

**ТОШКЕНТ ТИББИЁТ АКАДЕМИЯСИ ҲУЗУРИДАГИ ИЛМИЙ
ДАРАЖАЛАР БЕРУВЧИ DSc.04/30.12.2019.Tib.30.02.
РАҚАМЛИ ИЛМИЙ КЕНГАШ**

ТОШКЕНТ ПЕДИАТРИЯ ТИББИЁТ ИНСТИТУТИ

МУМИНОВ ДАВРОН КАДИРОВИЧ

**COVID-19 ИНФЕКЦИЯСИ БИЛАН КАСАЛЛАНГАН
БЕМОРЛАРНИ ЭРТА РЕАБИЛИТАЦИЯСИ
(КЛИНИК-ПАТОГЕНЕТИК ВА ТЕРАПЕВТИК АСПЕКТЛАРИ)**

14.00.05 – Ички касалликлар

**ТИББИЁТ ФАНЛАРИ ДОКТОРИ (DSc) ДИССЕРТАЦИЯСИ
АВТОРЕФЕРАТИ**

ТОШКЕНТ – 2021

Фан доктори (DSc) диссертацияси автореферати мундарижаси

Оглавление автореферата диссертации доктора наук (DSc)

Contents of Dissertation Abstract of the Doctor of Science (DSc)

Муминов Даврон Кадинович

COVID-19 инфекцияси билан касалланган беморларни эрта
реабилитацияси (клиник-патогенетик ва терапевтик аспекти)..... 3

Муминов Даврон Кадинович

Ранняя реабилитация больных, перенесших COVID-19 инфекцию
(клинико-патогенетические и терапевтические аспекты)..... 29

Muminov Davron Kadirovich

Early rehabilitation of patients who have undergone COVID-19 infection
(clinical, pathogenetic and therapeutic aspects)..... 55

Эълон қилинган ишлар рўйхати

Список опубликованных работ
List of published works 59

**ТОШКЕНТ ТИББИЁТ АКАДЕМИЯСИ ҲУЗУРИДАГИ ИЛМИЙ
ДАРАЖАЛАР БЕРУВЧИ DSc.04/30.12.2019.Tib.30.02.
РАҚАМЛИ ИЛМИЙ КЕНГАШ**

ТОШКЕНТ ПЕДИАТРИЯ ТИББИЁТ ИНСТИТУТИ

МУМИНОВ ДАВРОН КАДИРОВИЧ

**COVID-19 ИНФЕКЦИЯСИ БИЛАН КАСАЛЛАНГАН
БЕМОРЛАРНИ ЭРТА РЕАБИЛИТАЦИЯСИ
(КЛИНИК-ПАТОГЕНЕТИК ВА ТЕРАПЕВТИК АСПЕКТЛАРИ)**

14.00.05 – Ички касалликлар

**ТИББИЁТ ФАНЛАРИ ДОКТОРИ (DSc) ДИССЕРТАЦИЯСИ
АВТОРЕФЕРАТИ**

ТОШКЕНТ – 2021

Фан доктори (DSc) диссертацияси мавзуси Ўзбекистон Республикаси Вазирлар Маҳкамаси ҳузуридаги Олий аттестация комиссиясида В2020.4.DSc/Tib484 рақам билан рўйхатга олинган.

Диссертация Тошкент педиатрия тиббиёт институтида бажарилган.

Диссертация автореферати уч тилда (ўзбек, рус, инглиз (резюме)) Илмий кенгашнинг веб-саҳифасида (www.tma.uz) ва «ZiyoNet» Ахборот таълим порталида (www.ziyounet.uz) жойлаштирилган.

Илмий маслаҳатчи:

Даминов Ботир Турғунпулатович
тиббиёт фанлари доктори, профессор

Расмий оппонентлар:

Каримов Маъриф Шакирович
тиббиёт фанлари доктори, профессор

Парниева Наргиза Нусратовна
тиббиёт фанлари доктори, профессор

Таджиев Ботир Мирхашимович
тиббиёт фанлари доктори, профессор

Етакчи ташкилот:

Тибиёт ходимларининг касбий малакасини ривожлантириш маркази

Диссертация ҳимояси Тошкент тиббиёт академияси ҳузуридаги DSc.04/30.12.2019.Tib.30.02 рақамли Илмий кенгашнинг 2021 йил «___» _____ куни соат _____ даги мажлисида бўлиб ўтади (Манзил: 100109, Тошкент шаҳри, Олмазор тумани, Фаробий кўчаси 2-уй. Тел./факс: (+998 78) 150-78-25; e-mail: tta2005@mail.ru).

Диссертация билан Тошкент тиббиёт академияси Ахборот-ресурс марказида танишиш мумкин (___ рақам билан рўйхатга олинган). Манзил: 100109, Тошкент шаҳри, Олмазор тумани, Фаробий кўчаси 2-уй. Тел./факс: (+998 71) 150-78-25.

Диссертация автореферати 2021 йил «___» _____ куни тарқатилди.
(2021 йил «___» _____ даги _____ рақамли реестр баённомаси).

А.Г.Гадаев

Илмий даражалар берувчи Илмий кенгаш раиси, тиббиёт фанлари доктори, профессор

Д.А.Набиева

Илмий даражасини берувчи Илмий кенгаш Илмий котиби, тиббиёт фанлари доктори, доцент

А.Л.Аляви

Илмий даражасини берувчи Илмий кенгаш қошидаги илмий семинар раиси, тиббиёт фанлари доктори, профессор, ЎзР ФА академиги

КИРИШ (Фан доктори (DSc) диссертация аннотацияси)

Диссертация мавзусининг долзарблиги ва зарурияти. Ҳозирги вақтда COVID-19 пандемияси дунёнинг барча соғлиқни сақлаш тизимлари олдида касалликнинг ташхисоти, ихтисослаштирилган тиббий ёрдам, шунингдек, реабилитация ва иккиламчи профилактика каби глобал муаммоларини келтириб чиқармоқда. Жаҳон соғлиқни сақлаш ташкилоти (ЖССТ) маълумотларига кўра: «коронавируснинг янги штамми - SARS-CoV-2 сабаб бўлган инфекция пандемияси бутун дунё бўйлаб касалланишлар сонининг тез ўсишига ва ўлимнинг юқори бўлишига олиб келди»¹. SARS-CoV-2нинг ўпкага тропизмига қарамай, COVID-19 билан полиорган етишмовчилиги ривожланиш хавфи юқори. Бутун дунёдаги тиббий амалиёт шуни кўрсатадики, COVID-19 билан касалланган беморларни тиббий реабилитация қилиш ва у имкон қадар эрта бошланиши ҳамда беморларнинг аҳволи барқарорлашгандан кейин давом этиши керак.

Дунёда янги коронавирუსнинг патогенези, клиник хусусиятларини ўрганиш ҳамда самарали даволаш ва реабилитация чораларини ишлаб чиқиш бўйича илмий-тадқиқот ишлари олиб борилмоқда. Сўнгги икки йил давомида олиб борилган тадқиқотлар шуни кўрсатдики, янги касалликнинг энг кенг тарқалган клиник кўриниши икки томонлама пневмониядир (микроангиопатия билан вирусли диффуз алвеоляр шикастланиш). Ўпка тўқималарининг шикастланиши билан бир қаторда, кўпгина кузатувлар натижасида бошқа аъзоларда, шу жумладан васкулитга хос ўзгаришлар аниқланган. Баъзи ҳолларда, олдинги касаллик натижасида узок муддатли асоратлар пайдо бўлади, улар «узок COVID» ва «постковид синдром» деб аталади. Дунёдаги кўплаб тадқиқотлар постковид синдромнинг ривожланиш механизмларини топишга, беморларнинг ногиронлик ва ўлим хавфини камайтирадиган реабилитация чораларини ишлаб чиқишга қаратилган. Шу муносабат билан, COVID-19 нинг эрта реабилитация даврининг клиник ва патогенетик хусусиятларини ўрганиш ҳамда унинг табиатини ҳисобга олган ҳолда беморларни даволашнинг муқобил тактикасини аниқлаш замонавий тиббиётнинг долзарб муаммосидир.

Мамлакатимизда айна пайтда соғлиқни сақлаш ва аҳолини ижтимоий муҳофаза қилиш тизимини такомиллаштириш, тиббиёт тизимини жаҳон андозалари талабларига мослаштириш, касалликларга эрта ташхис қўйиш, даволаш ва олдини олиш борасида кенг кўламли ишлар амалга оширилмоқда. Ўзбекистон Республикаси Президентининг 2020 йил 19 мартдаги «Ўзбекистон Республикасида COVID-19 инфекциясининг оқибатларини юмшатиш бўйича биринчи навбатдаги чора-тадбирлар тўғрисида»ги 5969-сон Фармони билан кейинги икки йил давомида мамлакатимизда COVID-19 инфекциясининг Ўзбекистон Республикасига тарқалишининг олдини олиш борасидаги ишлар амалга оширилди, «Коронавирус пандемияси ва глобал инкироз ҳодисаларининг

¹World Health Organization. Coronavirus disease 2019 (COVID-19) situation report – 48. Available at: https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/situation-reports/20200308-sitrep-48-covid-19.pdf?sfvrsn=16f7ccef_4[Accessed: March 9, 2020]

иктисодиёт тармоқларига салбий таъсири» тўғрисидаги («ПФ-5969») ҳамда Ўзбекистон Республикаси Вазирлар Маҳкамасининг 2020 йил 23 мартдаги 176-сон қарори («ПКМ-176») коронавирус инфекцияси тарқалишига қарши қўшимча чора-тадбирлар қабул қилинди. Юқорида айтиб ўтилганлар билан боғлиқ ҳолда, постковид синдромни эрта ташхислаш, патогенетик даволаш усулларини муқобиллаштириш ва тиббий реабилитация тамойилларини ишлаб чиқиш алоҳида аҳамиятга эга.

Ўзбекистон Республикаси Президентининг «Ўзбекистон Республикасини ривожлантиришнинг бешта устувор йўналиши бўйича Ҳаракатлар стратегияси тўғрисида»ги ПФ-4947-сонли Фармони, 2017-2021 йиллар. 2017 йил 7 февралдаги Ўзбекистон Республикаси Президентининг 2017 йил 29 мартдаги «Ўзбекистон Республикасининг бирламчи соғлиқни сақлаш муассасалари фаолиятини ташкил этишни такомиллаштириш чора-тадбирлари тўғрисида»ги қарорлари, 2017 йил 20 июндаги ПҚ-3071-сон «2017-2021 йилларда Ўзбекистон Республикаси аҳолисига ихтисослаштирилган тиббий ёрдам кўрсатишни янада ривожлантириш чора-тадбирлари тўғрисида»ги 2857-сонли ПҚда, шунингдек, қабул қилинган бу соҳадаги бошқа меъёрий ҳужжатларда мазкур диссертация тадқиқотида белгиланган вазифаларни бажаришга маълум даражада хизмат қилмоқда.

Тадқиқотнинг республикада фан ва технологияларни ривожлантиришнинг устувор йўналишларига мослиги. Ушбу тадқиқот республика фан ва технологияларини ривожланишининг VI. «Тиббиёт ва фармакология» устувор йўналиши доирасида бажарилган.

Диссертация мавзуси бўйича хорижий илмий адабиётлар таҳлили².

Дунёнинг бир қатор етакчи тиббиёт марказларида COVID-19 нинг патофизиологияси, кечишининг клиник вариантларини аниқлаш, даволаш ва реабилитация чораларини ишлаб чиқиш бўйича илмий тадқиқотлар олиб борилмоқда, жумладан: American Medical Association, American Society for Microbiology (ASM), University of Washington Seattle и National Institutes of Health, Wuhan Institute of Virology (Хитой), Хитой қирусли ресурслар ва биоинформатика маркази, Leibniz Universität Hannover (Германия), Unimedizin Mainz (Германия), National Health Service in England and Wales (Буюк Британия), Instituto Pasteur (Франция), National Institute of Health and Medical Research- CNRS (Франция), Fisabio Foundation (Испания), Unit of Allergology, Clinical Immunology and Rheumatology, Università Campus Bio-Medico di Roma (Italy), University of Vienna (Австрия), РФФА М.П. Чумаков номидаги федерал илмий маркази ва иммунобиологик препаратларни ишлаб чиқиш маркази (Россия Федерацияси), академик Н.Ф.Гамалея номидаги эпидемиология ва микробиология миллий тадқиқот маркази (Россия Федерацияси), «Вектор» вирусология ва биотехнология давлат илмий маркази (Россия Федерацияси), Н.И. Пирогов номидаги миллий тиббиёт университети (Россия Федерацияси),

²Диссертация мавзуси бўйича хорижий илмий-тадқиқотлар шарҳи: <https://www.un.org/ru/coronaviru>, www.pub.med.com, <https://coronavirus.uz/ru>, <https://стопкоронавирус.пф/about-covid/>, <https://www.who.int>, <https://www.umassmed.edu/coronavirus/>, <https://www.umassmed.edu>, www.med-rf.ru, www.karger.com <https://www.ecdc.europa.eu/en/covid-19> ва бошқа манбалар асосида амалга оширилган.

Россия Тиббиёт фанлари академияси Кардиология илмий тадқиқот институти, Россия Тиббиёт фанлари академиясининг Сибир филиали (Россия Федерацияси), И.П.Павлов номидаги Биринчи Санкт-Петербург давлат тиббиёт университети қошидаги Нефрология илмий-тадқиқот институти (Санкт-Петербург, Россия Федерацияси), Республика ихтисослаштирилган терапия ва тиббий реабилитация илмий-амалий тиббиёт маркази (Ўзбекистон Республикаси), Ўзбекистон Республикаси Фанлар академияси Геномика ва биоинформатика маркази, Республика ихтисослаштирилган эпидемиология, микробиология, юқумли ва паразитар касалликлар илмий-амалий тиббиёт маркази (Ўзбекистон) Ўзбекистон Республикаси Соғлиқни сақлаш вазирлиги Вирусология илмий тадқиқот институти.

Этиопатогенез механизмларини ўрганиш ва даволашнинг муқобил усулларини ишлаб чиқишга қаратилган бир қатор илмий натижалар олинди. Юқтиришнинг дастлабки босқичи SARS-CoV-2нинг II турдаги ангиотензинга айланттирувчи фермент рецепторлари (Wuhan Institute of Virology, China) бўлган нишон ҳужайраларга кириб бориши аниқланди, SARS-CoV-2нинг иммунитет тизимига зарар етказиш қобилияти, шу жумладан макрофагларнинг фаоллашувини бўғиш, макрофагларни парчалаш ва йўқ қилиш, натижада Т-лимфоцитларга антигеннинг тақдим этилишининг бузилиши ва ўзига хос иммун жавобнинг фаоллашиши (Department and Institute of Infectious Disease, Tongji Hospital Wuhan China). Кўпгина тадқиқотлар шуни кўрсатдики, иммунитетнинг бузилиши «яллиғланиш чақирувчи» ва «яллиғланишга қарши» цитокинлар ва хемокинлар синтезининг бузилиши билан боғлиқ. Кўпгина тадқиқотлар шуни кўрсатдики, иммунитетнинг бузилиши «яллиғланишга қарши» ва «яллиғланишга қарши» ситокинлар ва хемокинлар синтезининг бузилиши билан боғлиқ. Яллиғланишга қарши фаоллашувни назорат қилишнинг бузилиши механизми ситокин бўрони, катталардаги респиратор дистресс синдроми, септик шок, полиорган этишмовчилигининг асосидир (Medical University Hangzhou, China, Rheumatology Research Unit, Department of Clinical Medicine, Italy). Аниқланишича, COVID-19 патогенезида микротомирларнинг зарарланиши муҳим роль ўйнайди. Ўпка артерияларида тромбоз, юрак хуружлари ривожланиши билан турли органлар артерияларининг тромбози (миокард, мия, ичаклар, буйраклар, талоқ, муччалар) тасвирланган (Department of Medicine Universidad Complutense, Spain, Dipartimento di Scienze Cliniche Cardiovascolari, Rheumatology Unit Rome, Italy). Миллий малака ошириш институтларининг (NICE, The National Institute for Health and Care Excellence), Шотландия олийгоҳлараро алоқалар тавсиялари (SIGN, Scottish Intercollegiate Guidelines Network) ва Умумий амалиёт врачлари қироллик коллежи (RCGP, Royal College of General Practitioners) соғлиқни сақлаш ва тиббий хизматни яхшилаш соҳасидаги саъй-ҳаракатлари билан COVID-19 давомли оқибатларида аниқлаш, баҳолаш ва ёрдам бўйича тавсиялар билан биргаликдаги қўлланма ишлаб чиқилган.

Айни пайтда бутун дунёда COVID-19 га ўз вақтида ташхис қўйиш, ихтисослаштирилган тиббий ёрдам кўрсатиш, шунингдек, реабилитация ва

иккиламчи профилактика тамойилларини ишлаб чиқиш бўйича қатор илмий лойиҳалар амалга оширилмоқда.

Муаммонинг ўрганилганлик даражаси. Дунёнинг турли мамлакатларида олиб борилган кўплаб тадқиқотларга қарамай, COVID-19 ва унинг асоратларини даволашдаги муваффақиятлар, ўпка фиброзиси белгиларини излаш ва нохуш оқибатлар, постковид синдромли беморларни даволаш тактикасини аниқлаш долзарб муаммо бўлиб қолмоқда. 2019 йилда дунё илгари номаълум бўлган ўта юқумли респиратор вирусли COVID-19, хавфли жиддий асоратлар ва бутун дунё бўйлаб тез тарқалиши билан дуч келди (A Coordinated Global Research Roadmap 2019 Novel Coronavirus. Geneva: World Health Organization; 2020). Тадқиқот шуни кўрсатдики, янги COVID-19 коронавирус инфекциясининг критик кечиши билан иммунитетнинг туғма ва орттирилган патологик фаоллашуви биринчи ўринга чиқади. Эндотелиал дисфункция, коагулопатия, тромбоз, фосфолипидларга антитаналар, антифосфолипид синдроми типидagi клиник кўринишлари ҳозирги кунда жаҳон тиббиёти томонидан COVID-19 кечишининг патогенетик кўриниши сифатида аниқланади (Zhou Y., Han T., et al, 2020). Бугунги кунга келиб, инфекцияни бартараф этгандан сўнг, беморларнинг 30-60 фоизда функционал бузилишлар сақланиб қолиши ва патогенетик дум ёки постковид синдроми сақланиб қолиши аниқланган [Sheehy LM., 2020; Simpson R., Robinson L., 2020). Бир қатор тадқиқотлар шуни кўрсатдики, тананинг аутоиммунизацияси постковид синдром ривожланишининг патогенетик механизмларидан биридир. COVID-19 мавжуд беморларда, шунингдек аутоиммун генезли COVID-19 билан қўшилиб келган касалликлар - эрозив артрит, қизил югуруксимон синдром, тизимли васкулит, аутоиммун тромбоцитопения ва анемия, тарқоқ склероз, Шегрен синдроми ва бошқаларда COVID-19 антинуклеар антитана (АНА), ревматоид омил (РО), антифосфолипид антитана (АФА), ДНКга антитаналар юқори аниқланиш даражаси ҳақида далиллар мавжуд (Wu Z., 2020; Halpert G, 2020; Zuo Y, Estes SK, Ali RA, et al., 2020). Вирусни йўқ қилгандан кейин патологиянинг давом этиши билан боғлиқ яна бир механизм коагуляцион каскадининг фаоллашиши эканлиги аниқланди. Бу ҳодиса SARS-CoV-2 вирусининг эндотелиал ҳужайраларга бевосита зарар етказиши ва эндотелиал ҳужайралар базал мембранасига иммунитетнинг шикастланиши натижасида келиб чиққан эндотелиал дисфункцияга асосланади. Тизимли яллиғланиш реакциясининг доимий фаоллашиши, аутоиммунизация ва гиперкоагуляция эндотелийнинг структуравий ва функционал ҳолатининг бузилишини, томир ичидаги қон ивишини ва тромб ҳосил бўлишини рағбатлантиради (Vincent M.J., 2020; Siddamreddy S, 2021; Shoenfeld Y., Selmi C., 2021).

Мутахассисларнинг таъкидлашича, COVID-19нинг клиник ва радиологик кўринишлари бўйича ҳетероженлигини ҳисобга олган ҳолда, симптомларнинг кечишини ва уларнинг беморларнинг функционал ҳолатига таъсирини кузатиш учун оддий воситага эга бўлиш жуда муҳимдир (Barco, S., Endres, 2020; Robinson L., 2021). ЖССТ асосан ўткир босқич синовларида асосий якуний нукта сифатида фойдаланиладиган даволаш турига асосланган тоифалар билан «Клиник такомиллаштириш тартибли шкаласи»ни таклиф қилди. Бироқ, бу шкала стационар ёрдамга қаратилганлиги сабабли, у COVID-19 ва касалхонадан

кейинги даволанишнинг узок муддатли натижаларини акс эттирмайди (World Health Organization Treatment Trial Design Master Protocol synopsis Final). Бугунги кунга қадар тиббий реабилитация COVID-19 билан касалланган беморларни жорий этишда муҳим бўгин экани аниқланган. COVID-19 билан касалланган беморларни тиббий реабилитация қилиш «ташқи нафас олиш, кислородни тўқималар, органлар ва тизимларга ташиш ва ундан фойдаланиш функцияларини тиклаш, стрессга чидамлилиқ, психо-эмоционал барқарорлик ва кундалиқ фаолликни тиклашга» қаратилган бўлиши керак (World Health Organization. Regional Office for Europe 2020, Support for Rehabilitation Self-Management after COVID-19; Brugliera L, Spina A, 2020). Бир қатор тадқиқотлар шуни кўрсатдики, тиббий реабилитация тадбирлари уч босқичда ташкил этилиши керак: реанимация бўлимларида, ихтисослаштирилган шифохоналарда ва соматик бўлимларда, поликлиникаларда ва уйда (Herridge MS, et al.,2020; Simpson R, Robinson L. et al.,2020; Hui DS, Wong KT et al.,2020).

Республикамизда COVID-19 билан касалланган беморларни ташхислаш, даволаш ва реабилитация қилиш муаммолари бўйича илмий изланишлар олиб борилмоқда: Б.Т. Даминов, Эгамбердиева (ТашПМИ), Туйчиев Л.Н., Худайкулова Г.К. (Тошкент тиббиёт академияси), Аляви Б.А. (РИТ ва ТРИАТМ, Таджиев Б.М. (Ўзбекистон Республикаси Соғлиқни сақлаш вазирлиги Эпидемиология, микробиология ва юқумли касалликлар илмий-тадқиқот институти), Мусабаев Э.И. (Ўзбекистон Республикаси Соғлиқни сақлаш вазирлиги Вирусология илмий тадқиқот институти).

Илмий адабиётлар ва тадқиқотлар таҳлили натижаларига кўра, республикамизда постковид синдромнинг ривожланиш механизмларини излаш, ривожланиш учун хавф омилларини, асоратлар ва даволаш усулларини аниқлашга қаратилган кенг кўламли тадқиқотларни олиб бориш зарур, деган хулосага келиш мумкин. Бу, ўз навбатида, ушбу муаммо бўйича тадқиқотларни давом эттириш зарурлигини кўрсатади.

Диссертация тадқиқотининг диссертация бажарилган илмий тадқиқот муассасасининг илмий-тадқиқот иши режаси билан боғлиқлиги. Диссертация иши Тошкент педиатрия тиббиёт институтининг илмий тадқиқот ишлари режасига мувофиқ №01980006703 «Сурункали касалликларининг замонавий ташхислаш ва даволаш самарадорлигини оширишнинг истиқболли йўллари ишлаб чиқиш» мавзуси доирасида бажарилган (2019-2021 йй).

Тадқиқотнинг мақсади COVID-19 нинг эрта реабилитация даврининг клиник ва патогенетик хусусиятларини баҳолаш ва касалликларнинг табиатини ҳисобга олган ҳолда беморларни мукамал бошқариш тактикасини аниқлашдан иборат.

Тадқиқотнинг вазифалари:

ретроспектив таҳлил маълумотлари бўйича COVID-19 кечишининг эрта реабилитация даври клиник ва патогенетик вариантларини аниқлаш;

COVID-19 билан касалланган беморларнинг функционал ҳолатини баҳолаш ва унинг постковид синдромнинг турли кўринишлари билан боғлиқлигини аниқлаш;

эрта реабилитация даврида COVID-19 билан касалланган беморларда инструментал ва лаборатор кўрсаткичларининг диагностик аҳамиятини аниқлаш;
постковид синдроми бўлган беморларда оқибати ёмон сўнгги нуқталарни (endpoints) ривожланиши учун прогностик маркерларни аниқлаш;

COVID-19нинг эрта реабилитация даврида амалга оширилган диагностика ва даволаш усулларининг самарадорлигини баҳолаш;

эрта реабилитация даврида COVID-19 ўтказган беморларни бошқариш алгоритминини ишлаб чиқиш;

Тадқиқот объекти сифатида постковид синдроми билан оғриган беморларнинг 128 таси, COVID-19ни ўтказгандан кейин эрта реабилитация давридаги 302 бемор ва 20 та амалий соғлом шахслар олинган.

Тадқиқотнинг предмети сифатида беморлар касаллик тарихи, веноз қони, капилляр қони, ЭхоКГ, ЭКГ, спирометрия, ўпка МСКТси, ўпка УТТси натижалари олинган.

Тадқиқот усуллари. Диссертациядаги тадқиқотлар тасвирлаш усуллари, биокимёвий, электро ва эхокардиографик ва статистик усуллардан фойдаланилган.

Тадқиқотнинг илмий янгилиги куйидагилардан иборат:

биринчи марта ретроспектив таҳлил асосида COVID-19 билан касалланган беморларда эрта реабилитация даврида нафас олиш синдроми билан бир қаторда прокоагулянт, юрак-қон томир, аутоиммун, неврологик, дистрофик клиник ва патогенетик синдромлар қайд этилиши асосланган;

постковид синдромнинг клиник ва патогенетик вариантини аниқлашда биринчи марта юракнинг структуравий ва функционал ҳолатини, ташқи нафас олиш функциясини, ўпканинг ультратовуш текшируви ва аутоиммунитет маркерларини ва тизимли яллиғланиш фаоллигини аниқлашнинг диагностик аҳамияти асосланган;

ретроспектив таҳлил асосида ўпка паренхимаси фибрози ривожланишининг прогностик белгилари аниқланиб, БА ўпка паренхимаси фиброзининг ривожланиш хавфини 1,83 бараварга, ўпка интерстициал касалликлари (ЎСИК) - 2,46 бараварга, семизлик ва стеатогепатит - 7,22 бараварга, юқумли касалликлар шифохонасидан чиққандан кейин биринчи ойда тромбоземболик ҳодисалар - 9,39 марта ошиши аниқланган.

биринчи марта «Post Covid-19 Functional Status - PCFS» шкаласи бўйича беморларнинг пост функционал ҳолати COVID-19нинг оғир кечиши, семиришнинг мавжудлиги, миокарднинг структуравий ва функционал ҳолатининг янада аниқ бузилиши, периферик қонда Д димер, антинуклеар антитаначалар (АНА), ферритин юқори даражаси билан боғлиқлиги аниқланган;

биринчи марта постковид беморларда сўнгги нуқталар ва тромбоземболик ҳодисаларнинг ривожланиш хавфи PCFS шкаласи бўйича беморларнинг пост функционал ҳолати, қонда Д-димер концентрациясининг ошиши ва АНА мавжудлиги билан ортиши аниқланган.

илк марта постковид синдромнинг клиник ва патогенетик вариантини аниқлаш учун диагностик скрининг COVID-19 билан касалланган беморларда

самарали терапияни танлаш ва асоратларни камайтиришга ёрдам бериши исботланган.

Тадқиқотнинг амалий натижалари қуйидагилардан иборат:

беморларни аниқлаш, постковид синдромли беморларни аниқлаш учун COVID-19 билан касалланган беморларнинг функционал ҳолатини баҳоланган постковид синдромнинг клиник-патогенетик вариантини аниқлаш, адекват терапияни танлаш ва COVID-19 билан касалланган беморларда инструментал (ўпка УТТси, ЭКГ, ЭхоКГ, ташқи нафас функцияси – (ТНФ)) ва лаборатор (қон биокимёвий таҳлили, коагулограмма, қондаги аутоантитана) тадқиқот усулларининг амалий аҳамияти асосланган;

постковид синдромли беморларнинг қонида Д-димер, ферритин, АНА концентрациясини аниқлаш ёмон оқибатли сўнгги нуқталар ривожланишининг прогностик аҳамияти исботланган;

постковид синдромнинг клиник ва патогенетик вариантларини аниқлаш ва тегишли терапияни амалга ошириш ёмон якуний нуқталарни ривожланиш хавфини камайтириши мумкинлиги исботланган.

Тадқиқот натижаларининг ишончилиги тадқиқотда қўлланиладиган замонавий, тасдиқланган қўшимча клиник, лаборатор-инструментал ва статистик усуллар, беморларнинг етарли сони ва архив материаллари, олинган натижаларнинг назарий ва амалий ҳисоб-китобларга мувофиқлиги, таққослаш билан, хорижий ва маҳаллий тадқиқотлар билан олинган натижалар, хулоса, олинган натижаларни ваколатли тузилмалар томонидан тасдиқлаш орқали асосланади.

Тадқиқот натижаларининг илмий ва амалий аҳамияти.

Тадқиқот натижаларининг илмий аҳамияти постковид синдромнинг асосий патогенетик вариантларини аниқлаш, COVID-19 билан касалланган беморларда эрта реабилитация даврида ўпка паренхимаси фиброзининг ва тромбоемболик ҳодисаларнинг ривожланишини хавф омилларини аниқлашдан иборат, ҳамда постковид синдромнинг патогенетик вариантларини ташхислаш ва тузатишни муқобиллаштириш бўйича олиб борилган тадқиқотлар муаммони янада чуқур ўрганишга ёрдам беради.

Ишнинг амалий аҳамияти шундан иборатки, постковид синдроми бўлган беморларда сўнгги нуқталар ва тромбоемболик ҳодисаларнинг ривожланиши учун хавф омилларининг башорат қилувчи аҳамияти аниқланган, касалликнинг нохуш оқибати омилларини ўз вақтида аниқлаш даволаш самарадорлигини ошириш, асоратлар сонини камайтириш ва прогнозни яхшилаш имконини беради.

Тадқиқот натижаларининг жорий қилиниши. Илмий тадқиқот натижаларига кўра, COVID-19нинг эрта реабилитация даврининг клиник ва патогенетик хусусиятларини ўрганиш ва COVID-19нинг эрта реабилитация даврида беморларни даволаш бўйича олинган илмий натижалар асосида:

«COVID-19нинг эрта реабилитация даврида беморларни даволаш алгоритми» услубий тавсиянома тасдиқланган (Соғлиқни сақлаш вазирлигининг 2021 йил 17 сентябрдаги 8н-р/778-сон маълумотномаси). Ушбу услубий

тавсиянома постковид синдромнинг асоратларини сезиларли даражада камайтириш имконини берган;

«COVID-19нинг эрта реабилитация даврида беморларнинг клиник ҳолатини PCFS тестидан фойдаланган ҳолда баҳолаш усули» (Соғлиқни сақлаш вазирлигининг 2021 йил 17 сентябрдаги 8н-р/779-сон маълумотномаси) услубий тавсиянома тасдиқланган. Ушбу услубий тавсиянома COVID-19 билан касалланган беморларнинг функционал ҳолатини баҳолаш, шунингдек, постковид синдроми бўлган беморларни аниқлаш имконини берган;

постковид хавф синдромининг патогенетик вариантларини ўрганиш ва нохуш оқибатларга олиб келиши мумкин бўлган хавф омилларини аниқлаш бўйича олиб борилган тадқиқотнинг олинган илмий натижалари соғлиқни сақлаш, хусусан, Навоий вилоят кўп тармоқли тиббиёт маркази, Тошкент тиббиёт академияси кўп тармоқли клиникаси ҳамда Республика ихтисослаштирилган терапия ва тиббий реабилитация илмий – амалий тиббиёт марказининг амалий фаолиятига жорий этилди (Соғлиқни сақлаш вазирлигининг 2021 йил 6 декабрдаги, 08-09 / 19137-сон маълумотномаси). Олинган тадқиқот натижаларини соғлиқни сақлашнинг амалий фаолиятига татбиқ этиш COVID-19нинг эрта реабилитация даврида сўнгги нуқталар ва тромбоземболик ҳодисаларнинг ривожланиш хавфини прогноз қилиш имконини, постковид синдроми бўлган беморларни киритиш учун ишлаб чиқилган алгоритмдан фойдаланиш эмпирик даволаш билан солиштирганда 2,56 марта нохуш сўнгги нуқталари ривожланиш хавфини камайтириш имконини беради.

Тадқиқот натижаларининг апробацияси. Мазкур тадқиқот натижалари 6 таси халқаро, 3 та республика илмий амалий анжуманларида муҳокама қилинган.

Тадқиқот натижаларининг эълон қилинганлиги. Диссертация мавзуси бўйича жами 22 илмий иш чоп этилган бўлиб, шулардан Ўзбекистон Республикаси Олий аттестация комиссиясининг диссертациялар асосий илмий натижаларини нашр этиш тавсия этилган илмий нашрларда 13 та мақола, жумладан, 9 таси республика ва 4 таси хорижий журналларда чоп этилган.

Диссертациянинг тузилиши ва ҳажми. Диссертация кириш, беш боб, хулоса, амалий тавсиялар ҳамда фойдаланилган адабиётлар рўйхатидан таркиб топган. Диссертация ҳажми 177 бетдан иборат.

ДИССЕРТАЦИЯНИНГ АСОСИЙ МАЗМУНИ

Диссертация ишининг **кириш қисмида** долзарблиги ва зарурияти асосланаган, тадқиқот мақсади ва вазифалари шакллантирилган, объект ва предмет аниқланган, тадқиқотнинг республика фан ва техникаси ривожланишининг устувор йўналишларига мувофиқлиги кўрсатилган, натижаларнинг илмий янгилиги ва илмий-амалий аҳамияти, тадқиқот натижаларини апробация қилиш ва нашр этиш, диссертация ишининг тузилиши ҳақида маълумот берилган.

«**COVID-19: муаммонинг ҳозирги ҳолати (адабиёт шарҳи)**» номли диссертациясининг биринчи бобида коронавирус инфекцияси билан оғриган беморларни даволашда эришилган ютуқлар ва ҳозирги тенденциялар тақдим этилган, эпидемиология, этиопатогенез, патоморфологик ва клиник

хусусиятлари масалалари кўриб чиқилган. Касалликнинг асоратлари, постковид синдромнинг ривожланиши ва COVID-19 билан касалланган беморларни тиббий реабилитация қилиш тўғрисидаги маълумотлар алоҳида таъкидланган. Адабиётларни таҳлил қилиш асосида ишнинг долзарблиги ва танланган мавзунини ишлаб чиқиш зарурати асосланган.

Диссертация ишининг «Тадқиқот материали ва усуллари» номли иккинчи бобида тадқиқот объекти, предметлари ва усуллари ҳамда қўлланиладиган статистик усуллар ёритилган.

Тадқиқот 2 босқичда олиб борилди. Биринчи босқич - бу РИТ ва ТРИАТМда касалхонага ётқизилган 128 COVID-19 даврида ёки ундан кейин пайдо бўлган ва тадқиқотга қўшилиш вақтида сақланиб қолган ва бошқа омиллар билан изоҳланмаган патологик аломатлари мавжуд беморларнинг касаллик тарихини ретроспектив таҳлил қилиш. Беморларнинг ўртача ёши $49,84 \pm 12,54$ ёшни ташкил этди. 76 нафар эркак (59,38%) ва 52 нафар аёл (40,62%). Касаллик тарихини таҳлил қилишда касалликнинг клиник белгилари, лаборатория ва инструментал тадқиқотлар маълумотлари, қўлланилган даволаш ва реабилитация чоралари, бошдан ўтказган COVID-19нинг фон патологияси ва клиник хусусиятлари ҳисобга олинди. Сўнгги нуқта сифатида тромбоемболик ҳодисалар, кардиоген ўпка шиши (ҳақиқий ва аритмоген) ва ўлим оқибати ишлатилган.

Тадқиқотнинг иккинчи босқичи истиқболли бўлиб, у постковид синдромнинг клиник кўринишлари мавжудлиги сабабли 282 беморни қамраб олди. Беморларнинг ўртача ёши $49,48 \pm 12,54$ эди. 150 нафар эркак (53,38%) ва 131 нафар аёл (46,62%). Шунингдек, биз бир вақтнинг ўзида COVID-19 ўтказган (ТГ - таққослаш гуруҳи) 20 нафар беморни текширдик, уларда инфекция тўлиқ тикланиш билан яқунланди (ўткир даврда ёки ундан кейин пайдо бўлган ҳамда бошқа сабаблар билан тушунтирилмайдиган симптомлар мавжуд эмас). Тадқиқот усуллариининг мос ёзувлар нормасини аниқлаш учун 20 нафар соғлом кўнгиллилар (НГ - назорат гуруҳи) текширилди.

Асосий гуруҳ, НГ ва ТГ барча беморлар клиник ва анамнестик маълумотларни, шу жумладан COVID-19нинг ўткир (юқумли) даврини тўплашни ўз ичига олган текширувдан ўтказилди. Беморларнинг ҳозирги ҳолатини клиник баҳолаш, лаборатор ва инструментал тадқиқот усуллари ўтказилди. Касалхонага ётқизиш даврининг охирида асосий гуруҳ беморлари постковид синдромнинг ўрганилаётган патогенетик маркерларининг динамикасини аниқлаш учун назорат текширувидан ўтказилди.

Умумий қон таҳлили автоматик SYSMEX анализаторида ўтказилди. Қоннинг биокимёвий таҳлили BS-200 автоматик анализаторида ўтказилди. Тадқиқот давомида глюкоза, билирубин, албумин, креатинин, С-реактив оқсил, ферритин, аланин аминотрансфераза (АЛТ) ва аспартат аминотрансфераза (АСТ) фаоллиги аниқланди. Коагуло-протромботик ҳолат автоматик коагулометр ёрдамида баҳоланади. Серологик текширув иммунофлуоресцент таҳлили билан ўтказилди. АНА, 2 занжирли ДНК (Ат-2ДНК)га антитаналар, АФА, РО мавжудлиги аниқланди.

ТНФни ўрганиш «Pneumoscope» ва «MasterLab» (Erich Jaeger, Германия) компьютер спирографларида ўтказилди. Мажбурий нафас чиқариш тезлиги кўрсаткичлари баҳоланди: УМФС - ўпканинг мажбурий ҳаётӣ сифими, УМНҚХ1 - 1 секундда мажбурий нафас чиқариш ҳажми. ТНФ жараёнида чекловчи ва обструктив бузилишларнинг мавжудлиги ва зўравонлиги аниқланди.

ЭКГ 12 та стандарт тармоқда автоматик 6 каналли электрокардиографда ўтказилди. Амбулатор Холтер ЭКГ мониторинги кўрсатма бўлганда амалга оширилди. 5 та электродли 3 каналли регистратор ишлатилган. Ўзгартирилган mV1, mV3, mV5 тармоқлар қайд этилди.

Экокардиографик текширув (ЭхоКГ) 5-7,5 МГц частотали сектор датчик билан жиҳозланган ультратовушли сканерда ўтказилди. Чап ва ўнг қоринчаларнинг сўнгги диастолик диаметрлари (ЧҚ ва ЎҚ ДД) ва қоринча систоласининг охирида чап бўлмача (ЧБ) диаметри (парастернал ҳолатда, ЧҚ узун ўқининг проэкцияси) қайд этилган. Систолада ва диастолада (охирги диастолик ҳажм (ОДХ) ва охирги систолик ҳажм (ОСХ)) чап қоринча (ЧҚ) ва систоладаги чап бўлмача (ЧБ) ҳажми Симпсон усули бўйича апикал 4 ва 2 камерали позицияларда ўлчанди. ЧҚ систолик функцияси стандарт формула бўйича ЧҚ отлилиш фракцияси (ЧҚОФ) ҳисоблаш билан аниқланади: $ЧҚОФ = ((ЧҚОДХ - ЧҚОСХ) / ЧҚОДХ) \times 100\%$. Барча тадқиқот иштирокчилари учун ўпка артериясининг ўртача босими (ЎА Р_{ўрт}) Китобатак формуласидан фойдаланган ҳолда ҳисоблаб чиқилган.

Ўпканинг ультратовуш текшируви (ўпка УТТ) амалга ошириш бўйича халқаро тавсияларга мувофиқ 3,5 МГц частотали конвекс датчик билан жиҳозланган ультратовушли сканерда ўтказилди. Плеврада суюқлик мавжудлиги ҳам қайд этилган.

Кўкрак қафасининг компьютер томографияси. Кўкрак қафаси органларининг мультисканерли компьютер томографияси (МСКТ) стандарт техникага мувофиқ 128 бўлакдан фойдаланган ҳолда томографда ўтказилди.

COVID-19 билан касалланган беморларнинг функционал ҳолатини баҳолаш усули - PCFS (Post-COVID-19 Functional Status) ёрдамида амалга оширилди. Ушбу усулда беморнинг ўзи томонидан тўлдирилган анкета ёки бемор билан суҳбат жараёнида шифокор томонидан тўлдирилган анкета қўлланилади. Иккала вариантда ҳам, COVID-19 ўтказган беморларнинг функционал ҳолатини балли баҳолаш аниқланди.

РИТ ва ТРИАТМда COVID-19 янги коронавирус инфекцияси билан касалланган беморларни босқичма-босқич тиббий реабилитация қилишни ташкил этиш бўйича тавсияларига мувофиқ барча беморлар индивидуал дастур бўйича физиотерапия машғулотларидан ўтказилди (Тошкент, 2020 йил). Шунингдек, дори терапияси индивидуал кўрсатмаларга мувофиқ амалга оширилди.

Қабул қилинган барча маълумотлар Excell редакторининг ўхшаш жадвалларига киритилди. Гуруҳлараро таққослашда Стъудентнинг таққослаш ишончилиги критерийсидан фойдаланилган. Белгиларнинг пайдо бўлиш частотасини таққослаш жадвалли Хи-квадрат тести ва эркинлик даражалари

сонини ҳисобга олган ҳолда унинг ишончилигини баҳолаш ёрдамида амалга оширилди. Корреляция таҳлилида корреляция коэффициентларидан фойдаланилган, уларнинг ишончилиги жадвалли номограммалар ёрдамида баҳоланган.

«COVID-19 ўтказган беморлар эрта реабилитация даврида касаллик тарихини ретроспектив таҳлил қилиш. Беморларни бошқариш алгоритмининг назарий асосланиши» деб номланган учинчи бобда тадқиқотнинг ретроспектив босқичига киритилган беморларнинг хусусиятлари ўрганилди.

Тадқиқот шуни кўрсатдики, 44 беморда COVID-19 ўртача оғирлик, 45 бемор оғир, 39 бемор ўта оғир. Интерстициал пневмониянинг тарқалиши нуқтаи назаридан, 40 беморда ўпканинг 25% ёки ундан кам (НГ-1), 43 беморда - ўпка ҳажмининг 25-50% дан кўпроғи (НГ-2), 32 беморда - 50 дан 75% гача (НГ-3) ва 13 беморда - 75% дан ортиқ.

Тадқиқот давомида коморбидлик баҳоланди. Ўртача фон патологиялари сони $4,53 \pm 2,20$ ни ташкил этди. Энг тез-тез учрайдиган кўрсаткичлар гипертензия - 78 бемор (60,94%), ошқозон ости беши-дуоденал зонанинг патологияси (Одди сфинктери дисфункцияси, ўт тош касаллиги, сурункали панкреатит) - 54 бемор (42,19%) ва гастрозофагиал зонанинг функционал бузилишлари - 49 бемор (38,28%). Катта ёшдаги беморларда фон касалликларининг ўртача сони сезиларли даражада юқори бўлган ($5,73 \pm 2,02$ $3,51 \pm 1,81$, $p < 0,001$). Шунингдек, катта ёшдаги гуруҳда ЮИК ($p < 0,001$), гипертония ($p < 0,001$), сурункали колит ($p < 0,001$), сурункали сийдик йўллари инфекцияси ($p < 0,01$), бош мия сурункали ишемияси ($p < 0,001$) ва қандли диабет II типи ($p < 0,01$) кўпроқ учради. Ўртача ва оғир COVID-19 гуруҳлари фон касалликлари сони бўйича фарқ қилмади. Шу билан бирга, оғир ва ўта оғир инфекциялари бўлган беморларда диабет ва семириб кетиш даражаси юқори бўлган (ҳар иккала таққослаш учун $p < 0,05$).

Клиник белгилар таҳлили беморларда COVID-19дан кейин реабилитациянинг дастлабки давридаги қуйидаги клиник синдромлар аниқланди: юрак-қон томир, неврологик, васкулит-уртикар, нафас олиш, шунингдек, уларнинг шаклланишининг патогенетик механизмлари: аутоиммун, фиброз, дистрофик, коагулопатик. Умуман олганда, аутоиммун яллиғланиш реакцияси билан патогенетик изоҳланган клиник синдромлар 99 беморда (77,34%), хужайра дистрофияси (шу жумладан сидеропеник, гипопро테인емик механизмлар, митохондриял етишмовчилик) - 123 беморда (96,09%), коагулопатияда ва прокоагулянт ҳолати 73 (57,03%) беморда, фиброз - 44 беморда (34,38%) кузатилган.

Шунингдек, биз COVID-19дан азият чеккандан кейин бир ой ичида салбий якуний нуқталар билан касалланиш даражасини таҳлил қилдик. Тромбоэмболик ҳодисалар 66 беморда (51,56%), 12 бемор вафот этган (9,38%), комбинирланган сўнгги нуқта (ўлим + тромбоэмболия) - 70 беморда (54,69%) кузатилган. Беморларнинг инфекциянинг оғирлигига қараб тақсимланиши шуни кўрсатдики, COVID-19нинг оғир ва ўта оғир шакли бўлган беморларда салбий якуний нуқталар хавфи ўртача шакли бўлган беморларга нисбатан

сезиларли даражада юқори бўлган (ўлим ва тромбоэмболик ҳодисалар хавфини ажратиш учун ишончлилиқ - $p < 0,05$, бирлашган сўнги нуқтани ривожланиш хавфи учун - $p < 0,01$). COVID-19 билан оғриган беморларда турли хил клиник шароитларнинг комбинацияланган якуний нуқтани ривожланиш хавфи билан боғлиқлиги бўйича башоратли аҳамиятини ўрганиш шуни кўрсатдики, COVID-19нинг оғир ва ўта оғир кечиши комбинацияланган якуний нуқта (ўлим ва тромбоэмболик) ривожланиш хавфини 1,63 марта, (нисбий хавф (НХ) 1,63, $p < 0,01$, 3.5 жадвал), фон нозологияси сифатида ЎСОК мавжудлиги - 2,33 марта ($p < 0,001$), 2-тоифа диабетнинг мавжудлиги - 1,63 марта ($p < 0,05$), семизлик ва стеатогепатит - 3,64 марта ($p < 0,001$) оширади.

Тадқиқотнинг ретроспектив босқичига киритилган 44 беморда ўпка паренхимасининг прогрессив фибрози кузатилди (34,38%). Фибрознинг прогрессив курси бўлган беморлар кўпроқ коморбид эканлиги аниқланди (ўртача $5,48 \pm 2,21$ нозологияга нисбатан $4,04 \pm 2,00$ носология, $p < 0,001$). Шунингдек, ўпка паренхимаси фибрози билан оғриган беморларда бронхиал астма ($p < 0,05$), ЎСИК ($p < 0,05$), семизлик ва стеатогепатит ($p < 0,001$) ва юқумли касалхонадан чиққандан кейин бир ой ичида тромбоэмболик ҳодисалар ($p < 0,001$) кўпроқ учради. Ушбу ҳолатларнинг башорат қилувчи аҳамиятини таҳлил қилиш шуни кўрсатдики, БА мавжудлиги ўпка паренхимаси фиброзининг ривожланиш хавфини 1,83 марта ($p < 0,05$), ЎСИК мавжудлиги - 2,46 марта ($p < 0,05$), семириш ва стеатогепатит - 7,22 марта ($p < 0,001$), юқумли касалхонадан чиққандан кейин биринчи ой давомида тромбоэмболик ҳодисалар - 9,39 марта ($p < 0,001$) оширади.

Тадқиқотнинг биринчи босқичи маълумотларини таҳлил қилиш натижаларига кўра, эрта реабилитация даврида беморларни бошқариш тактикасини танлашнинг дастлабки алгоритми шакллантирилди. Алгоритм беморларнинг клиник хусусиятларига ва касалликнинг турли хил вариантлари патогенезини назарий тушунишга асосланади. Тадқиқотнинг иккинчи босқичида постковид синдроми бўлган беморларни ташхислаш ва даволаш тактикаси учун ишлаб чиқилган алгоритм синовдан ўтказилди.

«COVID-19нинг эрта реабилитация даврида беморларни даволашнинг диагностик жиҳати» деб номланган 4-бобда тадқиқотнинг иккинчи босқичига киритилган беморларнинг клиник хусусиятлари, лаборатор ва инструментал тадқиқотлар натижалари келтирилган.

Асосий гуруҳ ва таққослаш гуруҳидаги беморларнинг аҳолини баҳолаш шуни кўрсатдики, ўтказилган COVID-19 инфекциясининг оғирлиги касалликнинг юқумли даврининг давомийлиги мос ҳолда бўлган бўлса-да, постковид синдромли беморларда сезиларли даражада юқори бўлган ($p < 0,01$). Тадқиқотда иккала гуруҳдаги беморларнинг коморбидлиги таҳлил қилинди. Беморларнинг асосий гуруҳида фон касалликларининг ўртача сони таққослаш гуруҳига қараганда сезиларли даражада юқори эди (таққослаш гуруҳида $3,45 \pm 1,88$ га нисбатан $4,46 \pm 2,18$ нозология, $p < 0,05$). Гуруҳлар беморларнинг асосий гуруҳида сезиларли даражада тез-тез учрайдиган семизликдан ташқари, индивидуал фон патологияларининг пайдо бўлиш частотасида фарқ қилмади ($p < 0,05$).

Беморларнинг функционал ҳолати PCFS сўровномаси ёрдамида баҳоланди. Тадқиқотлар шуни кўрсатдики, беморларнинг асосий гуруҳида сўровноманинг ўртача балли $13,34 \pm 0,83$ баллни ташкил этди. Беморлар 13 (4,63%), 2 балл - 90 киши (32,03%), 3 балл - 117 киши (41,64%), 4 балл - 61 киши (21,71%). PCFS тестида 3 ва 4 балл тўплаган беморлар (аввалги инфекция билан боғлиқ аломатлар ва ўз-ўзини парвариш қилишда ёрдамга мухтожлик туфайли кундалик фаолиятнинг сезиларли чекланиши), COVID-19нинг оғир курси бўлган, фон юрак-қон томир патологияси ва семириш билан беморлар кўпроқ бўлган.

Беморларнинг асосий гуруҳида юқумли даврда ва эрта реабилитация даврида МСКТ маълумотларига кўра ўпка шикастланиши ҳажмининг кўрсаткичлари сезиларли даражада фарқ қилмади ($44,47 \pm 23,97\%$ ва $41,50 \pm 23,30\%$). Таққослаш гуруҳида ўпканинг шикастланиш фоизи касалликнинг юқумли давридагига қараганда камроқ ($23,00 \pm 19,63$ ва $11,25 \pm 10,50$). Шунга кўра, тадқиқотга кўшилиш вақтида сатурация таққослаш гуруҳидаги беморларга нисбатан асосий гуруҳдаги беморларда сезиларли даражада паст бўлган ($p < 0,001$).

Ушбу тадқиқотда барча тадқиқот иштирокчилари касалхонага ётқизилган кунида ультратовуш текширувидан ўтдилар. Ўпка УТТси маълумотларига кўра ўпка паренхимасининг ҳаводорлигини йўқотилиши ўртача бали асосий гуруҳда $14,70 \pm 10,65$ баллни ва таққослаш гуруҳида $7,40 \pm 6,54$ баллни ташкил этди ($p < 0,001$). Шу билан бирга, Ўпка УТТси балли ва шу куни бажарилган МСКТ натижаси ўртасидаги корреляция коэффиценти таққослаш гуруҳида $+0,90$ ва асосий гуруҳда $+0,86$ (ҳар иккала корреляция коэффиценти учун $p < 0,01$) ни ташкил этди. МСКТ маълумотларига кўра (301 бемордан 10 бемор, 3,32%) ва ультратовуш текшируви маълумотларига кўра (301 бемордан 21 бемор, 6,98%) эрта реабилитация даврида ўпка шикастланиши аниқланмаган беморлар билан таққослашда 9 та ҳолат аниқланган, ҳар иккала текшириш усулининг натижалари бўйича ҳеч қандай зарар топилмаган («ҳақиқий» салбий натижа). Шундай қилиб, ўпка УТТсининг диагностика самарадорлиги ва информативлигини «олтин стандарт», кўкрак қафасининг МСКТ билан таққослаш УТТ сезгирлиги 95,88% (4,22% нотўғри салбий натижалар), ўпка паренхимаси интерстициал зарарланишларни аниқлашнинг спецификлиги 90,00%ни (10% сохта ижобий), диагностик қиймат - 95,68% (тасодиф даражаси)ни кўрсатди.

Тадқиқотда барқарор МСКТ сурати бўлган (231 бемор, асосий гуруҳдан – 230 бемор ва таққослаш гуруҳидан 1 бемор) беморлар ва ультратовуш текшируви пайтида ўпка паренхимасининг консолидация белгилари аниқланган беморлар таққосланди. МСКТ нинг ижобий динамикаси бўлган беморларга (64 киши), ўпка паренхимаси консолидациясининг ультратовуш белгилари 15 беморга (23,44%), МСКТ (231 киши) ижобий динамикаси бўлмаган беморларда - 203 беморга (87,88%, Хи квадрат=107,02, $p < 0,001$) ташхис қўйилган. Ўпка фиброзини (МСКТ нисбий меъзони – динамиканинг бўлмаслиги) аниқлаш нуқтаи назаридан, ультратовуш

текширувининг нисбий сезгирлиги 87,88%, ўзига хослиги - 76,56%, диагностика аниқлиги - 85,42% ни ташкил этди.

Шундай қилиб, ушбу тадқиқот шуни кўрсатдики, ультратовуш текшируви ўпка паренхимаси зарарланишлари ва ўпка тўқималарининг ҳавочанлигини йўқотишни ташхислаш учун информацион ва самарали усул бўлиб, самарадорлиги бўйича кўкрак қафасининг МСКТ билан солиштирилади.

Тадқиқот ишида COVID-19 билан касалланган беморларда юрак-қон томир тизимининг ҳолати ўрганилди. ЭКГ натижаларига кўра, адекват синус тахикардияси, суправентрикуляр пароксизмал тахикардия, пароксизмал бўлмача фибриляцияси ва қоринча экстрасистолияси шаклида юрак аритмиялари аниқланди. Ўтказувчанликнинг бузилиши 1 ва 2 даражали Мобиц 1 атриовентрикуляр ва синоатриал блокада кўринишида қайд этилган. Шунингдек, ЭКГ текшируви натижаларига кўра, ишемия (ST-T оғишининг шакли ва катталиги бўйича) эҳтимоли 50-75% бўлган реполяризация бузилиши белгилари аниқланган.

Экокардиография шуни кўрсатдики, асосий гуруҳдаги беморларда таққослаш гуруҳи билан солиштирганда, юракнинг ЧҚ ва ЎҚ ҳажми сезиларли даражада каттароқ ($p < 0,05$), паст ЧҚОХ ($p < 0,01$) ва ЎАдаги ўртача босим юқори бўлган ($p < 0,05$, 1-жадвал). Таққослаш гуруҳининг экокардиёграфияси соғлом одамларники билан таққосланган. Функционал ҳолатнинг бузилишининг оғирлигига қараб тақсимланган асосий гуруҳдаги беморларни таққослаш (2-жадвал), юқори РСФС балли бўлган беморларда иккала қоринчанинг каттароқ ўлчамлари борлигини (ЧҚ учун $p < 0,05$ ва ЎҚ учун $p < 0,01$).) ва паст ЧҚОХ ($p < 0,001$)ни кўрсатди. Асосий гуруҳдаги беморларда ЧҚОХ қиймати РСФС кўрсаткичи билан кучли салбий боғлиқдир ($r = -0,73$, $p < 0,01$). Олинган натижалар юрак-қон томир синдромининг COVID-19 билан касалланган беморларнинг функционал ҳолатини пасайишига сезиларли ҳисса кўшганини кўрсатади.

1-жадвал

Эрта реабилитация даврида COVID-19 ўтказган беморларнинг асосий экокардиографик кўрсаткичлари

Кўрсаткич	НГ (n=20)	ТГ (n=20)	Асосий гуруҳ (n=281)
ЧҚ ОДЎ, мм	49,90±2,81	50,55±3,43	52,47±6,36 [^] &
ЎҚ ОДЎ, мм	23,30±4,01	24,35±4,00	26,78±5,61 [^] &&
ЧБ, мм	35,85±2,66	36,60±2,54	37,45±5,37
ЧҚ ОХ, %	63,55±5,08	61,90±6,44&	57,31±7,97 [^] &&&
ЎА Р _{ўрт} , мм.рт.ст	16,00±1,97	16,70±2,45	18,01±4,12 [^] &&

Изоҳ: ^ - асосий гуруҳ билан таққослаш гуруҳи ўртасидаги фарқ ишончилиги, & - НГга нисбатан фарқ ишончилиги. Битта белги – $p < 0,05$, иккита белги - $p < 0,01$, учта белги - $p < 0,001$.

Беморларнинг функционал ҳолатини бузишнинг оғирлигига қараб, асосий гуруҳдаги беморларнинг ЭхоКГ хусусиятлари

Кўрсаткич	PCFS _{ўрт} 4-3 (n=178)	PCFS _{ўрт} 1-2 (n=103)
ЧҚ ОДЎ, мм	53,08±7,22	51,42±4,32*
ЎҚ ОДЎ, мм	27,47±6,11	25,58±4,37**
ЧБ, мм	37,54±5,37	37,28±5,40
ЧҚОХ, %	52,63±5,37	65,40±4,48***
ЎА Р _{ўрт} , мм.рт.ст	18,25±4,21	17,59±3,94

Изоҳ: * - касаллик кечиш оғирги бўйича гуруҳлар ўртасидаги фарқнинг ишончилиги. Битта белги – $p<0,05$, иккита белги - $p<0,01$, учта белги - $p<0,001$.

Тадқиқот давомида биз COVID-19 билан касалланган беморларда эрта реабилитация даврида ташқи нафас функцияси (ТНФ) кўрсаткичларини баҳоладди. Тадқиқот натижалари шуни кўрсатдики (1-расм) ўртача ҳисобда асосий гуруҳ беморларида ЎТС ва МНЧХ1 қийматлари НГ ва ТГ вакилларига қараганда анча паст эди (ҳар иккаласи учун иккала кўрсаткични таққослаш $p<0,001$). ТНФ каўрсаткичларининг турли хил бузилиш вариантлари бўлган беморларни танлаш шуни кўрсатдики, беморларнинг асосий гуруҳида ТНФ касалликлари 238 беморда (84,70%), ТГда - сезиларли даражада камроқ - 3 беморда аниқланган. (15%, Хи квадрат= 54, 64, $p<0,001$). Ушбу қонуният ҳам рестриктив, ҳам обструктив касалликларга тегишли (3-жадвал). Корреляция таҳлили давомида чекланишнинг зўравонлигини акс эттирувчи ВС қиймати МСКТ ($r=-0,84$, $p<0,01$) ва ўпка УТТси ($r=-0,76$, $p<0,01$) бўйича ўпка паренхимасининг шикастланиш ҳажми билан кучли салбий корреляция қилинганлиги аниқланди, бу ТНФнинг рестриктив бузилишларини шакллантиришда ўпка тўқималарининг қаттиқлигининг мос равишда ошиши билан ўпка паренхимасидаги фибротик ўзгаришларнинг ролини тасдиқлайди. МНЧХ1 қиймати ва бошқа ўрганилган параметрлар ўртасида ҳеч қандай боғлиқлик топилмади.

Асосий гуруҳнинг беморлари PCFS баллига қараб икки гуруҳга бўлинган. ЎТС ва МНЧХ1 индексларини таққослаш гуруҳлар ўртасида сезиларли фарқни аниқламаса ҳам, улар таққослаш ва назорат гуруҳлари индексларига нисбатан сезиларли даражада камайди (4-жадвал).

Асосий гуруҳ ва таққослаш гуруҳидаги беморларда ТНФ нинг рестриктив ва обструктив бузилишларининг учраш даражаси

Меъзонлар	Асосий гуруҳ (n=281)	ТГ (n=20)	Хи квадрат
ТНФ кўрсаткичлари			
ЎТС 85%дан кичик	174 (61,92%)	2 (10%)	20,47***
МНЧХ1 85%дан кичик	191 (67,97%)	1 (5%)	31,46***
ТНФ синдромлари			
Аралаш бузилишлар	127	0	57,79***
Рестрикция	47	2	
Обструкция	64	1	

Изоҳ: * - Хи квадрат меъзонлари ишончилиги. Уч белги – $p<0,001$.

PCFS балига қараб постковид синдромли беморларда ТНФнинг асосий кўрсаткичлари

Кўрсаткич	PCFS _{ўрт} 4-3 (n=178)	PCFS _{ўрт} 1-2 (n=103)
ЎТС, %	78,36±11,31***&&&^^^	80,79±12,12***&&&^^^
МНЧХ1, %	77,79±10,25***&&&^^^	78,74±10,96***^^^

Изоҳ: ^ таққослаш гуруҳи билан фарқ ишончилиги, & - НГ билан фарқ ишончилиги. Уч белги – p<0,001.

Гемограмминг қиёсий таҳлили натижалари (5-жадвал) шуни кўрсатдики, COVID-19 билан касалланган беморларда эрта реабилитация даврида қонда гемоглобин даражаси ва қизил қон таначалари сони камайган (НГ кўрсаткичларининг асосий гуруҳ билан фарқи ишончилиги - p<0,05). Эритроцитларнинг гемоглобин билан тўйинганлигини тавсифловчи эритроцитларнинг ўртача ҳажми НГ билан солиштирганда асосий гуруҳдаги беморларда камайди (p <0,01). Барча гуруҳларда қон ҳажмининг бирлигига тўғри келадиган лейкоцитларнинг мутлақ сони меъёрда эди, аммо асосий гуруҳдаги беморларда лейкоцитлар сони таққослаш гуруҳига (p <0,01) ва НГ (p <0,05) нисбатан юқори бўлган. COVID-19 билан касалланган беморларда лимфоцитларнинг мутлақ сони НГ вакилларига нисбатан нисбатан камайган (асосий гуруҳ ва НГ фарқининг ишончилиги - p<0,01 ва таққослаш гуруҳи билан НГ эса - p<0,05). Мутлақ лимфопения (лимфоцитлар миқдори ниже 1*10⁹/л дан кам) билан оғриган беморларнинг сони асосий гуруҳда 57 (20,28%) ва таққослаш гуруҳида 4 (20%, фарқлар - нд). Яллиғланишнинг ўзига хос бўлмаган белгиси - ЭЧТ COVID-19 билан касалланган беморларда НГ билан солиштирганда сезиларли даражада ошди.

COVID-19 ўтказган беморларда эрта реабилитация даврида гемограмминг асосий кўрсаткичлари

Кўрсаткич	Асосий гуруҳ	PCFS 4-3 PCFS1-2	Таққослаш гуруҳи НГ
Гемоглобин, г/л	110,88±12,95	<u>108,87±14,38</u> 114,34±9,09***	<u>110,80±7,15</u> 120,15±14,03^^#
Эритроцитлар, *10 ¹² /л	3,65±0,46	<u>3,65±0,47</u> 3,66±0,46	<u>3,62±0,35</u> 3,84±0,46^
Эритроцитлар ўртача ҳажми, ед	85,62±2,91	<u>85,24±2,49</u> 86,28±3,43**	<u>87,27±3,83</u> 89,31±5,87^^
Лейкоциты, *10 ⁹ /л	6,38±1,85	<u>6,65±1,90</u> 5,90±1,66***	<u>5,31±1,52^^</u> 5,44±1,39^
Лимфоцитлар, *10 ⁹ /л	1,49±0,58	<u>1,48±0,60</u> 1,51±0,55	<u>1,41±0,60</u> 1,89±0,62^^#
Тромбоцитлар, *10 ⁹ /л	239,29±55,60	<u>241,98±50,59</u> 234,64±63,34	<u>213,75±63,67</u> 216,95±50,74
ЭЧТ, мм.рт.ст	30,93±23,52	<u>29,29±21,26#</u> 33,75±26,85	<u>22,25±17,09^</u> 13,50±5,29^^^#

Изоҳ: * - PCFS бўйича гуруҳлар орасидаги фарқ ишончилиги, ^ асосий гуруҳ билан таққослаш, # - ТГ билан таққослаш.

Яллиғланишнинг биокимёвий белгиларининг концентрациясини ўрганиш шуни кўрсатдики (6-жадвал) беморларнинг барча гуруҳларида СРО коццентрацияси НГ қийматларидан сезиларли даражада ошган ($p < 0,001$). Шу билан бирга, таққослаш гуруҳидаги беморларда СРО коццентрацияси асосий гуруҳга ва РСФС кўрсаткичи 1-2 бўлган беморларга нисбатан сезиларли даражада паст бўлган (хар иккала таққослаш учун $p < 0,01$). Беморларнинг барча гуруҳларида ферритин коццентрацияси мос кўрсаткичлар қийматлари ичида эди, ammo асосий гуруҳда у НГга қараганда сезиларли даражада юқори эди ($p < 0,05$). COVID-19 билан оғриган беморларда прокалцитонин коццентрацияси таққосланган ва мос ёзувлар меъёридан ошди ($p < 0,001$), гарчи у критик чегарадан ошмаса ҳам. Бактериал сепсиснинг сезиларли хавфи прокалцитониннинг 1 нг / мл дан юқори коццентрацияси билан боғлиқ. Ушбу тадқиқотда ҳеч бир беморда прокалцитонин коццентрацияси 1 нг / мл дан юқори бўлмаган. Шунинг учун биз уни индивидуал клиник кўрсаткичларга кўра қўллашни тавсия қиламиз.

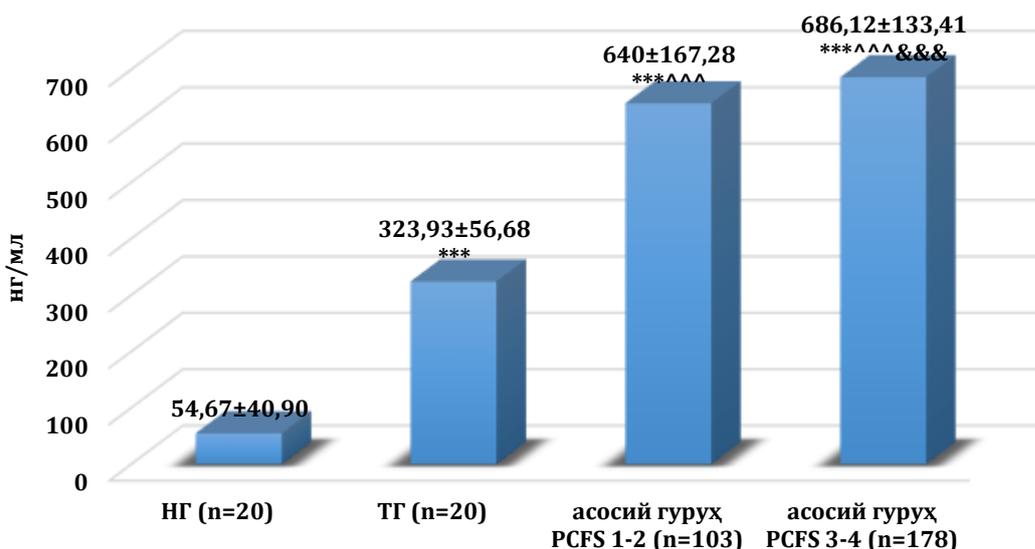
6-жадвал

COVID-19 билан касалланган беморларда эрта реабилитация даврида яллиғланиш белгилари

Кўрсаткич	Асосий гуруҳ	PCFS _{ўрт} 4-3 PCFS _{ўрт} 1-2	Таққослаш гуруҳи НГ
СРО, ме/л	20,08±11,57	<u>21,11±9,65</u> 19,76±14,19	<u>13,35±9,14^{^^}&&</u> 4,50±1,88 ^{^^^###}
Ферритин, нг/мл	94,58±49,84	<u>86,99±52,72</u> 97,69±41,50	<u>70,94±63,88</u> 64,50±42,62 [^]
Прокальцитонин, нг/мл	0,31±0,24	<u>0,29±0,21</u> 0,34±0,27	<u>0,40±0,32</u> 0,03±0,01 ^{^^^###}

Примечание: ^ асосий гуруҳ билан таққослаш, & - PCFS_{ўрт} 1-2 гуруҳи билан таққослаш, # - PCFS таққослаш гуруҳи билан таққослаш

COVID-19 билан касалланган беморларда баҳоланиши керак бўлган муҳим патогенетик механизм прокоагулянт ҳисобланади. Ушбу тадқиқотда COVID-19 билан касалланган беморларнинг прокоагулянт ҳолати периферик қондаги Д-димер ва фибриноген коццентрацияси билан баҳоланди. Д-димернинг ортиши даражаси асосий тадқиқот гуруҳига киритилган беморларнинг 100% да ва таққослаш гуруҳига киритилган 12 беморда (60%) қайд этилган (χ^2 квадрат = 90,49, $p < 0,001$). Бундан ташқари, таққослаш гуруҳида Д димернинг максимал қайд этилган коццентрацияси нормадан 2,4 барабар ошди, асосий гуруҳда эса 40 мартадан ортиқ (1-расм). Постковид синдромли беморларни функционал ҳолат бўйича таққослаш шуни кўрсатдики, беморларнинг паст функционал ҳолати (РСФС 3-4 балл) юқори Д-димер индекси билан боғлиқ ($686,12 \pm 133,41$ нг / мл га нисбатан $640 \pm 167,28$ нг / мл, $p < 0,001$). Фибриноген миқдори COVID-19 (асосий гуруҳда $3,42 \pm 0,12$ г/л ва таққослаш гуруҳида $3,49 \pm 0,15$ г/л) ва соғлом одамларда ($3,33 \pm 0,42$ г/л) ўтказилган беморларда фарқ қилмади. Бу фибриногеннинг «ўткир фазадаги оқсил» эканлиги билан изоҳланади, унинг миқдори яллиғланиш пайтида ортади.



1-расм. COVID-19 ўтказган беморлар эрта реабилитация даврида Д-димер концентрацияси

Изоҳ: * НГ билан фарқ ишончилиги, ^ таққослаш гуруҳи билан фарқ ишончилиги, & - РСФС балига қараб постковид синдроми билан беморлар гуруҳи ўртасидаги фарқ ишончилиги. Уч белги - $p < 0,001$.

Постковид синдромнинг ривожланишига аутоиммунизациянинг ҳиссасини ўрганиш учун барча тадқиқот иштирокчилари аутоантитаналарнинг мавжудлиги ўрганилди: ядрога қарши антитаналар (АНА), фосфолипидга қарши антитаналар (АФА), ревматоид омил (РО) ва 2 занжирли ДНКга қарши антитаналар (Ат2ДНК) (7-жадвал). Тадқиқот шуни кўрсатдики, соғлом одамларда АНА алоҳида ҳолатларда аниқланган, COVID-19 ўтказган беморларда эса антитаналар сезиларли даражада тез-тез аниқланган: НГнинг 1 вакили (5%) ва инфекцияга чалинган (54,49%, Хи квадрат= 18,39, $p < 0,001$) 164 бемор, частотаси. РОни аниқлаш НГ ва COVID-19дан кейинги беморларда фарқ қилмади (мос равишда 2 (10%) ва 21 (6,98%), фарқлар - нд). Тадқиқотга киритилган соғлом субъектлар когортасида АФА ва Ат2ДНК топилмади. Постковид синдроми бўлган беморларда РСФС кўрсаткичи 3-4 бўлган беморларда 1-2 балл ($p < 0,001$) билан солиштирганда АНА ни аниқлашнинг сезиларли даражада юқори даражаси аниқланди. Ушбу натижалар аутоиммунизация, хусусан, АНА ишлаб чиқариш постковид синдромнинг ривожланиш механизмларидан бири эканлигини кўрсатади.

7-жадвал

COVID-19 билан касалланган беморларда аутоантитаналарнинг пайдо бўлиши

кўрсаткич	Таққослаш гуруҳи	Асосий гуруҳ	Хи квадрат	РСФС 3-4	РСФС 1-2	Хи квадрат
АНА	7 (35%)	157 (55,87%)	Нд	116 (65,17%)	41 (39,81%)	17,01***
АФА	5 (25%)	85 (30,25%)	Нд	57 (32,02%)	28 (27,18%)	Нд
РО	2 (10%)	19 (6,76%)	Нд	13 (7,30%)	6 (5,82%)	Нд
Ат2ДНК	1 (5%)	12 (4,27%)	Нд	7 (3,93%)	5 (4,85%)	Нд

Изоҳ: * - Хи квадрат ишончилик меъзони. Уч белги – $p < 0,001$.

Биокимёвий қон тести (8-жадвал) шуни кўрсатдики, COVID-19 билан касалланган беморларда периферик қонда АЛТ даражаси ошган (НГ ва асосий гуруҳ ўртасидаги фарқнинг ишончилиги $p < 0,001$, НГ ва таққослаш гуруҳи p

<0,05). Умуман олганда, асосий гуруҳдаги 236 бемор (83,99%) гиперензимемияга эга. Постковид синдроми бўлган беморларда периферик қондаги умумий билирубин концентрацияси ҳам сезиларли даражада ошди (асосий гуруҳ ва таққослаш гуруҳи ва асосий гуруҳ ва СГ ўртасидаги фарқнинг ишончилиги $p < 0,001$). Асосий гуруҳдаги беморларда креатинин концентрацияси сезиларли даражада ошди, бу нефритик сийдик синдроми мавжудлиги билан ташхисланган ўткир буйрак шикастланишининг уремик оқибатларини акс эттиради (8-жадвал). Асосий гуруҳга киритилган 85 беморда (30%) ва таққослаш гуруҳидаги 3 беморда (15%, фарқ нд эди) сийдик синдроми мавжудлиги аниқланди, бу нефритни (протеинурия, гематурия, цилиндруря) кўрсатади. Бу COVID-19 сабаб бўлган ўткир буйрак шикастланишининг кўриниши сифатида қабул қилинди.

Юқори PCFS балли аниқроқ биокимёвий ўзгаришлар билан боғлиқ эди (АЛТ фаоллиги, қон албумин ва креатинин концентрацияси учун $p < 0,001$ ва периферик қон билирубин концентрацияси учун $p < 0,01$).

8-жадвал

COVID-19 ўтказган беморларда эрта реабилитация даврида биокимёвий кўрсаткичлар

Кўрсаткич	Асосий гуруҳ ўрт	ўрт PCFS 4-3 ўрт PCFS 1-2	Таққослаш гуруҳ ўрт	Назорат гуруҳ ўрт
АЛТ, ед/л	63,78±18,50	<u>74,39±14,62</u> 45,45±5,75***	46,28±22,38^^	32,45±10,03^^^#
Аст, ед/л	36,50±4,63	<u>36,46±4,69</u> 36,57±4,55	36,20±3,48	36,65±3,53
Билирубин, ммоль/л	27,28±19,29	<u>30,06±19,67</u> 22,46±17,7088**	15,22±11,25^^^	13,61±8,12^^^
Альбумин, г/л	63,92±8,64	<u>62,58±9,59</u> 66,23±6,06***	63,87±4,77	61,63±6,68
Креатинин, мкмоль/л	100,28±18,85	<u>102,99±19,55</u> 95,60±16,66***	89,27±15,82^^	83,84±12,68^^^

Изоҳ: * - PCFS балига қараб асосий гуруҳдаги беморларни таққослаш, ^ асосий гуруҳ билан таққослаш, # - таққослаш гуруҳи билан таққослаш

Тадқиқот натижалари шуни кўрсатдики, асосий гуруҳ беморлари орасида 81 (28,83%) беморда гипергликемия, 22 беморда (7,83%) - ТТГ концентрациясининг ошиши (18 - илгари тироидит ташхиси билан), 6 (2,14%) - Т3 концентрациясининг ортиши (барчаси аутоиммун тироидитнинг илгари белгиланган ташхиси билан). Таққослаш гуруҳида бундай силжишлар қайд этилмаган.

Шундай қилиб, тадқиқот асосий гуруҳига киритилган беморларга турли хил клиник синдромлар ташхиси қўйилганлигини кўрсатди. Тадқиқотнинг ретроспектив ва истиқболли босқичлари маълумотларига кўра постковид синдроми бўлган беморларда турли хил клиник синдромларни аниқлаш частотасини таққослаш шуни кўрсатдики, беморларни бошқариш учун тавсия этилган алгоритмнинг диагностик қисмидан фойдаланиш юрак-қон томир синдроми, ревматологик / аутоиммун ҳолатлар, гепатит, ўпка фибрози ва бронхо-обструктив синдромни ишончли тез-тез ташхислашга имкон беради ($p < 0,001$).

«COVID-19нинг эрта реабилитация даврида беморларни даволашнинг даволаш-реабилитация аспекти. Постковид синдромли беморларни

даволашнинг якуний алгоритмини ишлаб чиқиш» деб номланган 5-бобда қўлланиладиган терапиянинг клиник самарадорлигини кўрсатилган. Тромбоэмболик ҳодисалар ва ўлимлар даволаш ва реабилитация дастури натижаларининг кўрсаткичлари сифатида охириги нукта сифатида ишлатилган. Тадқиқотнинг иккинчи босқичига киритилган постковид синдроми бўлган беморлар орасида тромбоэмболик ҳодисаларнинг 60 та ҳолати (21,35%) ва барча сабабларга кўра 10 та ўлим (2,56%) қайд этилган. Барча ўлимлар тромбоэмболик ҳодисалари бўлган беморларда кузатилган, шунинг учун комбинирланган сўнгги нукталарнинг частотаси 21,35% ни ташкил этди.

Тадқиқот давомида сўнгги нукталарнинг ривожланишининг хавф прогнозлари таҳлил қилинди. Шу мақсадда барча беморлар охириги нукталарнинг ривожланишига қараб 2 гуруҳга бўлинган. Тузилган гуруҳлар тадқиқотда ҳисобга олинган барча кўрсаткичлар бўйича таққосланди. Фарқлар 3 та параметр бўйича топилди:

- PCFSнинг функционал ҳолатини баҳолаш (25,84%) бўлган беморларда сўнгги нукта ривожланишининг 46 ҳолати, функционал ҳолати кўпроқ сақланиб қолган беморларда 14 (13,59%, $\chi^2 = 5,86$, $p < 0,05$) кузатилди. Шундай қилиб, PCFS 3-4 балли COVID-19нинг эрта реабилитация даврида беморларда нохуш ҳодисаларни ривожланиш хавфини 1,89 мартага ошириш билан боғлиқ;

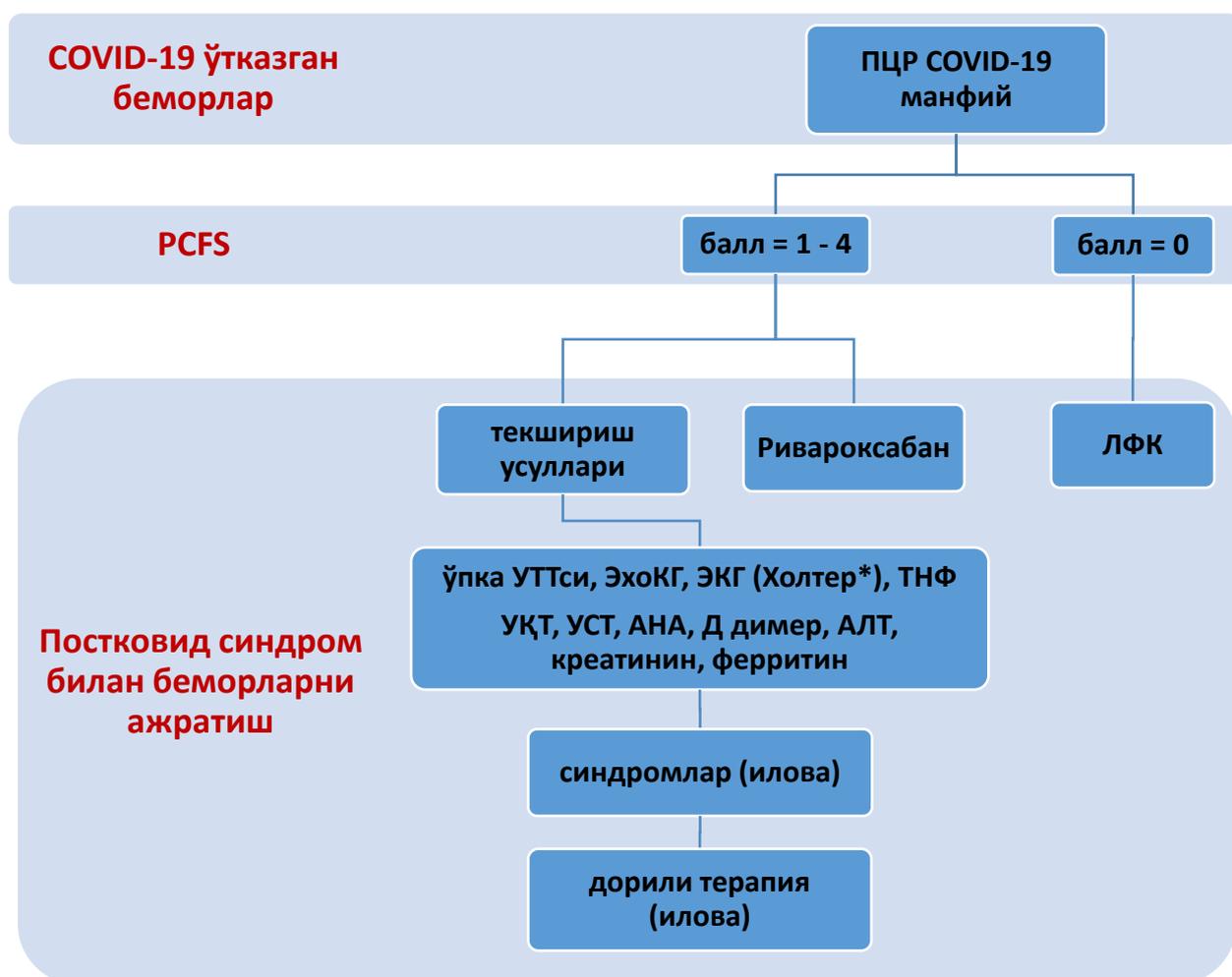
- сўнгги нукталарнинг ривожланишининг барча ҳолатлари АНА бўлган беморларда (157 кишидан 60 нафар бемор, АНА учун ижобий ИФА тести билан - 38,22%) ва АНА учун салбий тести бўлган беморларда (124 бемор) битта ҳолат ҳам кузатилмаган;

- сўнгги нукталар ривожланган беморларда салбий ҳодисалар бўлмаган беморлар билан солиштирганда Д димер юқори контсентрацияси қайд этилди: мос ҳолда $711,88 \pm 157,18$ нг / мл ҳамда $657,64 \pm 143,76$ нг / мл, $p < 0,05$. Ушбу маркернинг прогнозли қийматини аниқлаш учун беморлар Д димер концентрациясига кўра бўлинган (ўртачадан юқори - 650 нг / мл ва медианага тенг ёки ундан паст). Д димернинг юқори концентрацияси бўлган беморларда (132 бемор) сўнгги нукталар 36 кишида (27,27%), Д димернинг паст концентрацияси бўлган беморларда (149 беморда), охириги нукталар 24 кишида (16,11%, $\chi^2 = 5,19$, $p < 0,05$) ривожланган. Шундай қилиб, 650нг / мл дан юқори периферик қон Д димерининг концентрацияси нохуш сўнгги нукталарни ривожланиш хавфининг 1,69 баробар ортиши билан боғлиқ.

Тадқиқотнинг биринчи ва иккинчи босқичларида олинган натижаларни таққослаш шуни кўрсатдики, COVID-19нинг эрта реабилитация даврида беморларни бошқариш учун тавсия этилган алгоритмдан фойдаланиш нохуш якуний нукталарнинг ривожланиш хавфини 2,56 бараварга камайтиради: 281 бемордан 60 та бемор тадқиқотнинг иккинчи босқичида (21,35%) биринчи босқичда 128 бемордан 70 бемор тадқиқотнинг биринчи босқичида (54,69%, $\chi^2 = 44,87$, $p < 0,001$). Нохуш ҳолатлар хавфи билан боғлиқ омилларнинг таҳлили шуни кўрсатдики, тавсия этилган алгоритмга риоя қилиш фон касалликлари ва ёшнинг салбий таъсирини бартараф этиш имконини беради. Ушбу таъсирнинг эҳтимоллий механизми антикоагулянтлар ва

антиоксидантлардан фойдаланишдир. ЎСОК, қандли диабет, семизлик ва стеатогепатит билан намоён бўладига метаболик синдром, доимий тизимли яллиғланиш реакцияси, липид пероксидациясининг фаоллашуви билан боғлиқ ҳолатлардир. Антикоагулянтлар ва антиагрегантлардан фойдаланиш патогенетик силжишларни юмшатишга ёрдам беради. Эҳтимол, худди шу механизм ўтказилган инфекциянинг оғирлик даражасига ҳисса қўшишни тушунтиради.

COVID-19нинг эрта реабилитация даврида беморларни бошқариш бўйича таклиф этилаётган алгоритм самарадорлигини ўрганиш ва баҳолаш асосида клиник ва иқтисодий самарадорлик ва мавжудлигини муқобиллаштириш мақсадида уни коррекциялаш амалга оширилди (2-расм).



2-расм. COVID-19нинг эрта реабилитация даврида беморларни бошқариш алгоритми

Шундай қилиб, ушбу тадқиқот соғлиқни сақлаш тизимида пандемия босими даврида эрта реабилитация даврида, давомли тиббий назоратга муҳтож беморларни ажраган ҳолда, COVID-19 ўтказган беморларни даволаш алгоритмини ишлаб чиқишга имкон берди. Беморни бошқариш тактикасини такомиллаштириш молиявий харажатларни камайтириши ва даволаниш самарадорлигини ошириши мумкин, бу нохуш якуний нуқталар билан касалланишнинг сезиларли даражада камайиши билан тасдиқланади.

COVID-19 эрта реабилитация даврида беморларни бошқариш алгоритмига илова

Тахислаш усули	Натижа	Интерпритация	Терапевтик усул
Д димер	650 дан кўп	Нохуш ҳолатлар хавфи	Ривароксабан, Антиагрегант
Ўпка УТТси	консолидация	Ўпка паренхимаси фибрози	Спиринолактон 50мг/сут п/о 3 ой Колхицин 2мг/сут, п/о 14 кун Лонгидаза
ЭКГ, Холтер*	аритмия		Бетаадреноблокатор, III синф аритмияга қарши препарат п/о, индивидуал дозалаш,
	Девиация ST-T	Ишемия, миокардит, коронариит	Бетаадренолокатор, антиагрегант, Л-аргинин, Л-карнитин, триметазидин
ЭхоКГ	ЧҚ ОХнинг пасайиши	миокардит	Бетаадренолокатор, антиагрегант, валсартан+сакубитрил, Л-карнитин
	Регионар дискинез	Ишемия, коронариит	Бетаадренолокатор, антиагрегант, Л-аргинин,
	Перикардда суяқлик тўпланиши	серозит	Динамик кузатув, ГКС*
ТНФ	МНЧХ1 85%дан кам	Бронхообструктив синдром	Ингаляцион ГКС, бета-2-агонист
УҚТ	Гемоглобин 100дан кам, эритроцитлар ўртача ҳажми 81дан кам, ферритин 145нг/мл дан кам	Сидеропения, гипохром анемия	Темир препарати кунига 1 табл 3 ой
ферритин	146дан кўп	Фаол тизимли яллиғланиш	ГКС 15мг/сут, п/о 18 кун
АНА	Мусбат	Аутоиммунизация, нохуш ҳолатлар хавфи	Ферритин 146 нг/мл дан кўп бўлса динамик кузатув - ГКС
УСТ	Протеинурия, гематурия, цилиндрүрия	Ўткир буйрак зарарланиши, нефрит	Антиагрегант
креатинин	Ёш меъеридан юқори	гломеруляр филтрация	Антиагрегант
АЛТ	референт меъердан юқори	гепатит	Л-карнитин*, гепатопротекторы
Альбумин, фибриноген	референт меъердан кам	Гепатит, жигар-хужайра етишмовчилиги	Л-карнитин*, гепатопротектор

Изоҳ: * - қўллаш клиник кўрсатмаларга асосланади, (?) - тахмин, самарадорлик клиник синовдан ўтказилмаган, тавсиялар тахминга асосланади.

ХУЛОСАЛАР

1. Эрта реабилитация даврида COVID-19 билан касалланган беморларда куйидаги клиник ва патогенетик синдромлар мавжуд: прокоагулянт (100%), юрак-қон томир (90,75%), аутоиммун (44,83%), нафас олиш (ўпка паренхимал фибрози - 81,49%), бронхо-обструктив - 67,97%, дистрофик (100%).

2. Ретроспектив таҳлилга кўра, 44 беморда (34,38%) ўпка паренхимасининг прогрессив фибрози кузатилди. БАнинг мавжудлиги ўпка паренхимаси фиброзининг ривожланиш хавфини 1,83 марта ($p < 0,05$), ЎСИК мавжудлиги - 2,46 марта ($p < 0,05$), семизлик ва стеатогепатит - 7,22 марта ($p < 0,001$), юкумли касалликлар шифохонасидан чиқарилгандан кейин биринчи ой давомида тромбоэмболик ҳодисалар - 9,39 марта ($p < 0,001$) оширади.

3. Ўпка УТТси ташхислаш, оғирлик даражасини, ўпка паренхимаси ҳавочанлигининг бузилиши ва фиброз динамикасини баҳолаш учун самарали, арзон ва хавфсиз усулдир. Кўкрак қафасининг МСКТ га нисбатан ҳавонинг сезгирлиги -95,88%, ўзига хослиги - 90%, диагностик қиймати - 95,68%. Ўпка фиброзини аниқлаш нуқтаи назаридан (нисбий меъзон - МСКТ ўзгаришлар динамикаси йўқ), ультратовуш текширувининг сезгирлиги 87,88%, ўзига хослик - 76,56%, диагностика аниқлиги - 85,42%.

4. РСФС шкаласи эрта чидамлилиқ даврида посткоид синдроми бўлган беморларни аниқлашнинг самарали, оддий ва тезкор усулидир. РСФС тестида 3 ва 4 балл тўплаган беморлар (аввалги инфекция билан боғлиқ аломатлар ва ўз-ўзини парвариш қилишда ёрдамга муҳтожлик туфайли кундалиқ фаолиятнинг сезиларли чекланиши) COVID-19нинг оғир кечишини ўтказган беморлар ва фон юрак-қон томир патологияси ва семириш каби патология кўпроқ бўлган.

5. Беморларнинг паст функционал ҳолати (РСФС 3-4 балл миокарднинг структуравий ва функционал ҳолатининг янада аниқ бузилиши (ЧҚОҲнинг пасайиши, қоринча ҳажмининг ошиши), эритроцитларнинг ўртача ҳажмининг пасайиши, юкори Д димер, АНА, ферритин, билирубин, АЛТ ва периферик қон креатинин даражаси билан боғлиқ;

6. Тадқиқотнинг биринчи босқичига киритилган COVID-19нинг эрта реабилитация даврида 70 нафар беморда (54,69%) комбинирланган якуний нуқта (ўлим + тромбоэмболия) кузатилди. Тадқиқотнинг иккинчи босқичига киритилган постковид синдромнинг клиник кўриниши бўлган беморларда тромбоэмболик ҳодисалар хавфи 21,35% ва барча сабабларга кўра ўлим - 2,56% ни ташкил этди. Барча ўлимлар тромбоэмболик ҳодисалари бўлган беморларда кузатилган, шунинг учун комбинирланган сўнгги нуқталарнинг частотаси 21,35% ни ташкил этди.

7. Охирги нуқта ривожланишининг барча ҳолатлари АНА бўлган беморларда содир бўлган. Беморларнинг паст функционал ҳолати (РСФС шкаласи бўйича 3-4 балл) сўнгги нуқталар ва тромбоэмболик ҳодисалар хавфини 1,89 баравар, Д-димернинг 650 нг / мл дан юкори концентрацияси - 1,69 марта ($p < 0,05$), касалликнинг оғир ва ўта оғир кечиши 1,63 марта ($p < 0,01$),

ЎСОК борлиги - 2,33 марта ($p < 0,001$), 2-тоифа диабет мавжудлиги - 1,63 марта ($p < 0,05$), семириш ва стеатогепатит - 3,64 марта ($p < 0,001$) оширади.

8. COVID-19нинг эрта реабилитация даврида беморларни бошқариш учун ишлаб чиқилган алгоритмдан фойдаланиш нохуш якуний нукталарни ривожланиш хавфини 2,56 баравар камайтиради (беморларни эмпирик бошқариш билан 21,35% га нисбатан 54,69%, Хи квадрат = 44,87, $p < 0,001$).

**НАУЧНЫЙ СОВЕТ DSc.04/30.12.2019.Tib.30.02
ПРИ ТАШКЕНТСКОЙ МЕДИЦИНСКОЙ АКАДЕМИИ
ПО ПРИСУЖДЕНИЮ УЧЕНЫХ СТЕПЕНЕЙ**

ТАШКЕНТСКИЙ ПЕДИАТРИЧЕСКИЙ МЕДИЦИНСКИЙ ИНСТИТУТ

МУМИНОВ ДАВРОН КАДИРОВИЧ

**РАННЯЯ РЕАБИЛИТАЦИЯ БОЛЬНЫХ, ПЕРЕНЕСШИХ COVID-19
ИНФЕКЦИЮ (КЛИНИКО-ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ И
ТЕРАПЕВТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ)**

14.00.05 – Внутренние болезни

**АВТОРЕФЕРАТ
ДОКТОРСКОЙ (DSc) ДИССЕРТАЦИИ ПО МЕДИЦИНСКИМ НАУКАМ**

ТАШКЕНТ -2021

Тема диссертации докторской диссертации (DSc) зарегистрирована в Высшей аттестационной комиссии при Кабинете Министров Республики Узбекистан за B2020.4.DSc/Tib484.

Диссертация выполнена в Ташкентском педиатрическом медицинском институте.

Автореферат диссертации на трех языках (узбекском, русском, английском (резюме)) размещен на веб- странице по адресу www.tma.uz и на Информационно-образовательном портале «ZiyoNet» по адресу www.ziynet.uz.

Научный консультант:	Даминов Ботир Тургунпулатович доктор медицинских наук, профессор
Официальные оппоненты:	Каримов Мариф Шакирович доктор медицинских наук, профессор Парпиева Наргиза Нусратовна доктор медицинских наук, профессор Таджиев Ботир Мирхашимович доктор медицинских наук, профессор
Ведущая организация:	Центр развития профессиональной квалификации медицинских работников

Защита состоится «__» _____ 2021 г. в ____ часов на заседании Научного совета DSc. 04/30.12.2019.Tib.30.02 при Ташкентской медицинской академии (Адрес: 100109, г.Ташкент, Алмазарский район, ул. Фароби, 2. Тел/факс: (+99878) 150-78-25, e-mail: tta2005@mail.ru).

С диссертацией можно ознакомиться в Информационно-ресурсном центре Ташкентской медицинской академии (зарегистрирован № ____). Адрес: 100109, г. Ташкент, Алмазарский район, ул. Фароби, 2. Тел./Факс: (+99878) 150-78-14).

Автореферат диссертации разослан « ____ » _____ 2021 года.
(протокол рассылки № _____ от « ____ » _____ 2021 года)

А.Г. Гадаев
Председатель Научного совета по
присуждению учёных степеней, доктор
медицинских наук, профессор

Д.А. Набиева
Учёный секретарь Научного совета по
присуждению учёных степеней, доктор
медицинских наук, доцент

А.Л. Аляви
Председатель научного семинара при
Научном совете по присуждению учёных
степеней, доктор медицинских наук,
профессор, академик АН РУз

ВВЕДЕНИЕ (аннотация докторской диссертации (DSc))

Актуальность и востребованность темы диссертации. В настоящее время пандемия COVID-19 поставила перед всеми системами здравоохранения мира глобальные задачи диагностики коронавирусной инфекции, специализированной медицинской помощи, а также реабилитации и вторичной профилактики. По данным Всемирной Организации Здравоохранения (ВОЗ): «пандемия коронавирусной инфекции COVID-19, которую вызывает новый штамм коронавируса – SARS-CoV-2 явилась причиной стремительного роста числа заболевших и высокой смертности во всем мире»¹. Несмотря на тропизм SARS-CoV-2 к легким, при COVID-19 имеется высокий риск развития полиорганной недостаточности. Как показывает врачебная практика во всем мире медицинскую реабилитацию пациентов с COVID-19 необходимо начинать как можно раньше от начала заболевания и продолжать после при достижении стабилизации состояния пациента.

В мире ведутся научно-исследовательские работы, посвященные изучению патогенеза, клинических особенностей новой коронавирусной инфекции и разработке методов эффективного лечения и реабилитационных мероприятий. В исследованиях последних двух лет показано, что наиболее распространенным клинически ассоциированным проявлением нового заболевания является двусторонняя пневмония (вирусное диффузное альвеолярное повреждение с микроангиопатией). Наряду с поражением легочной ткани в ряде наблюдений выявлены изменения и в других органах, в том числе и по типу васкулита. В ряде случаев в результате перенесённого заболевания возникают долговременные осложнения, получившие название «долгий COVID» и «постковидный синдром». Многие исследования в мире направлены на поиск механизмов развития постковидного синдрома, разработку реабилитационных мероприятий, которые позволят снизить риск инвалидизации и смертности больных. В связи с этим, изучение клинко-патогенетических особенностей раннего реабилитационного периода COVID-19 и определение оптимальной тактики ведения больных с учетом характера нарушений является актуальной проблемой современной медицины.

В нашей стране в настоящее время проводится широкомасштабная работа по совершенствованию системы здравоохранения и социальной защите населения, приведению медицинской системы в соответствие с требованиями мировых стандартов, ранней диагностике, лечению и профилактике заболеваемости. За два последних года в стране предприняты усилия по предотвращению распространения COVID-19 в Республике Узбекистан 19 марта 2020 года был принят Указ Президента Республики Узбекистан № 5969 «О первоочередных мерах по смягчению негативного воздействия на отрасли экономики коронавирусной пандемии и глобальных кризисных явлений»

¹World Health Organization. Coronavirus disease 2019 (COVID-19) situation report – 48. Available at: https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/situation-reports/20200308-sitrep-48-covid-19.pdf?sfvrsn=16f7ccef_4[Accessed: March 9, 2020]

(«УП-5969»), и 23 марта 2020 года было принято Постановление Кабинета Министров Республики Узбекистан № 176 «О дополнительных мерах против распространения коронавирусной инфекции» («ПКМ-176»). В связи с вышеуказанным, особую значимость приобретает ранняя диагностика постковидного синдрома, оптимизация методов патогенетического лечения и разработка принципов медицинской реабилитации.

Данное диссертационное исследование в определенной степени служит выполнению задач, предусмотренных в Указе Президента Республики Узбекистан №УП-4947 «О стратегии действий по пяти приоритетным направлениям развития Республики Узбекистан в 2017-2021гг.» от 7 февраля 2017года, Постановлениях Президента Республики Узбекистан «О мерах по совершенствованию организации деятельности учреждений первичной медико-санитарной помощи Республики Узбекистан» от 29 марта 2017г. За № ПП-2857, «О мерах по дальнейшему развитию специализированной медицинской помощи населению Республики Узбекистан на 2017–2021 годы» от 20 июня 2017 г. за № ПП-3071, а также в других нормативно-правовых документах, принятых в данной сфере.

Соответствие исследования основным приоритетным направлениям развития науки и технологий республики. Работа выполнена в соответствии с приоритетными направлениями развития науки и технологий республики V. «Медицина и фармакология».

Обзор зарубежных научных исследований по теме диссертации².

Научные исследования по определению патофизиологии, клинических вариантов течения COVID-19, разработки лечебных и реабилитационных мероприятий осуществляются в ряде ведущих медицинских центрах мира, в том числе: American Medical Association, American Society for Microbiology (ASM), University of Washington Seattle и National Institutes of Health, Wuhan Institute of Virology (Китай), Китайский центр вирусных ресурсов и биоинформатики, Leibniz Universität Hannover (Германия), Unimedizin Mainz (Германия), National Health Service in England and Wales (Великобритания), Instituto Pasteur (Франция), National Institute of Health and Medical Research-CNRS (Франция), Fisabio Foundation (Испания), Unit of Allergology, Clinical Immunology and Rheumatology, Università Campus Bio-Medico di Roma (Italy), University of Vienna (Австрия), Федеральный научный центр исследований и разработки иммунобиологических препаратов им. М.П. Чумакова РАН (Россия), Национальный исследовательский центр эпидемиологии и микробиологии имени академика Н.Ф.Гамалеи (Россия), Государственный научный центр вирусологии и биотехнологий "Вектор" (Россия), Национальный медицинский Университет имени Н.И. Пирогова (Россия), Российская Академия медицинских наук Научно-исследовательский институт кардиологии Сибирского отделения РАМН (Россия), Научно-

²Обзор международных научных исследований по теме диссертации: <https://www.un.org/ru/coronaviru>, www.pub.med.com, <https://coronavirus.uz/ru>, <https://стопкоронавирус.рф/about-covid/>, <https://www.who.int>, <https://www.umassmed.edu/coronavirus/>, <https://www.umassmed.edu>, www.med-rf.ru, www.karger.com <https://www.ecdc.europa.eu/en/covid-19>

исследовательский центр Нефрологии при Первом Санкт-Петербургском Государственном медицинском университете имени И. П. Павлова (Санкт-Петербург, Россия), Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр терапии и медицинской реабилитации (Узбекистан), Центр геномики и биоинформатики Академии Наук РУз, Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр эпидемиологии, микробиологии, инфекционных и паразитарных заболеваний (Узбекистан) Научно-Исследовательский Институт Вирусологии МЗ РУз.

Получен ряд научных результатов, направленных на изучение механизмов этиопатогенеза и разработки оптимальных методов лечения. Было установлено, что начальным этапом заражения является проникновение SARS-CoV-2 в клетки-мишени, имеющие рецепторы ангиотензин превращающего фермента II типа (Wuhan Institute of Virology, China), показано, что SARS-CoV-2 обладает способностью поражать иммунную систему, включая торможение активации макрофагов, инфицирование и разрушение макрофагов, в результате нарушается презентирование антигена Т-лимфоцитам и активация специфического иммунного ответа (Department and Institute of Infectious Disease, Tongji Hospital Wuhan China). Многие исследования показали, что нарушение иммунного ответа ассоциируется с нарушением регуляции синтеза «провоспалительных», и «антивоспалительных» цитокинов и хемокинов. Механизм нарушенного контроля провоспалительной активации является основой цитокинового шторма, респираторного дистресс-синдрома взрослых, септического шока, полиорганной недостаточности (Medical University Hangzhou, China, Rheumatology Research Unit, Department of Clinical Medicine, Italy). Установлено, что в патогенезе COVID-19 поражение микроциркуляторного русла играет важнейшую роль. Описаны случаи тромбообразования в артериях легких, тромбоз артерий различных органов с развитием инфарктов: миокарда, головного мозга, кишечника, почек, селезенки, конечностей (Department of Medicine Universidad Complutense, Spain, Dipartimento di Scienze Cliniche Cardiovascolari, Rheumatology Unit Rome, Italy). Усилиями Национального Института Повышения Квалификации в области Здравоохранения и Медицинского Обслуживания (NICE, The National Institute for Health and Care Excellence), Шотландской межвузовской сети рекомендаций (SIGN, Scottish Intercollegiate Guidelines Network) и Королевского колледжа врачей общей практики (RCGP, Royal College of General Practitioners) было разработано руководство с рекомендациями по выявлению, оценке и помощи при продолжительных последствиях COVID-19.

В настоящее время во всем мире проводятся целый ряд научно-исследовательских работ по своевременной диагностике COVID-19, специализированной медицинской помощи, а также разработке принципов реабилитации и вторичной профилактики.

Степень изученности проблемы. Несмотря на многочисленные исследования, проводимые в различных странах мира, успехи в лечении

COVID-19 и его осложнений, поиск маркеров фиброза легких и неблагоприятных исходов, определение тактики введения больных с постковидным синдромом остаются актуальной проблемой. В 2019 г. мир столкнулся с ранее неизвестной высококонтагиозной респираторно-вирусной инфекцией COVID-19, опасной тяжелыми осложнениями и быстрым распространением по миру (A Coordinated Global Research Roadmap 2019 Novel Coronavirus. Geneva: World Health Organization; 2020). При изучении установлено, что при критическом течении новой коронавирусной инфекции COVID-19 на первый план выходит картина патологической активации иммунитета, как врожденного, так и приобретенного. Эндотелиальная дисфункция, коагулопатия, тромбозы, антитела к фосфолипидам, клинические проявления по типу антифосфолипидного синдрома – на сегодняшний день определены мировой медициной как патогенетические проявления течения COVID-19 (Zhou Y., Han T., et al, 2020). На сегодняшний день установлено, 30-60% больных после элиминации инфекции сохраняют сниженный функциональный и сохраняется так называемый патогенетический хвост или постковидный синдром (Sheehy L.M., 2020; Simpson R., Robinson L., 2020). Ряд исследований показал, аутоиммунизация организма является одним из патогенетическим механизмом развития постковидного синдрома. Имеются данные о высокой частоте обнаружения у больных COVID-19 АНА, РФ, АФА, антитела к ДНК, а также об индуцировании COVID-19 заболеваний аутоиммунного генеза – эрозивный артрит, волчаночно-подобный синдром, системные васкулиты, аутоиммунная тромбоцитопения и анемия, рассеянный склероз, синдром Шегрена и др. (Wu Z., 2020; Halpert G, 2020; Zuo Y, Estes SK, Ali RA, et al., 2020). Установлено, что ещё одним механизмом, участвующим в персистенции патологии после элиминации вируса является активация коагуляционного каскада. Считается, в основе этого феномена лежит эндотелиальная дисфункция, вызванная как прямым поражением эндотелиоцитов вирусом SARS-CoV-2, так и иммунным повреждением базальной мембраны эндотелиоцитов. Персистирующая активация системной воспалительной реакции, аутоиммунизация и гиперкоагуляция стимулируют нарушение структурно-функционального состояния эндотелия, внутрисосудистое свертывание крови, тромбообразование (Vincent M.J., 2020; Siddamreddy S, 2021; Shoenfeld Y., Selmi C., 2021).

По мнению экспертов, учитывая неоднородность COVID-19 с точки зрения клинических и радиологических проявлений, крайне важно иметь простой инструмент для отслеживания течения симптомов и их влияния на функциональное состояние пациентов (Barco, S., Endres, 2020; Robinson L., 2021). ВОЗ предложила «Порядковую шкалу клинического улучшения» с категориями, в основном основанными на типе лечения, которая будет использоваться в качестве первичной конечной точки в исследованиях острой фазы. Однако из-за того, что эта шкала ориентирована на лечение в стационаре, она не отражает долгосрочных результатов COVID-19 и лечения после выписки (World Health Organization Treatment Trial Design Master Protocol synopsis Final). На сегодняшний день установлено, что медицинская

реабилитация является важным звеном в ведении больных COVID-19. Медицинская реабилитация пациентов с COVID-19 должны быть направлены на «восстановление функций внешнего дыхания, транспорта и утилизации кислорода тканями, органами и системами, восстановление толерантности к нагрузкам, психоэмоциональной стабильности, повседневной активности участия» (World Health Organization. Regional Office for Europe 2020 Support for Rehabilitation Self-Management after COVID-19; Brugliera L, Spina A, 2020). Целый ряд исследований показал, что мероприятия по медицинской реабилитации должны быть организованы на трех этапах: в условиях отделений интенсивной терапии, в специализированных стационарах и в соматических отделениях, амбулаториях и в домашних условиях (Herridge MS, et al., 2020; Simpson R, Robinson L. et al., 2020; Hui DS, Wong KT et al., 2020).

В нашей республике научные исследования по проблеме диагностике, лечения и реабилитации больных COVID-19 Б.Т. Даминов, Эгамбердиева (ТашПМИ), Туйчиев Л.Н., Худайкулова Г.К. (Ташкентская медицинская академия), Аляви Б.А. (РСНПЦ терапии и медицинской реабилитации), Таджиев Б.М. (НИИ эпидемиологии, микробиологии и инфекционных заболеваний при МЗ РУз), Мусабаев Э.И. (Научно-Исследовательский Институт Вирусологии МЗ РУз.).

Опираясь на результаты проведенного анализа научной литературы и исследований, можно сделать заключение о необходимости проведения масштабных исследований в нашей республике, направленных на поиск механизмов развития постковидного синдрома, определению факторов риска развития осложнений и методов лечения. Это в свою очередь указывает на необходимость продолжения исследований по данной проблеме.

Связь диссертационного исследования с планами научно-исследовательских работ высшего образовательного учреждения, где выполнена диссертация. Диссертационная работа выполнена в соответствии с планом научно-исследовательских работ Ташкентского педиатрического медицинского института №01980006703 в рамках темы "Разработка перспективных путей повышения эффективности современной диагностики и лечения хронических заболеваний" (2019-2021 гг.)

Цель исследования: изучение клинико-патогенетических особенностей раннего реабилитационного периода COVID-19 и определение оптимальной тактики ведения больных с учетом характера нарушений

Задачи исследования:

определение клинико-патогенетических вариантов течения раннего реабилитационного периода COVID-19 по данным ретроспективного анализа;

оценка функционального статуса больных, перенесших COVID-19, и определение его взаимосвязи с различными проявлениями постковидного синдрома;

определение диагностической значимости инструментальных и лабораторных показателей у больных COVID-19 в периоде ранней реабилитации;

определение прогностические маркеры развития неблагоприятных конечных точек (endpoints) у больных с постковидным синдромом;

оценка эффективности диагностических и терапевтических методов, проводимых в раннем реабилитационном периоде COVID-19;

разработка алгоритма тактики ведения больных, перенесших COVID-19 в раннем реабилитационном периоде.

Объект исследования. 128 историй болезни больных с постковидным синдромом, 302 больных в раннем реабилитационном периоде после перенесения COVID-19, 20 практически здоровых лиц.

Предмет исследования. Материалы историй болезни, венозная кровь, капиллярная кровь. Результаты ЭхоКГ, ЭКГ, спирометрии, МСКТ легких, УЗИ, легких.

Методы исследования. Исследования в диссертации проведены с использованием методов визуализации, биохимических, электро и эхокардиографических и статистических методов.

Научная новизна исследования заключается в следующем:

впервые на основании ретроспективного анализа показано, что в раннем реабилитационном периоде у больных COVID-19 наряду с респираторным синдромом отмечаются прокоагулянтный, кардиоваскулярный, аутоиммунный, неврологический, дистрофические клинко-патогенетические синдромы;

впервые показана диагностическая значимость определения структурно-функционального состояния сердца, функции внешнего дыхания, УЗИ легких и маркеров аутоиммунитета и активности системного воспаления в определении клинко-патогенетического варианта постковидного синдрома;

на основании ретроспективного анализа определены прогностические маркеры прогрессирования фиброза легочной паренхимы и показано, что БА увеличивает риск прогрессирования фиброза легочной паренхимы в 1,83 раза, ХИБЛ – в 2,46 раз, ожирения и стеатогепатита – в 7,22 раз, тромбозмболических событий в течение первого месяца после выписки из инфекционного стационара – в 9,39раз;

впервые установлено, что низкий функциональный статус больных по шкале PCFS ассоциируется с тяжелым течением COVID-19, наличием ожирения, с более выраженным нарушением структурно-функционального состояния миокарда, высоким уровнями Д димера, АНА, ферритина в периферической крови;

впервые определено, что риск развития конечных точек и тромбозмболических событий у больных с постковидным синдромом увеличивается при низком функциональном статусе больных по шкале PCFS, при повышении концентрации Д-димера, наличие АНА в крови.

впервые доказано, что проведение диагностического скрининга для определения клинко-патогенетического варианта постковидного синдрома способствует выбору эффективной терапии и снижению осложнений у больных, перенесших COVID-19.

Практические результаты исследования заключаются в следующем:

доказана практическая значимость определения функционального статуса больных, перенесших COVID-19, для выявления больных выделить больных с постковидным синдромом;

показана практическая значимость инструментальных (УЗИЛ, ЭКГ, ЭхоКГ, ФВД) и лабораторных (биохимия крови, коагулограмма, аутоантитела крови) методов исследования у больных, перенесших COVID-19, для определения клиничко-патогенетического варианта постковидного синдрома и выбора адекватной терапии;

доказана практическая значимость определения в крови у больных с постковидным синдромом, концентрацию Д-димера, ферритина, АНА как предикторов развития неблагоприятных конечных точек;

доказано, что определение клиничко-патогенетических вариантов постковидного синдрома и проведение соответствующей терапии позволяет снизить риск развития неблагоприятных конечных точек.

Достоверность результатов исследования подтверждается использованными в исследовании современными, апробированными взаимодополняющими клиническими, лабораторно-инструментальными и статистическими методами, достаточным количеством больных и архивного материала, адекватностью полученных результатов теоретическим и практическим выкладкам, сопоставлением полученных результатов с зарубежными и отечественными исследованиями, заключением, подтверждением полученных результатов полномочными структурами.

Научно-практическая значимость результатов исследования. Научная значимость результатов исследования заключается в том, определены основные патогенетические варианты постковидного синдрома. Определены факторы риска прогрессирования фиброза легочной паренхимы и развития тромбоэмболических событий в раннем реабилитационном период у больных, перенесших COVID-19. Проведенные исследования по оптимизации диагностики и коррекции патогенетических вариантов постковидного синдрома будут способствовать дальнейшему глубокому изучению проблемы.

Практическая ценность работы заключается в том, что определена предикторная значимость факторов риска развития конечных точек и тромбоэмболических событий у больных с постковидным синдромом. Показано, что введение в схему терапии больных с постковидным синдромом, ривароксабана при высоком Д-димере, глюкокортикостероидов при высоком уровне ферритина и наличии АНА способствовало снижению риска развития неблагоприятных конечных точек. Своевременное определение факторов неблагоприятного исхода заболевания дает возможность повысить эффективность лечения, уменьшить количество осложнения и улучшить прогноз.

Внедрение результатов исследования. По результатам научного исследования по изучению клиничко-патогенетических особенностей раннего реабилитационного периода COVID-19 и определении оптимальной тактики ведения больных с учетом характера нарушений

утверждены методические рекомендации на тему: «Алгоритм ведения больных в раннем реабилитационном периоде COVID-19» (утверждено в Министерстве здравоохранения РУз №8н-р/778 от 17.09.2021г.). Данные методические рекомендации способствовали достоверному уменьшению осложнений постковидного синдрома;

утверждены методические рекомендации «Способ оценки клинического состояния больных в раннем реабилитационном периоде COVID-19 с использованием теста PCFS» (утверждено в Министерстве здравоохранения РУз №8н-р/779 от 17.09.2021г.). Данные методические рекомендации позволяют оценить функциональный статус больных, перенесших COVID-19, а также выделить больных с постковидным синдромом;

полученные научные результаты исследования по изучению патогенетических вариантов постковидного синдрома риска и определения факторов риска неблагоприятных исходов внедрены в практическую деятельность здравоохранения, в частности Навоинского областного многопрофильного медицинского центра, многопрофильной клиники ТМА, РСНПМЦ терапии и медицинской реабилитации (утверждено в Министерстве здравоохранения РУз № 08-09/19187 от 06.12.2021г.). Внедрение результатов исследования в практическую деятельность здравоохранения дает возможность прогнозировать риск развития конечных точек и тромбоэмболических событий в раннем реабилитационном периоде COVID-19, применение разработанного алгоритма введения больных с постковидным синдромом позволяет снизить риск развития неблагоприятных конечных точек в 2,56 раза по сравнению с эмпирическим ведением больных.

Апробация работы. Результаты данного исследования были обсуждены на 6 международных и 3 республиканской научно-практических конференциях.

Опубликованность результатов исследования. По теме диссертации всего опубликовано 22 научных работы, из них 13 научных статей, в том числе 9 в республиканских и 4 в зарубежных журналах, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией Республики Узбекистан для публикаций основных научных результатов докторской диссертаций.

Структура и объем диссертации. Диссертация состоит из введения, 5 глав, заключения, выводов, списка использованной литературы. Объем диссертации составляет 177 страниц.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Во введении обоснована актуальность и востребованность диссертационной работы, сформулированы цель и задачи исследования, обозначены объект и предмет, показано соответствие исследования приоритетным направлениям развития науки и технологий республики, изложены научная новизна и научно-практическая значимость результатов, приведены сведения об апробации и опубликованности результатов исследования, структура диссертации.

В первой главе диссертации **«COVID-19: современное состояние проблемы (обзор литературы)»** представлены достижения и современные тенденции в лечении больных с короновиральной инфекцией, рассмотрены вопросы эпидемиологии, этиопатогенеза, патоморфологические и клинические особенности инфекции COVID-19. Освещены данные об осложнениях заболевания, развитии постковидного синдрома и медицинской реабилитации, больных перенесших COVID-19. На основе анализа литературы обоснована актуальность работы и необходимость разработки выбранной темы.

Во второй главе диссертации **«Материал и методы исследования»** описаны объект, предметы и методы исследования, а также примененные статистические методы.

Исследование проводилось в 2 этапа. Первый этап – ретроспективный анализ историй болезни 128 больных, госпитализированных в РСНПМЦТ и МР с наличием патологических симптомов, возникших во время или после перенесенного COVID-19 и персистирующих к моменту включения в исследование, и не объясняемые другими возможными причинами. Средний возраст больных составил $49,84 \pm 12,54$ лет. Мужчин было 76 (59,38%), женщин – 52 (40,62%). В ходе анализа историй болезней учитывались клинические симптомы заболевания, данные проведенных лабораторных и инструментальных исследований, применяемые лечебно-реабилитационные мероприятия, фоновая патология, клинические особенности перенесенного COVID-19. В качестве конечных точек использовались тромбоэмболические события, кардиогенный отек легких (истинный и аритмогенный), летальные исходы.

Второй этап исследования – проспективный, включал 282 больных, в связи с наличием клинических проявлений постковидного синдрома. Средний возраст больных составил $49,48 \pm 12,54$. Мужчин было 150 (53,38%), женщин – 131 (46,62%). Также было обследовано 20 больных, перенесших COVID-19 в те же сроки (СГ - группа сравнения), у которых инфекция закончилась полным выздоровлением (отсутствуют патологические симптомы и признаки, появившиеся в остром периоде или после него и не объясняемые другими возможными причинами). Для определения референтной нормы методов исследования были обследованы 20 здоровых добровольцев (КГ).

Всем больным основной группы, КГ и СГ проводилось обследование, включавшее сбор клиничко-anamnestических данных, в том числе и течения острого (инфекционного) периода COVID-19. Проводилась клиническая оценка настоящего состояния пациентов, лабораторные и инструментальные методы исследования. В конце периода госпитализации больным основной группы проводилось контрольное обследование для выявления динамики изучаемых патогенетических маркеров постковидного синдрома.

Общий анализ крови проводился на автоматическом анализаторе SYSMEX. Биохимический анализ крови проводился на автоматическом анализаторе BS-200. В ходе исследования определяли концентрацию глюкозы, билирубина, альбумина, креатинина, С-реактивного белка, ферритина, активность аланин-аминотрансферазы (АЛТ) и аспартат-аминотрансферазы (АСТ). Оценка коагуло-протромботического статуса проводилась на

автоматическом коагулометре. Серологическое исследование проводилось методом иммунофлуоресцентного анализа. Определялось наличие антинуклеарных аутоантител (АНА), антител к 2-х цепочечной ДНК (Ат-2ДНК), антифосфолипидные антитела (АФА), ревматоидный фактор (РФ).

Исследование функции внешнего дыхания (ФВД) проводилось на компьютерном спирографе «Pneumoscope» и «MasterLab» (Erich Jaeger, Германия). Оценивали скоростные показатели форсированного выдоха: ФЖЕЛ – форсированная жизненная емкость легких, ОФВ1- объем форсированного выдоха за 1 секунду. В ходе ФВД определялись наличие и выраженность рестриктивных и обструктивных нарушений.

Электрокардиографическое исследование (ЭКГ) проводилось на автоматическом 6-ти канальном электрокардиографе в 12 стандартных отведений. Амбулаторное мониторирование ЭКГ по методу Холтера проводилось по показаниям. Использовался 3-х канальный регистратор с 5 электродами. Записывались модифицированные отведения mV1, mV3, mV5.

Эхокардиографическое исследование (ЭхоКГ) проводилось на ультразвуковом сканере, оснащенном секторным датчиком частотой 5-7,5МГц. Регистрировались конечные диастолические диаметры левого и правого желудочка (КДР ЛЖ и ПЖ) и диаметр левого предсердия (ЛП) в конце систолы желудочков (в парастернальной позиции, проекция длинной оси ЛЖ). Измерялись объемы левого желудочка (ЛЖ) в систолу и диастолу (КДО и КСО) и левого предсердия (ЛП) в систолу по методу Симпсона в апикальной 4-х и 2-х камерной позиции. Определение систолической функции ЛЖ проводилось с расчетом фракции выброса ЛЖ (ФВ ЛЖ) по стандартной формуле: $ФВЛЖ = ((КДОЛЖ - КСОЛЖ) / КДОЛЖ) \times 100\%$. Всем участникам исследования рассчитывалось среднее давление в легочной артерии (Рср ЛА) по формуле Китабатаке.

Ультразвуковое исследование легких (УЗИЛ) проводилось на ультразвуковом сканере, оснащенном конвексным датчиком с частотой 3,5МГц согласно Международным рекомендациям по выполнению. Также регистрировалось наличие плеврального выпота.

Компьютерная томография грудной клетки. Мультислайсовая компьютерная томография органов (МСКТ) грудной клетки проводилась на томографе, использующим 128 срезов, по стандартной методике.

Оценка функционального статуса больных после перенесенного COVID-19 проводилась с применением метода PCFS (Post-COVID-19 Functional Status). Этот метод использует опросник, заполняемый больным самостоятельно или форму, заполняемую врачом в процессе опроса больного. В случае обоих вариантов определялась бальная оценка функционального статуса больных, перенесших COVID-19 (<https://osf.io/qgpdv/>).

Всем больным проводились занятия лечебной физкультурой по индивидуальной программе соответственно Рекомендациям по организации поэтапной медицинской реабилитации пациентов с новой коронавирусной инфекцией COVID-19 МЗ РУз и ГУ РСНПМЦТ и МР (Ташкент, 2020). Также проводилась медикаментозная терапия по индивидуальным показаниям.

Все полученные данные заносились в сводные таблицы редактора Excell. Межгрупповые сравнения использовали критерий достоверности сравнений Стьюдента. Сравнение частоты встречаемости признаков проводились с использованием табличного критерия хи квадрат и оценкой его достоверности с учетом количества степеней свободы. Корреляционный анализ использовал коэффициенты корреляции, их достоверность оценивалась по табличным номограммам.

В третьей главе **«Ретроспективный анализ историй болезни больных, перенесших COVID-19, в раннем реабилитационном периоде. Теоретическое обоснование алгоритма ведения больных»** изучалась характеристика больных, включенных в ретроспективный этап исследования. Исследование показало, что 44 больных перенесли среднюю степень тяжести COVID-19, 45 больных – тяжелую, 39 – крайне тяжелую. В аспекте распространенности интестинциальной пневмонии у 40 больных диагностировано поражение 25% легких и менее (КТ-1), у 43 больных – более 25 до 50% легочного объема (КТ-2), у 32 больных – более 50 до 75% (КТ-3) и у 13 больных – более 75%.

В ходе исследования оценивалась коморбидность. В среднем количество фоновых патологий составило $4,53 \pm 2,20$. Наиболее часто фигурировали гипертоническая болезнь - 78 больных (60,94%), патология панкреатодуоденальной зоны (дисфункция сфинктера Одди, ЖКБ, хронический панкреатит) - 54 больных (42,19%) и функциональные нарушения гастроэзофагеальной зоны – 49 больных (38,28%). Среднее количество фоновых заболеваний было достоверно выше у больных старшей возрастной группы ($5,73 \pm 2,02$ против $3,51 \pm 1,81$, $p < 0,001$). Также в старшей возрастной группе достоверно чаще встречались ИБС ($p < 0,001$), гипертоническая болезнь ($p < 0,001$), хронический колит ($p < 0,001$), хроническая инфекция мочевыводящих путей ($p < 0,01$), хроническая ишемия головного мозга ($p < 0,001$) и СД II типа ($p < 0,01$). Группы со средним и тяжелым течением COVID-19 не различались по количеству фоновых заболеваний. Однако больные с тяжелым и крайне тяжелым течением инфекции отличались более высокой встречаемостью СД и ожирения ($p < 0,05$ для обоих сравнений).

Анализ клинических симптомов позволил выявить следующие клинические синдромы у больных в раннем периоде реабилитации после COVID-19: кардиоваскулярный, неврологический, васкулитно-уртикарный, респираторный, а также патогенетические механизмы их формирования: аутоиммунный, фиброзирующий, дистрофический, коагулопатический. В целом клинические синдромы, патогенетически объясняемые аутоиммунной воспалительной реакцией отмечались у 99 больных (77,34%), дистрофией клеток (включая сидеропенический, гипопропротеинемический механизмы, митохондриальный дефицит) – у 123 больных (96,09%), коагулопатией и прокоагулянтным статусом – у 73 больных (57,03%), фиброобразование – у 44 больных (34,38%).

Также была проанализирована частота возникновения неблагоприятных конечных точек в течение месяца после перенесенного COVID-19. Тромбоэмболические события возникли у 66 больных (51,56%), умерло 12

больных (9,38%), комбинированная конечная точка (смерть + тромбоэмболия) – у 70 больных (54,69%). Распределение больных в зависимости от тяжести перенесенной инфекции показало, что риск возникновения неблагоприятных конечных точек достоверно выше у больных, перенесших тяжелую и крайне тяжелую форму COVID-19, по сравнению с больными, перенесшими форму средней тяжести (достоверность для различия риска смерти и тромбоэмболических событий - $p < 0,05$, для риска развития комбинированной конечной точки - $p < 0,01$). Изучение предикторной значимости различных клинических состояний у больных, перенесших COVID-19 в отношении риска развития комбинированной конечной обнаружено, что тяжелое и крайне тяжелое течение COVID-19 увеличивает риск развития комбинированной конечной точки (смерть и тромбоэмболические события) в 1,63 раз (относительный риск – ОР составляет 1,63, $p < 0,01$), наличие ХОБЛ в качестве фоновой нозологии – в 2,33 раза ($p < 0,001$), наличие СД 2 типа – в 1,63 раза ($p < 0,05$), ожирения и стеатогепатита – в 3,64 раза ($p < 0,001$).

Прогрессирующий фиброз легочной паренхимы отмечался у 44 больных, включенных в ретроспективный этап исследования (34,38%). Выявлено, что больные, у которых отмечалась прогрессирующее течение фиброза, отличались большей коморбидностью (в среднем $5,48 \pm 2,21$ нозологии против $4,04 \pm 2,00$ нозологии, $p < 0,001$). Также у больных с фиброзом легочной паренхимы достоверно чаще встречались БА ($p < 0,05$), ХИБЛ ($p < 0,05$), ожирение и стеатогепатит ($p < 0,001$) и тромбоэмболические события в течение месяца после выписки из инфекционного стационара ($p < 0,001$). Анализ предикторной значимости указанных состояний показал, что наличие БА увеличивает риск прогрессирования фиброза легочной паренхимы в 1,83 раза ($p < 0,05$), наличие ХИБЛ – в 2,46 раз ($p < 0,05$), ожирения и стеатогепатита – в 7,22 раз ($p < 0,001$), тромбоэмболических событий в течение первого месяца после выписки из инфекционного стационара – в 9,39 раз ($p < 0,001$).

По результатам анализа данных первого этапа исследования был сформирован предварительный алгоритм выбора тактики ведения больных в раннем реабилитационном периоде. Алгоритм основан на клинических особенностях больных и теоретическом понимании патогенеза различных вариантов течения заболевания. Разработанный алгоритм диагностики и тактики введения больных с постковидным синдромом был апробирован в ходе второго этапа исследования.

В главе 4 «**Диагностический аспект ведения больных в раннем реабилитационном периоде COVID-19**» приведена клиническая характеристика больных, включенных во второй этап исследования, результаты проведенных лабораторно-инструментальных исследований.

Оценка состояния больных в основной группе и группе сравнения показала, что тяжесть перенесенной инфекции COVID-19 была достоверно выше у больных с постковидным синдромом ($p < 0,01$), хотя длительность инфекционного периода заболевания была сопоставимой. В ходе исследования была проанализирована коморбидность больных в обеих группах. В основной группе больных среднее количество фоновых заболеваний было достоверно

большим, чем в группе сравнения ($4,46 \pm 2,18$ нозологий, против $3,45 \pm 1,88$ в группе сравнения, $p < 0,05$). По частоте встречаемости отдельных фоновых патологий группы не различались, кроме ожирение, которое достоверно чаще встречалось в основной группе больных ($p < 0,05$).

Функциональный статус больных оценивался по опроснику PCFS. Проведенные исследования показали, что в основной группе больных средний балл опросника составил $13,34 \pm 0,83$ баллов. Больных, определивших нарушение своего функционального статуса в 1 балл было 13 человек (4,63%), 2 балла – 90 человек (32,03%), 3 балла – 117 человек (41,64%), 4 балла – 61 человек (21,71%). Среди больных, набравших 3 и 4 бала по тесту PCFS (значительное ограничение ежедневной активности вследствие симптомов, связанных с перенесенной инфекцией и потребность помощи в самообслуживании) было больше больных с тяжелым течением COVID-19 и фоновой патологией сердечно-сосудистой и ожирения.

В основной группе больных показатели объема поражения легких по данным МСКТ в инфекционный период и в ранний реабилитационный период значимо не отличались ($44,47 \pm 23,97\%$ и $41,50 \pm 23,30\%$). В группе сравнения процент поражения легких был меньше по сравнению с таковым показателем в инфекционном периоде заболевания ($23,00 \pm 19,63$ и $11,25 \pm 10,50$). Соответственно, сатурация в момент включения в исследования была достоверно ниже у больных основной группы по сравнению с больными группы сравнения ($p < 0,001$).

В настоящем исследовании всем участникам исследования было проведено УЗИЛ в день госпитализации. Средний балл потери воздушности легочной паренхимы по данным УЗИЛ составил $14,70 \pm 10,65$ баллов в основной группе и $7,40 \pm 6,54$ балла в группе сравнения ($p < 0,001$). При этом коэффициент корреляции между баллом УЗИЛ и результатом МСКТ, проведенного в тот же день составил $+0,90$ в группе сравнения и $+0,86$ в основной группе ($p < 0,01$ для обоих коэффициентов корреляции). Сравнение больных, у которых в раннем реабилитационном периоде не было обнаружено поражения легких по данным МСКТ (10 больных из 301, 3,32%) и по данным УЗИЛ (21 больной из 301, 6,98%), выявило 9 случаев, в которых поражение не обнаружено по результатам обоих методов обследования («истинный» отрицательный результат). Таким образом, сравнение диагностической эффективности и информативности УЗИЛ с «золотым стандартом» - МСКТ грудной клетки, показало, что чувствительность УЗИЛ составила 95,88% (4,22% ложно отрицательных результатов), специфичность выявления интерстициального поражения легочной паренхимы – 90,00% (10% ложноположительных результатов), диагностическая ценность – 95,68% (частота совпавшей интерпретации).

В работе было проведено сравнение больных со стабильной МСКТ картиной (231 больной, из основной группы – 230 больных и группы сравнения – 1) и больных, у которых при УЗИЛ обнаружены признаки консолидации легочной паренхимы (218 больных – 216 из основной группы и 2 из группы сравнения). Среди больных с положительной динамикой МСКТ

(64 человека) диагностированы УЗИЛ-признаки консолидации легочной паренхимы у 15 больных (23,44%), среди больных без положительной динамики МСКТ (231 человек) – у 203 больных (87,88%, хи квадрат=107,02, $p<0,001$). В аспекте выявления легочного фиброза (относительно критерию МСКТ – отсутствию динамики) относительная чувствительность УЗИЛ составила 87,88%, специфичность – 76,56%, диагностическая точность – 85,42%.

Таким образом, настоящее исследование продемонстрировало, что УЗИЛ является информативным и эффективным методом диагностики поражения легочной паренхимы и потерей воздушности легочной ткани, сравнимым по эффективности с МСКТ грудной клетки.

В работе было изучено состояние кардиоваскулярной системы у больных, перенесших COVID-19. По результатам ЭКГ обнаружены нарушения сердечного ритма в виде адекватной синусовой тахикардии, суправентрикулярной пароксизмальной тахикардии, пароксизмальной формы фибрилляции предсердий, желудочковой экстрасистолии. Нарушения проводимости отмечались в виде атриовентрикулярной и синоатриальной блокады 1 и 2 степени Мобитц 1. Также по результатам ЭКГ обследования выявлены признаки нарушений реполяризации, с 50-75% вероятностью ишемии (по форме и величине девиации ST-T).

ЭхоКГ обнаружила, что у больных основной группы по сравнению с группой сравнения отмечается достоверное больший размер ЛЖ и ПЖ сердца ($p<0,05$), меньшая ФВ ЛЖ ($p<0,01$) и более высокая величина ср давления в ЛА ($p<0,05$, табл.1). ЭхоКГ группы сравнения были сопоставимы с показателями здоровых лиц. Сравнение больных основной группы, распределенных в зависимости от выраженности нарушений функционального статуса (табл. 2) показало, что больные с более высоким баллом PCFS отличаются большими размерами обоих желудочков ($p<0,05$ для ЛЖ и $p<0,01$ для ПЖ) и низкой ФВ ЛЖ ($p<0,001$). Величина ФВ ЛЖ у больных основной группы сильно отрицательно коррелировала с баллом PCFS ($r=-0,73$, $p<0,01$). Полученные результаты свидетельствуют о значительном вкладе кардиоваскулярного синдрома в снижение функционального статуса больных, перенесших COVID-19.

Таблица 1

Основные ЭхоКГ показатели больных, перенесших COVID-19, в раннем реабилитационном периоде

Показатель	КГ (n=20)	Группа сравнения (n=20)	Основная группа (n=281)
КДР ЛЖ, мм	49,90±2,81	50,55±3,43	52,47±6,36 ^{^&}
КДР ПЖ, мм	23,30±4,01	24,35±4,00	6,78±5,61 ^{^&&}
ЛП, мм	35,85±2,66	36,60±2,54	37,45±5,37
ФВ ЛЖ, %	63,55±5,08	61,90±6,44 ^{&}	57,31±7,97 ^{^^&&}
срЛА, мм.рт.ст	16,00±1,97	16,70±2,45	18,01±4,12 ^{^&&}

Примечание: ^ - достоверность различия между основной группой и группой сравнения, & - достоверность различия с КГ. Один знак – $p<0,05$, два знака - $p<0,01$, три знака - $p<0,001$.

Таблица 2

ЭхоКГ характеристика больных основной группы в зависимости от выраженности нарушений функционального статуса больных

Показатель	ср PCFS 4-3 (n=178)	ср PCFS 1-2 (n=103)
КДР ЛЖ, мм	53,08±7,22	51,42±4,32*
КДР ПЖ, мм	27,47±6,11	25,58±4,37**
ЛП, мм	37,54±5,37	37,28±5,40
ФВ ЛЖ, %	52,63±5,37	65,40±4,48***
срРЛА, м.рт.ст	18,25±4,21	17,59±3,94

Примечание: * - достоверность различия между группами по тяжести заболевания. Один знак – $p < 0,05$, два знака - $p < 0,01$, три знака - $p < 0,001$

В ходе нашего исследования была проведена оценка показателей функции внешнего дыхания (ФВД) в раннем реабилитационном периоде у больных, перенесших COVID-19. Результаты исследования показали (рис.1) что в среднем у больных основной группы величина ЖЕЛ и ОФВ1 оказались достоверно ниже, чем у представителей КГ и группы сравнения ($p < 0,001$ для обоих сравнений обоих показателей). Выделение больных с различными вариантами нарушений ФВД выявило, что в основной группе больных нарушения ФВД встречались у 238 больных (84,70%), в то время как в группе сравнения – достоверно реже – у 3 больных (15%, хи квадрат=54,64, $p < 0,001$). Эта закономерность касалась как рестриктивных, так и обструктивных нарушений (табл.3). При проведении корреляционного анализа было установлено, что величина ЖЕЛ, отражающая выраженность рестрикции, сильно отрицательно коррелировала с объемом поражения легочной паренхимы по данным МСКТ ($r = -0,84$, $p < 0,01$) и УЗИЛ ($r = -0,76$, $p < 0,01$), что подтверждает роль фиброзных изменений легочной паренхимы с соответствующим увеличением жесткости легочной ткани в формировании рестриктивных нарушений ФВД. Корреляции величины ОФВ1 с другими исследуемыми параметрами не обнаружено.

Больные основной группы были распределены в зависимости от балла PCFS на две группы. Хотя сравнение показателей ЖЕЛ и ОФВ1 достоверного различия между группами не выявило, они достоверно были снижены по отношению к показателям группы сравнения и контроля (табл 4).

Таблица 3

Частота встречаемости рестриктивных и обструктивных нарушений ФВД у больных основной группы и группы сравнения

Критерии	Основная группа (n=281)	Группа сравнения (n=20)	Хи квадрат
Показатели ФВД			
ЖЕЛ ниже 85%	174 (61,92%)	2 (10%)	20,47***
ОФВ1 ниже 85%	191 (67,97%)	1 (5%)	31,46***
Синдромы ФВД			
Смешанные нарушения	127	0	57,79***
Рестрикция	47	2	
Обструкция	64	1	

Примечание: * - достоверность критерия хи квадрат. Три знака – $p < 0,001$.

Таблица 4

Основные показатели ФВД у больных с постковидным синдромом в зависимости от балла PCFS

Показатель	ср PCFS 4-3 (n=178)	ср PCFS 1-2 (n=103)
ЖЕЛ, %	78,36±11,31***&&&^^^	80,79±12,12***&&&^^^
ОФВ1, %	77,79±10,25***&&&^^^	78,74±10,96***^^^

Примечание: ^ достоверность различия с группой сравнения, & - достоверность различия с КГ. Три знака – p<0,001.

Результаты сравнительного анализа гемограммы (табл.5) обнаружили, что у больных, перенесших COVID-19, в раннем реабилитационном периоде отмечается сниженный уровень гемоглобина крови и количества эритроцитов (достоверность различия показателя КГ с основной группой - p<0,01, с группой сравнения - p<0,05). Средний объем эритроцитов, характеризующий насыщение эритроцитов гемоглобином, был снижен у больных основной группы по сравнению с КГ (p<0,01). Абсолютное количество лейкоцитов в единице объема крови во всех группах находилось в пределах нормальных значений, однако у больных основной группы количество лейкоцитов оказалось выше, чем в группе сравнения (p<0,01) и КГ (p<0,05). Абсолютное количество лимфоцитов у больных, перенесших COVID-19, было относительно снижено по сравнению с представителями КГ (достоверность различия КГ и основной группы - p<0,01 и группы сравнения и КГ - p<0,05). Количество больных с абсолютной лимфопенией (количество лимфоцитов ниже 1*10⁹/л) было 57 в основной группе (20,28%) и 4 в группе сравнения (20%, различия - нд). Неспецифический маркер воспаления – СОЭ был достоверно повышен у больных, перенесших COVID-19, по сравнению с КГ (p<0,001 с основной группой и p<0,05 с группой сравнения).

Таблица 5

Основные показатели гемограммы у больных, перенесших COVID-19, в раннем реабилитационном периоде

Показатель	основная группа	<u>PCFS 4-3</u> <u>PCFS1-2</u>	<u>группа сравнения</u> <u>КГ</u>
Гемоглобин, г/л	110,88±12,95	<u>108,87±14,38</u> 114,34±9,09***	<u>110,80±7,15</u> 120,15±14,03^^#
Эритроциты, *10 ¹² /л	3,65±0,46	<u>3,65±0,47</u> 3,66±0,46	<u>3,62±0,35</u> 3,84±0,46^
ср объем эритроцитов, ед	85,62±2,91	<u>85,24±2,49</u> 86,28±3,43**	<u>87,27±3,83</u> 89,31±5,87^^
Лейкоциты, *10 ⁹ /л	6,38±1,85	<u>6,65±1,90</u> 5,90±1,66***	<u>5,31±1,52^^</u> 5,44±1,39^
Лимфоциты, *10 ⁹ /л	1,49±0,58	<u>1,48±0,60</u> 1,51±0,55	<u>1,41±0,60</u> 1,89±0,62^^#
Тромбоциты, *10 ⁹ /л	239,29±55,60	<u>241,98±50,59</u> 234,64±63,34	<u>213,75±63,67</u> 216,95±50,74
СОЭ, мм.рт.ст	30,93±23,52	<u>29,29±21,26#</u> 33,75±26,85	<u>22,25±17,09^</u> 13,50±5,29^^^#

Примечание: * - достоверность различия между группами по PCFS, ^ сравнение с основной группой, # - сравнение с группой сравнения.

Изучение концентрации биохимических маркеров воспаления обнаружило (табл.6), что во всех группах больных концентрация СРБ достоверно превышала показатели КГ ($p < 0,001$). При этом у больных группы сравнения концентрация СРБ была значительно ниже, чем в основной группе и у больных с баллом PCFS 1-2 ($p < 0,01$ для обоих сравнений). Концентрация ферритина во всех группах больных была в пределах референтных значений, однако в основной группе оказалась достоверно выше, чем в КГ ($p < 0,05$). Концентрация прокальцитонина у больных, перенесших COVID-19 была сопоставимой и превышала референтную норму ($p < 0,001$), хотя и не превышала критического порога. Достоверный риск бактериального сепсиса ассоциируется с концентрацией прокальцитонина выше 1нг/мл. В настоящем исследовании ни у одного больного не было обнаружено концентрации прокальцитонина выше 1нг/мл. Следовательно, мы рекомендуем применять его по индивидуальным клиническим показаниям.

Таблица 6

Воспалительные маркеры у больных, перенесших COVID-19, в раннем реабилитационном периоде

Показатель	основная группа	ср PCFS 4-3 ср PCFS 1-2	группа сравнения КГ
СРБ, мЕ/л	20,08±11,57	<u>21,11±9,65</u> 19,76±14,19	<u>13,35±9,14^{^&&}</u> 4,50±1,88 ^{^^###}
Ферритин, нг/мл	94,58±49,84	<u>86,99±52,72</u> 97,69±41,50	<u>70,94±63,88</u> 64,50±42,62 [^]
Прокальцитонин, нг/мл	0,31±0,24	<u>0,29±0,21</u> 0,34±0,27	<u>0,40±0,32</u> 0,03±0,01 ^{^^###}

Примечание: ^ сравнение с основной группой, & - сравнение группой ср PCFS 1-2, # - сравнение с группой сравнения

Важным патогенетическим механизмом, который необходимо оценить у больных, перенесших COVID-19, является прокоагулянтный. В данном исследовании прокоагулянтный статус больных, перенесших COVID-19, оценивали по концентрации Д-димера и фибриногена в периферической крови. Повышенный уровень Д-димера зарегистрирован у 100% больных, включенных в основную группу исследования и у 12 больных (60%), включенных в группу сравнения (χ^2 квадрат=90,49, $p < 0,001$). Причем в группе сравнения максимально зарегистрированная концентрация Д димера превышала норму в 2,4 раза, в то время как в основной группе – более, чем в 40 раз (рис.1).

Сравнение больных с постковидным синдромом по функциональному статусу показало, что низкий функциональный статус больных (бальная оценка PCFS 3-4 балла ассоциируется с более высоким показателем Д-димера (686,12±133,41нг/мл против 640±167,28нг/мл, $p < 0,001$). Кличество фибриногена не различалось у больных, перенесших COVID-19 (3,42±0,12г/л в основной и 3,49±0,15 г/л в группе сравнения), и здоровых лиц (3,33±0,42г/л). Это объясняется тем, что фибриноген – это «белок острой фазы», содержание которого повышается при воспалении.

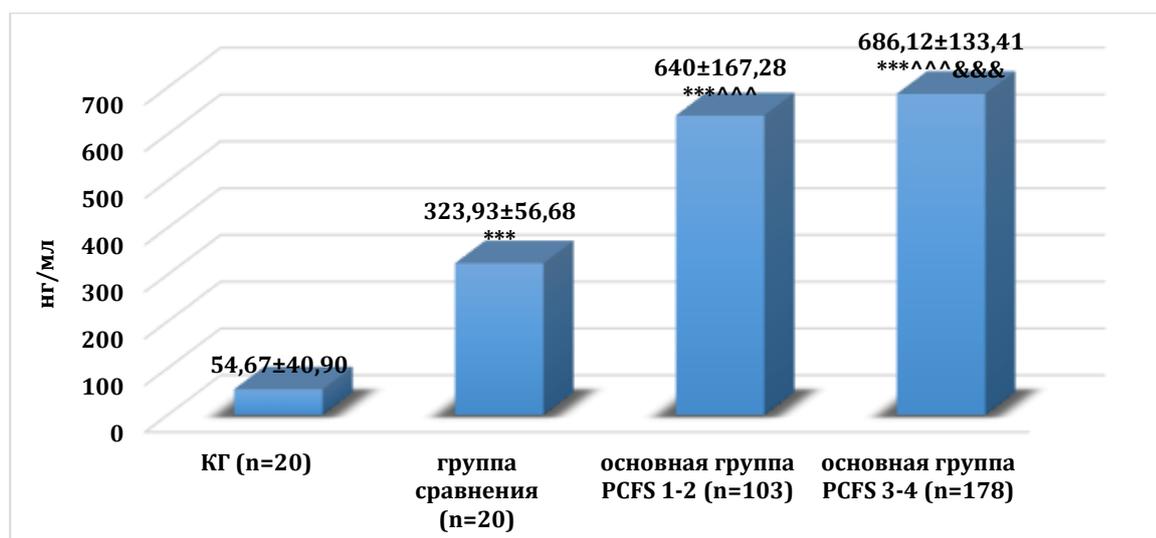


Рисунок 1. Концентрация Д-димера у больных, перенесших COVID-19, в раннем реабилитационном периоде

Примечание: * достоверность различия с КГ, ^ достоверность различия с группой сравнения, & - достоверность различия между группами больных с постковидным синдромом в зависимости от балла PCFS. Три знака - $p < 0,001$.

Для изучения вклада аутоиммунизации в развитии постковидного синдрома всем участникам исследования проводилось изучение наличия аутоантител: антинуклеарные антитела (АНА), анти-фосфолипидные антитела (АФА), ревматоидный фактор (РФ) и антитела к 2-х цепочечной ДНК (Ат2ДНК) (табл.7). Исследование показало, что у здоровых лиц АНА обнаружены в единичных случаях, в то время как у больных, перенесших COVID-19 антитела обнаруживаются достоверно чаще: 1 представитель КГ (5%) и 164 больных, перенесших инфекцию (54,49%, хи квадрат= 18,39, $p < 0,001$), частота обнаружения РФ не различалась в КГ и больных после COVID (2 (10%) и 21 (6,98%), соответственно, различия - нд). АФА и Ат2ДНК во включенной в исследование когорте здоровых лиц не встречались. Выявлена достоверно более высокая частота обнаружения АНА у больных с постковидным синдромом с баллом PCFS 3-4 по сравнению с больными с баллом 1-2 ($p < 0,001$). Эти результаты позволяют предположить, что аутоиммунизация, в частности выработка АНА, является одним из механизмов развития постковидного синдрома.

Таблица 7

Частота встречаемости аутоантител у больных, перенесших COVID-19.

показатель	Группа сравнения	Основная группа	Хи квадрат	PCFS 3-4	PCFS 1-2	Хи квадрат
АНА	7 (35%)	157 (55,87%)	Нд	116 (65,17%)	41 (39,81%)	17,01***
АФА	5 (25%)	85 (30,25%)	Нд	57 (32,02%)	28 (27,18%)	Нд
РФ	2 (10%)	19 (6,76%)	Нд	13 (7,30%)	6 (5,82%)	Нд
Ат2ДНК	1 (5%)	12 (4,27%)	Нд	7 (3,93%)	5 (4,85%)	Нд

Примечание: * - достоверность критерия хи квадрат. Три знака – $p < 0,001$.

Биохимический анализ крови обнаружил (табл.8), что у больных, перенесших COVID-19, отмечается повышение уровня АЛТ в периферической крови (достоверность различия КГ и основной группы - $p < 0,001$, КГ и группы сравнения - $p < 0,05$). В целом у 236 больных основной группы (83,99%) отмечается

гиперферментемия. Концентрация общего билирубина в периферической крови также достоверно увеличена у больных с постковидным синдромом (достоверность различия основной группы с группой сравнения и основной группы и КГ - $p < 0,001$). Концентрация креатинина достоверно увеличена у больных основной группы, отражая уремические последствия острого повреждения почек, диагностированного по наличию нефритического мочевого синдрома (табл.8). У 85 больных, включенных в основную группу (30%) и 3 больных группы сравнения (15%, различие – нд) выявлено наличие мочевого синдрома, свидетельствующего о нефрите (протеинурия, гематурия, цилиндрурия). Это было расценено как проявление острого почечного повреждения, индуцированного COVID-19.

Более высокий балл PCFS ассоциировался с более выраженными биохимическими сдвигами ($p < 0,001$ для активности АЛТ, концентрации альбумина и креатинина крови и $p < 0,01$ для концентрации билирубина в периферической крови).

Таблица 8

Биохимические показатели у больных, перенесших COVID-19, в раннем реабилитационном периоде.

Показатель	ср основная группа	ср PCFS 4-3 ср PCFS 1-2	ср группа сравнения	ср КГ
Алт, ед/л	63,78±18,50	$\frac{74,39 \pm 14,62}{45,45 \pm 5,75}^{***}$	46,28±22,38 ^{^^}	32,45±10,03 ^{^^^#}
Аст, ед/л	36,50±4,63	$\frac{36,46 \pm 4,69}{36,57 \pm 4,55}$	36,20±3,48	36,65±3,53
Билирубин, ммоль/л	27,28±19,29	$\frac{30,06 \pm 19,67}{22,46 \pm 17,7088}^{**}$	15,22±11,25 ^{^^^}	13,61±8,12 ^{^^^}
Альбумин, г/л	63,92±8,64	$\frac{62,58 \pm 9,59}{66,23 \pm 6,06}^{***}$	63,87±4,77	61,63±6,68
Креатинин, мкмоль/л	100,28±18,85	$\frac{102,99 \pm 19,55}{95,60 \pm 16,66}^{***}$	89,27±15,82 ^{^^}	83,84±12,68 ^{^^^}

Примечание: * - сравнение больных основной группы в зависимости от балльной оценки PCFS, ^ сравнение с основной группой, # - сравнение с группой сравнения

Результаты исследования показали, что среди больных основной группы у 81 (28,83%) больных была зарегистрирована гипергликемия, у 22 больных (7,83%) – увеличение концентрации ТТГ (18 – с ранее установленным диагнозом тиреоидита), у 6 (2,14%) – увеличение концентрации Т3 (все с ранее установленным диагнозом аутоиммунного тиреоидита). В группе сравнения таких сдвигов не зарегистрировано.

Таким образом, проведенное исследование показало, что у больных, включенных в основную группу исследования, были диагностированы различные клинические синдромы. Сравнение частоты выявления различных клинических синдромов у больных с постковидным синдромом по данным ретроспективного и проспективного этапов исследования показало, что применение диагностической части предложенного алгоритма ведения больных, позволяет достоверно чаще диагностировать кардиоваскулярный синдром, ревматологические/аутоиммунные состояния, гепатит, легочной фиброз и бронхообструктивный синдром ($p < 0,001$).

В главе 5 «Лечебно-реабилитационный аспект ведения больных в раннем реабилитационном периоде COVID-19. Разработка окончательного алгоритма ведения больных с постковидным синдромом» приведена клиническая эффективность применяемой терапии. В качестве конечных точек как показателей исхода лечебно-реабилитационной программы использовались тромбоэмболические события и смертельные исходы. Среди больных с постковидным синдромом, включенных во второй этап исследования, отмечалось 60 случаев тромбоэмболических событий (21,35%) и 10 случаев смерти от всех причин (2,56%). Все смертельные исходы наблюдались у больных с тромбоэмболическими событиями, таким образом частота развития комбинированных конечных точек составила 21,35%.

В ходе исследования был проведен анализ предикторов риска развития конечных точек. С этой целью все больные были разделены на 2 группы, в зависимости от развития конечных точек. Сформированные группы сравнивались по всем показателям, учитываемым в исследовании. Обнаружены различия по 3 параметрам:

- 46 случаев развития конечных точек отмечалось у больных с оценкой функционального статуса PCFS (25,84%), 14 – у больных с более сохранным функциональным статусом (13,59%, хи квадрат=5,86, $p<0,05$). Таким образом, балл PCFS 3-4 ассоциируется с увеличением риска развития неблагоприятных событий у больных в раннем реабилитационном периоде COVID-19 в 1,89 раз;

- все случаи развития конечных точек произошли у больных, у которых были выявлены АНА (60 больных из 157 человек, с положительным ИФА тестом АНА – 38,22%) и ни одного случая у больных с отрицательным тестом на АНА (124 больных);

- у больных, у которых развились конечные точки зарегистрирована более высокая концентрация Д димера по сравнению с больными без неблагоприятных событий: $711,88 \pm 157,18$ нг/мл против $657,64 \pm 143,76$ нг/мл, $p<0,05$. Для определения прогностической ценности этого маркера, больные были разделены в зависимости от концентрации Д димера (выше медианы – 650 нг/мл и равной и ниже медианы). Среди больных с высокой концентрацией Д димера (132 больных) конечные точки развились у 36 человек (27,27%), у больных с более низкой концентрацией Д димера (149 больных) конечные точки развились у 24 человек (16,11%, хи квадрат=5,19, $p<0,05$). Таким образом, концентрация Д димера периферической крови выше 650 нг/мл ассоциируется с увеличением риска развития неблагоприятных конечных точек в 1,69 раз.

Сравнение полученных результатов первого и второго этапов исследования продемонстрировало, что применение предлагаемого алгоритма ведения больных в раннем реабилитационном периоде COVID-19 позволяет снизить риск развития неблагоприятных конечных точек в 2,56 раз: 60 больных из 281 во втором этапе исследования (21,35%) против 70 из 128 больных в первом этапе (54,69%, хи квадрат=44,87, $p<0,001$). Анализ, факторов, ассоциирующихся с риском неблагоприятных событий, показал, что следование предлагаемому алгоритму позволяет нивелировать негативное влияние фоновых заболеваний и возраста. Вероятным механизмом этого эффекта может служить применение

антикоагулянтов и антиоксидантов. ХОБЛ, СД, метаболический синдром, проявлением которого являются ожирение и стеатогепатит, являются состояниями, ассоциирующимися с персистирующей системной воспалительной реакцией, активацией перекисного окисления липидов. Применение антикоагулянтов и антиагрегантов позволяет смягчить патогенетические сдвиги. Вероятно, этот же механизм объясняет нивелирование вклада степени тяжести перенесенной инфекции.

На основании проведенного исследования и оценки эффективности предложенного алгоритма тактики ведения больных в раннем реабилитационном периоде COVID-19, проведена его коррекция с целью оптимизации клинической и экономической эффективности и доступности (рис.2). Таким образом, настоящее исследование позволило в период пандемической нагрузки на систему здравоохранения разработать алгоритм тактики ведения больных, перенесших COVID-19, в раннем реабилитационном периоде, выделив больных, которым необходимо дальнейшее медицинское наблюдение. Оптимизация тактики ведения больных позволяет сократить финансовые затраты и увеличить эффективность лечения, что подтверждается достоверным снижением частоты развития неблагоприятных конечных точек.

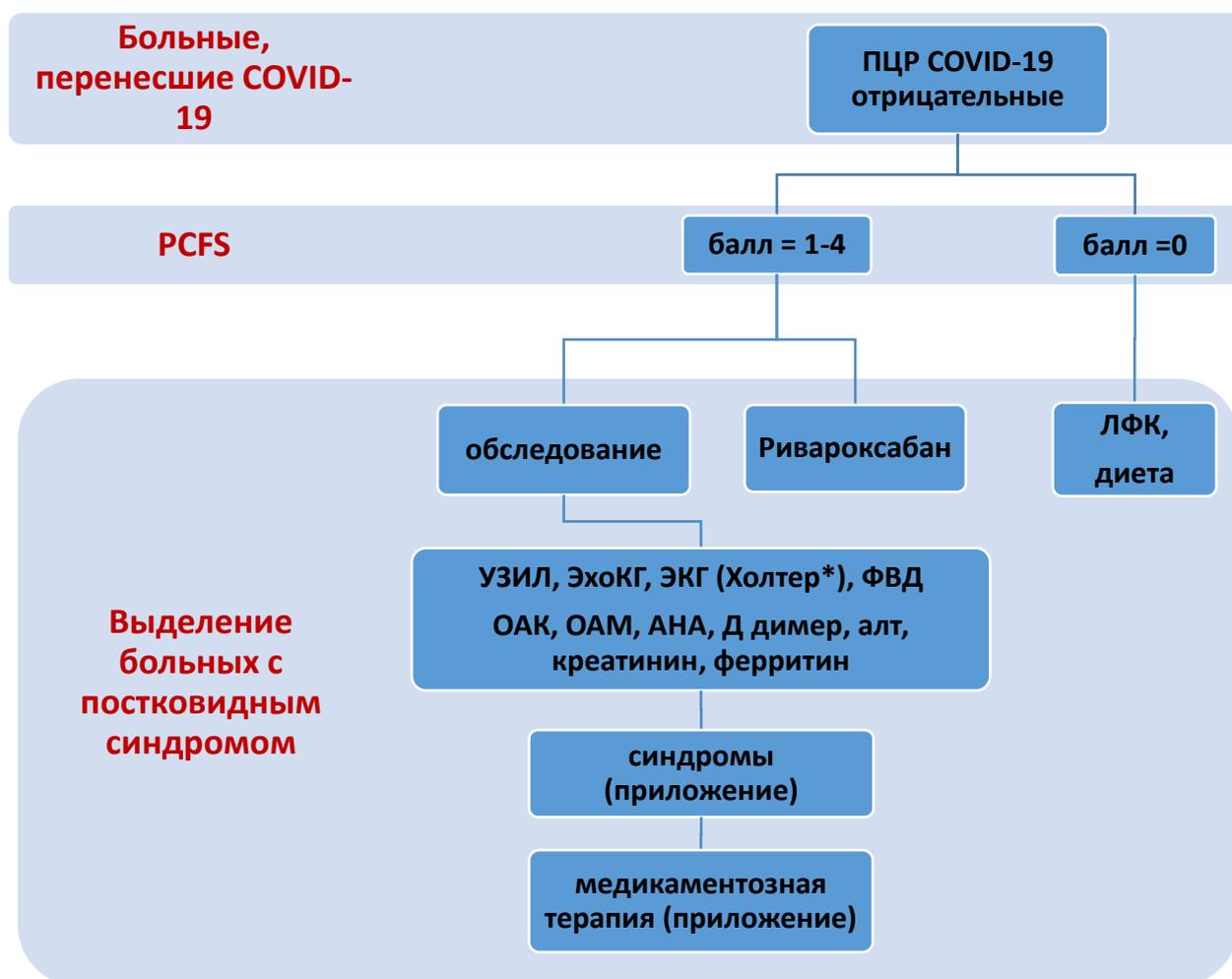


Рисунок 2. Алгоритм ведения больных в раннем реабилитационном периоде COVID-19

**Приложение к алгоритму ведения больных в раннем реабилитационном периоде
COVID-19**

Диагностический метод	результат	Интерпритация	Терапевтический метод
Д димер	Выше 650	риск неблагоприятных событий	Ривароксабан, Антиагрегант
УЗИЛ	консолидация	Фиброз легочной паренхимы	Спиронолактон 50мг/сут п/о 3 месяца Колхицин 2мг/сут, п/о 14 дней Лонгидаза
ЭКГ, Холтер*	аритмия		Бета-адреноблокатор, антиаритмический препарат III класс п/о, индивидуальное дозирование,
	Девияция ST-T	Ишемия, миокардит, коронариит	Бета-адреноблокатор, антиагрегант, L-аргинин, L-карнитин, триметазидин
ЭхоКГ	Снижение ФВ ЛЖ	миокардит	Бета-адреноблокатор, антиагрегант, валсартан+сакубитрил, L-карнитин
	Регионарный дискинез	Ишемия, коронариит	Бета-адреноблокатор, антиагрегант, L-аргинин,
	Перикардальный выпот	серозит	Динамическое наблюдение, ГКС*
ФВД	ОФВ1 менее 85%	Бронхообструктивный синдром	Ингаляционный ГКС, бета-2-агонист
ОАК	Гемоглобин ниже 100, ср объем эритроцитов менее 81, ферритин ниже 145нг/мл	Сидеропения, гипохромная анемия	Препарат железа 1 табл в день 3 месяца
ферритин	Выше 146	Активное системное воспаление	ГКС 15мг/сут, п/о 18 дней
АНА	Положительный	Аутоиммунизация, риск неблагоприятных событий	Динамическое наблюдение, при ферритин выше 146нг/мл – ГКС
ОАМ	Протеинурия, гематурия, цилиндрурия	Острое почечное повреждение, нефрит	Антиагрегант
креатинин	Выше возрастной нормы	Снижение гломерулярной фильтрации	Антиагрегант

Алт	Выше референтной нормы	гепатит	Л-карнитин*, гепатопротекторы
Альбумин, фибриноген	Ниже референтной нормы	Гепатит, печеночно-клеточной недостаточность	Л-карнитин*, гепатопротектор

Примечание: * - применение основано на клинических показаниях, (?) – предположение, эффективность клинически не апробирована, рекомендация основана на предположении.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

1. В раннем реабилитационном периоде у больных COVID-19 отмечаются следующие клиничко-патогенетические синдромы: прокоагулянтный (100%), кардиоваскулярный (90,75%), аутоиммунный (44,83%), респираторный (фиброз легочной паренхимы - 81,49%, бронхообструктивный - 67,97%), дистрофический (100%).

2. По данным ретроспективного анализа прогрессирующий фиброз легочной паренхимы отмечался у 44 больных (34,38%). Наличие БА увеличивает риск прогрессирования фиброза легочной паренхимы в 1,83 раза ($p < 0,05$), наличие ХИБЛ – в 2,46 раз ($p < 0,05$), ожирения и стеатогепатита – в 7,22 раз ($p < 0,001$), тромбоэмболических событий в течение первого месяца после выписки из инфекционного стационара – в 9,39 раз ($p < 0,001$).

3. УЗИЛ является эффективным доступным и безопасным методом диагностики, оценки выраженности, динамики нарушения воздушности и фиброза легочной паренхимы. Чувствительность в аспекте воздушности относительно МСКТ грудной клетки составляет -95,88%, специфичность – 90%, диагностическая ценность – 95,68%. В аспекте выявления легочного фиброза (относительно критерия - отсутствие динамики МСКТ изменений) чувствительность УЗИЛ составила 87,88%, специфичность – 76,56%, диагностическая точность – 85,42%.

4. Шкала PCFS является эффективным, простым и быстрым способом выявления больных с постковидным синдромом в раннем реабилитационном периоде. Среди больных, набравших 3 и 4 бала по тесту PCFS (значительное ограничение ежедневной активности вследствие симптомов, связанных с перенесенной инфекцией и потребность помощи в самообслуживании) было больше больных с тяжелым течением COVID-19 и фоновой патологией сердечно-сосудистой и ожирения.

5. Низкий функциональный статус больных (бальная оценка PCFS 3-4 балла ассоциируется с более выраженным нарушением структурно-функционального состояния миокарда (снижением ФВ ЛЖ, увеличением размеров желудочков), уменьшением среднего объема эритроцитов, высокими уровнями Д димера, АНА, ферритина, билирубина, АЛТ и креатинина в периферической крови;

6. Комбинированная конечная точка (смерть + тромбоэмболия) отмечалась у 70 больных (54,69%) в раннем реабилитационном периоде

COVID-19, включенных в первый этап исследования. У больных с клиническими проявлениями постковидного синдрома, включенных во второй этап исследования риск тромбоэмболических событий составил 21,35% и смерти от всех причин - 2,56%. Все смертельные исходы наблюдались у больных с тромбоэмболическими событиями, таким образом частота развития комбинированных конечных точек составила 21,35%.

7. Все случаи развития конечных точек произошли у больных, у которых были выявлены АНА. Низкий функциональный статус больных (3-4 балла по шкале PCFS) увеличивает риск развития конечных точек и тромбоэмболических событий в 1,89 раз, концентрация Д-димера выше 650нг/мл - в 1,69 раз ($p<0,05$), тяжелое и крайне тяжелое течение заболевания в 1,63 раз ($p<0,01$), наличие ХОБЛ – в 2,33 раза ($p<0,001$), наличие СД 2 типа – в 1,63 раза ($p<0,05$), ожирения и стеатогепатита – в 3,64 раза ($p<0,001$).

8. Применение разработанного алгоритма ведения больных в раннем реабилитационном периоде COVID-19 позволяет снизить риск развития неблагоприятных конечных точек в 2,56 раз (21,35% против 54,69% при эмпирическом ведении больных, хи квадрат=44,87, $p<0,001$).

**SCIENTIFIC COUNCIL DSc.04/30.12. 2019.Tib.30.02
ON AWARD OF SCIENTIFIC DEGREES
AT THE TASHKENT MEDICAL ACADEMY**

TASHKENT PEDIATRIC MEDICAL INSTITUTE

MUMINOV DAVRON KADIROVICH

**EARLY REHABILITATION OF PATIENTS WITH
COVID-19 INFECTION (CLINICAL-PATHOGENETIC AND
THERAPEUTIC ASPECTS)**

14.00.05 – Internal disease

**ABSTRACT OF DOCTORAL DISSERTATION (DSC)
ON MEDICAL SCIENCES**

TASHKENT – 2021

The theme of doctoral (DSc) dissertation was registered by the Supreme Attestation Commission of the Cabinet of Ministers of the Republic of Uzbekistan under number № B2020.4.DSc/Tib484.

The dissertation was prepared at the Tashkent pediatric medical institute.

The abstract of the dissertation was posted in three languages (Uzbek, Russian and English (resume)) on the website of the Scientific Council at (www.tma.uz) and on the website of «ZiyoNet» Information-Educational Portal at (www.ziynet.uz).

Scientific consultant:	Daminov Botir Turgunpulatovich Doctor of Medical Sciences, Professor
Official opponents:	Karimov Marif Shakirovich Doctor of Medical Sciences, Professor Parpieva Nargiza Nusratovna Doctor of Medical Sciences Tadjiev Botir Mirkhashimovich Doctor of Medical Sciences
Leading organization:	Center for the development of professional qualification of medical workers

The defense of the dissertation will be held on «____» _____ 2021, at ____ at the meeting of the Scientific Council DSc.04/30.12.2019.Tib.30.02 at Tashkent Medical Academy (Address: 2 Farabi str., Almazar district, 100109 Tashkent. Tel./Fax (+99878)150-78-25, e-mail: tta2005@mail.ru).

The dissertation can be looked through in the Information Resource Centre of Tashkent Medical Academy (registered under No. ____). Address: 2 Farabi str., Almazar district, 100109 Tashkent. Tel./Fax (+99878)150-78-14.

The abstract of the dissertation was distributed on «____» _____ 2021.

(Registry record No. ____ dated «____» _____ 2021.)

A.G. Gadaev

Chairman of the Scientific council on award of scientific degrees, Doctor of Medical Sciences, professor

D.A. Nabieva

Scientific secretary of the Scientific council on award of scientific degrees, Doctor of Medical Sciences, docent

A.L. Alyavi

Chairman of the scientific seminar of the Scientific council on award of scientific degrees, Doctor of Medical Sciences, professor, academician

INTRODUCTION (abstract of the DSc dissertation)

The purpose of research work: to study the clinical and pathogenetic features of the early rehabilitation period of COVID-19 and determine the optimal management tactics for patients, taking into account the nature of the disorders.

The object of the research work: 121 case histories of patients with postcovid syndrome, 302 patients in the early rehabilitation period after undergoing COVID-19, 20 practically healthy individuals.

Scientific novelty of the study: for the first time, on the basis of a retrospective analysis, it has been shown that in the early rehabilitation period in patients with COVID-19, along with respiratory syndrome, procoagulant, cardiovascular, autoimmune, neurological, dystrophic clinical and pathogenetic syndromes are noted; Based on a retrospective analysis, prognostic markers of the progression of fibrosis of the pulmonary parenchyma were determined and it was shown that BA increases the risk of progression of fibrosis of the pulmonary parenchyma by 1.83 times, CIPD - by 2.46 times, obesity and steatohepatitis - by 7.22 times, thromboembolic events during the first month after discharge from the infectious diseases hospital - 9.39 times; for the first time it was found that the low functional status of patients on the PCFS scale is associated with a severe course of COVID-19, the presence of obesity, with a more pronounced violation of the structural and functional state of the myocardium, high levels of D dimer, ANA, ferritin in the peripheral blood; for the first time it was determined that the risk of developing endpoints and thromboembolic events in patients with postcovid depression increases with a low functional status of patients on the PCFS scale, with an increase in the concentration of D-dimer, and the presence of ANA in the blood.

Implementation of the research results. Based on the results of a scientific study to study the clinical and pathogenetic features of the early rehabilitation period of COVID-19 and determine the optimal management tactics for patients, taking into account the nature of the disorders approved methodological recommendations on the topic: "Algorithm for managing patients in the early rehabilitation period of COVID-19" (approved by the Ministry of Health of the Republic of Uzbekistan No. 8n-r / 778 of 17.09.2021). These methodological recommendations contributed to a significant reduction in the complications of postcovid syndrome; methodological recommendations approved "A method for assessing the clinical condition of patients in the early rehabilitation period of COVID-19 using the PCFS test" (approved by the Ministry of Health of the Republic of Uzbekistan No. 8n-r / 779 of 17.09.2021).

These guidelines make it possible to assess the functional status of patients who have undergone COVID-19, as well as to identify patients with postcovid syndrome; The obtained scientific results of the study on the study of the pathogenetic variants of postcovid risk syndrome and the determination of risk factors for unfavorable outcomes have been introduced into the practice of healthcare, in particular, the Navoi Regional Multidisciplinary Medical Center, the Multidisciplinary Clinic of the TMA, the Republican Scientific and Practical Medical Center for Therapy and Medical Rehabilitation (Conclusion of the Ministry of Health of the Republic of

Uzbekistan dated 06.12. 2021 , No. 08-09/19187). The introduction of the research results into the practical activities of healthcare makes it possible to predict the risk of developing endpoints and thromboembolic events in the early rehabilitation period of COVID-19, the use of the developed algorithm for the administration of patients with postcovid syndrome makes it possible to reduce the risk of developing unfavorable endpoints by 2.56 times compared with empirical management.

The structure and volume of the dissertation: The dissertation consists of an introduction, 5 chapters, conclusions, a list of used literature. The volume of the thesis is 177 pages.

ЭЪЛОН ҚИЛИНГАН ИШЛАР РЎЙХАТИ
СПИСОК ОПУБЛИКОВАННЫХ РАБОТ
LIST OF PUBLISHED WORKS

I бўлим (I часть; part I)

1. Muminov D.K., Daminov B.T. Clinical characteristics of patients with COVID-19 in the early rehabilitation period // Евразийский вестник педиатрии. Ташкент, Узбекистан – 2020. – №1(8) – С. 100-105 (14.00.00)
2. Муминов Д.К. Клиническо-патогенетические особенности течения COVID-19 (данные ретроспективного анализа) // Журнал биомедицины и Практики. – Ташкент, Узбекистан –2021. – №6, С. 220-227 (14.00.00; №24)
3. Даминов Б.Т., Даминова Л.Т., Муминов Д.К. Предикторы риска прогрессирование фиброза легочной паренхимы и неблагоприятных конечных точек у больных с постковидным синдромом // Журнал биомедицины и Практики. – Ташкент, Узбекистан –2021. – №6, С. 212-219 (14.00.00; №24)
4. Muminov D.K. Clinical and pathogenetic aspects features of COVID-19 course (data of retrospective analysis) // European journal of pharmaceutical and medical research ejpmr, 2021,8(9), 55-58 (14.00.00; SJIF Impact Factor 6.222)
5. Daminov B.T., Muminov D.K. Role of the PCSF Scale for patients with postcovid syndrome // The American Journal of Medical Sciences and Pharmaceutical Research. – 2021. Volume 3. – Issue 07. – P.92-93 (14.00.00; impact factor 2021: 5.64)
6. Daminova L.T., Daminov B.T., Muminov D.K. The State of the cardiovascular system in patients with COVID-19 in the early rehabilitation period. // The American Journal of Medical Sciences and Pharmaceutical Research. – 2021. Volume 3. – Issue 07. – P.99-103 (14.00.00; impact factor 2021: 5.64)
7. Муминов Д.К. Факторы риска развития неблагоприятных событий у больных COVID-19 (результаты ретроспективного анализа) // Терапевтический вестник Узбекистана. Ташкент, Узбекистан – 2021. – №2, – С.174-179 (14.00.00; №7).
8. Даминов Б.Т., Муминов Д. К. Клинические особенности новой коронавирусной инфекции (обзор литературы) // Терапевтический вестник Узбекистана. – Ташкент, Узбекистан – 2021. – №2, С. 200-203 (14.00.00; №7).
9. Даминов Б.Т., Муминов Д.К. Функциональный статус больных с постковидным синдромом // Вестник Ташкентской медицинской академии – Ташкент, Узбекистан- 2021- № 5, С. 58-62 (14.00.00; № 13)
10. Даминов Б.Т., Муминов Д.К. Новая коронавирусная инфекция: эпидемиологическая характеристика и патоморфологические особенности (обзор литературы) // Евразийский вестник педиатрии. Ташкент, Узбекистан – 2021. – №2(9) – С. 2-7 (14.00.00)
11. Даминова Л.Т., Даминов Б.Т., Муминов Д.К. Кардиоваскулярные изменения у больных, перенесших COVID-19, в раннем реабилитационном периоде // Вестник Ташкентской медицинской академии. – Ташкент, Узбекистан – 2021. – №5, С. 63-67 (14.00.00; № 13)

12. Муминов Д.К. Функция внешнего дыхания в раннем реабилитационном периоде // Журнал Медицина и инновации. – Ташкент, Узбекистан – 2021. – №3, С. 113-119 (14.00.00;).

13. Daminov B.T., Muminov D.K. Assessment of the clinical condition of patients in the Early rehabilitation period of COVID-19 // British Medical Journal.- 2021 Volume-1, No 2, P 201-208 (14.00.00; №6).

II бўлим (II часть; part II)

14. Муминов Д. Клиническая характеристика больных COVID-19 (ретроспективное исследование). // Сборник тезисов республиканской научно-практической, онлайн конференции с международным участием, посвящённая году «Поддержки молодежи и укрепления здоровья населения» Ташкент 28 апреля 2021 г. С. 706-707

15. Даминов Б.Т., Муминов Д.К., Ахмеджанова С.Ф. Клинико-патогенетический варианты раннего реабилитационного периода Covid-19 // Сборник материалов международной научно-практической конференции, посвященной памяти д.м.н., профессора, заслуженного деятеля науки Республики Узбекистан, У.К. Вахабовой «Академия внутренней медицины: Новейшие достижения» (Самарканд, 8 октября 2021 г.). Journal Cardiorespiratory research Special issue 2.1 2021.- P- 174

16. Даминов Б.Т., Муминов Д.К., Роль ультразвукового исследование легких исследование легких у больных Covid-19 // Сборник тезисов 16 национальный конгресс терапевтов 17-19 ноября 2021 – С. 20. Москва, Россия.

17. Muminov D.K. Clinical and pathogenic variants of the covid syndrome // The issue contains: Proceedings of the 1st International Scientific and Practical Conference «Scientific goals and purposes in XXI century Seattle», USA.7-8.10.2021 – P. 312-313.

18. Muminov D.K. The value and role of ultrasound diagnostics of the lungs in patients with postcovid syndrome // The issue contains: Proceedings of the 4th International Scientific and Practical Conference «Science, education, innovation: topical issues and modern» Tallinn, Estonia 4-5.10.2021 - P.23.

19. Муминов Д.К. Клинические особенности течения Covid-19 по данным ретроспективного анализа // Сборник тезисов Евразийский Конгресс Внутренней медицины 29 сентября – 1 октября 2021- С. 95. Москва, Россия.

20. Даминов Б.Т., Муминов Д.К. Функциональное состояние сердечно-сосудистой системы у больных с постковидным синдромом // Материалы I Международной научно-практической конференции «Актуальные аспекты медицинской деятельности» Киров-Самарканд 21 июня 2021.

21. Муминов Д.К. Роль ультразвукового исследование легких исследование легких у больных Covid-19 // Кардиология научно-практический журнал - №3 (61) 2021 – С.113-114. Ташкент, Узбекистан.

22. Муминов Д.К. Факторы риска развития неблагоприятных событий у больных Covid-19 (результаты ретроспективного анализа) // Сборник тезисов XIII конференция Евразийской Ассоциации терапевтов 26-27 ноября 2021 – С.12. Москва, Россия.

Автореферат «Тошкент тиббиёт академияси ахборотномаси» журнали
тахририятида тахрирдан ўтказилди.



MUHARRIRIYAT VA NASHRIYOT BO'LIMI

Разрешено к печати: 11 декабря 2021 года
Объем – 3,5 уч. изд. л. Тираж – 80. Формат 60x84. 1/16. Гарнитура «Times New Roman»
Заказ № 1271-2021. Отпечатано РИО ТМА
100109. Ул. Фароби 2, тел: (998 71)214-90-64, e-mail: rio-tma@mail.ru