

АНАЛИЗ ДИАГНОСТИЧЕСКОЙ ЦЕННОСТИ ПРОКАЛЬЦИТОНИНА ПРИ ОЦЕНКЕ ТИЧЕНИЯ COVID-19

Эргашева Муниса Якубовна

и.о. доцент кафедры «Инфекционные болезни»

Самаркандского Государственного медицинского университета

Субхонова Сарвиноз Комиловна

резидент магистратуры 3 курса кафедры «Инфекционные болезни»

Самаркандского Государственного медицинского университета

АННОТАЦИЯ

Цель: Изучение изменений уровня прокальцитонина у пациентов с COVID-19 на основании данных научных публикаций.

Цель обзора – оптимизировать применение антибактериальной терапии при COVID-19 на основании литературных и собственных данных. Принятие решения о назначении антибактериальной терапии при присоединении вторичной бактериальной пневмонии при SARS-CoV-2-ассоциированном поражении легких должно быть основано на комплексной оценке результатов клинического и лабораторно-инструментального обследования, в том числе повышения уровня прокальцитонина (более 0,5 нг/мл). Для изучения уровня прокальцитонина у больных с COVID-19 проведен анализ научных публикаций.

Методы: проведен ретроспективный анализ литературных данных. В ходе исследования использованы методы: аналитическая и описательная оценка.

Результаты исследования: Повеозрастная сравнительная оценка уровней прокальцитонина у пациентов с COVID-19 показала восходящую тенденцию: концентрации ПКТ увеличивались с возрастом. Прирост уровня прокальцитонина равен 0,665 нг/мл. Кроме того, обнаружена значимая связь между уровнем исследуемых маркеров воспаления и исходом новой коронавирусной инфекции. В ходе исследования установлен, среди лиц среднего возраста при неблагоприятном исходе COVID-19 уровень ПКТ – повышается по сравнению у больных с благоприятным исходом.

Выводы: Полученные результаты демонстрируют прогностическую ценность прокальцитонина у больных с COVID-19.

Ключевые слова: COVID-19, биомаркеры воспаления, прокальцитонин, пневмония, интерстициопатия легких.

COVID-19 NING KECHISHINI BAHOLASHDA PROKALSITONINNING DIAGNOSTIK QIYMATINI TAHLIL QILISH

ANNOTATSIYA

Maqsad: COVID-19 bilan kasallangan bemorlarda prokalsitonin darajasini o'rganish.

Ko'rib chiqilgan adabiyot ma'lumotlari asosida COVID-19 bilan kasallangan bemorlarga antibiotik terapiyasi qo'llashni optimallashtirishdir. SARS-CoV-2 bilan bog'liq o'pkaning shikastlanishi bilan bog'liq ikkilamchi bakterial pnevmoniya kuzatilganda antibiotik terapiyasini buyurish to'g'risidagi qaror klinik va laborator-instrumental tekshiruv natijalariga, shu jumladan prokalsitonin darajasining oshishini har tomonlama baholashga asoslanishi kerak (0,5 ng / ml dan ortiq). COVID-19 bilan kasallangan bemorlarda prokalsitonin darajasini o'rganishda ilmiy nashrlar tahlilidan foydalanildi.

Usullari: ilmiy ma'lumotlarning retrospektiv tahlili o'tkazildi. Tadqiqot jarayonida quyidagi usullar qo'llanildi: tahliliy va tavsifiy baholash.

Tekshiruv natijalari: COVID-19 bilan og'rikan bemorlarda prokalsitonin darajasini yoshga oid qiyosiy baholash o'sish tendentsiyasini ko'rsatdi: PKT kontsentratsiyasi yoshga qarab ortadi. Prokalsitonin darajasining ortishi 0,665 ng/ml ni tashkil qiladi. Kasallikning ogir kechishida PKT darajasi ortib boradi. Shunday qilib, COVID-19 kasalligida pnevmoniya kuzatilishi PKT darajasi ortishi bilan to'g'ridan to'g'ri bog'liq.

Xulosa: Olingan natijalar prokalsitoninning COVID-19 bilan kasallangan odamlarda kasallik kechishida va oqibatini belgilashda diagnostik qiymatini ko'rsatadi.

Kalit so'zlar: COVID-19, yallig'lanish biomarkerlari, prokalsitonin, pnevmoniya, o'pka interstisiopatiyasi.

ANALYSIS OF THE DIAGNOSTIC VALUE OF PROCALCITONIN IN ASSESSING THE COURSE OF COVID-19

ANNOTATION

Purpose: Study of changes in procalcitonin levels in patients with COVID-19 based on scientific publications.

The purpose of the review: To optimize the use of antibiotic therapy for COVID-19 based on literature and our own data. The decision to prescribe antibiotic therapy in case of secondary bacterial pneumonia associated with SARS-CoV-2-associated lung damage should be based on a comprehensive assessment of the results of clinical

and laboratory-instrumental examination, including an increase in the level of procalcitonin (more than 0.5 ng / ml). To study the level of procalcitonin in patients with COVID-19, an analysis of scientific publications was carried out

Methods: a retrospective analysis of the literature data was carried out. The following methods were used during the study: analytical and descriptive assessment.

Results of research: Age-specific comparative assessment of procalcitonin levels in patients with COVID-19 showed an upward trend: PCT concentrations increased with age. The increase in the level of procalcitonin is 0.665 ng/ml. In addition, a significant relationship was found between the level of the studied markers of inflammation and the outcome of a new coronavirus infection. The study found that among middle-aged people with an unfavorable outcome of COVID-19, the level of PCT increased compared to patients with a favorable outcome.

Extracts: The results obtained demonstrate the predictive value of procalcitonin as in people with COVID-19.

Key words: COVID-19, inflammatory biomarkers, procalcitonin, community-acquired pneumonia, pulmonary interstitial disease.

ВВЕДЕНИЕ. С начала пандемии медицинское сообщество остро нуждалось в надежных биомаркерах, отражающих прогрессирование COVID-19, для стратификации пациентов высокого риска, включая тяжелые осложнения и смерть. Ученые-клиницисты широко и срочно изучили надежные биохимические маркеры, связанные с тяжестью заболевания COVID-19, с целью стратификации высокого риска и оптимального распределения ресурсов в уже перегруженной медицинской инфраструктуре. Биомаркеры, которые были особенно изучены в этом контексте, включали прокальцитонин (PCT), С-реактивный белок (CRP), ферритин (Fer), D-димер и интерлейкины [1,2]. Использование уже известных биомаркеров стало возможным с учетом понимания вирус-индуцированных патогенетических механизмов, а также развивающихся при этом клеточных и органных повреждающих биомаркеров воспаления, такие как С-реактивный белок (СРБ).

В начале пандемии COVID-19 высокий уровень СРБ нередко расценивали как присоединение бактериальной инфекции и назначали антимикробную терапию. Однако в данном случае речь идет о системном воспалительном ответе, инициируемом

вирусом, повышение уровня СРБ коррелирует с тяжестью течения заболевания и также соотносится с высоким уровнем D-димера, ферритина, поэтому является одним из критериев привлечения противовоспалительной терапии (левилимаб, тоцилизумаб, ГКС) [2, 4]. Со временем для оценки тяжести заболевания

понадобились другие биомаркеры. Поэтому в связи с затягиванием периода пандемии повысились и практические навыки медицинских работников. Далее проведен анализ применения ПКТ при бактериальной пневмонии у больных при коронавирусной инфекции. Выработка прокальцитонина индуцируется в ответ на воздействие микробных токсинов и определенных цитокинов, после чего он поступает в кровотоки, где можно провести его количественное определение. При COVID-19 высокие уровни ПКТ в течение антимикробной терапии, особенно при отсутствии тенденции к их снижению, являются важным прогностическим фактором, особенно у пациентов пожилого возраста и с тяжелыми хроническими заболеваниями. Мы проанализировали данные научных публикаций для изучения значения прокальцитонина в течении заболевания и в лечении коронавирусной инфекции. В данной статье проведен анализ уровня прокальцитонина (ПКТ) – одного из современных биомаркеров системного воспаления инфекционной природы и интерлейкина-6, как одного из цитокинов при развитии гипериммунной патологии.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ: Изучение изменений уровня прокальцитонина у пациентов с COVID-19 на основании данных научных публикаций.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ: проведен ретроспективный анализ литературных данных. В ходе исследования использованы методы: аналитическая и описательная оценка.

Прокальцитонин (ПКТ) представляет собой прогормон гликопротеина кальцитонина, высвобождаемый парафолликулярными клетками щитовидной железы. При микробной инфекции уровни ПКТ значительно повышаются, так как он высвобождается всей паренхиматозной тканью под влиянием эндотоксинов и провоспалительных цитокинов [4,5]. Так, в физиологическом состоянии ПКТ в сыворотке регистрируется значительно ниже 0,05 нг/мл. Кроме того, с учетом временных рамок стратификации риска, ПКТ следует за быстрым курсом, при этом его наклонные уровни обнаруживаются через 2–6 часов после стимула [3,6]. Прокальцитонин (ПКТ), прочно заняли место в алгоритмах ведения пациентов с внебольничной бактериальной пневмонией [1]. Однако поскольку COVID-19 оказался новым заболеванием, необходимы были дополнительные исследования по практическому применению новых биомаркеров. Широко известно, что уровень СРБ коррелирует с тяжестью течения, распространенностью воспалительной инфильтрации и прогнозом при внебольничной бактериальной пневмонии, при его концентрации > 100 мг/л специфичность в подтверждении бактериальной пневмонии достигает 90%, при концентрации < 20 мг/л диагноз является маловероятным [1,33,32].

Прокальцитонин и бактериальная пневмония ПКТ – полипептид, предшественник гормонов кальцитонина и катакальцина, в норме вырабатывается в С-клетках щитовидной железы, и его сывороточная концентрация у здоровых людей не превышает 0,01 нг/мл. Первоначально ПКТ рассматривался как маркер неопластического процесса [10], позже он привлек внимание в качестве биомаркера воспаления [9,20,22,28], исследование его роли велось в основном при неотложной помощи и инфекционных заболеваниях. При инфекции (бактериальной, паразитарной и грибковой) с системными проявлениями значения ПКТ могут повышаться до 1 000 нг/мл и более, причем за счет экстракореоидного синтеза в клетках печени, поджелудочной железы, почек, легких, кишечника, а также в лейкоцитах [16,17,18]. Уже через несколько часов после стимуляции эндотоксинами и/или цитокинами уровень ПКТ начинает расти, достигает своего пика примерно через 12-24 ч, сохраняется в течение нескольких дней [11,19,20]. При тяжелой бактериальной инфекции уровень ПКТ повышается не только значительно, но достаточно быстро, что делает его высокочувствительным и высокоспецифичным маркером сепсиса. Время полувыведения ПКТ равно 36-48 ч, что обеспечивает ему диагностическое преимущество перед СРБ (19 ч) и цитокинами (около 24 ч) [7]. Однако, высоко ценимый и используемый в качестве биомаркера бактериальной инфекции, существует противоположное мнение об эффективности ПКТ в качестве прогностического инструмента для COVID-19. [7,8,19,]. Более того, цитокины, высвобождаемые при COVID-19, особенно интерферон (INF)- γ , оказывают негативное влияние на уровни ПКТ, усиливая силу этого прогностического показателя. [10,21,23].

Ранние исследования после пандемии показали более высокие уровни ПКТ в тяжелых случаях COVID-19. Липпи и др. сообщили, что уровни ПКТ, как ожидается, будут пятикратными в тяжелых случаях. [1,3,24,25]. Различные другие авторы также поддержали мнение о том, что любое значительное повышение уровня ПКТ по сравнению с исходным уровнем отражает начало критической фазы вирусной инфекции. У больных с средне тяжелой и тяжелой формой пневмонии проверяли значения прокальцитонина и других маркеров воспаления почти у всех больных. Хотя общее число пациентов, заболевших COVID-19, с повышенными значениями прокальцитонина кажется ограниченным, результаты этого небольшого ретроспективного анализа истории больных позволяют предположить, что измерение прокальцитонина может предсказать тяжелое течение заболевания. Этому есть вполне правдоподобное объяснение. Производство и высвобождение в циркуляцию прокальцитонина из экстракореоидных источников чрезвычайно усиливается при бактериальных

инфекциях, активно поддерживается повышенными концентрациями интерлейкина (IL)-1 β , фактора некроза опухоли (ФНО)- α и ИЛ-6. Уровень ПКТ не определяется в нормальных условиях, но повышается при бактериальной инфекции для координации реакции организма "иммунный ответ-вазоактивность" в ответ на бактериальную инвазию [5,6]. Бактериальные инфекции индуцируют продукцию ПКТ за счет стимуляции макрофагов, которые продуцируют воспалительные цитокины, такие как фактор некроза опухоли (TNF)- α , интерлейкин(IL)-1 β и IL-6, которые стимулируют синтез ПКТ всеми клетками в течение нескольких часов. С другой стороны, ПКТ не индуцируется вирусными инфекциями из-за ингибирования ФНО- α интерфероном (INF)- γ . Несмотря на то, что COVID-19 является вирусной инфекцией, исследования показали, что он может сопровождаться с повышенным уровнем ПКТ. Повышенный ПКТ в этом случае свидетельствует о более тяжелом течении заболевания и более высоком риске смертности, особенно среди пациентов пожилого возраста. Метаанализ показал, что высокий ПКТ уровни были связаны с более высокой тяжестью заболевания, и было высказано предположение, что эта связь предполагает бактериальные коинфекции, которые усугубляют тяжесть заболевания и системные изменения [11,12,26]. Измерение уровня ПКТ может выявить сопутствующие бактериальные инфекции и корректировать тактику антимикробной терапии у пациентов с COVID-19 [13,27,28]. Однако существовала неоднородность в используемых порогах и интерпретации уровней ПКТ. Напротив, в других исследованиях не удалось найти связь между ПКТ и бактериальной коинфекции у пациентов с COVID-19 и предположил, что высокие уровни ПКТ в значительной степени связаны с тяжестью заболевания и сопутствующим воспалением, а не с бактериальной коинфекцией [12,29,30]. Тем не менее, синтез этого биомаркера ингибируется интерфероном (инф)- γ , концентрация которого увеличивается при вирусных инфекциях. Поэтому неудивительно, что значение прокальцитонина остается в пределах референтного диапазона у нескольких пациентов с легким течением COVID-19. Причем существенное увеличение прокальцитонина будет отражать бактериальную коинфекцию у пациентов, чья болезнь переходит в тяжелую форму, что усложняет клиническую картину, как это недавно было показано на примере детей с вирусными инфекциями нижних дыхательных путей [9]. В качестве дополнения к другим клиническим и лабораторным параметрам ПКТ предоставляет диагностическую, прогностическую и терагностическую информацию, и прежде всего при сепсисе и инфекциях дыхательных путей. Высокие уровни ПКТ специфичны для сепсиса и отмечаются достаточно рано, уже примерно через 3 часа. Следовательно,

диагностическая ценность определения концентрации ПКТ весьма высока [5]. Прокальцитонин, безусловно, является наиболее изученным биомаркером и единственным примером, который часто применяется как часть лечения сепсиса для определения продолжительности и оптимального выбора дозировок антибиотиков [4].

Прогностическая информация при определении уровня ПКТ дает возможность корректировать решения о необходимости проведения дальнейших диагностических исследований или использования других терапевтических стратегий, влияет на принятие решения о целесообразности и необходимости проведения антибактериального лечения, его длительности и эффективности, что связано с определением сроков выписки пациента. При тяжелых инфекциях высокие уровни ПКТ в течение антимикробной терапии, особенно при отсутствии тенденции к их снижению, являются важным прогностическим фактором, особенно у пациентов пожилого возраста и пациентов с тяжелыми хроническими заболеваниями. Известно, что при тяжелых вирусных инфекциях повреждение альвеол приводит к интерстициальному отеку, нарушению вентиляции/перфузии и гипоксемической дыхательной недостаточности. Следовательно, поражение органов дыхания при вирусных инфекциях должно рассматриваться нозологически в рамках соответствующих заболеваний (например, грипп или новая коронавирусная инфекция COVID-19), а клинически трактоваться как вирусное поражение или вирусный пневмонит, при этом привлечение антибиотиков осуществляется только при наличии данных, свидетельствующих о присоединении бактериальной инфекции [2, 6]. Однако установлено, что интерферон $INF-\gamma$, который продуцируется при вирусной инфекции, подавляет продукцию ПКТ, что дает возможность использовать ПКТ при дифференциальной диагностике бактериальной и вирусной инфекции [14, 18, 19]. Поскольку на концентрацию ПКТ в сыворотке крови могут влиять сопутствующие заболевания, такие как хроническая болезнь почек и застойная сердечная недостаточность, его исходные значения могут быть высокими, что следует учитывать при оценке. Тем не менее ПКТ может предоставить неоценимую информацию, если рассматривать ее в клиническом контексте [8, 25]. Практическая ценность определения уровня ПКТ была многократно подтверждена не только при сепсисе, но и при других бактериальных инфекциях, в частности при тяжелой пневмонии, вызванной типичными бактериями. Ряд авторов отмечают диагностическое и прогностическое преимущество ПКТ при нетяжелой пневмонии перед такими рутинными маркерами, как СРБ, скорость оседания эритроцитов и уровень

лейкоцитов крови [11,21]. В исследовании P. España et al. пороговое значение ПКТ-различия бактериальной (типичной) и атипичной/вирусной этиологии поражения легких составило 0,1 нг/мл. При этом для пневмококковой этиологии пороговое значение ПКТ было выше – 0,15 нг/мл [15,19]. Рандомизированные исследования у пациентов с инфекциями дыхательных путей показали значительный прогностический потенциал ПКТ, интеграция его в терапевтические протоколы управления приводит к сокращению использования антибиотиков в различных клинических условиях без ущерба для клинических результатов. Показано, что назначение АБТ при инфекции нижних дыхательных путей при уровне ПКТ < 0,1 нг/мл нецелесообразно, тогда как при значении > 0,25 нг/мл. доля правильных решений о начале АБТ составляет 83% [14]. Более выраженное увеличение ПКТ по сравнению с нетяжелыми случаями у пациентов с COVID-19 при тяжелом течении процесса отмечалось исследователями с начала пандемии [5,6]. В исследовании G. Zhan et al. высокий уровень ПКТ, наряду с пожилым возрастом, хроническими сопутствующими заболеваниями и сопутствующей инфекцией, увеличивал риск неблагоприятных клинических исходов. Повышение уровня ПКТ было отмечено у 32,1% пациентов, при этом концентрации в группах тяжелого и нетяжелого течения COVID-19 достоверно различались. В группе пациентов с тяжелым течением COVID-19 у 92,3% пациентов уровень ПКТ составил > 1 нг/мл. При оценке исходов отмечено, что у пациентов, умерших в ОРИТ, ПКТ был достоверно выше – 1,89 нг/мл (1,53-8,67), чем у переведенных из ОРИТ в кожное отделение – 0,17 нг/мл (0,05-1,06). При этом уровни ПКТ как маркера, указывающего на бактериальную инфекцию, не были повышены у большинства пациентов с COVID-19, что указывает на вирус-ассоциированное поражение легких [14]. Уровень ПКТ > 0,5 нг/мл для прогнозирования неблагоприятного исхода имел чувствительность 88% и специфичность 68% [9]. Повышенный уровень ПКТ был ассоциирован с более высоким риском летального исхода. В широко цитируемом исследовании Chen N. et al. [13] подавляющее число пациентов получали лечение антибиотиками, из них 25% – один препарат, а 45% – комбинированную антимикробную терапию. Таким образом, принципиально важно при ведении пациента с поражением легких при COVID-19 мониторить как уровень СРБ, так и ПКТ, так как у них разные точки приложения: уровень СРБ – анализ активности системного процесса и решение о противовоспалительной терапии, уровень ПКТ – диагностика внутрибольничных бактериальных осложнений, требующих назначения антибиотиков. Назначение антибактериальной терапии у пациентов с COVID-19 оправдано только при наличии убедительных признаков бактериальной инфекции появление гнойной

мокроты, повышение уровня ПКТ крови более 0,25-0,50 нг/мл, повышение уровня лейкоцитов крови более 10 тыс/мкл с повышением количества палочкоядерных нейтрофилов более 10% (необходимо учитывать, что лейкоцитоз может быть обусловлен терапией глюкокортикостероидами, а не бактериальной инфекцией) [2,20]. Данные, полученные исследователями по всему миру в период пандемии, подтверждают, что ПКТ-управляемая антибактериальная терапия у пациентов с тяжелым и крайне тяжелым течением COVID-19 сокращает продолжительность антимикробного лечения, сроки пребывания (как в ОРИТ, так и в стационаре в целом) и стоимость госпитализации, и параллельно эта стратегия улучшает как краткосрочные, так и долгосрочные исходы, включая смертность и частоту вторичных инфекций.

Таким образом, представляется обоснованным, что СРБ, выработка которого стимулируется интерлейкинами при гипериммунном воспалительном ответе, вызванном COVID-19, и подавляется иммуномодулирующим лечением, не является оптимальным биомаркером для скрининга бактериальных осложнений у пациентов с тяжелым и крайне тяжелым течением COVID-19. Напротив, ПКТ может достоверно отражать факт бактериальной суперинфекции. Тем не менее на фоне терапии ГКС, особенно в сочетании с ГИБП (блокаторами рецептора ИЛ-6 или ИЛ-1), повышается риск развития инфекционных осложнений, в том числе вызванных оппортунистической инфекцией (бактериальной, пневмоцистной, грибковой, вирусной пневмонией), инвазивного микоза, гнойных осложнений, сепсиса, активации вирусов герпетической группы, при этом уровень ПКТ в сыворотке может быть низким или повышаться незначительно. Эти пациенты требуют особенно тщательного мониторинга и своевременного дополнительного обследования. Определение уровня прокальцитонина (ПКТ) – одного из современных биомаркеров системного воспаления бактериальной природы является наиболее часто используемым в лабораторной практике. Раннее распознавание природы воспаления крайне важно для своевременного выбора адекватного лечения, поскольку при наличии инфекции необходимо быстрое применение антибактериальных препаратов, а при аутоиммунном воспалении – усиление иммуносупрессивной терапии [2]. Ошибка в выборе целенаправленной терапии в той или иной клинической ситуации ухудшает прогноз для жизни пациента.

Заключение: Стоит отметить, что обнаруженные особенности факторов воспаления могут быть также связаны с более частым присоединением вторичной бактериальной инфекции (маркером которой и является ПКТ) и, как следствие, развитие неблагоприятных исходов, что наиболее актуально у больных коронавирусной инфекцией. Прогностическая значимость определения

концентрации ПКТ дает возможность корректировать тактику проведения дальнейших диагностических исследований или применения иных терапевтических подходов, способствует принятию решения о целесообразности и необходимости и продолжительности проведения антибактериальной терапии (с учетом эффективности), что обуславливает сроки выписки пациента. Необходимы дальнейшие исследования в различных условиях для оценки связи ПКТ с тяжестью заболевания, смертностью и сопутствующими бактериальными инфекциями, а также влияние стратегий, ориентированных на ПКТ, на исходы, схему назначения антибиотиков и безопасность пациентов.

ИСПОЛЬЗОВАННАЯ ЛИТЕРАТУРА

1. Караматуллаева З. Э., Орзикулов А. О., Ибрагимова Э. Ф. “Значение антикоагулянтов при лечении COVID-19”. Журнал гепатогастроэнтерологических исследований. Ежеквартальный научно-практический журнал №1 (Том 2) 2021 год. С. 107-110
2. Караматуллаева З. Э., Ибрагимова Э. Ф., Мустаева Г. Б. РОЛЬ МИКРОЭЛЕМЕНТОВ ПРИ ЗАБОЛЕВАНИИ COVID-19 // International Scientific and Practical conference «COVID-19 and other topical infections of Central Asia» June 23-24, 2022, Shymkent. – С. 116.
3. Орзикулов А. О. и др. COVID-19 ИНФЕКЦИЯСИНИ ДАВОЛАШДА АНТИКОАГУЛЯНТЛАР ЎРНИ ВА АҲАМИЯТИ // СБОРНИК. – С. 333.
4. Орзикулов А.О., Рустамова Ш.А., Караматуллаева З.Э., Ибрагимова Э.Ф. Covid-19 инфекциясини даволашда антикоагулянтлар ўрни ва аҳамияти. Материалы международной научно-практической конференции с участием международных партнерских вузов: Достижения современной медицины в изучении эпидемиологии инфекционных болезней. Самарканд, 10-июня 2021 год. - С.206-215
5. Орзикулов А.О., Рустамова Ш.А., Караматуллаева З.Э., Ибрагимова Э.Ф. COVID-19 касаллигидатромбоэмболика соратлар ривожланишида D-димера ҳақияти // Биология ватиббийёт муаммолари. - 2021. - №. 6 (132). - С. 240-246.
6. Самибаева У.Х., Тошпулатов Ш.А., Байжанов А.К., Эргашева М.Я., Раббимова Н.Т., Матъякубова Ф.Э., Субхонова С.К. Особенности микрофлоры респираторного тракта у больных с COVID-19 инфекцией на фоне пневоний. АВИЦЕННА №88 2021. 38-40 б
7. Рустамова Ш. А., Мирзаева Д. А. Современные подходы к диагностике, профилактике, лечению и реабилитации COVID-19 // Сборник материалов III

международного конгресса: Непрерывное медицинское образование в республике Казахстан. 26-27 ноября 2020 г

8 Karabaev A., Bobokandova M. REACTIVITY OF THE REPRODUCTIVE SYSTEM IN MATURE INTACT RATS IN THE ARID ZONE //International Bulletin of Medical Sciences and Clinical Research. – 2022. – Т. 2. – №. 10. – С. 50-55.

9 Gadaevich K. A., Fazliddinova B. M. Morphofunctional State of The Reproductive System in Mature Intact Rats in the Arid Zone //Central Asian Journal of Medical and Natural Science. – 2022. – Т. 3. – №. 5. – С. 511-516.

10 Рачина С.А., Бобылев А.А. Атипичные возбудители внебольничной пневмонии: от эпидемиологии к особенностям диагностики и лечения. Практическая пульмонология. 2016; 2:20-7.

11 Стулова М.В., Кудряшева И.А., Полунина О.С., Черенова Л.П., Аршба Т.Е., Лисина О.А., Казакова Е.А. Сравнительный клинико-лабораторный анализ COVID-19 ассоциированной пневмонии с внебольничной пневмонией

12 Хуанг, К. и др. Клинические особенности пациентов, инфицированных новым коронавирусом 2019 года в Ухане, Китай. *Ланцет* **395**, 497–506 (2020).41

13 ХанИ,ЦзяЗи,ШиДжи др. Ландшафт активной микробиоты легких пациентов с COVID-19. *medRxiv.2020;2008.2020.20144014*. doi :10.1101/2020.08.20.20144014.94

14 Чжу, Н. и др. Новый коронавирус от больных пневмонией в Китае, 2019. *Н. англ. Дж. Мед.* **382**, 727–733 (2020).6

15 Чжоу, Ф. и др. Клиническое течение и факторы риска смертности взрослых стационарных пациентов с COVID-19 в Ухане, Китай: ретроспективное когортное исследование. *Ланцет* **395**, 1054–1062 (2020).40

16 Чен, Н. и др. Эпидемиологические и клинические характеристики 99 случаев новой коронавирусной пневмонии 2019 года в Ухане, Китай: описательное исследование. *Ланцет* **395**, 507–513 (2020).44

17 Эргашева М. Я. Особенности клинико-лабораторной диагностики энтеровирусной инфекции без поражения ЦНС //Достижения науки и образования. – 2020. – №. 1 (55). – С. 114-119.

18 Эргашева М. и др. THE ROLE OF POLYMERASE CHAIN REACTION IN THE DIAGNOSIS OF ENTEROVIRUS INFECTION IN PATIENTS WITH MANIFESTATIONS OF ACUTE INTESTINAL INFECTION //Журнал гепатогастроэнтерологических исследований. – 2020. – Т. 1. – №. 1. – С. 91-93.

19 Ярмухамедова Н. А., Эргашева М. Я. Клинико-лабораторная характеристика при серозном менингите энтеровирусной этиологии //Вопросы науки и образования. – 2019. – №. 27 (76). – С. 134-144.

20 Yakubovna E. M. et al. *Aspects of Clinical and Laboratory Diagnostics of Enteroviral Infection without CMS Damage //Central Asian Journal of Medical and Natural Science.* – 2021. – Т. 2. – №. 6. – С. 1-5.

21 Yakubovna, E. M., Kudratovna, Y. M., Egamovna, M. F., Tashtemirovna, R. N., & Khurshedovna, S. U. (2021). *Aspects of Clinical and Laboratory Diagnostics of Enteroviral Infection without CMS Damage. Central Asian Journal of Medical and Natural Science*, 2(6), 1-5.

22 Munisa E. *Polymerase chain reaction in diagnostics of an enteroviral infection at patients with implications of acute intestinal infection //European science review.* – 2016. – №. 11-12. – С. 106-107.

23 Эргашева М. Особенности неврологической симптоматики при серозном менингите энтеровирусной этиологии //Журнал вестник врача. – 2018. – Т. 1. – №. 3. – С. 51-54.

24 Якубова М., Эргашева М., Долиева У. COVID 19 ПРОФИЛАКТИКА (НА ПРИМЕРЕ СУРХАНДАРЬИ) //Авиценна. – 2021. – №. 81. – С. 21-23.

25 Эргашева М. Я. Вклад энтеровирусной инфекции в развитие серозного менингита //International scientific review of the problems of natural sciences and medicine. – 2018. – С. 28-32.

26 ЭРГАШЕВА М. Я. и др. QASHQADARYO VILOYATI YUQUMLI KASALLIKLAR SHIFOXONASI MATERIALLARI ASOSIDA FERTIL YOSHDAGI AYOLLARDA BRUSELLYOZ KLINIK-EPIDEMIOLOGIK KECHISH XUSUSIYATLARI //ЖУРНАЛ БИОМЕДИЦИНЫ И ПРАКТИКИ. – 2022. – Т. 7. – №. 3.

27 ЭРГАШЕВА М. Я. и др. QASHQADARYO VILOYATI YUQUMLI KASALLIKLAR SHIFOXONASI MATERIALLARI ASOSIDA FERTIL YOSHDAGI AYOLLARDA BRUSELLYOZ KLINIK-EPIDEMIOLOGIK KECHISH XUSUSIYATLARI //ЖУРНАЛ БИОМЕДИЦИНЫ И ПРАКТИКИ. – 2022. – Т. 7. – №. 3.

28 Anvarovna Y. N. et al. ORGANIZATION OF THERAPEUTIC AND PREVENTIVE MEASURES TO PREDICT THE DEVELOPMENT OF SECONDARY IMMUNODEFICIENCY IN VIRAL INFECTIONS IN YOUNG ATHLETES //Journal of Positive School Psychology. – 2022. – С. 7147–7151-7147–7151.

29 Ergasheva M. Y. Sod activities in the liver, kidney, pzh, and tc homogenates of rats in the dynamics of extrahepatic cholestasis //Web of Scientist: International Scientific Research Journal. – 2022. – Т. 3. – №. 02. – С. 710-715.

30 Mirkhamzaevna A. M., Yakubovna E. M., Shakhobidinovna V. N. Safety Assessment of Highly Active Antiretroviral Therapy in Patients with HIV Infection

//EUROPEAN JOURNAL OF INNOVATION IN NONFORMAL EDUCATION. – 2022.
– T. 2. – №. 1. – С. 289-292.

31 Mirkhamzaevna A. M., Yakubovna E. M., Shakhobidinovna V. N. *Safety Assessment of Highly Active Antiretroviral Therapy in Patients with HIV Infection*

//EUROPEAN JOURNAL OF INNOVATION IN NONFORMAL EDUCATION. – 2022.
– T. 2. – №. 1. – С. 289-292.

32 Anvarovna Y. N. et al. *POLYORGAN INSUFFICIENCY DURING OBTURATION OF GALLERY IN THE EXPERIMENT* //Entomologist's Gazette. – 2022. – T. 73. – №. 1.

33 Нуримов П. Б., Бобокандова М. Ф. *Особенности развития соматотропной функции гипофиза и надпочечников у мальчиков-подростков* //Новый день в медицине. – 2022. – №. 2. – С. 40.