of complement in COVID-19 / B. Afzali, M. Noris, B. N. Lambrecht, C. Kemper // *Nat. Rev. Immunol.* – 2022. – Vol. 22. – P. 77–84.
143. The trinity of COVID-19: immunity, inflammation and intervention / M. Z. Tay, C. M. Poh, L. Rénia [et al.] // *Nat. Rev. Immunol.* – 2020. – Vol. 20. – P. 363–74.

144. Thyroglobulin autoantibodies of patients with subacute thyroiditis are restricted to a major B cell epitope / F. Latrofa, D. Ricci, L. Montanelli [et al.] // *J. Endocrinol. Invest.* – 2012. – Vol. 35, № 8. – P. 712-714.
145. Thyroid diseases are associated with coronavirus disease 2019 infection / Y. Tian, J. Zhao, T. Wang [et al.] // *Front. Endocrinol. (Lausanne)*. – 2022. – Vol. 13. – P. 952049.
146. Thyroid function in critically ill patients / E. Fliers, A. C. Bianco, L. Langouche, A. Boelen // *Lancet Diabetes Endocrinol.* – 2015. – Vol. 3, № 10. – P. 816–825.
147. Thyroiditis after Sars-COV-2 infection / A. Brancatella, D. Ricci, N. Viola [et al.] // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2020. – Vol. 105. – P. dgaa276.
148. Thyroxine changes in COVID-19 pandemic: A systematic review and meta-analysis / Z. Li, P. Hou, S. Mu [et al.] // *Front. Endocrinol. (Lausanne)*. – 2023. – Vol. 14. – P. 1089190.
149. Van den Berghe, G. Non-thyroidal illness in the ICU: a syndrome with different faces / G. Van den Berghe // *Thyroid.* – 2014. – Vol. 24, № 10. – P. 1456–1465.
150. Wichmann, D. Autopsy findings and venous thromboembolism in patients with COVID-19: A prospective cohort study / D. Wichmann // *Ann. Intern. Med.* – 2020. – Vol. 173. – P. 268–277.
151. Zhou, Z. The taxonomy, host range and pathogenicity of coronaviruses and other viruses in the Nidovirales order / Z. Zhou, Y. Qiu, X. Ge // *Anim. Dis.* – 2021. – Vol. 1. – P. 5.