

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

---

**ТИББИЁТ ХОДИМЛАРИНИНГ КАСБИЙ МАЛАКАСИНИ  
РИВОЖЛАНТИРИШ МАРКАЗИ**

**ХИДОЯТОВА МУХЛИСА РАХМАТИЛЛАЕВНА**

**COVID-19 БИЛАН КАСАЛЛАНГАН КОМОРБИД  
ҲОЛАТЛИ БЕМОРЛАРДА КАРДИО-РЕСПИРАТОР  
МОНИТОРИНГ ВА РЕАБИЛИТАЦИЯ ЧОРАЛАРИНИ  
ИШЛАБ ЧИҚИШ**

**14.00.05 – Ички касалликлар**

**14.00.25 – Клиник-лаборатор ва функционал диагностика**

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

**ТОШКЕНТ - 2022**

**Фан доктори (DSc) диссертацияси автореферати мундарижаси**

**Оглавление автореферата диссертации доктора наук (DSc)**

**Contents of dissertation abstract of the Doctor of Science (DSc)**

**Хидоятова Мухлиса Рахматиллаевна**

COVID-19 билан касалланган коморбид ҳолатли беморларда кардио-респиратор мониторинг ва реабилитация чораларини ишлаб чиқиш..... 3

**Хидоятова Мухлиса Рахматиллаевна**

Кардио-респираторный мониторинг и разработка реабилитационных мероприятий у больных перенесших COVID-19 на фоне коморбидных состояний..... 27

**Khidoyatova Mukhlisa Rakhmatillaevna**

Cardio-respiratory monitoring and development of rehabilitation measures in patients with COVID-19 against the background of comorbid conditions..... 53

**Эълон қилинган ишлар рўйхати**

Список опубликованных работ  
List of published works ..... 57

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

---

**ТИББИЁТ ХОДИМЛАРИНИНГ КАСБИЙ МАЛАКАСИНИ  
РИВОЖЛАНТИРИШ МАРКАЗИ**

**ХИДОЯТОВА МУХЛИСА РАХМАТИЛЛАЕВНА**

**COVID-19 БИЛАН КАСАЛЛАНГАН КОМОРБИД  
ҲОЛАТЛИ БЕМОРЛАРДА КАРДИО-РЕСПИРАТОР  
МОНИТОРИНГ ВА РЕАБИЛИТАЦИЯ ЧОРАЛАРИНИ  
ИШЛАБ ЧИҚИШ**

**14.00.05 – Ички касалликлар**

**14.00.25 – Клиник-лаборатор ва функционал диагностика**

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

**ТОШКЕНТ - 2022**

**Фан доктори (DSc) диссертацияси мавзуси Ўзбекистон Республикаси Вазирлар Маҳкамаси ҳузуридаги Олий аттестация комиссиясида В2021.1.DSc/Tib534 рақам билан рўйхатга олинган.**

Диссертация Тиббиёт ходимларининг касбий малакасини ривожлантириш марказида бажарилган.

Диссертация автореферати икки тилда (ўзбек, рус, инглиз (резюме)) Илмий кенгашнинг веб-саҳифаси (www.tma.uz.) ва «ZiyoNet» ахборот-таълим порталида (www.ziynet.uz) жойлаштирилган.

**Илмий маслаҳатчилар:**

**Каюмов Улғбек Каримович**  
тиббиёт фанлари доктори, профессор

**Иноятова Феруза Хидоятовна**  
биология фанлари доктори, профессор

**Расмий оппонентлар:**

**Каримов Маъруф Шакирович**  
тиббиёт фанлари доктори, профессор

**Таджиев Ботир Мирхашимович**  
тиббиёт фанлари доктори, доцент

**Арипов Орифжон Абдумаликович**  
тиббиёт фанлари доктори, доцент

**Етақчи ташкилот:**

**Тошкент педиатрия тиббиёт институти**

Диссертация ҳимояси Тошкент тиббиёт академияси ҳузуридаги DSc.04/30.12.2019.Tib.30.02 рақамли Илмий кенгаш асосида тузилган бир марталик кенгашнинг 2022 йил «\_\_» \_\_\_\_\_ соат \_\_\_\_\_ даги мажлисида бўлиб ўтади. (Манзил: 100109, Тошкент ш., Фаробий кўчаси, 2-уй. Тел./факс: (99871) 150-78-25; e-mail: tta2005@mail.ru.)

Диссертация билан Тошкент тиббиёт академиясининг Ахборот-ресурс марказида танишиш мумкин (\_\_\_\_\_ рақами билан рўйхатга олинган). Манзил: 100109, Тошкент ш., Фаробий кўчаси, 2-уй. Тошкент тиббиёт академиясининг 2-ўқув бино “Б” корпуси, 1-қават. Тел./факс: (99871) 150-78-14.

Диссертация автореферати 2022 йил «\_\_\_\_\_» \_\_\_\_\_ куни тарқатилди.

(2022 йил «\_\_\_\_\_» \_\_\_\_\_ даги \_\_\_\_\_ рақамли реестр баённомаси).

**А.Г. Гадаев**

Илмий даражалар берувчи Илмий кенгаш асосидаги Бир марталик илмий кенгаш раиси, тиббиёт фанлари доктори, профессор

**Д.А. Набиева**

Илмий даражалар берувчи Илмий кенгаш асосидаги Бир марталик илмий кенгаш илмий котиби, тиббиёт фанлари доктори, доцент

**Ғ.С. Халимбетов**

Илмий даражалар берувчи Илмий кенгаш асосидаги Бир марталик илмий кенгаш ҳузуридаги бир марталик илмий семинар раиси, тиббиёт фанлари доктори

## КИРИШ (Фан доктори (DSc) диссертацияси аннотацияси)

**Диссертация мавзусининг долзарблиги ва зарурати.** SARS-CoV-2 сабаб бўлган COVID-19 пандемияси юқори тезликда тарқалди ва глобал соғлиқни сақлаш тизими учун фавқулдда вазиятни яратди. Жаҳон соғлиқни сақлаш ташкилоти маълумотларига кўра, "...COVID-19 клиник белгилари бор беморларнинг кўпчилиги енгил (40%) ёки ўрта оғир (40%), тахминан 15% атипик ўткир респиратор дистресс синдроми ривожланишига олиб келувчи пневмония ва 5% сепсис ва септик шок, тромбоземболия ва/ёки полиорган етишмовчилиги, шу жумладан ўткир буйрак ва юрак шикастланиши каби асоратлар билан ўта оғир кечишига эга..."<sup>1</sup>. COVID-19 нинг тез ва оғир ривожланиши коморбид ҳолатлари бўлган беморларда юзага келади, бу нафақат касалликнинг кечишини оғирлаштиради, балки коронавирус билан касалланиш хавфини ҳам оширади.

Жаҳон миқёсида янги коронавирус инфекциясининг патогенезини, клиник кечишини ва нохуш оқибатларининг асосий белгиларини эрта аниқлашни ўрганишга алоҳида эътибор қаратилмоқда. Юрак-қон томир касалликлари (ЮҚТК) негизида коронавирус инфекцияси билан касалланган беморларда ўлим даражаси 10,5% гача, шу жумладан артериал гипертензия негизида 6,0 %гача бўлган. SARS-CoV-2 нинг организмга зарар етказишининг аниқ механизмлари ҳали номаълум бўлса-да, COVID-19 ва ЮҚТК комбинациясини, маълум бўлган умумий механизмлар нуқтаи назаридан талқин қилиш керак. ЮҚТК қариш жараёнини тезлаштирувчи омил сифатида қабул қилинади, бу эса коронавирус инфекциясининг кечиши ва прогнозига салбий таъсир қилади. Адабиётларда COVID-19 ни даволашнинг узок муддатли натижалари тўғрисидаги маълумотлар клиник ҳолатлар кўринишида ва беморларнинг кичик гуруҳлари намунасида пайдо бўла бошлади. Бироқ COVID-19 клиникасининг ўткир жараёни тўхтатилгандан кейин ва реабилитация даврида юрак-қон томир тизимининг салбий оқибатлари ривожланиши ҳақида далиллар етарлича, бу шубҳасиз ўз вақтида ташхислаш ва беморларни олиб бориш тактикасини танлашда муҳим аҳамият касб этади.

Мамлакатимизда тиббиёт соҳасини тубдан ислоҳ қилиш, аҳолига кўрсатиладиган тиббий хизматни ривожлантириш, шу жумладан COVID-19 билан касалланган беморларни олиб бориш, даволаш ва назорат қилиш, аҳоли ўртасида эрта ўлим ва касалланиш даражасини пасайтириш бўйича бир қатор вазифалар белгиланган. "...Мамлакатимизда аҳолига кўрсатилаётган тиббий ёрдамнинг самарадорлиги, сифати ва оммабоплигини ошириш, шунингдек, ташхис қўйиш ва даволашнинг юқори технологик усулларини жорий қилиш..."<sup>2</sup> каби муҳим вазифалар тиббиёт ходимлари зиммасига юкланмоқда. Ушбу вазифаларни амалга ошириш натижасида коронавирус инфекциясини эрта ташхислаш ва даволашда ижобий натижаларга эришилди, бироқ вируснинг янги агрессив штаммларининг пайдо бўлиши, касаллик

<sup>1</sup> World Health Organization. Clinical management of COVID-19 - Living guidance (25 January 2021).

<sup>2</sup> Ўзбекистон Республикаси Президентининг 2018 йил 7 декабрдаги 5590-сонли «Соғлиқни сақлаш тизимини тубдан такомиллаштириш бўйича комплекс чора-тадбирлар тўғрисида»ги Фармони.

тарқалишини тўхтатишга имкон бермаяпти ва бунинг натижасида соғлиқни сақлаш соҳаси доимий изланишда. Юқоридагиларни инобатга олган ҳолда, COVID-19 инфекциясини назорат қилиш, ички аъзолардаги ўзгаришларни эрта ташхислаш ва вақтида бартараф қилиш ушбу соҳадаги мақсадларга эришишнинг устувор йўналишларидан биридир.

Ўзбекистон Республикаси Президентининг 2020-йил 25-июлдаги ПФ-6035-сон “Коронавирус пандемиясини юмшатиш, аҳолининг санитария-эпидемиологик осойишталиги ва саломатлигини сақлаш тизимини тубдан такомиллаштириш чора-тадбирлари тўғрисида”ги Фармони, Ўзбекистон Республикаси Президентининг 2020-йил 26-мартдаги ПҚ-4649-сон “Ўзбекистон Республикасида коронавирус инфекцияси кенг тарқалишининг олдини олишга доир қўшимча чора-тадбирлар тўғрисида”ги Қарори, Ўзбекистон Республикаси Президентининг 2020-йил 27-июлдаги ПҚ-4790-сон “Ўзбекистон Республикаси санитария-эпидемиологик осойишталик ва жамоат саломатлиги хизмати фаолиятини ташкил қилиш чора-тадбирлари тўғрисида”ги Қарори ҳамда мазкур фаолиятга тегишли бошқа меъёрий-ҳуқуқий ҳужжатларда белгиланган вазифаларни амалга оширишга ушбу диссертация тадқиқоти муайян даражада хизмат қилади.

**Тадқиқотнинг республика фан ва технологиялари ривожланишининг устувор йўналишларига боғлиқлиги.** Мазкур тадқиқот республика фан ва технологиялари ривожланишининг VI. "Тиббиёт ва фармакология" устувор йўналишига мувофиқ бажарилган.

**Диссертация мавзуси бўйича хорижий илмий адабиётлар таҳлили<sup>3</sup>.**

COVID-19 инфекцияси ва у билан боғлиқ касалликларнинг олдини олиш, эрта ташхис қўйиш, даволаш ва реабилитация қилишни оптималлаштириш, патогенези ва морфогенезини ўрганиш бўйича илмий-тадқиқот ишлари жаҳоннинг етакчи халқаро илмий марказлари ва олий ўқув юртларида, жумладан: Cardiovascular Research Center, National Heart, Lung and Blood Institute, International Atherosclerosis Society, American Heart Association (АҚШ), World Heart Federation (Швейцария), Россия кардиология илмий-ишлаб чиқариш мажмуаси, Россия кардиология жамияти, Давлат профилактик тиббиёт илмий амалий маркази (Россия Федерацияси), М.М. Мирраҳимов номидаги кардиология ва терапия миллий маркази (Қирғизистон Республикаси), Тиббиёт ходимларининг касбий малакасини ривожлантириш маркази, Республика ихтисослаштирилган илмий амалий кардиология маркази, Тошкент тиббиёт академияси (Ўзбекистон).

Бугунги кунга келиб, COVID-19 инфекцияси патогенези ва морфогенези ҳақида маълумот етарли эмаслиги сабабли, дунёда соғлиқни сақлаш муаммоси бўлиб қолмоқда. SARS-CoV-2 ни хужайрага кириб боришининг бир неча механизмлари устиворлик қилади (Max Planck Institute of

<sup>3</sup> Диссертация мавзуси бўйича хорижий илмий тадқиқотлар шарҳи: <https://www.who.int/ru/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019>; <http://www.heart.org>; <http://www.world-heart-federation.org>; <http://www.athero.org>; <http://www.sio-obesita.org>; <http://www.idf.org>; <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2014359>; <http://cvrc.massgeneral.org/>; <http://www.cardioweb.ru>; <https://www.endocrincentr.ru>; <http://www.cardiocenter.uz>; <https://www.minzdrav.uz/agencies/details.php?ID=19345>; <http://tma.uz/ru/>; <http://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/196993>; <https://www.aace.com/college>; <http://www.acc.org>; <https://covid19.rosminzdrav.ru/>; <http://www.tipme.uz> ва бошқа манбалар асосида амалга оширилган.

Biophysics, the Paul-Ehrlich-Institute, Goethe University Frankfurt).

COVID-19 нинг асосий патогенетик механизмлари, клиник белгилари, даволаш ва профилактикасини ўрганиш бўйича натижалар олинган, жумладан, энг асослилари: вирусли инфекциянинг асосий шикастловчи омили сифатида тизимли яллиғланиш назарияси; COVID-19 касаллиги натижасида ҳолат оғирлашиши ва ўлимга олиб келувчи асосий кўрсаткич сифатида кўрилган ёндош касалликларнинг роли (American Heart Association, World Heart Federation, International Diabetic Federation, American College of Endocrinology); COVID-19 ривожланишида эндотелиал дисфункциянинг (ЭД) роли ўрганилган (American College of Cardiology); касалликнинг оғирлигини ва прогнозини белгилашда протромботик қон фаоллигининг таъсири асосланган (American Heart Association, World Heart Federation); ушбу патологияни оммавий эмлаш концепциялари ишлаб чиқилган (ЖССТ вакцина ишлаб чиқарувчилар билан ҳамкорликда COVAX механизмини яратган). Патоморфологик тадқиқотлар нуқтаи назаридан, SARS-CoV-2 вирусининг тўқималарга тўғридан-тўғри кириб бориши (IRCCS Policlinico San Matteo Foundation, Pavia, Italy) ва вируснинг инвазиясиз тизимли яллиғланиш туфайли тўқималарнинг билвосита шикастланиши (National Clinical Research Center for Infectious Diseases, Beijing) кўриб чиқилмоқда.

Ўтказилган илмий изланишлар, адабиётлар ва тадқиқотлар таҳлилига асосланган ҳолда COVID-19 да коморбид касалликларни авж олиб боришдаги хавф омилларини аниқлаш, клиник кечиш хусусиятларини, лаборатор диагностик кўрсаткичлари ва терапиянинг самарадорлигини баҳолашга бағишланган кенг кўламли илмий-тадқиқот ишларини олиб бориш зарурлиги ҳақида хулоса чиқаришимиз мумкин. Бу эса, ўз навбатида, ушбу муаммо бўйича тадқиқотларни давом эттириш зарурлигини кўрсатади.

**Муаммонининг ўрганилганлик даражаси.** Коронавирус инфекциясининг 1527 ҳолатини ўз ичига олган олти клиник тадқиқотнинг мета-таҳлили, беморларнинг 17,1% да артериал гипертензия (АГ), юрак ишемик касаллиги (ЮИК) ва ёки цереброваскуляр касалликлар - 16,4% да, қандли диабет (ҚД) 2- тури - беморларнинг 9,7% да мавжудлигини кўрсатди. (Li.B., 2020). ЮҚТК фонида коронавирус инфекцияси бўлган беморларда юқори ўлим даражаси қайд этилган (Wu.Z., 2020). Сўнгги пайтларда COVID-19 ни даволаш ва олдини олишда маълум ютуқларга эришилди, аммо ўлим даражасини сезиларли даражада камайтиришга эришилмади. Бунинг сабабларидан бири вируснинг юқори мутацияси, эрта ва кеч асоратларининг юқори хавфи, хусусан, коморбид касалликларининг назоратидаги қийинчиликлар ва дори воситаларининг таъсиридир (Қаюмов У.К., 2021; Е.В. Шляхто, 2021).

Ўткир яллиғланиш реакциясидан ташқари, тадқиқотчиларнинг фикрига кўра (Liu P.P., 2020), сурункали яллиғланиш ҳам COVID-19 билан касалланган беморларнинг клиник эволюциясида муҳим рол ўйнайди. Олдиндан мавжуд бўлган ЮИК, ҚД 2-тури ёки семириш каби яллиғланиш ҳолатлари COVID-19 касаллиги қамровида салбий клиник натижалар билан боғлиқ бўлиши мумкин. Ушбу коморбид касалликлар COVID-19

касаллигидан кейин ёмон натижалар ва ўлимнинг сабабчиси эканлиги хабар қилинган (Вuісу А.Л., 2021). Бундан ташқари, сурункали коронар синдромда SARS-CoV-2 инфекцияси фонида келиб чиққан цитокин бўрони атероматоз билакчаларининг заифлиги ва узилишига, сўнгра беморнинг клиник ҳолатининг кескин ёмонлашишига олиб келадиган ўткир коронар синдром ривожланишига олиб келиши мумкин.

Коморбид ҳолатлардаги нейрогуморал омиллар, метаболик, тузилмавий ва функционал бузилишлар COVID-19 ривожланишида қандай рол ўйнаши ва терапияни танлашга қандай ёндашиш муаммоси қўшимча изланишларни талаб қилади. COVID-19 дан кейин юрак-қон томир асоратлари (ЮҚТА) ни эрта босқичма-босқич ташхислаш ва башорат қилишнинг асосий мезонлари такомиллаштирилмаган. COVID-19 да ўлим билан боғлиқ яллиғланиш реакциясининг фаоллашуви бирламчилиги ва у канчалик коморбид касалликлардаги метаболик бузилишлар билан боғлиқлиги тўлиқ аниқланмаган. ЮҚТА ривожланишининг патогенетик жиҳатлари ва уларга COVID-19 ни кечиши ва даволаш йўллари таъсири етарлича ўрганилмаган.

Шу муносабат билан, янги биомаркерларни қидириш ишлари олиб борилмоқда, уларнинг аниқланиши COVID-19 да ЮҚТК ни ривожланиш хавфларини табақалаштиришга ёрдам беради. Дори воситаларининг ҳам коронавирус инфекциясига, ҳам юракка таъсири масалалари доимий ўрганиш жараёнида. Шубҳасиз, COVID-19 да, асосий таргет тизимлардан бири бўлган, ЮҚТА ривожланиш хавфи юқори, шунинг учун ўткир ва реабилитация даврида ЮҚТК ва уларнинг асоратларини ўз вақтида ташхислаш, комплекс даволаш ва олдини олишни тавсия қилиш муҳимдир (Алёхин М.Н., 2021). Ушбу чора-тадбирларнинг муваффақияти учун COVID-19 да юрак шикастланишини эрта ташхислаш усуллари жорий этиш ва ўз вақтида танланган терапия муҳим аҳамиятга эга.

**Диссертация тадқиқотининг диссертация бажарилган олий таълим муассасасининг илмий-тадқиқот ишлари режалари билан боғлиқлиги.** Диссертация иши Тиббиёт ходимларининг касбий малакасини ривожлантириш маркази функционал диагностика кафедрасининг илмий-тадқиқот ишлари режасига мувофиқ №2.052022 “COVID-19 да юрак қон томир асоратларини ташхислаш ва даволаш” мавзуси доирасида бажарилган (2020-2022 й).

**Тадқиқотнинг мақсади** COVID-19 да кардио-респиратор тизим зарарланиш хусусиятларини ва унга коморбид ҳолатлар таъсирини аниқлаш, ташхислаш, бошқариш ва эрта реабилитация чораларини такомиллаштиришдан иборат.

**Тадқиқотнинг вазифалари:**

COVID-19 пневмонияси билан оғриган реанимацион беморларда коморбид фон (ҚД, ЮИК, ИККС, АГ, анамнезда БМЎҚАБ) ва касалликни клиник кечишининг динамикасини ўзаро боғлиқлигини аниқлаш;

COVID-19 пневмонияси билан оғриган реанимацион беморларда айрим коморбид касалликлар фонида юракдаги структур ва функционал ўзгаришларнинг хусусиятларини аниқлаш;

баъзи коморбид ҳолатлар фонида COVID-19 пневмонияси бўлган

реанимацион беморларда салбий якуний нукталарнинг энг муҳим диагностик мезонларини аниқлаш;

углевод алмашинуви бузилишларининг хусусиятларини ва COVID-19 да қон зардобдаги инсулин даражаси ва гипергликемия ўртасидаги боғлиқликни аниқлаш;

енгил ва ўрта оғирликда COVID-19 ўтказган беморларда юрак дисфункцияси фаолиятини аниқлаш ва бу жараёнда юрак-қон томир тизими аутоантитаначаларнинг ролини баҳолаш;

енгил ва ўрта оғирликда COVID-19 ўтказган беморларда ЮИК нотурғун кечиш хавфининг диагностик мезонларини аниқлаш;

COVID-19 билан касалланган беморларда юрак-қон томир касалликларини бошқариш ва эрта реабилитация чораларини ишлаб чиқиш.

**Тадқиқотнинг объекти** сифатида Республика ихтисослаштирилган коронавирус инфекцияси билан касалланган беморларни даволаш учун мўлжалланган 2-сонли Зангиота юқумли касалликлар шифохонасининг реанимация бўлимига ётқизилган COVID-19 пневмонияси билан касалланган 189 нафар бемор ва Республика ихтисослаштирилган илмий амалий кардиология маркази бўлимларида ЮИК ги билан даволанган 52 нафар COVID-19 ўтказган беморлар олинган.

**Тадқиқотнинг предмети** сифатида веноз қон, капилляр қон, юрак ва коронар артерияларнинг тўқималари намуналари, ЭхоКГ, ЭКГ, суткалик ЭКГ мониторинги, ўпканинг МСКТ натижалари олинган.

**Тадқиқот усуллари.** Тадқиқот вазифаларини ҳал этиш мақсадида клиник (респиратор ва гемодинамик кўрсаткичлар: SpO<sub>2</sub>, МВБ), функционал (доплер ЭхоКГ, суткалик ЭКГ мониторинги), биокимёвий (Hbc1), иммунофермент (инсулин, антигенлар: β2 гликопротеидлар, CoM-02, CoS-05, коллаген, кардиомиозин L оксиди, с-ANCA, TrM, с-ANCA, e-NOS) морфологик (коронар қон томирлар, миокард тўқимаси) ва статистик усулларидан фойдаланилган.

**Тадқиқотнинг илмий янгилиги** куйидагилардан иборат:

миокарддаги кеч реполяризация (Tr-Te) ва систола дисперсияси (QTd) жараёнларининг узайиши фонида COVID-19 пневмонияси ва юрак қон-томир касалликлари, қандли диабетнинг ўзаро оғирлаштирувчи таъсири асосланган;

мослаштирилган эхокардиография протоколлари асосида ўнг қоринча функцияси, ўпка гипертензияси кўрсаткичларини ва юрак индексини аниқлаш, касалликнинг кечишини самарали кузатиш имконини беришда ва специфик даволашни белгилашда ҳал қилувчи аҳамиятга эга эканлиги аниқланган;

семизлик негизда юрак қон-томир касалликлари бор беморларда COVID-19 нинг оғир кечиши ва миокарднинг структур ва функционал ҳолатининг янада чуқур бузилиши билан қонда ИЛ6 ва Д-димернинг юқори даражаси орасидаги боғлиқлик аниқланган;

анамнезида юрак қон-томир касалликлари бўлмаган COVID-19 ли беморларнинг аутопсия материалларида коронар томирларда ва миокардда морфологик ўзгаришлардан миокардит, эндотелит, панваскулит ва

периваскулит ривожланиши аниқланган;

ЮИК билан оғриган, COVID-19 ни ўтказган беморларда юрак ритм бузилишига олиб келувчи паст циркад индекси (ЦИ) ва тунда симпатик нерв тизими (СНТ) гиперфаоллиги аниқланган;

COVID-19 дан кейин ЮИК нинг нотурғун кечиш хавфини ортиши Com – антиген, HbA1c, нейтрофиллар, С-реактив оксилени юқори даражаси ва 3 ёки ундан кўп марта паст дозаларда қондаги Д витаминини пасайиши билан боғлиқлиги (детерминация коэффиценти  $r=0,705$ ) асосланган.

**Тадқиқотнинг амалий натижалари** қуйдагилардан иборат:

мавжуд эхокардиографик протоколлар асосида ЎҚ функцияси ва ўпка гипертензияси кўрсаткичларини аниқлаш билан касалликнинг кечишини самарали кузатиш имконини берганлиги ва салбий оқибатларни аниқлашда ҳал қилувчи аҳамиятга эга эканлиги исботланган;

тўғри терапияни танлаш учун гипергликемия билан оғриган беморларда қон зардобиди гликемия ва инсулин даражасини кузатишнинг амалий аҳамияти асосланган;

коронар томирлар ва миокарддаги аниқланган морфологик ўзгаришлар цитопротекция ва яллиғланишга қарши терапияни, шу жумладан, шифохонадан кейинги даврда ўтказиш асосланган;

COVID-19 билан касалланган беморларда асоратларнинг олдини олишда инструментал (ЭКГ, ЭхоКГ, суткалик ЭКГ мониторинги) ва лаборатория (қон биокимёси, коагулограмма, юрак-қон томир тизимига антитаначалар) тадқиқот усулларининг амалий аҳамияти ва даволашда дифференциал ёндашув асосланган;

COVID-19 нинг ўткир даврида ва ўтказгандан кейин юрак-қон томир касалликларига чалинган беморларни олиб бориш ва эрта реабилитациясининг асосий йўналишлари ишлаб чиқилган.

**Тадқиқот натижаларининг ишончлилиги.** Тадқиқот ишида замонавий усул ва ёндашувларнинг қўлланилганлиги, назарий маълумотларнинг олинган натижалар билан мос келиши, етарли миқдорда материалларга, морфологик, клиник, функционал, лаборатория усулларига асосланганлиги, натижалари халқаро ҳамда маҳаллий маълумотлар билан таққосланганлиги, чиқарилган хулосалар ҳамда олинган натижалар ваколатли тузилмалар томонидан тасдиқланганлиги билан асосланади.

**Тадқиқот натижаларининг илмий ва амалий аҳамияти.** Тадқиқот натижаларининг илмий аҳамияти ЮОҚТК фониди COVID-19 пневмонияси билан оғриган беморларда асоратларни ривожланишининг структурасини, хавф омилларини ва сабаб-оқибат муносабатларини аниқлашда муҳим ҳисса қўшиши билан белгиланади, бу эса ўз навбатида терапевтик ва профилактика чораларини ишлаб чиқиш, юрак-қон томир асоратларини даволаш чораларини такомиллаштириш ва асосий патологик жараённинг кечиши хусусиятларини аниқлаштириш учун зарур шарт-шароитларни белгилаш орқали изоҳланади.

Ишнинг амалий аҳамияти шундан иборатки, ўтказилган клиник тадқиқотлар оғир ва ўта оғир COVID-19 пневмонияси билан оғриган беморларда юрак дисфункцияси касалликнинг оғирлиги ва натижаларига

таъсирини юқори диагностик аҳамиятга эгаллиги, юрак етишмовчилигини аниқлаш учун диагностика протоколларидан фойдаланиш самарадорлигини ошириш орқали баъзи коморбид ҳолатлардаги юрак дисфункциясининг дифференциал диагностикаси фонида COVID-19 асоратлари ривожланишининг асосий патогенетик вариантларини аниқлаш билан изоҳланади.

**Тадқиқот натижаларининг жорий қилиниши.** COVID-19 нинг ўткир ва реабилитация даврида, беморларда юрак дисфункциясини бошқариш ва ташхислаш протоколларини оптималлаштириш бўйича олинган илмий тадқиқот натижалари асосида:

Коронавирус инфекциясида ЮҚТК билан оғриган беморларни ташхислаш натижалари асосида ишлаб чиқилган “COVID-19 да юрак-қон томир касалликлари билан оғриган беморларни ташхислаш ва олиб бориш алгоритмлари” мавзуси бўйича услубий тавсиянома тасдиқланган (Соғлиқни сақлаш вазирлигининг 2021 йил 8 ноябрдаги 8 н-з/712-сон маълумотномаси). Мазкур услубий тавсиянома диагностика хизматини ташкил этиш сифатини ва юрак-қон томир касалликлари фонида COVID-19 билан касалланган беморларни даволаш самарадорлигини ошириш имконини берган;

COVID-19 билан оғриган беморларда юрак диастолик функциясини текшируви натижалари асосида ишлаб чиқилган “COVID-19 да юракнинг эрта диастолик функциясининг бузилишини ташхислаш” услубий тавсиянома тасдиқланган (Соғлиқни сақлаш вазирлигининг 2021 йил 8 ноябрдаги 8 н-з/712-сон маълумотномаси). Ушбу услубий тавсиянома COVID-19 билан касалланган беморларда миокард дисфункциясининг эрта намоён бўлишини, ўз вақтида ташхислашнинг, шунингдек даволашнинг тўғри тактикасини танлаш имконини берган;

COVID-19 билан касалланган беморларда юрак фаолияти бузилиши диагностикаси бўйича ўтказилган тадқиқотнинг олинган илмий натижалари соғлиқни сақлаш амалиётига, жумладан Республика ихтисослаштирилган коронавирус инфекциясини даволашга мўлжалланган Зангиота №1 ва Зангиота №2 шифохоналари, Навоий вилояти Нурота шаҳар марказий кўп тармоқли поликлиникаси амалиётига тадбиқ қилинган (Соғлиқни сақлаш вазирлигининг 2022 йил 9 июндаги № 08-16333-сон маълумотномаси). Олинган тадқиқот натижаларини соғлиқни сақлаш амалиётига татбиқ этилиши диагностика хизматини ташкил қилишни оптималлаштириш ва юрак-қон томир касалликлари фонида COVID-19 билан касалланган беморларни олиб бориш ва даволаш протоколларини такомиллаштириш имконини берган.

**Тадқиқот натижаларининг апробацияси.** Мазкур тадқиқот натижалари 10 та илмий анжуманларда, жумладан 6 та халқаро ва 4 та республика илмий-амалий анжуманларида муҳокамадан ўтказилган.

**Тадқиқот натижаларининг эълон қилинганлиги.** Диссертация мавзуси бўйича жами 46 та илмий иш нашр этилган, шулардан Ўзбекистон Республикаси Олий Аттестация Комиссиясининг докторлик диссертациялари асосий илмий натижаларини чоп этиш тавсия этилган илмий нашрларда 12 та мақола, жумладан 9 таси маҳаллий ва 3 таси хорижий журналларда нашр

этилган.

**Диссертациянинг тузилиши ва хажми.** Диссертация таркиби кириш, 5та боб, хулосалар ва фойдаланилган адабиётлар рўйхатидан иборат. Диссертациянинг хажми 162 бетни ташкил этади.

## ДИССЕРТАЦИЯНИНГ АСОСИЙ МАЗМУНИ

**Кириш** қисмида ўтказилган тадқиқотларнинг долзарблиги ва зарурати асосланган, тадқиқотнинг мақсади ва вазифалари, ҳамда объект ва предмети тавсифланган, мазкур тадқиқотларнинг республика фан ва технологияларининг устувор йўналишларига мос келиши кўрсатиб берилган, тадқиқотнинг илмий янгилиги ва амалий унинг натижалари ўз ифодасини топган, олинган натижаларнинг илмий ва амалий аҳамияти очиқ берилган, тадқиқот амалиётга жорий қилиниши, чоп этилган ишлар диссертациянинг таркибий тузилиши бўйича маълумотлар келтирилган.

**“COVID-19 ва коморбид ҳолатлар”** деб номланган диссертациясининг биринчи бобида COVID-19 коронавирус инфекциясининг эпидемиологияси ва патогенези, COVID-19 да тизимли яллиғланиш ва юрак-қон томир хавфи ҳамда юрак асоратлари ривожланишида коморбид касалликларнинг роли ҳақидаги долзарб маълумотлар келтирилган. COVID-19 да юрак-қон томир тизимида антитаначаларнинг прогностик роли ва фармакокоррекция тамойиллари ва COVID-19 да юрак-қон томир касалликлари билан касалланган беморларни реабилитация қилиш босқичлари батафсил баён этилган.

Диссертациянинг **“Клиник материалнинг хусусиятлари, клиник-инструментал, биокимёвий, иммунологик, гистологик тадқиқот усуллари”** деб номланган **иккинчи** бобида материаллар ва тадқиқот усуллари, жумладан, клиник ва морфологик материалнинг умумий тавсифи, лаборатория, инструментал тадқиқот усуллари келтирилган.

Тадқиқот 2 босқичда ўтказилди. Мазкур илмий тадқиқотнинг биринчи, проспектив босқичи Республика ихтисослаштирилган юқумли касалликлар Зангиота №1 ва №2-сонли шифохоналарининг реанимация бўлимларида даволанаётган COVID-19 билан касалланган 189 нафар беморнинг юрак ва нафас олиш тизими континуумини тузилмавий ва омилли таҳлил қилишга асосланган. Тадқиқотнинг бошланғич нуқтаси касалликнинг оғир кечиши билан беморларни ихтисослаштирилган бўлимларга ва реанимация-интенсив терапия бўлимларига (РИТБ) қабул қилиш, якуний нуқтаси эса касалликнинг ўта оғир кечиши ёки ихтисослаштирилган бўлимларга беморларни қониқарли ҳолатда ўтказилиши ва чиқарилишидир. Гуруҳлар кузатувлар сони камида 10 та кузатув бўлган коморбид касалликларни ҳисобга олган ҳолда рандомизацияланган. Натижада, баъзи бир коморбид ҳолатлар, ҚД, ЮИК, ИККС, анамнезда БМЎҚАБ, АГ мавжудлигига қараб қуйидаги гуруҳлари шакллантирилди: 1-гуруҳ коморбид касалликларсиз (n=25); 2-гуруҳ 1-коморбид фон (n=27) мавжудлиги билан; 3-гуруҳда 2 та коморбид ҳолат мавжуд (n=82); 3 ёки ундан ортиқ коморбид ҳолат мавжуд бўлган 4-гуруҳ (n=55).

Тадқиқотнинг иккинчи босқичи проспектив бўлиб, Республика ихтисослаштирилган кардиология илмий-амалий маркази негизида олиб борилди. ЮИК билан оғриган 52 нафар бемор текширилди, улар коронавирус инфекцияси ўтказганлигига қараб 2 гуруҳга бўлинган: анамнезда COVID-19 бўлмаган 1 гуруҳ (n=26) (SARS-CoV-2 антитаначалари титри ва анамнез асосида). 2-гуруҳ COVID-19 ўтказган (n=26), тегишли хужжатлар (таҳлиллар) билан тасдиқланган, аммо кислородли терапия ва стероидларсиз, ўпка тўқималари шикастланишининг қолдиқ асоратлари (фибротизация) белгиларисиз бўлган беморлар.

Тадқиқотнинг биринчи босқичида барча беморлар клиник, биокимёвий ва иммунологик текширув, МСКТ, ЭКГ, ЭхоКГ, дастлаб ва динамикада ўтказилди.

ЭхоКГ «LOGIC 7» GM аппаратида ўтказилди. Юракнинг барча камераларининг функционал, тузилмавий ва индексланган параметрлари (чап қоринча ва бўлмача (ЧҚ ва ЧБ), ўнг қоринча ва бўлмача (ЎҚ ва ЎБ) ўпка гипертензияси (ЎГ) кўрсаткичлари, ўпка артериясида ўртача (ЎАЎБ) ва систолик (ЎАСБ) босим баҳоланди.

ЭКГ 3 каналли EDAN (ХХР) аппаратида олинди дастлаб ва даволаш босқичларида (агар керак бўлса) ва касалхонадан чиқарилганда. Барча беморларга умумий қабул қилинган таҳлил асосида 12 та тармоқли ЭКГ ўтказилди ва QTc, QTd, Tr-Te кўрсаткичлари ҳам баҳоланди.

Компютер томографияси МСКТ 64 кесимида, NEUSOFT model: NeuViz 64 In (ХХР) да амалга оширилди.

MINDray uMEC10 (ХХР) ва Pure scope IP-3010 (ХХР) ётоқ ёнидаги мониторларда пульс оксиметрия ва периферик гемодинамик параметрларни (ЭКГ, қон босимини инвазив ва ноинвазив ўлчаш, юрак уриш тезлиги, марказий веноз босим) мониторинги амалга оширилди.

Нафас олишни назорати "Abenta M" (Россия), "Bella Vista" (Швейцария), "Bivovent" (Туркия) сунъий ўпка вентиляцияси аппаратлари ёрдамида амалга оширилди. "High flow" режими учун "Inspird" (Туркия) аппарати ишлатилган.

Лаборатор кўрсаткичларни текшируви қуйидаги лаборатория жиҳозлари ёрдамида амалга оширилди: SYSMEX CA - 600 series (ХХР) ярим автоматик коагулометр; SYSMEX XN - 550 (ХХР) анализатори; ISTAT Alinity (ABBOTT) газ анализатори; MINDray BS-380 (ХХР) биокимёвий анализатори; IALONG Gentier 96 (ХХР) ПЗР, ИФА анализатори - MINDRAY MR - 96A, реагентлар - BEST diagnostics. Қондаги инсулин (ИРИ) миқдори иммунохемилюминистент таҳлил ускунаси - maglumi - X3 да Insulin (CLIA) MAGNUMI махсус реагентлари ёрдамида аниқланди.

Морфологик текширувлар учун материал коронар томирларнинг барча бўлимлари ва қоринча девори миокардининг бўлаклари бўлиб, улар 36 ёшдан 56 ёшгача бўлган COVID-19 дан вафот этган 8 кишидан олинди.

Тадқиқотнинг иккинчи босқичида барча беморларда:

ЭКГ текшируви стандарт усулда "Marquette-Hellige" (ХХР-АҚШ) аппаратида ўтказилди. Cardiolab аппаратида юрак ритми ўзгарувчанлигини (вариабеллилигини) аниқлаш билан бирга ЭКГнинг суткали Холтер мониторинги ўтказилди (Украина).

Селектив коронар ангиография Allura CV-20 қурилмаси (Phillips, Голландия) ёрдамида амалга оширилди. Лаборатория параметрларини ўрганиш "Daytona" биокимёвий анализатори (RANDOX, Буюк Британия) ёрдамида махсус реагентлар ва дастур ёрдамида амалга оширилди.

Қон зардобдаги ЮҚТТ ҳолатининг маркерлари - аутоантитаначаларни ярим миқдорий аниқлаш ЭЛИ-КАРДИО-Тест реактивлар тўплами, планшет усули ёрдамида амалга оширилди: Антиген DNA - ҳар қандай хужайра турининг ДНК-антиген компоненти, Антиген  $\beta$ 2-GP - қон плазмасининг асосий фосфолипид боғловчи оксили, Коллаген, Антиген CoM-02 – миокард хужайра мембраналарининг заиф анионик компоненти, Бета1-адренергик рецепторлари, CoS-05 антигени, Кардиомиозин L оксили, TrM антигени, c- c-ANCA антигени, Нитридоксидсинтетаза (e-NOS), плазминоген, PAPP-A оксили.

Клиник материални статистик қайта ишлаш "STATISTICA 10.0" амалий дастурларнинг статистик пакети ёрдамида амалга оширилди.

Диссертациянинг **"Оғир ва ўта оғир COVID-19 билан оғриган беморларда кардиореспиратор муносабатларнинг клиник ва лаборатор-инструментал хусусиятлари, коморбид фоннинг роли"** деб номланган учинчи бобида оғир ва ўта оғир COVID-19 билан касалланган 189 беморнинг кўриги натижалари тақдим этилган. Беморларнинг ўртача ёши  $62,4 \pm 0,94$ , эркаклар 91 (48,2%) ва аёллар 98 (51,9%) ташкил этди. Беморларнинг аксарияти 60 ёшдан ошган ёш гуруҳига тўғри келди.

Барча беморларда касалхонага ётқизилган биринчи кунида ўртача SpO<sub>2</sub> 82% ни ташкил этди. SpO<sub>2</sub> (Me) жиҳатидан 1-гуруҳ ва 4-гуруҳ ўртасида мос равишда 88 ва 80% сезиларли фарқ бор эди. 2,3 ва 4 гуруҳларда ўртача юрак уриши тахикардияга тўғри келди.

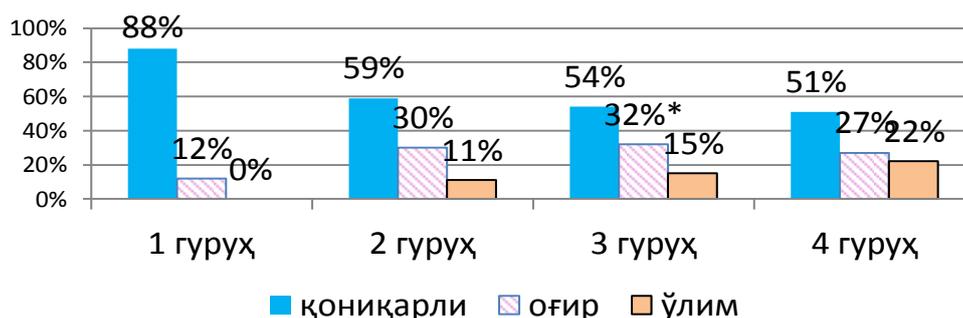
Умумий қон тахлилини ўрганиш 1-гуруҳдаги беморларга нисбатан 4-гуруҳдаги беморларда HGB, эритроцитлар, Neuc и LEU нинг юқори даражаси сезиларли даражада пастлигини аниқлади. Lymph даражаси коморбид фоннинг кўпайгани сари пасайиш тенденциясини кўрсатди, аммо коморбид ҳолати бўлмаган беморлар билан солиштирганда фарқ сезиларли эмас эди. Биокимёвий таҳлил 1-гуруҳ билан солиштирганда 3 ( $p < 0,05$ ) ва 4 ( $p < 0,05$ ) гуруҳларидаги беморларда умумий оксилнинг паст даражасини аниқлади. 3 ва 4-гуруҳлардаги беморларда албумин даражаси референт оралиғидан паст бўлган, 3 ёки ундан ортиқ коморбид ҳолатнинг мавжудлиги албумин даражасининг, аниқланмаган ёки битта коморбид фондаги миқдорига қараганда сезиларли даражада пасайишига олиб келди ( $p < 0,05$ ). Батафсилроқ таҳлил қилиш оғир ва ўта оғир аҳволда ётқизилган семизлик фонда ЮИК ва АГ билан оғриган беморларда албумин даражасининг пасайишини кўрсатди ( $p < 0,05$ ). ИЛ-6 ни миқдори 1-гуруҳ даражасидан 3,9; 5,3 ва 6,2 баробар мос равишда 2, 3 ва 4-чи гуруҳларда юқори эди ( $p < 0,05$ ). Тромблар шаклланишининг кучайиши кўрсаткичи бўлган Д-димер даражаси барча гуруҳларда юқори эди, 3-гуруҳдаги беморларда 1-гуруҳ кўрсаткичига нисбатан сезиларли даражада, деярли 2 баравар юқори бўлган ( $p < 0,05$ ).

Барча гуруҳлардаги СРО миқдори нормал кўрсаткичлардан анча юқори эди, аммо гуруҳларда фақат 1 ва 3 гуруҳлар орасида сезиларли фарқ бор эди

( $p < 0,05$ ). Ферритин даражаси, COVID-19 яллиғланишининг кучайиши белгиларидан бири сифатида, 3, 4-гурӯҳларда сезиларли даражада юқори бўлган ва 1-гурӯҳдагидан мос равишда 1,6 ва 2,1 баравар юқори бўлган, гарчи фақат 1-гурӯҳда ўртача кўрсаткич референт интервали ичида бўлган. 1-гурӯҳдаги Д-димер, ПК, ферритин даражаси динамикада мос равишда 45% ( $p < 0,005$ ), 12% ( $p < 0,005$ ) ва 13% ( $p < 0,005$ ) га камайди. Бошқа барча гурӯҳларда яллиғланиш белгиларининг даражаси фақат пасайиш тенденциясида бўлди ( $p > 0,05$ ).

Даволаш фонида сезиларли даражада пасайиш фақат 3 ва 4-гурӯҳларда СРО миқдори бўйича эришилди ( $p < 0,05$ ). Шунини таъкидлаш керакки, даволаниш сўнгида Д-димер, ферритиннинг ўртача кўрсаткичлари фақат 1-гурӯҳда норма оралиғида эди, қолган барча гурӯҳларда нормадан баланд эди. СРО ўртача даражаси, даволаш сўнгида барча гурӯҳларда меъёрдан юқори эди.

Беморларнинг касалхонага ётқизилган вақтидаги аҳволининг оғирлигини баҳолашда 2-гурӯҳда 18,5%, 3-гурӯҳда 8,5%, 4-гурӯҳда 16,4% беморларда касалликнинг ўта оғир кечиши аниқланган. 1-гурӯҳдаги беморлар ўта оғир аҳволда қабул қилинмаган.



\* - 1-гурӯҳ билан солиштирганда кўрсаткичлар орасидаги натижаларнинг ишончлилиги  $p < 0,05$ .

### 1-расм. Даволаниш охирида COVID-19 билан касалланган беморларнинг ҳолати

Батафсил таҳлил беморларнинг 43,4 фоизида касалхонага кеч ётқизилганлиги ва нотўғри даволанилганлиги кўрсатди. 3-гурӯҳдаги беморларнинг кўпи (84,0%) оғир аҳволда ётқизилган. Касалхонада даволаниш давомида 2-гурӯҳда 3 (11,1%), 3-гурӯҳда 12 (14,6%), 4-гурӯҳда 12 (21,8%) ўлим ҳолати қайд этилган (1-расм). 1-гурӯҳда 22 (88,0%), 2-гурӯҳда 16 (59,3%), 3-гурӯҳда 44 (53,7%), 4-гурӯҳда 28 (50,9%) қониқарли ҳолатда касалхонадан чиқарилган.

Тадақиқот натижалари шунини кўрсатдики, 2 ёки ундан ортиқ коморбид ҳолатлар (ҚД, ЮИК, ИККС, анамнезда БМЎҚАБ, АГ) ўпка тўқималарининг сезиларли даражада катта зарарланишига ва  $SpO_2$  нинг пасайишига олиб келади.  $SpO_2$  даражаси, шунингдек, ўпка шикастланиши ҳажмидаги ишончсиз фарқга қарамай, 1-гурӯҳдаги беморларга нисбатан 1-коморбид фон (2-гурӯҳ) мавжудлигида сезиларли даражада камайди. Бундан ташқари,

касаллик оғирлиги коморбид ҳолатлари бўлмаган беморларда (1-гуруҳ) ўпка тўқималарининг шикастланиши ҳажми билан бевосита боғлиқ эди. Ўпка тўқимасининг шикастланиш ҳажми 1 ва 2 гуруҳларда даволаш динамикасида сезиларли даражада камайди, 3 ва 4 гуруҳларда ҳам ўртача кўрсаткичнинг пасайиши кузатилди, ammo сезиларли эмас (1-жадвал). 3 ва 4-гуруҳлардаги кузатилган фақат пасайиш тенденцияси 3-гуруҳдаги 17 беморда ва 4-гуруҳдаги 21 беморда пневмониянинг авж олиши билан боғлиқ эди.

1-жадвал

**Касалхонада даволанишнинг бошида ва охирида COVID-19 пневмонияси билан оғриган беморларда ўпка тўқималарининг шикастланиши ҳажмининг қиёсий тавсифи**

Гуруҳлар	Шикастланиш ҳажми (%)		Сатурация (SpO <sub>2</sub> )	
	олдин	кейин	олдин	кейин
1- гуруҳ (n=25)	28,04±4,34	12,00±3,03**	87,60±1,08	95,48±0,40**
2- гуруҳ (n=27)	38,22±4,05	25,33±4,30*	77,52±2,93	89,26±2,62**
3- гуруҳ (n=82)	43,51±2,28	39,09±2,91	78,91±1,31	85,09±2,01*
4- гуруҳ (n=55)	42,55±3,14	36,64±3,65	76,33±1,95	85,78±2,38**

Изоҳ: \*- гуруҳ ичида кўрсаткичлар орасидаги фарқ ишончилиги  $p < 0,05$ ; \*\*-  $p < 0,005$

1-гуруҳда касалхонага мурожат бошида ўпка шикастланиш ҳажми ўртасидаги энг кучли корреляция касалликнинг оғир кечиши билан ( $r=0,52$ ;  $p < 0,05$ ); гемодинамик кўрсаткичлар билан: САБ ( $r=0,60$ ;  $p < 0,05$ ), ДАБ ( $r=0,53$ ;  $p < 0,05$ ); Д-димер ( $r=0,56$ ;  $p < 0,05$ ); ИЛ6 ( $r=0,44$ ;  $p < 0,05$ ) ва АЛТ ( $r=0,46$ ;  $p < 0,05$ ) қайд этилган. Шунингдек, SpO<sub>2</sub> ( $r= -0,76$ ;  $p < 0,05$ ); Sars-CoV-2 IgG ( $r= -0,50$ ;  $p < 0,05$ ) ва Нв даражаси ( $r= -0,48$ ;  $p < 0,05$ ) билан кучли тесқари боғлиқлик мавжуд эди.

Иккинчи гуруҳда, даволаниш бошида ўпка шикастланишининг ҳажми клиник ва гемодинамик кўрсаткичлари билан сезиларли даражада кучли корреляция қилди: НОС ( $r=0,58$ ;  $p < 0,05$ ) ва ДАБ ( $r=0,63$ ;  $p < 0,05$ ); лаборатория кўрсаткичлари билан: тромбоцитлар ( $r=0,58$ ;  $p < 0,05$ ), нейтрофиллар ( $r=0,60$ ;  $p < 0,05$ ) ва лейкоцитлар ( $r=0,48$ ;  $p < 0,05$ ) ва Sars-CoV-2 IgM даражаси билан кучли боғлиқлик қайд этилди ( $r=0,75$ ;  $p < 0,05$ ).

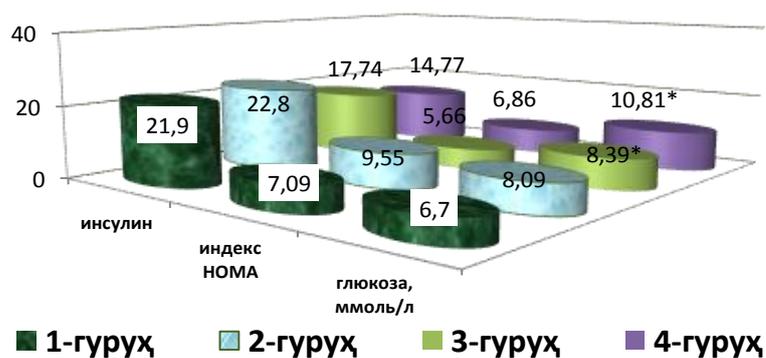
3 ва 4-гуруҳларнинг кўрсаткичларини таҳлил қилиш ўпканинг шикастланиши ва касалликнинг оғирлиги ўртасида кучли боғлиқликни кўрсатди (мос равишда  $r=0,35$  ва  $0,34$ ;  $p < 0,05$ ). 4-гуруҳдаги беморларда сезиларли даражада тўғридан-тўғри корреляция ва САБ ва ДАБ нинг юқори даражасини таъкидлаш керак. 3-гуруҳдаги лаборатор кўрсаткичларидан Д димер ( $r=0,40$ ;  $p < 0,05$ ); ИЛ6 ( $r=0,06$ ;  $p < 0,05$ ); АСТ ( $r=0,23$ ;  $p < 0,05$ ); СРО ( $r=0,29$ ;  $p < 0,05$ ) ва ЛДГ ( $r=0,72$ ;  $p < 0,05$ ) билан ўпка шикастланиш ҳажми билан тўғридан-тўғри корреляция қайд этилди.

Ўпка шикастланиш ҳажми ва семизлик ўртасидаги боғлиқликни ўрганиш 3 ва 4-гуруҳлардаги беморларда сезиларли боғлиқликни аниқлади (мос равишда  $r=0,38$  ва  $r=0,30$ ;  $p < 0,05$ ). Шунини таъкидлаш керакки, семизлик билан оғриган беморларда SpO<sub>2</sub> нинг максимал даражаси ўпканинг шикастланиш ҳажмидан қатъи назар, 88% ни ташкил этди. Вазиятнинг оғирлиги ва динамикада ўпка шикастланишининг ортиши, коморбид ҳолатлар фониди беморларда семизлик билан бевосита боғлиқ эди ( $p < 0,05$ ).

Углевод алмашинувини таҳлил қилиш шуни кўрсатдики, текширилган гуруҳларда қондаги глюкоза миқдорини 1-гуруҳ кўрсаткичи билан солиштирганда, унинг ўртача даражаси 4-гуруҳда 38% га ( $p < 0,05$ ), 3-гуруҳда 21% га ошди ( $p < 0,05$ ).

Бундан ташқари, 4-гуруҳдаги беморларда қондаги глюкоза даражаси ҳам 2 ва 3-гуруҳларга қараганда анча юқори эди. 1-гуруҳ билан солиштирганда 2 ( $p > 0,05$ ) ва 4 ( $p < 0,05$ ) гуруҳларида  $HbA_{1c}$  даражасининг ортиши қайд этилди. Шунингдек, фарқ 3 ва 4-гуруҳ кўрсаткичлари ўртасида сезиларли бўлиб, мос равишда  $5,60 \pm 0,24\%$  ва  $6,60 \pm 0,38\%$  ( $p < 0,05$ ) ни ташкил этди, бу фарқ 4-гуруҳ беморларида ҚД нинг кўп учраши билан боғлиқлиги аниқ.

Даволашнинг бошида инсулин даражаси ва НОМА индекси гуруҳлар орасида сезиларли даражада фарқ қилмади, гарчи инсулин 3 ва 4-гуруҳларда пасайиш тенденциясига эга эди (2-расм). Барча гуруҳларда инсулин қаршичилиги кўрсаткичи сифатида НОМА индекси  $> 2,77$  га ошди, батафсил таҳлил шуни кўрсатадики, индекснинг ошиши базал инсулин ишлаб чиқаришнинг пасайиши фонида қонда глюкозанинг кўпайиши билан боғлиқ.



Изох: \* - 1-гуруҳнинг ва бошқа гуруҳлардаги кўрсаткичларининг фарқ ишончилиги  $p < 0,05$

## 2-расм. Гуруҳлардаги инсулин, глюкоза ва НОМА индексининг кўрсаткичлари

Даволашнинг охирига келиб (якуний натижадан қатъий назар) фақат 4-гуруҳдаги глюкоза даражасида 1-гуруҳга нисбатан ( $10,55 \pm 0,71$  vs  $7,00 \pm 0,65$ ), 2-гуруҳга нисбатан ( $10,55 \pm 0,71$  vs  $7,68 \pm 0,86$ ) ва 3 гуруҳ ( $10,55 \pm 0,71$  vs  $8,34 \pm 0,48$ ) сезиларли фарқ аниқланди.  $7,68 \pm 0,86$ ) умумий кўрсаткичлар билан қиёсий таҳлил ўтказилди. 4-гуруҳдаги глюкоза даражасига қўшимча равишда, 3-гуруҳларда ҳам сезиларли даражада паст инсулин даражаси аниқланди. COVID-19 пневмониясида углевод алмашинувидаги аниқланган бузилишлар нафақат стрессли гипергликемия, балки ошқозон ости беши  $\beta$  - хужайраларига тўғридан-тўғри токсик таъсир билан ҳам боғлиқ бўлиши мумкин, бу углевод алмашинуви ва яллиғланиш белгилари ўртасидаги корреляция таҳлили билан ҳам тасдиқланди. Беморларнинг 3-гуруҳида ИРИ даражаси Д димер ва ИЛ6 даражаси билан кучли салбий боғлиқлик кузатилди, ферритин, прокальцитонин ва СРО билан боғлиқлик заиф даражада салбий эди ( $p > 0,05$ ). 4-гуруҳда ферритин билан глюкоза даражалари ва прокальцитонин билан кучли салбий боғлиқлик аниқланди,

шу беморларда СРО билан ИРИ кўрсаткичларида сезиларли даражада салбий корреляцион боғлиқлик кузатилди.

ЭКГ маълумотларига кўра, беморларнинг 80% да турли хил юрак ритми ва ўтказувчанлиги бузилишлари аниқланди. Юрак систоласи ва реполяризацияси кўрсаткичларининг батафсил таҳлили ўтказилди (2-жадвал).

2-жадвал

**Ўрганилаётган гуруҳларда қоринчалар систоласи ва реполяризация параметрлари**

Кўрсаткичлар		1-гуруҳ (n=25)	2-гуруҳ (n=27)	3-гуруҳ (n=82)	4-гуруҳ (n=55)
Q-Tc	олдин	0,36±0,01	0,36±0,01	0,37±0,01	0,37±0,01
	динамикада	0,37±0,02	0,37±0,01	0,38±0,00	0,39±0,00*#
Q-Td	олдин	0,08±0,01	0,06±0,01	0,07±0,01	0,08±0,01
	динамикада	0,06±0,01	0,07±0,01	0,09±0,01^	0,09±0,01
Tr-Te	олдин	0,19±0,01	0,18±0,00	0,19±0,00	0,20±0,00
	динамикада	0,18±0,00	0,18±0,01	0,19±0,01^	0,20±0,01^*

фарқ ишончилиги: 1-гуруҳ билан солиштирганда ^p<0,05; \*2-гуруҳга нисбатан p<0,05; 3-гуруҳга нисбатан #p<0,05

Маълумотлар таҳлили шуни кўрсатдики, Tr-Te оралиги 3 ва 4-гуруҳлардаги беморларда 1-гуруҳга нисбатан ишончли даражада узайган эди. QTc параметрларини солиштирилганда гуруҳлар ўртасида ишончли фарқлар аниқланмади, фақат 4-гуруҳда 2 ва 3-гуруҳларга нисбатан сезиларли узайиш кузатилди, гарчи барча гуруҳларда унинг узайиши тенденцияси мавжуд эди.

Оғир ва ўта оғир беморларда QTc кўрсаткичи ўртача ва оғир аҳволдаги беморларнинг QTc қийматидан сезиларли ишончли фарқ қилди (3-жадвал). Шуни таъкидлаш керакки, даволаш фонида QTd, Tr-Te кўрсаткичлари узайиши тенденцияси мавжуд бўлган бошқа гуруҳлар кўрсаткичларига нисбатан фақат 1-гуруҳда қисқариш тенденциясига эга бўлди. Q-T дисперсиясини (QTd) беморларда касалликнинг оғирлиги билан кучли боғлиқлиги бор эди, ҳатто коморбид фон, хусусан, юрак-қон томир касалликлари бўлмаган тақдирда ҳам.

3-жадвал

**COVID-19 кечишининг оғирлигига қараб систола ва қоринчалар реполяризацияси параметрларининг ўзаро боғлиқлиги**

Кўрсаткичлар	1-гуруҳ (n=25)	2-гуруҳ (n=27)	3-гуруҳ (n=82)	4-гуруҳ (n=55)
Q-Tc	-0,08	0,31	0,38*	0,34*
Q-Td	0,60*	0,19	0,54*	0,42*
Tr-Te	0,21	0,46*	0,34*	0,67*

фарқ ишончилиги: \* p<0,05

Tr-Te - кечки реполяризация кўрсаткичи, коморбид ҳолатлари бўлган барча гуруҳларда (2-4-гуруҳлар) COVID-19 кечишининг оғирлашиши билан бевосита боғлиқ эди (3-жадвал).

Эхокардиография ёрдамида юрак функциясини ўрганиш шуни кўрсатдики, дастлаб ЧҚ фракцияси (ОФ) фақат 4-гуруҳда 1-гуруҳга нисбатан сезиларли даражада пасайган, бу гуруҳдаги беморларнинг 34,6% да ИККС билан боғлиқ эди, аммо барча гуруҳлардаги ўртача ЧҚ ОФ сақланган эди. Дастлаб Юрак индекси (ЮИ) нинг қиёсий таҳлили текширилган беморлар

ўртасида сезиларли фарқларни аниқламади; коморбид фоннинг кучайиши билан ЮИ нинг ўсиши тенденцияси аниқланди, эҳтимол бу тўқималарнинг гипоксик шароитда адекват перфузиясини таъминлаш учун компенсацион механизмдир.

Пастки ковак вена (ПКВ) энг катта ўлчамлари беморларнинг 3-гуруҳида аниқланди, бу 1 ва 2-гуруҳлар билан солиштирганда фарқли ( $p < 0,05$ ), 2-4 гуруҳларда ПКВ ни нафас олишга жавоби 50% гача камайди, 1-гуруҳдан фарқли ўлароқ, бу ерда ўртача 52% дан ортиқ эди. Дастлаб, фақат 4-гуруҳда, 1-гуруҳга нисбатан сезиларли даражада фарқ қиладиган, ЎҚ ўрта ва узунламаси ўлчамлари, трикуспидал ҳалқасининг ҳаракат тезлигининг пасайиши (TAPSE) аниқланди. Худди шу тенденция TP, ЎАСБ ва ЎАЎБ тезлигини ўлчашда кузатилди (1-гуруҳ билан солиштирганда  $p < 0,05$ ). Бошқа барча беморларда 1-гуруҳ билан солиштирганда ЎҚ нинг узунламаси ўлчами ортиши кузатилди ( $p < 0,05$ ).

Олинган дастлабки маълумотлар коморбид фоннинг кучайиши билан ЎҚ ва ЎБ нинг дисфункциясини ва ўпка гипертензиясининг ривожланишини кўрсатади, эҳтимол уларни кучайтирувчи омилларидан бири чап коринчанинг мавжуд дисфункцияси бўлди.

1-гуруҳда динамик эхокардиографияда ЧҚ ОФ ( $p < 0,001$ ) ва ЮИ нинг ( $p < 0,001$ ) ўсишини аниқланди, ўнг бўлмачадаги босимнинг пасайиши кўрсаткичи сифатида - ПКВ нинг нафас олишга жавобининг кучайиши кузатилди ( $p < 0,001$ ).

Ушбу беморларда ижобий динамика ЧҚ систолик функциясини яхшиланиши фонида кузатилди. ЮИ ни ошиши ва ПКВ нинг нафас олишга жавобини ортишини кўрсатди, бу эса коморбид фонга эга бўлмаган беморларни ЎБ да босимнинг пасайишини кўрсатади.

2-гуруҳдаги беморларда даволаш пайтида такрорий эхокардиография ЧҚ ОФ барқарорлигини ва ЮИ нинг пасайиш тенденциясини кўрсатди ( $p > 0,5$ ), лекин ЮИ нинг ортиши ва такрорий текширув пайтида ПКВ нинг нафас олишга жавобининг кучайиши, касаллик оғирлашиши билан манфий боғлиқ эди ( $p < 0,001$ ).

Ушбу беморларда динамикадаги ҳолатни таҳлил қилиш, барқарор ЧҚ систолик функцияси фонида ҳолатнинг яхшиланишини кўрсатди. ЮИ ва ПКВ реакцияси пасайиш тенденциясига эга эди ( $p > 0,5$ ), бу ЧҚ нинг систолик функциясини пасайиши билан боғлиқ бўлиб, айнан коморбид ҳолатлар фонида ЮИ ни пасайишига олиб келди. Батафсил таҳлил шуни кўрсатдики, ушбу гуруҳдаги беморларда ҚД, ЮИК ёки АГ мавжудлигидан қатъи назар, семизликнинг мавжудлиги касалликни оғирлигини кучайтирувчи омил бўлиб, ЮИ нинг пасайишига ва ЎБ да босим ўсишига сабаб бўлади.

3-гуруҳдаги беморларни даволаш фонида ЧҚ ОФда ишончсиз пасайиш ( $p > 0,3$ ), ЮИ нинг сезиларли пасайиши ( $p < 0,05$ ), ПКВ нинг кенгайиши ( $p < 0,05$ ) кузатилди. ОФ, ЮИ ва ПКВ ни нафас олишга жавобнинг пасайиши, касалликнинг ривожланиши фонида кузатилди ( $p < 0,05$ ). Динамикада ЮИ ва ҳолатнинг оғирлашиши ўртасида энг кучли боғлиқлик қайд этилди. 4-гуруҳда ЧҚ ОФ фақат пасайиш тенденциясига эга бўлди ( $p > 0,4$ ). Ушбу беморларда ЮИ ва ПКВ ни нафас олишга жавобининг сезиларли даражада

пасайиши кузатилди ва касалликнинг оғирлиги билан кучли боғлиқ эди ( $p < 0,001$ ). ПКВ нинг кенгайиши қайд этилди, бу ҳам умумий ҳолат билан бевосита кучли алоқада эди.

Ўтказилган тадқиқот негизида юрак дисфункциясининг патогенези механизмларини ўрганиш асосида маълум бир коморбид ҳолатлари бўлган беморларни терапевтик реабилитация ўтказиш алгоритми таклиф қилинди.

Даволаш даврида 131 (69,3%) беморда асоратлар аниқланган (4-жадвал).

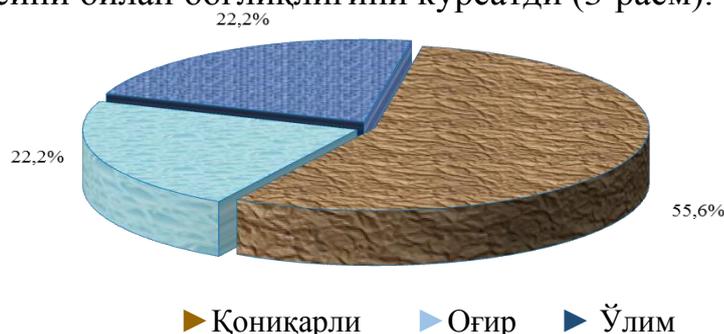
4-жадвал

#### Гуруҳлардаги ривожланган асоратларнинг тузилиши

Асоратлар	Барча (n=189)	1-гуруҳ (n=25)	2-гуруҳ (n=27)	3-гуруҳ (n=82)	4-гуруҳ (n=55)
Ўпка шиши	19 (10,1%)	1 (4,0%)	-	7 (8,5%)	11 (20,0%)
Полиорган етишмовчилик	17 (8,9%)	-	2 (7,4%)	11 (13,4%)	4 (7,3%)
ЎМИ	9 (4,8%)	-	1 (3,7%)	4 (4,9%)	4 (7,3%)
БМЎҚАБ	4 (2,1%)	-	-	2 (2,4%)	2 (3,6%)
Септик шок	2 (1,1%)	-	1 (3,7%)	1 (1,2%)	-
ЎРДС	56 (29,7%)	1 (4,0%)	6 (24,0%)	32 (39,0%)	17 (30,9%)
ЎАТЭ	7 (3,7%)	-	1 (3,7%)	1 (1,2%)	5 (9,0%)
Тромбоз	9 (4,8%)	-	-	2 (2,4%)	7 (12,7%)
БФ	9 (4,8%)	-	1 (3,7%)	7 (8,5%)	1 (1,8%)
Умумий	131 (69,3%)	2 (8,0%)	12 (44,4%)	67 (81,7%)	50 (90,9%)

Ривожланган асоратлардан ЎРДС устунлик қилиб - 56 та (29,7%) беморда кузатилди, бу асорат кўпроқ 3 ва 4-гуруҳларда қайд этилди (мос равишда 39,0% ва 30,9%). ЎАТЭ ва оёқ томирларининг ва каверноз синус тромбози 16 беморда, кўпроқ 4-гуруҳда кузатилган. ЎМИ 9 та (4,8%), асосан 3,4 гуруҳда. БМЎҚАБ - 4 та (2,1%), 17 та (8,9%) беморда полиорган етишмовчилиги ва 19 та (10,1%) беморда ўпка шиши COVID-19 кечишини оғирлаштирди. Ушбу беморларнинг ўртача ёши  $67,2 \pm 5,4$  ёшни ташкил этди.

Бўлмачалар фибрилляцияси (БФ) 9 беморда прогностик жиҳатдан ноҳуш аритмия тури эди. Барча беморлар оғир аҳволда ётқизилган. Ўртача ёши  $67,6 \pm 4,3$  ёшни ташкил этди. Касалхонада даволанишнинг ўртача давомийлиги  $15,6 \pm 4,49$  кун бўлди. Касалхонага ётқизилишидан олдин 5 нафар бемор мунтазам равишда аспирин, 2 нафари  $\beta$  адреноблокаторлар, 1 нафари статинлар қабул қилган. 1-гуруҳда БФ ҳолатлари қайд этилмади. ИККС билан 2-гуруҳдан 1 бемор, БФ нинг доимий шакли фонида такрорий МИ ривожланиши, дори-дармонларни тартибсиз қўллаш даволанишнинг ноҳуш натижасини билан боғлиқлигини кўрсатди (3-расм).



3-расм. БФ билан касалланган беморларни даволаш натижалари (%)

Барча текширилганлар гуруҳларда ўлим даражаси 14,3% (27 бемор) ни ташкил этди. Ўлим билан якунланган беморларнинг ёши касалхонадан чиқарилган беморларга қараганда анча юқори эди (5-жадвал).

5-жадвал.

### Яқуний нуқталарга қараб беморларнинг маълумотлари

Кўрсаткичлар	Касалхонадан чиққан (n=162)	Ўлим (n=27)	$\chi^2$	p
Ўртача ёши, йил	51,2±4,1	63,6±2,6*		
Эркалар, n (%)	78	13		
Аёллар, n (%)	84	14		
Семизлик, n	65	19	8,58*	0,003
Гипергликемик ҳолат, n	31	5	0,006	0,940
БФ, n	5	4	7,084*	0,008
<b>Коморбидлик, n (%)</b>				
ЮИК	111	22	1,865	0,172
ИККС	26	5	0,103	0,748
АГ	117	25	5,140*	0,023
Анамнезда БМЎҚАБ	14	2	0,046	0,831
ҚД	50	11	1,033	0,310

Изоҳ: \* -  $\chi^2$  квадратнинг ишончли фарқи. \* p<0,05

Нохуш натижанинг гендер жиҳатидан фарқлар йўқ эди. Семизлик ва нохуш натижа ўртасида кучли ижобий муносабатлар аниқланди. Кўриб чиқилган барча коморбид касалликлар ўлим хавфи билан тўғридан-тўғри боғлиқликга эга эди, АГ ишончли эди (p<0,05). Ритм бузилишларидан БФ ўлимга сезиларли таъсир кўрсатди.

Беморларни ўпка сунъий вентиляциясига (ЎСВ) ўтказиш (p<0,001), ўткир юрак етишмовчилиги (p<0,001), полиорган етишмовчилигининг ривожланиши (p<0,001), тизимли яллиғланиш синдроми (p<0,001), беморларни РИТБ га ётқизиши (p<0,005) ёки уларнинг ихтисослаштирилган бўлимдан РИТБ га ўтказиш (p<0,005) касалхона босқичида ўлим хавфини сезиларли даражада оширди (6-жадвал).

6-жадвал

### Касалхона босқичида ўлим хавфи

Мезон	ИН	p	ИО 95%	
			Пастки чегара	Тепа чегара
ЎСВ	9,7	<0,001	2,09	32,7
Ўткир юрак етишмовчилиги	85,6	<0,001	11,3	356,9
ЎРДС	168,00	<0,001	23,8	391,2
Полиорган етишмовчилик	156,4	<0,001	16,2	582,1
Тизимли яллиғланиш синдроми	23,6	<0,001	8,43	84,9
РИТБ га ётқизиши	8,4	<0,005	4,33	34,9
Ихтисослаштирилган бўлимдан РИТБ га ўтказиш	18,6	<0,001	3,78	47,4

Нохуш натижанинг хавфларидан бири юрак-қон томир касалликлари фонида ўткир юрак етишмовчилигининг ривожланиши эди. Тадқиқот даврида ўМИ 9 та (4,8%) беморда ривожланди, улардан 4 таси ўлимга олиб

келди. Беморлар ўртача ёши  $71,2 \pm 7,9$  ёшни ташкил этди. Битта беморда миокард инфаркти фонида БФ ривожланди. Аммо шуни таъкидлаш керакки, бу асорат ЮҚТК анамнезида бўлмаган беморларда ҳам ривожланган. Юқорида келтирилган натижалар, SARS-CoV-2 ни таъсирининг асосий нуқтаси бўлган нафас олиш тизимини шикастланишига қарамай, юрак-қон томир хавф омиллари ва ёндош касалликларга эга беморларда энг салбий оқибатлар кузатилишини тасдиқлайди.

Диссертациянинг **“COVID-19 да коронар томирлар ва миокарддаги патологик ўзгаришлар”** деб номланган **тўртинчи** бобида COVID-19 дан вафот этган беморларда юрак ва коронар томирлардаги ўзгаришларнинг гистологик текширувлари ҳақидаги маълумотлар келтирилган.

Коронар артерияларнинг бошланғич бўлимларида фақат ички девор эндотелоцитларининг шишиши, текисланиши, десквомацияси, базал ва ички эластик мембрананинг шиллиқ қаватининг шишиши кўринишидаги шикастланиш аниқланган. Коронар томирларнинг майда шохлари ва артериолаларининг шикастланиши эндотелит, панваскулит ва периваскулит кўринишида бўлиб, томир ичида сладж-синдроми, эритроцитар, лимфоцитар тромблар шаклланганлиги кузатилди. Коронавирус инфекциясидан вафот этганларнинг миокардини микроскопик текшириш натижалари полиморф патоморфологик ўзгаришларнинг ривожланишини кўрсатди. Бу контрактурали бузилишлар, кардиомиоцитлар цитоплазмасининг гомоген қалинлашиши, миофибрилаларнинг кўндаланг чизиғининг йўқолиши, базофилиянинг фокал ривожланиши, кардиомиоцитларнинг ШИК-мусбат метаплазияси, мушак толаларининг парчаланиши, некробиози ва деформацияси билан намоён бўлди. Коронавирус инфекциясидан вафот этганларнинг миокардида индивидуал кардиомиоцитларда характерли дегенератив ўзгаришлар аниқланган. Бизнинг гистологик ўзгаришлар натижалари коронар томирлар ва миокардда аниқ ўзгаришларнинг ривожланишини кўрсатади, бу эса анамнезида юрак-қон томир касалликлари бўлмаган беморларда COVID-19 фонида юрак фаолиятини назорат қилиш зарурлигини тақозо этади. Касалхонадан кейинги мониторингни, шу жумладан гемодинамикани ва юрак фаолиятини умумий фойдаланиш мумкин бўлган диагностика усулларида фойдаланган ҳолда амалга ошириш керак.

Диссертациянинг **“COVID-19 реабилитация даврида юрак ишемик касаллиги билан оғриган беморларни жорий этишнинг диагностика ёндашувлари ва алгоритмларини ишлаб чиқиш”** деб номланган бешинчи бобида тадқиқотнинг иккинчи босқичига олинган натижалар келтирилган.

Ёш нуқтаи назаридан, ўрганилаётган гуруҳларнинг беморлари фарқ қилмади. Ўртача ёши 1 ва 2-гуруҳларда мос равишда  $60,15 \pm 1,64$  ва  $58,42 \pm 1,68$  ёшни ташкил этди. Коронавирус инфекцияси билан касалланган беморларда юқори тана вазни индексида сезиларли фарқ қайд этилди. ЭКГнинг асосий параметрларини аниқлашда 2-гуруҳдаги беморларда коррегирланган Q-T оралиғининг (Q-Tс) узайиши қайд этилди, гарчи бу интервалнинг ўртача кўрсаткичи референс қийматида бўлса ҳам.

COVID-19 билан касалланган 6 бемор (23,1%) ўМИ ташхиси билан

касалхонага ётқизилган, 1-гуруҳда фақат битта ҳолатда ЎМИ қайд этилди. Ўрганилган гуруҳларда ЭхоКГ параметрларини баҳолашда сезиларли фарқлар топилмади. Фақатгина COVID-19 билан касалланган беморларда юрак отиш хажмининг пасайиши тенденцияси қайд этилди.

24 соатлик ЭКГ мониторинги ва юрак ритмининг ўзгарувчанлиги маълумотларини таҳлил қилиш шуни кўрсатдики, суправентрикуляр экстрасистолалар ва суправентрикуляр тахикардиялар кўринишидаги суправентрикуляр аритмиялар COVID-19 билан касалланган беморларда касалланмаган беморларга қараганда тез-тез учрайдиган аритмия тури эди (80,7% га қарши 46,0%,  $p<0,05$ ), шунингдек қоринча экстрасистолалари, иккинчи гуруҳда - 42,3%, 1-гуруҳда 15,3% ( $p<0,05$ ) ҳолатларда аниқланди.

Кундалик Q-Tс динамикасини таҳлил қилиш 2-гуруҳдаги беморларда 1-гуруҳга нисбатан минимал (413 га қарши 381 мс,  $p<0,01$ ), ўртача (457 га қарши 409 мс,  $p<0,01$ ) ва максимал Q-Tс интервалининг (524 га қарши 456 мс,  $p<0,01$ ) юқори қийматларини кўрсатди. Ҳар соатлик таҳлил, 2-гуруҳ беморларида кун давомида 1-гуруҳга қараганда доимий равишда узокроқ бўлган Q-Tс кузатилди.

Коронавирус инфекциясидан сўнг беморларда симпатик асаб тизимининг (САТ) гиперактивацияси кузатилди, бу парасимпатик асаб тизимининг (ПСАТ) фаоллигининг пасайиши фонида (SDNNi нинг 38,6 мс гача пасайиши,  $p<0,01$ ) LF/HF нинг 2,8 нисбий бирликгача ошиши билан ифодаланди. Юрак ритмига симпатик таъсирнинг кучайиши ва ПСАТ тунги фаоллигининг етарли даражада ўсмаслигида намоён бўлди (ЦИ LF/HF 1,1 нисбий бирлик) (7-жадвал). Иккинчи гуруҳдаги паст циркад индекс (ЦИ) коронавирус инфекциясидан сўнг беморларнинг тунда САТ гиперактивацияси билан боғлиқ бўлиши мумкин.

7-жадвал

**Беморларда юрак ритми ўзгарувчанлиги кўрсаткичлари**

Параметрлар	1 гуруҳ (n=26)	2 гуруҳ (n=26)
SDNNi, мс	45,2±0,97	38,6±0,85*
LF/HF	2,1	2,8*
ЦИ LF/HF	1,6	1,1*

Гуруҳлар ичида фарқ ишончлилиги: \*  $p<0,05$

Коронар ангиография (КАГ) натижаларига кўра, артериал қон томир 50% дан ортиқ торайиши коронар томирни сезиларли зарарланиши деб ҳисобланади. 2-гуруҳда КАГ 19 беморда (73%), 1-гуруҳда, 20 беморда (77%) амалга оширилди. 1-гуруҳдаги тўрт нафар беморда учта беморда битта томирли, биттасида икки томирли шикастланиш аниқланган, бошқа ҳолларда (n=16,80%) коронар томирлар патологик ўзгаришларсиз эди. 2-гуруҳнинг еттита беморида (37%) гемодинамик жиҳатдан аҳамиятли иккита ва учта томирли стенозлар аниқланди.

2-гуруҳда лимфоцитлар миқдори камайиши ( $p=0,623$ ), нейтрофиллар улушининг ортиши билан бирга ( $p=0,696$ ) кузатилди.

Гемостаз кўрсаткичларининг таҳлили ПТИ даражасида 1 ва 2-гуруҳларда мос равишда 93,8% га ва 97,5% га сезиларли фарқ аниқланди ( $p=0,041$ ).

Шуни таъкидлаш керакки, тана вазни юқори бўлган беморларда ПТВ нинг 12,7% дан кўпроқ қисқариши суткалик ЭКГ маълумотларига кўра симпатик асаб тизимининг фаоллашиши билан боғлиқ эди (LF/HF>2,1 нисбий бирлик). Бундан ташқари, кунлик LF/HF 2,1 дан ортган беморларда 15,2% га гематокрит ошиши кузатилди. Яллиғланиш белгиси бўлган СРО тадқиқот гуруҳлари ўртасида сезиларли фарқларни кўрсатди, унинг 2-гуруҳдаги концентрацияси анамнезида COVID-19 бўлмаган беморларга қараганда деярли 1,5 баравар юқори ( $p=0,000$ ) эди, бу эса узоқ муддатли колдик яллиғланиш жараёнини мавжудлигини кўрсатади.

COVID-19 дан кейин беморларда умумий оксил даражаси 1 ва 2-гуруҳларда мос равишда 72,0 ммол/л ва 46,0 ммол/л ни ташкил қилди ( $p<0,001$ ). 2-гуруҳдаги беморларда Д витамини даражаси сезиларли даражада камайган эди ( $p=0,000$ ). 2-гуруҳдаги 26 беморнинг 7 тасида (26,9%) оч қоринга қонда глюкоза даражасининг ошиши аниқланди. 1-гуруҳда овқатдан кейин 2 соат ўтгач глюкоза даражаси 4 та (15,3%), 2-гуруҳда 10 та (38,5%) беморда кўтарилган эди, гарчи ўртача кўрсаткичлар гуруҳлар ўртасида ишончли фарқни аниқламаса ҳам ( $p>0,1$ ). 2-гуруҳдаги 6 беморда глюкозага толерантликнинг бузилиши, 3 беморда оч қоринга глюкоза даражасининг ошиши аниқланди. 2-гуруҳдаги 8 беморда HbA1c (>6,0%) ўсиши қайд этилди ( $p=0,013$ ), улардан 4 нафарида янги аниқланган ҚД бор эди.

Тадқиқот давомида ЮҚТТ га антитаначалар даражаси ва уларнинг алоқаси нафақат олдинги коронавирус инфекцияси, балки клиник ва лаборатор кўрсаткичлари билан ҳам боғлиқлиги ўрганилди. Коронар артерияларнинг шикастланиши, ЮИК нинг клиник кечиши ҳисобга олинди.

15 бемордан 5 тасида DNA га антитаначалар даражасида +15% дан ошиб кетган кўрсаткичлар қайд этилган, бу давом этаётган фаол юқумли жараёни кўрсатиши мумкин, бу ўзгаришларнинг узоқ муддатли сақланиб қолиши билан клиник жиҳатдан аҳамиятли бўлиши мумкин. 2-гуруҳдаги 11 беморда фаол фосфолипид синдроми мавжудлигини кўрсатадиган қон плазмасининг  $\beta 2$ -GP-асосий фосфолипид-боғловчи оксигенига антитаначаларнинг кўпайиши кузатилган, 1-гуруҳда эса фақат 3 беморда кўпайган. Бирлаштирувчи тўқима матриксининг асосий оксигени бўлган II тип коллагени антитаначаларнинг юқори даражаси COVID-19 ўтказмаган беморларда кўпроқ учради (8-жадвал).

8-жадвал

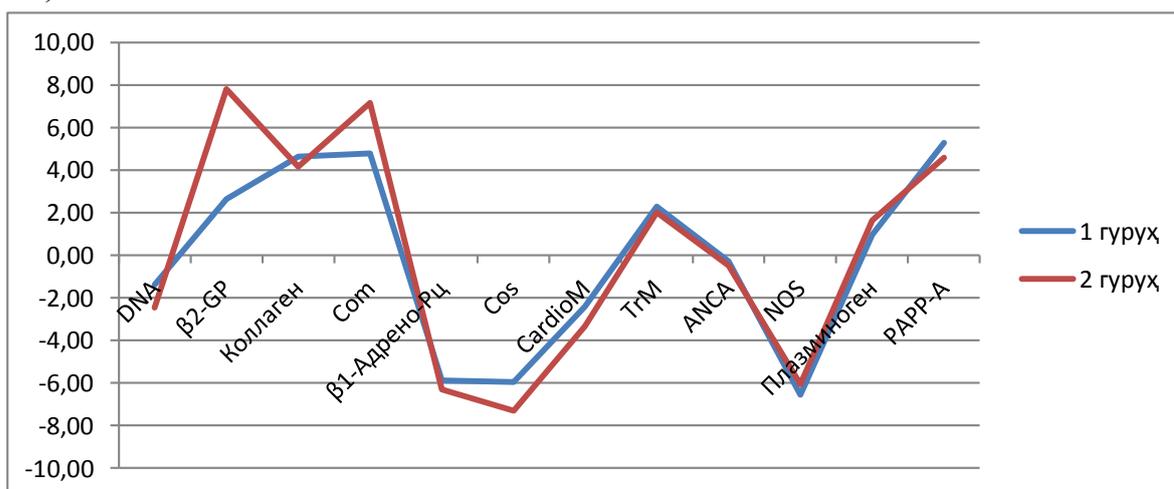
**Гуруҳларда антитаначаларнинг кўпайган миқдорини учраш даражаси**

антигенга АТ	1 гуруҳ (n=26)	2 гуруҳ (n=26)	$\chi^2$
DNA	7 (26,9%)	15 (57,7%)	5,042*
$\beta 2$ -GP	4 (15,4%)	11 (42,3%)	4,591*
Com	3 (11,5%)	10 (38,5%)	5,026*

фарқ ишончилиги: \*  $p<0,05$

Беморлар ўртасидаги антитаначалар даражасидаги сезиларли фарқлар фақат DNA га (ҳар қандай ҳужайра турининг ДНК-антиген компоненти) ( $\chi^2=5,042$ ;  $p<0,05$ ), фосфолипид синдроми мавжудлигини кўрсатадиган  $\beta 2$ -GP га - қоннинг асосий фосфолипид боғловчи оксигенига ( $\chi^2=4,591$ ;  $p<0,05$ ), миокардда дистрофик жараёнларни кўрсатувчи - Com кардиомиоцитлар

мембранасининг антигенига нисбатан қайд этилган ( $\chi^2=5,026$ ;  $p<0,05$ ) (4-расм).



**4-расм. Беморларда аутоантитаначалар профили**

DNAга антитаначалар даражаси ва кўйидаги кўрсаткичлар ўртасида ишончли корреляция фарқлари аниқланди: ЧҚ ОФ ( $r= -0,46$ ,  $p<0,05$ ); коронар томирларнинг гемодинамик жиҳатдан аҳамиятли стенози аниқланган ( $r=0,62$ ,  $p<0,05$ ); қонда глюкоза даражаси овқатдан кейин 2 соат ўтгач ( $r=0,46$ ,  $p<0,05$ ). Гемостаз кўрсаткичлари ва  $\beta 2$ -GP даражаси билан сезиларли корреляция ҳам аниқланди (9-жадвал). ПТИ нинг ошиши  $\beta 2$ -GP ошиши билан боғлиқ эди, ПТТ индекси ( $r= -0,47$ ,  $p<0,05$ ) ва протромбин нисбати ( $r=-0,48$ ,  $p<0,05$ ) дан фарқли ўлароқ.

9-жадвал

**COVID-19 дан кейин беморларда  $\beta 2$ -GP га антитаначалар даражаси ва гемостаз ўртасидаги корреляция**

Кўрсаткичлар	$\beta 2$ -GP	
	r	p
ПТИ	0,54*	<0,05
ПТВ	-0,47*	<0,05
Протромбин нисбати	-0,48*	<0,05

фарқ ишончилиги: \*  $p<0,05$

Шу сабабли, ЮИК ги мавжуд COVID-19 билан касалланган беморларда  $\beta 2$ -GP га антиначаларнинг кўпайиши, коронавирус инфекцияси билан боғлиқ аломатлар бўлмаса ҳам, организмда 3 ойгача миокардда яллиғланиш, дистрофик жараёнлар давом этиши ва гемостазнинг бузилиши, ЮИК кечиш оғирлигини кучайтиради.

Олинган кузатишлар асосида COVID-19 да юрак-қон томир касалликлари билан касалланган беморларни ташхислаш ва бошқариш учун мослаштирилган алгоритмлар ишлаб чиқилди. Коронавирус инфекциясига учраган ЮИК бўлган беморларда COVID-19 дан кейинги даврда беморларда ИБС нинг оғирлигини самарали баҳолаш имконини берувчи интеграл модел ишлаб чиқилган.

## ХУЛОСАЛАР

1. Коморбид фонни ҳисобга олиш COVID-19 нинг дастлабки босқичларида, клиник диагностик тадқиқотлар касалликни кучайишини аниқламаганида амалга оширилиши керак. COVID-19 билан оғриган

семизлик бор беморларда ҳатто битта қўшма касалликнинг (ҚД, ЮИК, ИККС, АГ, анамнезда БМУҚАБ) мавжудлиги интенсив терапияга муҳтож беморларда касалликнинг оғирлигини белгиловчи асосий омиллардан биридир;

2. Реанимациядаги COVID-19 пневмонияси билан оғриган беморларда систола дисперсияси ва қоринчалар кечки реполяризацияси узайган бўлиб, улар коморбид касалликлар кўрсаткичидан қатъи назар, касалликнинг оғирлиги билан бевосита боғлиқдир. Юрак ўнг бўлимлари дисфункцияси ва ўпка гипертензияси коморбид фоннинг кучайиши билан ривожланади, бунинг сабабларидан бири ЮИК бўлган беморларда мавжуд ЧҚ дисфункциясидир;

3. Баъзи коморбид касалликлар фонида COVID-19 пневмонияси билан оғриган реанимация беморларида салбий якуний нукталарнинг муҳим прогнози ҳисобланади, клиник: семизлик, БФ; диагностик: қоринча реполяризациясининг узайиши, ЮИ нинг пасайиши, бу беморларнинг ёш хусусиятларини ҳисобга олган ҳолда эътиборга олиниши керак;

4. COVID-19 да коронар томирларнинг майда шохчалари ва артериолаларида эндотелит, панваскулит ва периваскулит ривожланади. Миокардда контрактуралари бузилишлар, кардиомиоцитлар цитоплазмасининг гомоген калинлашиши, миофибрилларнинг кўндаланг чизиғининг йўқолиши, ўчоқли базофилия ривожланиши, мушак толаларининг парчаланиши, дегенерацияси ва некробиозси, кардиомиоцитлар ядроларнинг деформацияси ва деструкцияси кузатилади .

5. Коронавирус инфекциясидан кейин беморларда ПСАТ фаоллигининг пасайиши (SDNNi нинг 38,6 мс гача пасайиши) фонида LF/HF нинг 2,8 гача кўтарилиши ( $p < 0,01$ ) ва тунги вақтда ПСАТ фаоллигининг етарли даражада ўсмаслиги (ЦИ LF/HF 1,1 н.б.) кузатилади. Шунинг таъкидлаш керакки, ортиқча тана вазнига эга беморларда ПТВ нинг 12,7% дан кўпроқ қисқариши САТ ни юқори даражадаги ишлаши билан боғлиқдир (LF/HF > 2,1 н.б.). Ўтказилган COVID-19 юрак мушакларида давом этаётган юқумли жараённи кўрсатадиган DNA га (хужайраларнинг ДНК-антиген компоненти) ( $\chi^2 = 5,042$ ;  $p < 0,05$ ); фаол фосфолипид синдроми мавжудлигини кўрсатадиган  $\beta$ -GP - қон плазмасининг асосий фосфолипид боғловчи оқсилига ( $\chi^2 = 4,591$ ;  $p < 0,05$ ); Com - миокарддаги дегенератив жараёнларни кўрсатадиган кардиомиоцитлар сиртки мембранасининг антигенига ( $\chi^2 = 5,026$ ;  $p < 0,05$ ) антитаначаларнинг кўпайишига олиб келади;

6. COVID-19 нинг енгил ва ўрта оғирликда ўтказган беморларда ЮИК нинг нотурғун кечиш хавфи Com - антиген, HbA<sub>1c</sub>, нейтрофиллар, СРО нинг юқори даражаси, Д витаминининг 3 ёки ундан ортиқ марта камайиши билан боғлиқдир (детерминация коэффициенти  $r = 0,705$ );

7. Юрак дисфункциясининг ривожланиш ва кучайиши механизмларини ўрганиш асосида ЮҚТК билан оғриган беморларни эрта босқичда текшириш алгоритми таклиф қилинди. Реанимация шароитида COVID-19 билан касалланган беморларда ЭхоКГ текширувининг қисқа протоколларини жорий этиш патогенетик даволашни танлаш учун зарур бўлган юрак дисфункциясининг асосий кўрсаткичларини аниқлаш имконини беради.

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

---

**ЦЕНТР РАЗВИТИЯ ПРОФЕССИОНАЛЬНОЙ КВАЛИФИКАЦИИ  
МЕДИЦИНСКИХ РАБОТНИКОВ**

**ХИДОЯТОВА МУХЛИСА РАХМАТИЛЛАЕВНА**

**КАРДИО-РЕСПИРАТОРНЫЙ МОНИТОРИНГ И РАЗРАБОТКА  
РЕАБИЛИТАЦИОННЫХ МЕРОПРИЯТИЙ У БОЛЬНЫХ  
ПЕРЕНЕСШИХ COVID-19 НА ФОНЕ КОМОРБИДНЫХ СОСТОЯНИЙ**

**14.00.05 – Внутренние болезни**

**14.00.25 – Клинико-лабораторная и функциональная диагностика**

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

**ТАШКЕНТ -2022**

**Тема докторской диссертации (DSc) зарегистрирована в Высшей аттестационной комиссии при Кабинете Министров Республики Узбекистан за B2021.1.DSc/Tib534.**

Диссертация выполнена в Центре развития профессиональной квалификации медицинских работников.

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

**Научные консультанты:**

**Каримов Улугбек Каримович**  
доктор медицинских наук, профессор

**Иноятова Феруза Хидоятовна**  
доктор биологических наук, профессор

**Официальные оппоненты:**

**Каримов Маъриф Шакирович**  
доктор медицинских наук, профессор

**Таджиев Ботир Мирхашимович**  
тиббиёт фанлари доктори, доцент

**Арипов Орифжон Абдумаликович**  
тиббиёт фанлари доктори, доцент

**Ведущая организация:**

**Ташкентский педиатрический медицинский институт**

Защита состоится « \_\_\_\_ » \_\_\_\_\_ 2022 г. в \_\_\_\_ часов на заседании Разового Научного совета DSc.04/30.12.2019.Tib.30.02 при Ташкентской медицинской академии (Адрес: 100109, г. Ташкент, Алмазарский район, ул. Фаробий, 2. Тел./Факс: (+99871) 150-78-25; e-mail: [tta2005@mail.ru](mailto:tta2005@mail.ru).)

С диссертацией (PhD) можно ознакомиться в Информационно-ресурсном центре Ташкентской медицинской академии (за № \_\_\_\_). Адрес: 100109, г. Ташкент, Алмазарский район, ул. Фаробий, 2. Тел./Факс: (+99871) 150-78-14.

Автореферат диссертации разослан « \_\_\_\_ » \_\_\_\_\_ 2022 года.  
(реестр протокола рассылки № \_\_\_\_ от « \_\_\_\_ » \_\_\_\_\_ 2022 г.)

**А.Г. Гадаев**

Председатель разового Научного совета по присуждению учёных степеней, доктор медицинских наук, профессор

**Д.А. Набиева**

Учёный секретарь разового Научного совета по присуждению учёных степеней, доктор медицинских наук, доцент

**Г.С.Халимбетов**

Председатель разового Научного семинара при разовом научном совете по присуждению учёных степеней, доктор медицинских наук

## ВВЕДЕНИЕ (аннотация докторской диссертации (DSc))

**Актуальность и востребованность темы диссертации.** Пандемия COVID-19, вызванная SARS-CoV-2, распространяясь с угрожающей скоростью, привела к возникновению чрезвычайной ситуации в области здравоохранения во всем мире. По данным Всемирной организации здравоохранения «у большинства пациентов с COVID-19 при наличии клинических проявлений болезнь протекает в легкой форме (40%) или имеет среднюю степень тяжести (40%), примерно у 15% наблюдается пневмония с развитием атипичного острого респираторного дистресс синдрома, а у 5% наблюдается крайне тяжелое течение с такими осложнениями, как сепсис и септический шок, тромбоэмболия и/или полиорганная недостаточность, включая острое поражение почек и сердца»<sup>1</sup>. Быстрое и тяжёлое прогрессирование COVID-19 имеет место у больных с коморбидными состояниями, которые не только усугубляют течение заболевания, но и увеличивают риск заражения коронавирусом.

На мировом уровне особое внимание уделяется изучению патогенеза, клинического течения и раннему выявлению ключевых маркеров неблагоприятного исхода новой коронавирусной инфекции. Отмечена высокая летальность у пациентов с коронавирусной инфекцией на фоне сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) до 10,5%, при изолированной артериальной гипертензии (АГ) до 6,0%. Хотя точные механизмы поражения организма SARS-CoV-2 до сих пор неизвестны, сочетание COVID-19 и ССЗ следует трактовать с точки зрения известных общих механизмов. ССЗ рассматриваются в качестве предиктора ускоренного старения, неблагоприятно влияющего на течение и прогноз при коронавирусной инфекции. Данные об отдалённых результатах лечения COVID-19 стали появляться в литературе в виде клинических случаев и в небольшой выборке пациентов. Однако есть доказательства развития неблагоприятных сердечно-сосудистых исходов после купирования острого процесса в разгар клиники COVID-19 и в период реабилитации, что несомненно имеет важное значение в проведении своевременной диагностики и в выборе тактики ведения больных.

В нашей стране поставлены ряд задач по коренному реформированию медицинской отрасли, развитию медицинского обслуживания населения, в том числе по транспортировке, лечению и контролю больных COVID-19, снижению ранней смертности и заболеваемости среди населения. На медицинских работников возлагаются такие важные задачи, как «...повышение эффективности, качества и популярности медицинской помощи в нашей стране, а также внедрение высокотехнологичных методов диагностики и лечения...»<sup>2</sup>. В результате проведенных мер достигнуты положительные эффекты в ранней диагностике, лечении коронавирусной

<sup>1</sup> World Health Organization. Clinical management of COVID-19 - Living guidance (25 January 2021).

<sup>2</sup> Указ Президента Республики Узбекистан №УП-5590 «О комплексных мерах по коренному совершенствованию системы здравоохранения Республики Узбекистан» от 7 декабря 2018 года

инфекции, но распространяющиеся новые агрессивные штаммы вируса не позволяют остановить распространение заболевания и в результате здравоохранение постоянно находится в поиске эффективных способов контроля и лечения инфекции COVID-19. Учитывая выше изложенное, разработки и научные исследования COVID-19 являются одним из приоритетных направлений в достижении поставленных задач в данной области.

Данная диссертационная работа в определённой степени служит выполнению задач, предусмотренных Указом Президента Республики Узбекистан №УП-6035 от 25 июля 2020 года «О мерах по смягчению коронавирусной пандемии, кардинальному совершенствованию системы санитарно-эпидемиологического благополучия и охраны здоровья населения», Постановлением Президента Республики Узбекистан №ПП-4649 от 26 марта 2020 года «О дополнительных мерах по предупреждению широкого распространения коронавирусной инфекции в Республике Узбекистан» и №ПП-4790 от 27 июля 2020 года «О мерах по организации деятельности службы санитарно-эпидемиологического благополучия и общественного здоровья Республики Узбекистан»; Постановлением Кабинета Министров РУз № 446 от 20 июля 2020 года «О мерах по широкому охвату населения службой скорой медицинской помощи в период борьбы с коронавирусной инфекцией», а также других нормативно-правовых документов, принятых в данной сфере.

**Соответствие исследования основным приоритетным направлениям развития науки и технологий республики.** Диссертационная работа выполнена в соответствии с приоритетными направлениями развития науки и технологий республики Узбекистан– VI «Медицина и фармакология».

**Обзор зарубежных научных исследований по теме диссертации<sup>3</sup>.** Научно-исследовательские работы по оптимизации профилактики, ранней диагностики, лечения и реабилитации COVID-19 и ассоциированных с ним заболеваний, изучению патогенеза, морфогенеза проводятся в ведущих международных научных центрах и высших образовательных учреждениях мира, в том числе: Cardiovascular Research Center, National Heart, Lung and Blood Institute, International Atherosclerosis Society, American Heart Association (США), World Heart Federation (Швейцария), Российский кардиологический научно-производственный комплекс, Российское Кардиологическое общество, Государственный научно-исследовательский центр профилактической медицины (Российская Федерация), Национальный центр кардиологии и терапии им. М.М. Миррахимова (Кыргызская Республика),

---

<sup>3</sup>Обзор зарубежных научных исследований по теме диссертации: <https://www.who.int/ru/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019>; <http://www.heart.org>; <http://www.world-heart-federation.org>; <http://www.athero.org>; <http://www.sio-obesita.org>; <http://www.idf.org>; <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2014359>; <http://cvrc.massgeneral.org/>; <http://www.cardioweb.ru>; <https://www.endocrincentr.ru>; <http://www.cardiocenter.uz>; <https://www.minzdrav.uz/agencies/details.php?ID=19345>; <http://tma.uz/ru/>; <http://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/196993>; <https://www.aace.com/college>; <http://www.acc.org>; <https://covid19.rosminzdrav.ru/>; <http://www.tipme.uz>.

Центр развития профессиональной квалификации медицинских работников, Республиканский специализированный научно-практический центр кардиологии, Ташкентская медицинская академия (Республика Узбекистан).

К настоящему времени инфекция COVID-19 остаётся глобальной проблемой мирового здравоохранения, ввиду недостаточной изученности патогенеза и морфогенеза. Доминируют несколько механизмов проникновения в клетку SARS-CoV-2 (Max Planck Institute of Biophysics, the Paul-Ehrlich-Institute, Goethe University Frankfurt). Получены результаты по изучению основных патогенетических механизмов, клинических особенностей, лечению и профилактике COVID-19, в том числе наиболее обоснованы: теория системного воспаления как основного повреждающего фактора вирусной инфекции; роль сопутствующих заболеваний считающимися наиболее мощными предикторами, ухудшающих исход и смерть в результате заболевания COVID-19 (American Heart Association, World Heart Federation, International Diabetic Federation, American College of Endocrinology); изучена роль эндотелиальной дисфункции (ЭД) в прогрессировании COVID-19 (American College of Cardiology); обоснована роль протромботической активности крови, определяющие тяжесть течения и прогноз болезни (American Heart Association, World Heart Federation); разработаны концепции массовой вакцинации этой патологии (ВОЗ во взаимодействии с производителями вакцин создан механизм COVAX). В плане патоморфологических исследований, обсуждается роль прямой инвазии вируса SARS-CoV-2 в ткани (IRCCS Policlinico San Matteo Foundation, Pavia, Italy) и опосредованного повреждения тканей в результате системного воспаления без прямой инвазии вируса (National Clinical Research Center for Infectious Diseases, Beijing)

В настоящее время в мире активно продолжают научные исследования по дальнейшему усовершенствованию эффективных методов борьбы с новой коронавирусной инфекцией (COVID-19).

**Степень изученности проблемы.** Метаанализ шести клинических исследований, включивший 1527 случаев коронавирусной инфекции, продемонстрировал наличие артериальной гипертензии (АГ) у 17,1% пациентов, ишемической болезни сердца (ИБС) и/или цереброваскулярной болезни – у 16,4%, сахарного диабета (СД) 2-го типа – у 9,7% пациентов (Li.B., 2020). Отмечена высокая летальность у пациентов с коронавирусной инфекцией на фоне ССЗ (Wu.Z., 2020). В последнее время достигнуты определённые успехи в лечении и профилактике COVID-19, однако ощутимого снижения летальности не достигнуто. Одной из причин этого является высокая мутация вируса и высокий риск ранних и поздних осложнений, в частности с трудностями введения пациентов с коморбидными заболеваниями, в плане влияния препаратов и недостаточным контролем коморбидного фона (У.К.Каюмов, 2021; Е.В.Шляхто, 2021).

Помимо острого воспалительного ответа, по мнению исследователей (Liu P.P., 2020), важную роль в клинической эволюции пациентов с COVID-19 играет также хроническое воспаление. Ранее существовавшие

воспалительные состояния, например, связанные с хроническими коронарными заболеваниями, сахарным диабетом 2 типа или ожирением, могут быть связаны с худшими клиническими исходами в контексте заболевания COVID-19. Сообщается, что эти сопутствующие заболевания являются мощными предикторами неблагоприятных исходов и смерти после болезни COVID-19 (Buicu A.L., 2021). Более того, при хроническом коронарном синдроме цитокиновый шторм, вызванный инфекцией SARS-CoV-2, может способствовать уязвимости и разрыву атероматозной бляшки с последующим острым коронарным синдромом, приводящим к внезапному ухудшению клинического состояния пациента. Требуется дальнейшего изучения проблема о том, какую роль в развитии COVID-19 на фоне коморбидного фона играют нейрогуморальные факторы, метаболические и структурно-функциональные нарушения и какой подход к выбору терапии. Не усовершенствованы основные критерии ранней поэтапной диагностики и прогнозирования сердечно-сосудистых осложнений (ССО) после болезни COVID-19. Является ли активация воспалительного ответа, связанная со смертностью от COVID-19 первичным и насколько взаимосвязаны метаболические нарушения на фоне коморбидных заболеваний, до конца не установлено. Недостаточно изучены патогенетические аспекты развития ССО и влияние на них особенностей лечения и течения COVID-19. В связи с этим ведётся поиск новых биомаркёров, определение которых способствовало бы улучшению стратификации риска развития ССЗ при COVID-19. Вопросы медикаментозного воздействия как на коронавирусную инфекцию, так и на сердце находятся в процессе постоянного изучения. Несомненно, при COVID-19 высок риск развития ССО, как одних из главных систем мишеней, именно поэтому необходимо рекомендовать проведение своевременной диагностики, комплексного лечения и профилактики ССЗ и их осложнений при COVID-19 в острые периоды заболевания и в реабилитационный период (Алехин М.Н., 2021). Для успеха данных мер принципиальное значение имеет внедрение методов ранней диагностики поражения сердца при COVID-19 и своевременная подобранная терапия.

**Связь диссертационного исследования с планами научно-исследовательских работ высшего образовательного учреждения, где выполнена диссертация.** Диссертационная работа выполнена в соответствии с планом научно-исследовательских работ кафедры функциональной диагностики Центра развития профессиональной квалификации медицинских работников при МинЗдраве РУз №2.052022 в рамках «Диагностика и лечение сердечно-сосудистых осложнений при COVID-19» (2020-2022 й).

**Цель исследования:** определение особенностей кардио-респираторного континуума и влияния на него некоторых коморбидных состояний при COVID-19, оптимизация методов диагностики, ведения и путей ранней реабилитации.

### **Задачи исследования:**

определить взаимосвязь коморбидного фона (СД, ИБС, ПИКС, АГ, ОНМК в анамнезе) и динамики клинического течения COVID-19 у реанимационных больных с пневмонией COVID-19;

выявить общности и особенности структурно-функциональных изменений сердца у реанимационных больных с пневмонией COVID-19 на фоне некоторых коморбидных состояний;

выделить наиболее значимые диагностические предикторы неблагоприятных конечных точек у реанимационных больных с пневмонией COVID-19 на фоне некоторых коморбидных состояний;

детализировать особенности нарушений углеводного обмена и взаимосвязь уровня сывороточного инсулина и гипергликемии при COVID-19;

выявить активность сердечной дисфункции у пациентов с ИБС, перенёсших легкое и средне тяжёлое течение COVID-19 и определить роль аутоантител к сердечно-сосудистой системе в этом процессе;

выявить диагностические критерии повышенного риска нестабильного течения ИБС у пациентов, перенёсших легкое и средне тяжёлое течение COVID-19;

разработка путей ведения и ранней реабилитации сердечно-сосудистых заболеваний у больных перенесших COVID-19.

**Объектом исследования** явились 189 больных с пневмонией COVID-19, поступившие в отделения реанимации и интенсивной терапии Республиканской специализированной инфекционной больницы для лечения больных коронавирусной инфекцией Зангиота №2 и 52 больных ИБС, перенёсших COVID-19, в сроки от 2 недель до 3-х месяцев, получавшие лечение в отделениях Республиканского специализированного научно-практического центра кардиологии.

**Предметом исследования** венозная кровь, капиллярная кровь, образцы тканей сердца и коронарных артерий. Результаты ЭхоКГ, ЭКГ, суточного мониторирования ЭКГ, МСКТ легких.

**Методы исследования.** В исследовании были использованы клинические (респираторные и гемодинамические показатели: SpO<sub>2</sub>, ЦВД), функциональные (доплер ЭхоКГ, суточное мониторирование ЭКГ), биохимические (Hbc1), иммуноферментные (инсулин, антигены: β2 гликопротеиды, CoM-02, CoS-05, коллаген, кардиомиозин L белок, с-ANCA, TrM, с-ANCA, e-NOS), морфологические (коронарные сосуды и миокард) и статистические методы.

**Научная новизна исследования** заключается в следующем:

доказано взаимоотношающее влияние пневмонии COVID-19 и ССЗ (ИБС и АГ), сахарного диабета, на фоне удлинения процессов поздней реполяризации (Tr-Te) и дисперсии систолы (QTd) в миокарде желудочков;

установлено, что ЭхоКГ с определением функции правого желудочка (ПЖ), показателей легочной гипертензии и сердечного индекса, на основании адаптированных протоколов, позволит эффективно осуществить

динамическое наблюдение за течением заболевания и имеет решающее значение в определении специфического лечения;

установлено, что отягощённый сердечно-сосудистый анамнез больных с ожирением, ассоциируется с тяжелым течением COVID-19, и с более выраженным нарушением структурно-функционального состояния миокарда, высокими уровнями ИЛ6 и Д-димера крови;

выявленные морфологические изменения в коронарных сосудах и в миокарде доказывают развитие картины миокардита, эндотелиита, панваскулита и периваскулита при COVID-19;

выявлены низкий показатель циркадного индекса (ЦИ) и гиперактивация симпатической нервной системы (СНС) в ночное время, выражающаяся в повышении LF/HF до 2,8 отн.ед., у пациентов с ИБС, перенёсших легкое и средне тяжёлое течение COVID-19;

впервые доказано, что у пациентов, перенёсших COVID-19 риск нестабильного течения ИБС, повышается при высоких уровнях Соп – антигена, HbA<sub>1c</sub>, нейтрофилов, СРБ, в 3 и более раз сниженных дозах витамина Д в крови (коэффициент детерминации  $r = 0,705$ ).

**Практические результаты исследования** заключается в следующем:

показано, что ЭхоКГ с определением функции ПЖ и показателей легочной гипертензии, на основании доступных протоколов, позволило эффективно осуществить динамическое наблюдение за течением заболевания и имело решающее значение в определении неблагоприятных исходов;

показана практическая значимость контроля уровня гликемии и инсулина сыворотки крови у больных с состоянием гипергликемии, для выбора адекватной терапии;

выявленные морфологические изменения в коронарных сосудах и миокарде предусматривают необходимость проведения цитопротекции и противовоспалительной терапии в том числе и в постгоспитальный период;

показана практическая значимость инструментальных (ЭКГ, ЭхоКГ, суточного мониторирования ЭКГ), и лабораторных (биохимия крови, коагулограмма, аутоантитела к сердечно-сосудистой системе) методов исследования у больных, перенесших COVID-19, для предупреждения осложнений и дифференцированного подхода к лечению.

**Достоверность результатов исследования** подтверждается применёнными в исследованиях современными методами и подходами, достаточным количеством материала, полученными результатами морфологических, клинических, функциональных, лабораторных методов исследований, сопоставлением полученных данных с зарубежными и отечественными исследованиями, утверждением выводов и полученных результатов соответствующими организациями.

**Научная и практическая значимость результатов исследования.**

Научная значимость результатов исследования определяется тем, что полученные результаты исследования имеют свою теоретическую значимость, вносят существенный вклад в изучение структуры, факторов риска и причинно-следственных связей развития сердечно-сосудистых

осложнений у больных с тяжелым и крайне тяжелым течением пневмонии COVID-19, определяющих предпосылки для разработки лечебно-профилактических мероприятий, усовершенствования медикаментозной коррекции при различных вариантах сердечно-сосудистых осложнений и уточнением особенностей течения основного патологического процесса.

Практическая ценность работы заключается в том, что проведенные клинические исследования позволили показать высокую клиническую и диагностическую значимость нарушений сердечной функции у больных с тяжелым и крайне тяжелым течением пневмонии COVID-19 на тяжесть течения и исходы заболевания, а использование тактического алгоритма, доступных протоколов ЭхоКГ обеспечило выявление основных патогенетических вариантов развития осложнений при COVID-19 на фоне некоторых коморбидных состояний и дифференцированную диагностику сердечной дисфункции, за счёт повышения эффективности применения протоколов диагностики для снижения вероятности прогрессирования сердечных расстройств.

**Внедрение результатов исследования.** По результатам научного исследования по оптимизации протоколов ведения и диагностики сердечной дисфункции у пациентов с COVID-19, в острый период и в период реабилитации.

утверждены методические рекомендации на тему: «Алгоритмы диагностики и введения пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями при COVID-19» (Заключение Министерства здравоохранения РУз №8 н-з/712 от 8 ноября 2021 г). Данные методические рекомендации позволяют повысить качество организации диагностической службы, и эффективность терапии пациентов с COVID-19 на фоне сердечно-сосудистых заболеваний;

утверждены методические рекомендации «Диагностика ранних нарушений диастолической функции сердца при COVID-19» (Заключение Министерства здравоохранения РУз №8 н-з/712 от 8 ноября 2021 г). Данные методические рекомендации позволяют своевременно диагностировать ранние проявления дисфункции миокарда у больных с COVID-19, а также выбрать правильную тактику дальнейшего ведения;

полученные научные результаты исследования по изучению диагностики сердечной дисфункции у пациентов с COVID-19 внедрены в практическую деятельность здравоохранения, в частности в практическую деятельность Республиканской специализированной больницы для лечения коронавирусной инфекции Зангиота №1, Республиканской специализированной больницы для лечения коронавирусной инфекции Зангиота №2, Центральной многопрофильной поликлиники Нураты, Навоинской области (Заключение Министерства здравоохранения РУз № 08-16333 от 9 июня 2022 г). Внедрение результатов исследования в практическую деятельность здравоохранения дает возможность оптимизации организации диагностической службы и совершенствования протоколов введения и терапии пациентов с COVID-19 на фоне сердечно-сосудистых заболеваний.

**Апробация результатов исследования.** Результаты данного исследования были обсуждены на 6 зарубежных и 4 международных республиканских научно-практических конференциях.

**Публикация результатов исследования.** По теме диссертации опубликовано 47 научных работ, из них 12 журнальных статей, в том числе 9 в республиканских и 3 в зарубежных журналах, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией Республики Узбекистан для публикации основных научных результатов докторских диссертаций.

**Структура и объем диссертации.** Диссертация состоит из введения, пяти глав, заключения, выводов списка использованной литературы. Объем диссертации составляет 162 страниц.

## **ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ ДИССЕРТАЦИИ**

**Во введении** обосновывается актуальность и востребованность проведенного исследования, цель и задачи исследования, характеризуются объект и предмет, показано соответствие исследования приоритетным направлениям развития науки и технологий республики, излагается научная новизна и практические результаты исследования, раскрываются научная и практическая значимость полученных результатов, внедрение их в практику, приводятся сведения об опубликованных работах и структуре диссертации.

В первой главе диссертации **«COVID-19 и коморбидные состояния»** представлены современные данные о эпидемиологии и патогенезе коронавирусной инфекции COVID-19, о системном воспалении и сердечно-сосудистом риске при COVID-19 и роли коморбидности в развитии кардиальных осложнений. Подробно описана прогностическая роль антител к сердечно-сосудистой системе при COVID-19 и принципы фармакокоррекции и этапы реабилитации больных с сердечно-сосудистыми заболеваниями при COVID-19.

Во второй главе диссертации **«Характеристика клинического материала, клиничко-инструментальные, биохимические, иммунологические, гистологические методы исследования»** приводятся материалы и методы исследования, включающие общую характеристику клинического и морфологического материала, лабораторные, инструментальные методы исследования.

Исследование проводилось в 2 этапа. Первый этап данного научного исследования – проспективный построен на проведении структурного и факторного анализа кардио-респираторного континуума у 189 больных COVID-19, получавших лечение в профилированных отделениях и отделениях реанимации и интенсивной терапии Республиканских специализированных многопрофильных инфекционных больниц Зангиота №1 и Зангиота №2. Начальной точкой исследования было поступление больных в профилированные отделения и в отделения реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) с тяжёлым течением заболевания, конечной

точкой было возникновение крайне тяжелого течения заболевания или перевод в профилированные отделения и выписка в удовлетворительном состоянии. Рандомизация групп была проведена с учётом коморбидных состояний, количество наблюдений которых было не менее 10 наблюдений. В результате, были сформированы следующие группы исследования, в зависимости от наличия некоторых коморбидных состояний, СД, ИБС, ПИКС, ОНМК в анамнезе, АГ: 1-группа без коморбидных заболеваний (n=25); 2-группа с наличием 1-го коморбидного фона (n=27); 3-группа с наличием 2-х коморбидных состояний (n=82); 4-группа с наличием 3-х и более коморбидных состояний (n=55).

Второй этап исследования – проспективный, проведён на базе Республиканского Специализированного Научно-практического центра кардиологии. Обследовано 52 пациента, с ИБС, которые были разделены на 2 группы в зависимости от перенесённой коронавирусной инфекции в анамнезе: 1 группа без COVID-19 в анамнезе (n=26) (на основании анамнеза и результатов титра антител SARS-CoV-2); 2 группа с COVID-19 в анамнезе (n=26), подтверждённого соответствующими документами (анализами), но без кислородотерапии и приёма стероидов, без признаков остаточных явлений поражения легочной ткани (фибротизации), чтобы избежать влияния тяжёлого заболевания и лекарственного воздействия.

На первом этапе исследования всем больным проводили весь комплекс клинических, биохимических и иммунологических обследований, МСКТ, ЭКГ в 12 отведениях, ЭхоКГ, исходно и в динамике лечения.

Прикроватное ЭхоКГ исследование с доплерографией, проводили на аппарате «LOGIC 7» GM. Оценивали функциональные, структурные и индексированные показатели всех камер сердца (левого желудочка и предсердия (ЛЖ и ЛП), правого желудочка и предсердия (ПЖ и ПП) параметры легочной гипертензии (ЛГ), с оценкой среднего (СрДЛА), систолического (СДЛА) давления в легочной артерии.

ЭКГ проводилась с помощью 3-х канального аппарата EDAN (КНР) при поступлении и на этапах лечения (при необходимости) и выписки из стационара. Всем пациентам проведена ЭКГ в 12 отведениях с общепринятой схемой расшифровки и проведён более детальный анализ ЭКГ, с оценкой QTc, QTd, Tp-Te.

Компьютерная томография проводилась на МСКТ 64 срезовый, NEUSOFT model: NeuViz 64 In (КНР).

Мониторинг пульсоксиметрии и показателей периферической гемодинамики (ЭКГ, инвазивное и неинвазивное измерение АД, ЧСС, ЦВД) на MINDray uMEC10 (КНР) монитор прикроватный и Pure score IP-3010 (КНР) монитор прикроватный.

Респираторную поддержку проводили с помощью аппаратов ИВЛ «Abenta M» (Россия), «Bella Vista» (Швейцария), «Biyivent» (Турция). Для режима «High flow» использовали аппарат «Inspird» (Турция).

Исследование лабораторных показателей проводилось с помощью следующей лабораторной аппаратуры: SYSMEX CA - 600 series (КНР) коагулометр полуавтоматический; SYSMEX XN - 550 (КНР) анализатор; ISTAT Alinity (ABBOTT) газовый анализатор; MINDray BS-380 (КНР) биохимический анализатор; IALONG Gentier 96 (КНР) ПЦР анализатор, ИФА Анализатор - MINDRAY MR - 96A, реактивами - BEST diagnostics. Содержание инсулина (ИРИ) в крови определяли на ИХЛА Анализаторе - maglumi - X3 с использованием специальных реактивов Insulin (CLIA) MAGNUMI.

Материалом морфологических исследований служили все отделы коронарных сосудов и кусочки из миокарда стенки желудочков, 8 умерших от COVID-19 в возрасте от 36 до 56 лет.

На втором этапе исследования всем больным исходно проводили:

ЭКГ исследование проводилось стандартным методом на аппарате «Marquette-Hellige» (КНР-США). Суточное холтеровское мониторирование ЭКГ с определением вариабельности ритма сердца, выполнялось на аппарате Cardiolab (Украина).

Селективная коронарография проводилась на установке Allura CV-20 (Phillips, Голландия). Исследование лабораторных показателей, проводилось с помощью биохимического анализатора «Daytona» (RANDOX, Великобритания) с использованием специальных наборов и программы.

Полуколичественное определения аутоантител - маркеров состояния ССС в сыворотке крови проводилось с помощью набора реагентов ЭЛИ-КАРДИО-Тест, планшетным методом: Антиген DNA - ДНК-антигенный компонент любых типов клеток, Антиген  $\beta$ 2-GP - основной фосфолипидсвязывающий белок плазмы крови, Коллаген, Антиген CoM-02—слабоанионный компонент мембран клеток миокарда, Бета1-адренорецепторы, Антиген CoS-05, Белок кардиомиозин L, Антиген TrM, Антиген c-ANCA, Нитридоксидсинтетаза (e-NOS), Плазминоген, Белок PAPР-A.

Статистическая обработка клинического материала была произведена при помощи статистического пакета прикладных программ «STATISTICA 10.0»

В третьей главе диссертации **«Клиническая и лабораторно-инструментальная характеристика кардиореспираторных взаимоотношений у больных с тяжёлым и крайне тяжёлым течением COVID-19, роль коморбидного фона»** представлены результаты обследования 189 больных с тяжёлым и крайне тяжёлым течением COVID-19. Средний возраст всех обследованных больных составил  $62,4 \pm 0,94$ , мужчин было 91 (48,2%), женщин – 98 (51,9%). Большинство больных соответствовали возрастной группе старше 60 лет.

Медиана  $SpO_2$  в первый день поступления в стационар у всех больных составила 82%. В показателях  $SpO_2$  (Me) отмечена значительная разница

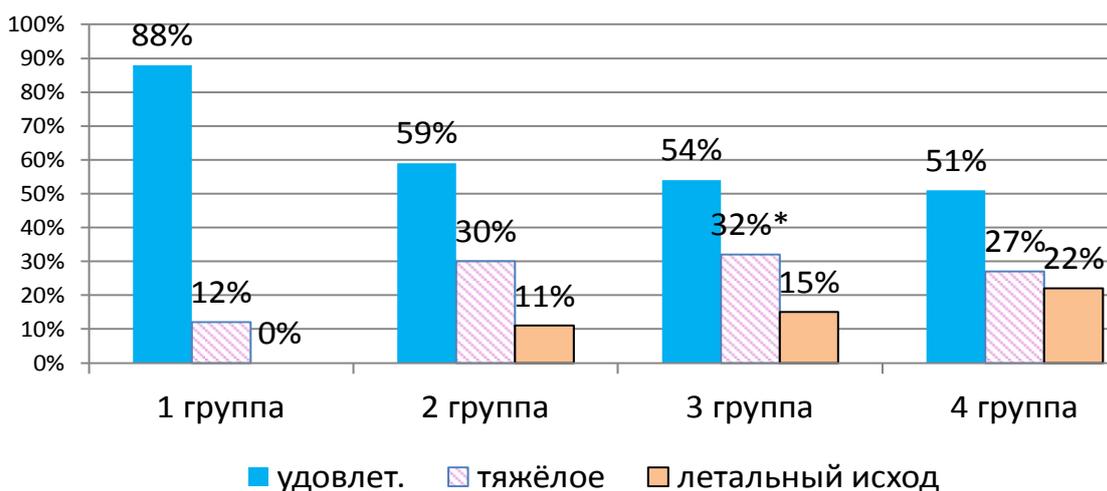
между 1-группой и 4-группой, 88 & 80 % соответственно. Средние показатели ЧСС в 2,3,4-х группах были в пределах тахикардии.

Исследование общего анализа крови выявило достоверно низкие уровни HGB, эритроцитов, высокие уровни Neu и LEU у больных 4-группы по сравнению с больными 1-группы. В уровне Lymph отмечена тенденция к снижению по мере тяжести коморбидного фона, но разница по сравнению с больными без коморбидных состояний была недостоверной. Биохимический анализ выявил низкий уровень общего белка у больных 3 ( $p < 0,05$ ) и 4 ( $p < 0,05$ ) групп, по сравнению с 1 группой. Уровень альбумина был ниже референт интервала у больных 3 и 4-групп, наличие 3-х и более коморбидных состояний привело к достоверному снижению его уровня по сравнению с больными без и с одним коморбидным фоном ( $p < 0,05$ ). Более детальный анализ показал сниженные уровни альбумина ( $p < 0,05$ ) у больных с сопутствующим ИБС и АГ на фоне ожирения, поступивших в тяжёлом и крайне тяжёлом состоянии. Исследование ИЛб, который в 3,9; 5,3 и 6,2 раза превышал уровень 1 группы, соответственно во 2; 3 и 4 группах ( $p < 0,05$ ). Уровень Д-димера – показателя повышенного тромбообразования, был высоким во всех группах, достоверно высокий уровень отмечался у пациентов 3 группы по сравнению с показателем 1-группы ( $p < 0,05$ ), который был выше почти в 2 раза.

Показатели СРБ во всех группах намного были выше нормальных значений, но достоверная разница в группах была только между 1 и 3 группами ( $p < 0,05$ ). Уровень ферритина, как одного из маркера тяжести воспаления COVID-19, был достоверно высоким в 3, 4 –группах и превышал показатель 1-группы в 1,6 и 2,1 раз соответственно, хотя только в 1-группе средний показатель был в пределах референт интервала. Уровень Д-димера, ПК, ферритина в 1 группе в динамике снизились на 45% ( $p < 0,005$ ), на 12% ( $p < 0,005$ ) и на 13% ( $p < 0,005$ ) соответственно. Во всех остальных группах уровни воспалительных маркеров имели только тенденцию к снижению ( $p > 0,05$ ).

Достоверно низкие уровни в динамике лечения достигнуты только в показателях СРБ в 3 и 4 группах ( $p < 0,05$ ). Следует отметить, что к моменту выписки средние показатели Д-димера, ферритина были в пределах референт интервала только в 1 группе, во всех остальных группах данные показатели были повышены. В плане СРБ средний уровень к моменту выписки был выше нормы во всех группах.

Оценка тяжести состояния пациентов в момент поступления в стационар, выявило крайне тяжёлое течение заболевания у 18,5% больных 2-группы, 8,5% в 3 группе, 16,4% в 4 группе. У больных 1 группы поступлений в крайне тяжёлом состоянии не было.



\*- достоверность результатов между показателями  $p < 0,05$  по сравнению с 1-группой.

**Рис. 1. Состояния больных с COVID-19 к концу лечения**

Детальный анализ показал позднее обращение пациентов, неправильное догоспитальное лечение в 43,4% всех случаев. Большее количество пациентов 3-группы поступили в тяжёлом состоянии (84,0%). За период госпитализации зарегистрировано во 2-группе 3 (11,1%), в 3-группе 12 (14,6%) и в 4-группе 12 (21,8%) случаев летального исхода (рис.1). В удовлетворительном состоянии выписаны 22 (88,0%) в 1-группе, 16 (59,3%) во 2-группе, 44 (53,7%) в 3-группе и 28 (50,9%) в 4-группе пациентов.

Результаты исследования показали, что наличие 2 и более коморбидных состояний (СД, ИБС, ПИКС, ОНМК в анамнезе, АГ) приводят к достоверно высокому объёму поражения ткани лёгких и снижению  $SpO_2$ . Уровень  $SpO_2$  был также достоверно снижен и при наличии 1-го коморбидного фона (2-группа), по сравнению с больными 1 группы, несмотря на недостоверную разницу в объёме поражения лёгких. Кроме того, тяжесть течения заболевания имела прямую корреляцию с объёмом поражения легочной ткани и у больных без коморбидных состояний (1 группа). Объём поражения легочной ткани достоверно уменьшился в динамике лечения в 1 и 2 группах, в 3 и 4 группах также было снижение среднего показателя, но недостоверное (табл.1). Только тенденция к снижению поражения в 3 и 4 группах, была связана с прогрессированием пневмонии у 17 больных 3 группы и 21 больных 4 группы.

**Таблица 1.**

**Сравнительная характеристика объёма поражения легочной ткани у пациентов с пневмонией COVID-19 в начале и в конце госпитализации**

Группы больных	Поражение легочной ткани (%)		Сатурация ( $SpO_2$ )	
	до	после	до	после
1- группа (n=25)	28,04±4,34	12,00±3,03**	87,60±1,08	95,48±0,40**
2- группа (n=27)	38,22±4,05	25,33±4,30*	77,52±2,93	89,26±2,62**
3- группа (n=82)	43,51±2,28	39,09±2,91	78,91±1,31	85,09±2,01*
4- группа (n=55)	42,55±3,14	36,64±3,65	76,33±1,95	85,78±2,38**

Примечание: \*- достоверность результатов между показателями в группах  $p < 0,05$ ;

\*\* -  $p < 0,005$

Наиболее сильные взаимосвязи объема поражения лёгких в начале госпитализации в 1-группе отмечены с тяжестью состояния ( $r=0,52$ ;  $p<0,05$ ); с показателями гемодинамики: САД ( $r=0,60$ ;  $p<0,05$ ), ДАД ( $r=0,53$ ;  $p<0,05$ ); Д-димер ( $r=0,56$ ;  $p<0,05$ ); П-6 ( $r=0,44$ ;  $p<0,05$ ) и АЛТ ( $r=0,46$ ;  $p<0,05$ ). Также отмечена сильная обратная связь с SpO<sub>2</sub> ( $r= -0,76$ ;  $p<0,05$ ); Sars-CoV-2 IgG ( $r= -0,50$ ;  $p<0,05$ ) и уровнем Hb ( $r= -0,48$ ;  $p<0,05$ ).

Во второй группе в начале госпитализации объем поражения лёгких достоверно положительно коррелировал с клинико-гемодинамическими показателями: ЧДД ( $r=0,58$ ;  $p<0,05$ ) и ДАД ( $r=0,63$ ;  $p<0,05$ ); с лабораторными показателями: уровнем тромбоцитов ( $r=0,58$ ;  $p<0,05$ ), нейтрофилов ( $r=0,60$ ;  $p<0,05$ ) и лейкоцитов ( $r=0,48$ ;  $p<0,05$ ), сильная взаимосвязь отмечена с уровнем Sars-CoV-2 IgM ( $r=0,75$ ;  $p<0,05$ ).

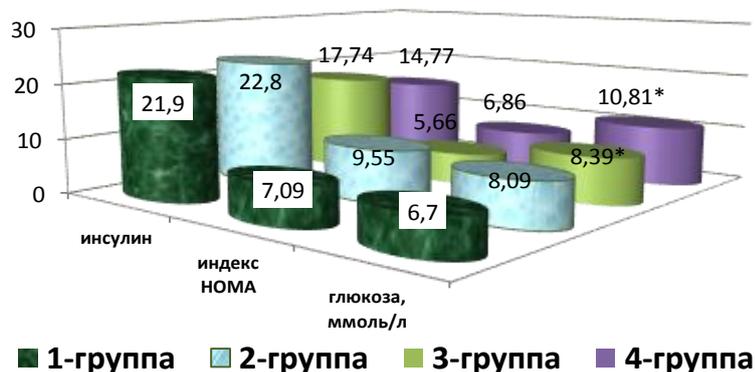
Анализ показателей 3 и 4 групп показало сильную взаимосвязь поражения лёгких с тяжестью течения заболевания ( $r=0,35$  и  $0,34$ , соответственно;  $p<0,05$ ). Следует отметить достоверно прямую корреляцию и высокий уровень САД и ДАД у больных 4 группы. Из лабораторных исследований в 3-группе прямая корреляция с легочным поражением была зарегистрирована в показателях Д димера ( $r=0,40$ ;  $p<0,05$ ); П-6 ( $r=0,06$ ;  $p<0,05$ ); АСТ ( $r=0,23$ ;  $p<0,05$ ); СРБ ( $r=0,29$ ;  $p<0,05$ ) и ЛДГ ( $r=0,72$ ;  $p<0,05$ ).

Изучение взаимоотношений доли легочного поражения с ожирением выявило достоверную взаимосвязь у больных 3 и 4 групп ( $r=0,38$  и  $r=0,30$  соответственно;  $p<0,05$ ). Следует отметить, что максимальный уровень SpO<sub>2</sub> у больных с ожирением был 88%, вне зависимости от объема поражения лёгких. Тяжесть состояния и увеличение поражения лёгких в динамике, у пациентов на фоне коморбидных состояний имела прямую взаимосвязь с ожирением ( $p<0,05$ ).

Анализ углеводного обмена показал, что при сравнении содержания глюкозы крови в обследованных группах, по сравнению с показателем 1 – группы средний уровень его был повышен в 4 группе на 38% ( $p<0,05$ ), в 3 группе на 21% ( $p<0,05$ ).

Кроме того уровень глюкозы крови больных 4-группы был также достоверно выше показателя 2 и 3-групп. Отмечен повышенный уровень HbA<sub>1c</sub> во 2 (н.д) и 4 группах ( $p<0,05$ ) по сравнению с 1-группой. Также разница была достоверной между показателями 3 и 4 группы, которая составила  $5,60\pm 0,24$  % и  $6,60\pm 0,38$ % соответственно ( $p<0,05$ ), очевидно, что данная разница была связана с более высокой частотой встречаемости СД в 4-группе больных.

Уровень инсулина и показатель НОМА к началу лечения не имели достоверных различий между группами, хотя инсулин имел тенденцию к снижению в 3 и 4 группах (рис.2). Индекс НОМА  $> 2,77$  как показатель инсулинорезистентности был повышен во всех группах, детальный анализ показывает, что увеличение индекса связано с повышением глюкозы крови на фоне снижения выработки базального инсулина.



Примечание: \*- достоверность результатов между показателями  $p < 0,05$  1-группы и больных остальных групп

**Рис. 2. Показатели Инсулина, глюкозы и индекса НОМА в обследованных группах в начале госпитализации**

К моменту окончания лечения (вне зависимости от конечного результата) выявлена достоверная разница только в уровне Glu в 4 группе по сравнению с 1 группой ( $10,55 \pm 0,71$  vs  $7,00 \pm 0,65$ ), по сравнению со 2 группой ( $10,55 \pm 0,71$  vs  $7,68 \pm 0,86$ ) и 3 группами ( $10,55 \pm 0,71$  vs  $8,34 \pm 0,48$ ). Был проведён сравнительный анализ с общими показателями, где кроме уровня Glu в 4 группе, был диагностирован достоверно низкий уровень инсулина в 3 и 4 группах. Выявленные нарушения в углеводном обмене при пневмонии COVID-19, возможно связаны не только со стрессовой гипергликемией, но и прямым токсическим влиянием на  $\beta$ -клетки поджелудочной железы, что было также подтверждено анализом корреляционных взаимосвязей углеводного обмена и маркеров воспаления. В 3 группе больных уровень ИРИ имел сильную отрицательную взаимосвязь с уровнем Д димера и ИЛ6, в отношении ферритина, прокальцитонина и СРБ связь была слабоотрицательной ( $p > 0,05$ ). В 4-группе сильная отрицательная взаимосвязь выявлена между уровнем Glu с ферритином и с прокальцитонином, ИРИ у этих же больных достоверно отрицательно коррелировал с показателем СРБ.

По данным ЭКГ у 80% больных отмечались различные нарушения ритма и проводимости сердца. Был проведён детальный анализ показателей систолы и реполяризации сердца (табл.2).

**Таблица 2.**

**Параметры систолы желудочков и реполяризации в изучаемых группах**

Показатели		1-группа (n=25)	2-группа (n=27)	3-группа (n=82)	4-группа (n=55)
Q-Tc	до	$0,36 \pm 0,01$	$0,36 \pm 0,01$	$0,37 \pm 0,01$	$0,37 \pm 0,01$
	в динамике	$0,37 \pm 0,02$	$0,37 \pm 0,01$	$0,38 \pm 0,00$	$0,39 \pm 0,00^{* \#}$
Q-Td	до	$0,08 \pm 0,01$	$0,06 \pm 0,01$	$0,07 \pm 0,01$	$0,08 \pm 0,01$
	в динамике	$0,06 \pm 0,01$	$0,07 \pm 0,01$	$0,09 \pm 0,01^{\wedge}$	$0,09 \pm 0,01$
Tp-Te	до	$0,19 \pm 0,01$	$0,18 \pm 0,00$	$0,19 \pm 0,00$	$0,20 \pm 0,00$
	в динамике	$0,18 \pm 0,00$	$0,18 \pm 0,01$	$0,19 \pm 0,01^{\wedge}$	$0,20 \pm 0,01^{\wedge *}$

Достоверность различий:  $\wedge p < 0,05$  по сравнению с 1-группой;  $* p < 0,05$  по сравнению со 2-группой;  $\# p < 0,05$  по сравнению с 3-группой

Анализ данных показал, что интервал Тр-Те был достоверно удлинен у больных 3 и 4 группы по сравнению с 1-группой. Сравнение показателей QTc достоверных различий между группами не выявило, только в 4 группе имелось достоверное удлинение по сравнению с 2 и 3 группами, хотя во всех группах имелась тенденция к его удлинению.

Величина QTc, у тяжёлых и крайне тяжёлых пациентов достоверно отличалась от величины QTc больных в среднетяжёлом состоянии (табл. 3). Следует отметить показатели QTd, Тр-Те в динамике лечения имели тенденцию к снижению только в 1-группе, по сравнению с показателями остальных групп, где была тенденция к удлинению. Дисперсия Q-T (QTd) имела сильную корреляционную зависимость с тяжестью течения заболевания у больных даже при отсутствии коморбидного фона, в частности ССЗ.

**Таблица 3.**

**Корреляционные связи параметров систолы и реполяризации желудочков в зависимости от тяжести течения COVID-19**

Показатели	1- группа (n=25)	2-группа (n=27)	3-группа (n=82)	4-группа (n=55)
Q-Tc	-0,08	0,31	0,38*	0,34*
Q-Td	0,60*	0,19	0,54*	0,42*
Тр-Те	0,21	0,46*	0,34*	0,67*

Достоверность различий: \*p<0,05

Наиболее специфичным был показатель поздней реполяризации Тр-Те, который имел сильную прямую взаимосвязь с тяжестью течения COVID-19 у всех групп с коморбидными состояниями (2-4 группы).

Исследование сердечной функции с помощью ЭхоКГ показало, что исходный показатель фракции выброса (ФВ) ЛЖ был достоверно снижен только в 4 группе по сравнению с 1-группой, что было связано с ПИКС у 34,6% больных данной группы, но средний показатель ФВ ЛЖ во всех группах был в пределах сохранённой. Сравнительный анализ СИ при поступлении не выявил достоверных различий между обследуемыми, детальнее выявлено тенденция к повышению СИ с усугублением коморбидного фона, возможно это является компенсаторным механизмом для поддержания адекватной перфузии тканей в условиях гипоксии.

Исследовании размеров НПВ в субкостальном доступе выявила наибольший средний размер в 3-группе пациентов, достоверный по сравнению с 1 и 2 группами (p<0,05), реакция на вдох была снижена на 50% и менее 2-4 группах, в отличии от 1-ой, где средний показатель составил более 52%. Исходно только в 4 группе выявлены достоверно различные по сравнению с 1 группой средние и продольные размеры ПЖ, сниженная скорость движения трикуспидального кольца (TAPSE). Та же тенденция отмечалась при измерении скорости ТР, СДЛА и СрДЛА (p<0,05 по сравнению с 1-группой). Увеличенные продольные диаметры ПЖ по сравнению с 1-группой наблюдались у всех остальных больных (p<0,05).

Полученные исходные данные указывают на выраженную дисфункцию ПЖ, ПП и развитие легочной гипертензии при усугублении коморбидного фона, вероятнее одним из триггеров которого является существующая дисфункция ЛЖ.

Повторная ЭХОКГ на фоне лечения в 1 группе выявило повышение ФВ ЛЖ ( $p < 0,001$ ) и СИ ( $p < 0,001$ ), как показатель снижения давления в ПП -увеличения реакции на вдох НПВ ( $p < 0,001$ )

Анализ взаимосвязи с состоянием в динамике у данных больных показал улучшение состояния на фоне улучшения систолической функции ЛЖ, повышения СИ и реакции на вдох НПВ, что указывает на снижение давления в ПП на фоне лечения больных без зарегистрированного коморбидного фона.

Повторная ЭХОКГ на фоне лечения больных 2 группы показало стабильность ФВ ЛЖ, и тенденцию к снижению СИ ( $p > 0,5$ ), повышение СИ, а также повышение реакции на вдох НПВ при повторной оценке, отрицательно коррелировали с ухудшением состояния ( $p < 0,001$ ).

Анализ взаимосвязи с состоянием в динамике у данных больных показал улучшение состояния на фоне стабильной систолической функции ЛЖ. СИ и реакция НПВ имели тенденцию к снижению ( $p > 0,5$ ), что возможно связано со снижением систолической функции ЛЖ, в данном случае СИ на фоне коморбидных состояний. Более детальный анализ показал, что у больных данной группы, независимо от наличия СД, ИБС или АГ, наличие ожирения является усугубляющим фактором тяжести течения заболевания и является причиной снижения СИ, повышения давления в ПП у 7 из 8 больных с ожирением в данной группе больных, что и оказало влияние на снижение средних показателей в динамике лечения.

Проведение ЭХОКГ на фоне лечения больных 3 группы показало недостоверное снижение ФВ ЛЖ ( $p > 0,3$ ), достоверное снижение СИ ( $p < 0,05$ ), увеличение НПВ ( $p < 0,05$ ). Наблюдалось снижение ФВ, СИ и реакции на вдох НПВ, увеличение НПВ на фоне прогрессирования заболевания ( $p < 0,05$ ). Наиболее сильная связь отмечалась между СИ и тяжестью состояния в динамике. Показатель ФВ ЛЖ в 4-группе имел лишь тенденцию к снижению ( $p > 0,4$ ). Отмечалось достоверное снижение СИ и реакции на вдох НПВ у данных больных, причём ухудшение состояния сильно коррелировало с тяжестью заболевания ( $p < 0,001$ ). Отмечена дилатация НПВ выше нормальных значений, которая также имела прямую сильную взаимосвязь с общим состоянием.

На основании проведённых исследований механизмов патогенеза сердечной дисфункции предложен алгоритм лечебной реабилитации больных с некоторыми коморбидными состояниями.

За период лечения, осложнения диагностированы у 131 (69,3%) больных (табл.4).

Таблица 4.

## Структура осложнений у обследованных групп

Осложнения	Все (n=189)	1-группа (n=25)	2-группа (n=27)	3-группа (n=82)	4-группа (n=55)
Отёк легких	19 (10,1%)	1 (4,0%)	-	7 (8,5%)	11 (20,0%)
Полиорганная недостаточность	17 (8,9%)	-	2 (7,4%)	11 (13,4%)	4 (7,3%)
ОИМ	9 (4,8%)	-	1 (3,7%)	4 (4,9%)	4 (7,3%)
ОНМК	4 (2,1%)	-	-	2 (2,4%)	2 (3,6%)
Септический шок	2 (1,1%)	-	1 (3,7%)	1 (1,2%)	-
ОРДС	56 (29,7%)	1 (4,0%)	6 (24,0%)	32 (39,0%)	17 (30,9%)
ТЭЛА	7 (3,7%)	-	1 (3,7%)	1 (1,2%)	5 (9,0%)
Тромбоз сосудов	9 (4,8%)	-	-	2 (2,4%)	7 (12,7%)
ФП	9 (4,8%)	-	1 (3,7%)	7 (8,5%)	1 (1,8%)
Общее	131 (69,3%)	2 (8,0%)	12 (44,4%)	67 (81,7%)	50 (90,9%)

Из развившихся осложнений преобладал ОРДС – 56 (29,7%) больных, больше данное осложнение регистрировалось в 3 и 4 группах (39,0% и 30,9% случаев, соответственно). ТЭЛА и тромбоз сосудов нижних конечностей, кавернозного синуса диагностированы у 16 больных, больший процент случаев наблюдалось в 4 группе. ОИМ у 9 (4,8%), чаще в 3,4 группах. ОНМК осложнило течение COVID-19 у 4 (2,1%), полиорганная недостаточность у 17 (8,9%) и отёк лёгких у 19 (10,1%) пациентов. Средний возраст данных больных составил  $67,2 \pm 5,4$  лет.

Прогностически неблагоприятным видом аритмии явилось фибрилляция предсердий (ФП) у 9 больных. Все пациенты поступили в тяжёлом состоянии. Средний возраст составил  $67,6 \pm 4,3$  лет. Средняя продолжительность пребывания в стационаре  $15,6 \pm 4,49$  дней. До поступления в стационар аспирин регулярно принимали 5, в аденоблокаторы – 2, статины - 1 пациентов. В 1-ой группе не зарегистрированы случаи ФП. 1 больной из 2 группы с ПИКС, детальный анализ показал постоянную форму ФП, нерегулярный приём препаратов с неблагоприятным исходом лечения, на фоне развития повторного ИМ (рис.3).

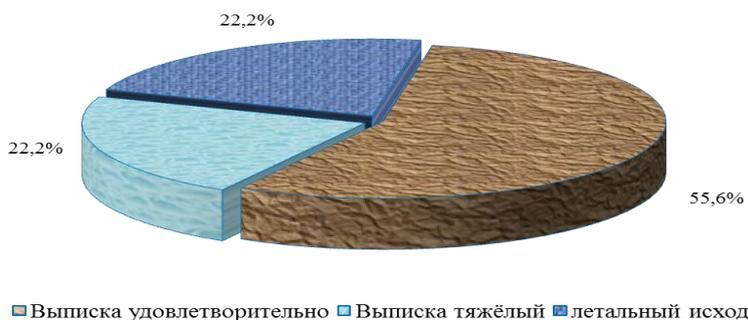


Рис. 3. Исходы лечения больных с ФП (%)

Общая смертность в когорте всех обследованных составила 14,3% (27 больных). Возраст больных с летальным исходом был достоверно выше, чем у пациентов выписанных из стационара (табл.5)

Таблица 5.

## Характеристика больных в зависимости от конечных точек

Показатели	Выписка (n=162)	Смерть (n=27)	$\chi^2$	p
Средний возраст, лет	51,2±4,1	63,6±2,6*		
Мужчины, n (%)	78	13		
Женщины, n (%)	84	14		
Ожирение, n	65	19	8,58*	0,003
Состояние гипергликемии, n	31	5	0,006	0,940
ФП, n	5	4	7,084*	0,008
<b>Коморбидность, n (%)</b>				
ИБС	111	22	1,865	0,172
ПИКС	26	5	0,103	0,748
АГ	117	25	5,140*	0,023
ОНМК в анамнезе	14	2	0,046	0,831
СД	50	11	1,033	0,310

Примечание: \* - достоверность критерия хи квадрат. \* p<0,05

В половом аспекте неблагоприятного исхода различий не было. Сильная положительная зависимость выявлена между ожирением и неблагоприятным исходом. Все учтённые коморбидные заболевания имели отягощающую связь с риском летальности, достоверной была АГ (p<0,05). Из нарушений ритма – ФП достоверно повлияла на летальность.

Перевод больных на ИВЛ (<0,001), Острая сердечная недостаточность (<0,001), развитие полиорганной недостаточности (<0,001), синдром системного воспалительного ответа (<0,001), поступление больных в ОРИТ (<0,005) или перевод их в ОРИТ из профильного отделения (<0,005) достоверно повышали риск летального исхода на госпитальном этапе (табл.6).

Таблица 6.

## Риск летального исхода на госпитальном этапе

Критерий	ОШ	p	ДИ 95%	
			Нижняя граница	Верхняя граница
ИВЛ	9,7	<0,001	2,09	32,7
Острая сердечная недостаточность	85,6	<0,001	11,3	356,9
ОРДС	168,00	<0,001	23,8	391,2
Полиорганная недостаточность	156,4	<0,001	16,2	582,1
Синдром системного воспалительного ответа	23,6	<0,001	8,43	84,9
Поступление в ОРИТ	8,4	<0,005	4,33	34,9
Перевод в ОРИТ из профильного отделения	18,6	<0,001	3,78	47,4

Одним из рисков неблагоприятного исхода было развитие острой сердечной недостаточности, на фоне сердечно-сосудистых заболеваний. За период исследования ОИМ развился у 9 (4,8%) больных, из них 4 случая с летальным исходом. Средний возраст составил 71,2±7,9 лет. У одного больного на фоне ИМ развилась ФП. Но следует отметить, что данное осложнение развилось и у больных без ССЗ в анамнезе. Выше сказанное подтверждает, что несмотря на поражение дыхательной системы - основной точки приложения SARS-CoV-2, наиболее неблагоприятный прогноз

наблюдается у пациентов с сердечно-сосудистыми факторами риска и имеющих сопутствующие заболевания

В четвёртой главе диссертации **«Патоморфологические изменения коронарных сосудов и миокарда при COVID-19»** представлены данные гистологического подтверждения изменений в сердце и коронарных сосудах, умерших от COVID-19.

В начальных отделах коронарных артерий обнаружено лишь поражением внутренней оболочки стенки в виде набухания, уплощения, десквамации эндотелиоцитов, отека, мукоидного набухания базальной и внутренней эластической мембраны. Отмечалось поражение мелких ветвей и артериол коронарных сосудов в виде эндотелиита, панваскулита и периваскулита с формированием в просвете сладж-синдрома, эритроцитарных, лимфоцитарных тромбов. Результаты микроскопического исследования миокарда умерших от коронавирусной инфекции показали развитие полиморфных патоморфологических изменений. Которые проявились контрактурными нарушениями, гомогенным уплотнением цитоплазмы кардиомиоцитов, исчезновением поперечной исчерченности миофибрилл, очаговое развитие базофилии, ШИК-положительной метаплазия кардиомиоцитов, фрагментацией и некробиозом мышечных волокон, уплотнением, деформацией и разрушением ядер кардиомиоцитов, которые соответствуют с данными литературы. В миокарде умерших от коронавирусной инфекции обнаружены характерные дегенеративные изменения в отдельных кардиомиоцитах. Полученные нами результаты гистологических изменений указывают на развитие выраженных изменений в коронарных сосудах и в миокарде, что диктует необходимость контроля сердечной функции на фоне COVID-19 у больных даже без ССЗ в анамнезе. Следует проводить дальнейший постгоспитальный контроль, в том числе гемодинамики и сердечной деятельности общедоступными методами диагностики.

В пятой главе диссертации **«Разработка диагностических подходов и алгоритмов введения пациентов с ишемической болезнью сердца в реабилитационный период COVID-19»** представлена характеристика больных, включенных во второй этап исследования

В возрастном аспекте пациенты исследуемых групп не отличались. Средний возраст составил  $60,15 \pm 1,64$  &  $58,42 \pm 1,68$  лет, в 1-ой и во 2-ой группах соответственно. Достоверная разница отмечалась в индексе массы тела, которая была выше у пациентов с коронавирусной инфекцией. При расшифровке основных показателей ЭКГ, отмечено удлинение коррегированного Q-T интервала (Q-Tc) у пациентов 2 группы, хотя средние показатели данного интервала были в пределах референс значения.

С диагнозом ОИМ были госпитализированы 6 пациентов (23,1%), перенёсших COVID-19, в 1 группе только в одном случае зарегистрирован ОИМ. При оценке показателей ЭХОКГ в исследуемых группах достоверных различий не было выявлено. Можно отметить лишь тенденцию к снижению УО у пациентов перенёсших COVID-19 (н.д).

Анализ данных суточного мониторирования ЭКГ и вариабельности ритма сердца выявило: наджелудочковые нарушения ритма сердца, в виде наджелудочковых экстрасистол и пробежек наджелудочковых тахикардий были более частыми проявлениями нарушения ритма у пациентов с COVID-19, чем у пациентов без COVID-19 в анамнезе (80,7% против 46,0%,  $p<0,05$ ), а также желудочковых нарушений ритма, в виде желудочковых экстрасистол во второй группе (42,3%) против 15,3%, ( $p<0,05$ ).

Анализ суточной динамики QTc показал более высокие значения минимального (413 против 381 мс,  $p<0,01$ ), среднего (457 против 409 мс,  $p<0,01$ ) и максимального интервала QTc (524 против 456 мс,  $p<0,01$ ) у пациентов 2 группы, по сравнению с 1 группой. Почасовой анализ показал, что пациенты 2 группы имели постоянно более длинные значения QTc, чем 1 группа, в течение всего дня.

У пациентов после коронавирусной инфекции наблюдалась гиперактивация симпатической нервной системы (СНС), выражающаяся в повышении LF/HF до 2,8 отн.ед., на фоне снижения активности парасимпатической нервной системы (ПСНС) (снижение SDNNi до 38,6мс,  $p<0,01$ ) со стойким нарушением циркадных взаимодействий этих звеньев вегетативной нервной системы, проявляющимся в возрастании симпатических влияний на ритм сердца и недостаточном приросте активности ПСНС в ночное время (ЦИ LF/HF 1,1 отн.ед.) (табл.7). Низкий показатель циркадного индекса (ЦИ) во второй группе возможно был связан тем, что у пациентов после коронавирусной инфекции наблюдалась гиперактивация СНС в ночное время.

**Таблица 7.**

**Показатели вариабельности ритма сердца у обследованных пациентов**

Параметры	1 группа (n=26)	2 группа (n=26)
SDNNi, мс	45,2±0,97	38,6±0,85*
LF/HF	2,1	2,8*
ЦИ LF/HF	1,6	1,1*

Примечание: \*-достоверность различий  $p<0,05$

По результатам коронароангиографии (КАГ) значимым поражением коронарного русла считали сужение артериального русла более чем на 50%. Во 2 группе КАГ была проведена 19 больным (73%), в 1 группе 20 больным (77%). У четырёх пациентов 1 группы выявлено, однососудистое поражение у трёх больных и двухсосудистое у одного, в остальных случаях (n=16, 80%) коронарные сосуды были без патологических изменений. Гемодинамически значимые двух и трехсосудистые стенозы выявленные у семи пациентов (37%) 2 группы.

Содержание лимфоцитов было снижено во 2 группе ( $p=0,623$ , н.д.), наряду с повышением процентного количества нейтрофилов ( $p=0,696$ , н.д.).

Анализ показателей гемостаза у обследованных нами больных с ИБС, выявил достоверную разницу в показателе ПТИ 93,8% против 97,5% в 1 и 2 группах соответственно ( $p=0,041$ ).

Следует отметить, что у больных с повышенной массой тела укорочение ПТВ более чем на 12,7% коррелировало более высоким уровнем функционирования симпатической нервной системы (LF/HF>2,1 отн.ед) по данным суточного мониторирования ЭКГ. Кроме того, у пациентов с повышением суточного LF/HF>2,1 отн.ед. имели место более высокие (на 15,2%) показатели гематокрита. Маркер воспаления - СРБ, продемонстрировал достоверные различия между исследуемыми группами, его концентрация во 2 группе почти в 1,5 раза превышала уровень у пациентов без COVID-19 в анамнезе (p=0,000), что указывает на наличие стойкого долгосрочного остатка воспалительного процесса.

У пациентов, переболевших COVID-19, статистически значимым оказался уровень общего белка 72,0 ммоль/л против 46,0 ммоль/л соответственно в 1 и 2 группах (p<0,001).

Уровень витамина Д был значительно снижен у пациентов 2 группы (p=0,000). У 7 из 26 пациентов 2 группы (26,9%), выявлен повышенный уровень глюкозы крови натощак. Уровень глюкозы через 2 часа после еды в 1 группе был повышен у 4 (15,3%), во 2 группе у 10 (38,5%) обследованных, хотя средний показатель достоверных различий между группами не выявил (p>0,1). У 6 пациентов 2 группы была выявлена нарушенная толератность к глюкозе, у 3-х повышенный уровень глюкозы натощак. Повышение HbA1c (>=6,0%) отмечено у 8 пациентов 2 группы (p=0,013), у 4 из них был впервые выявленный СД.

В ходе исследования изучены уровни аутоантител к ССС и их взаимосвязь не только с перенесённой коронавирусной инфекцией, но и клинико-лабораторными показателями. Учитывали поражение коронарных артерий, клиническое течение ИБС.

Превышающие значения +15% в уровне аутоантител к DNA, было зафиксировано у 5 больных из 15, что возможно указывало на продолжающийся активный инфекционный процесс, который может развиваться в клинически выраженную симптоматику при длительном сохранении изменений. Повышение аутоантител к  $\beta$ 2-GP-основному фосфолипидсвязывающему белку плазмы крови, указывающее на наличие активного фосфолипидного синдрома, наблюдалось у 11 больных 2 группы, в то время как в 1 группе он был повышен только у 3 пациентов. Высокий уровень АТ к коллагену- II типа - основного белка соединительнотканного матрикса чаще встречался у пациентов без COVID-19 в анамнезе (табл.8).

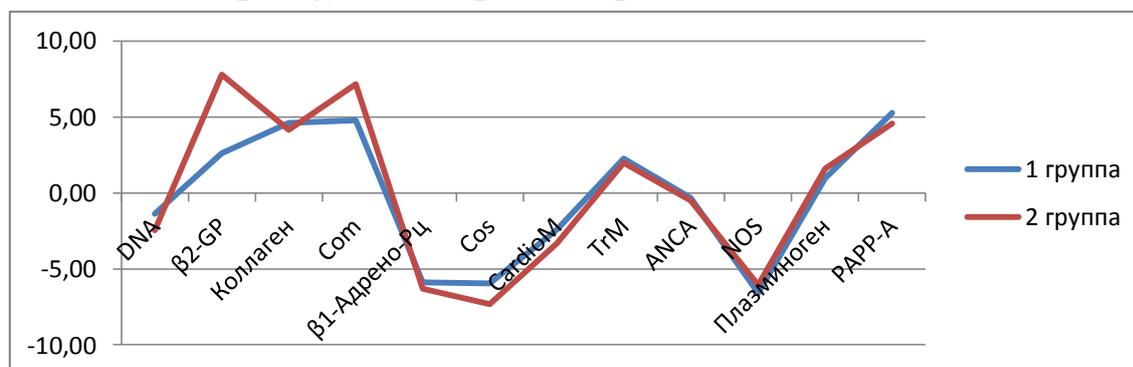
**Таблица 8.**

**Частота встречаемости повышенных уровней аутоантител в обследуемых группах**

АТ к антигену	1-группа (n=26)	2-группа (n=26)	$\chi^2$
DNA	7 (26,9%)	15 (57,7%)	5,042*
$\beta$ 2-GP	4 (15,4%)	11 (42,3%)	4,591*
Com	3 (11,5%)	10 (38,5%)	5,026*

Примечание: \*-достоверность различий p<0,05

Достоверные различия уровней аутоантител между пациентами отмечены только в отношении аутоантител к DNA (ДНК-антигенный компонент любых типов клеток) ( $\chi^2=5,042$ ;  $p<0,05$ ),  $\beta 2$ -GP - основному фосфолипид- связывающему белку плазмы крови, указывающее на наличие активного фосфолипидного синдрома ( $\chi^2=4,591$ ;  $p<0,05$ ), Com - антиген поверхностной мембраны кардиомиоцитов, указывающие на дистрофические процессы в миокарде ( $\chi^2=5,026$ ;  $p<0,05$ ) (рис. 4.)



**Рис.4. Профиль аутоантител у пациентов без и с COVID-19 в анамнезе**

Выявлены значимые корреляционные различия между уровнем АТ к DNA и следующими показателями: ФВ ЛЖ ( $r=-0,46$ ,  $p<0,05$ ); выявленным гемодинамически значимым стенозом коронарных сосудов ( $r=0,62$ ,  $p<0,05$ ); уровнем глюкозы крови через 2 часа после еды ( $r=0,46$ ,  $p<0,05$ ). По показателям гемостаза также определены достоверные корреляционные связи с уровнем  $\beta 2$ -GP (табл.9). Повышение ПТИ приводило к повышению уровня  $\beta 2$ -GP, в отличие от показателя ПТВ и протромбинового отношения ( $r=-0,47$ ,  $p<0,05$ ) и ( $r=-0,48$ ,  $p<0,05$ ), что указывало на гиперкоагуляцию.

**Таблица 9.**

**Корреляционные связи уровня аутоантител к  $\beta 2$ -GP с показателями гемостаза у пациентов перенёсших COVID-19**

Показатели	$\beta 2$ -GP	
	r	p
ПТИ	0,54*	<0,05
ПТВ	-0,47*	<0,05
Протромбиновое отношение	-0,48*	<0,05

Примечание: \*-достоверность различий  $p<0,05$

Следовательно, повышение аутоантител к  $\beta 2$ -GP у пациентов с ИБС перенёсших COVID-19 свидетельствует о том, что несмотря на отсутствие какой-либо симптоматики, касающейся коронавирусной инфекции, в сроки до 3-х месяцев могут в организме персистировать процессы воспаления, дистрофические процессы в миокарде и нарушения гемостаза, усугубляя тяжесть течения ИБС.

На основании полученных наблюдений разработаны адаптированные алгоритмы диагностики и ведения пациентов с ССЗ при COVID-19. У больных ИБС, перенёсших коронавирусную инфекцию разработана интегральная характеристика, позволяющая эффективно оценить степень тяжести ИБС у больных в постковидный период.

## ВЫВОДЫ

1. Учёт коморбидного фона необходимо проводить уже в начальных этапах COVID-19, когда клинико-диагностические исследования не выявляют прогрессирующее заболевание. Наличие даже одного коморбидного заболевания (СД, ИБС, ПИКС, АГ, ОНМК в анамнезе) у больных с ожирением при COVID-19, является одним из основных факторов, определяющим тяжесть течения заболевания у реанимационных больных;

2. У реанимационных больных с пневмонией COVID-19 отмечалось удлинение дисперсии систолы и поздней реполяризации желудочков, которые имели сильную прямую взаимосвязь с тяжестью течения заболевания, вне зависимости от индекса коморбидности. Дисфункция правых отделов сердца и легочная гипертензия прогрессируют при усугублении коморбидного фона, вероятнее одним из триггеров которого является существующая дисфункция ЛЖ у больных ИБС;

3. Значимыми предикторами неблагоприятных конечных точек у реанимационных больных с пневмонией COVID-19 на фоне некоторых коморбидных состояний являются клинические: ожирение, ФП; диагностические: удлинение реполяризации желудочков, снижение СИ, которые следует рассматривать в контексте возрастных особенностей пациентов;

4. При COVID-19 отмечается поражение мелких ветвей и артериол коронарных сосудов в виде эндотелиита, панваскулита и периваскулита. В миокарде отмечались контрактурные нарушения, гомогенное уплотнение цитоплазмы кардиомиоцитов, исчезновение поперечной исчерченности миофибрилл, очаговое развитие базофилии, фрагментация, дегенерация и некробиоз мышечных волокон, уплотнение, деформация и разрушение ядер кардиомиоцитов

5. У пациентов после коронавирусной инфекции наблюдается гиперактивация СНС, выражающаяся в повышении LF/HF до 2,8 отн.ед., на фоне снижения активности ПСНС (снижение SDNNi до 38,6мс,  $p < 0,01$ ) и недостаточным приростом активности ПСНС в ночное время (ЦИ LF/HF 1,1 отн.ед.) Следует отметить, что у больных с повышенной массой тела укорочение ПТВ более чем на 12,7% коррелировало более высоким уровнем функционирования симпатической нервной системы (LF/HF > 2,1 отн.ед.). Перенесённый COVID-19, приводит к повышению аутоантител к DNA (ДНК-антигенный компонент клеток) ( $\chi^2=5,042$ ;  $p < 0,05$ ), указывающего на продолжающийся инфекционный процесс в сердечной мышце;  $\beta 2$ -GP - основному фосфолипид-связывающему белку плазмы крови, указывающее на наличие активного фосфолипидного синдрома ( $\chi^2=4,591$ ;  $p < 0,05$ ); Com - антиген поверхностной мембраны кардиомиоцитов, указывающие на дистрофические процессы в миокарде ( $\chi^2=5,026$ ;  $p < 0,05$ );

6. У пациентов, перенёвших легкое и средне тяжёлое течение COVID-19, риск нестабильного течения ИБС повышается при высоких уровнях Com –

антигена, HbA<sub>1c</sub>, нейтрофилов, СРБ, в 3 и более раз сниженных дозах витамина Д в крови (коэффициент детерминации  $r = 0,705$ );

7. На основании изучения механизмов развития и прогрессирования сердечной дисфункции при COVID-19, предложен алгоритм раннего поэтапного обследования больных ССЗ. Внедрение коротких протоколов ЭХОКГ исследований у больных COVID-19 в условиях реанимации, позволили выявить основные показатели сердечной дисфункции, необходимые для выбора патогенетического лечения.

**ONE TIME SCIENTIFIC COUNCIL DSc. 04/30.12.2019.Tib.30.02  
ON AWARD THE SCIENTIFIC DEGREES  
AT THE TASHKENT MEDICAL AKADEMY**

---

**CENTER FOR DEVELOPMENT OF PROFESSIONAL QUALIFICATION  
OF MEDICAL WORKERS**

**KHIDOYATOVA MUKHLISA RAKHMATILLAEVNA**

**CARDIO-RESPIRATORY MONITORING AND DEVELOPMENT OF  
REHABILITATION MEASURES IN PATIENTS AFTER COVID-19 ON  
THE BACKGROUND OF COMORBID CONDITIONS**

**14.00.05 - Internal diseases**

**14.00.25 – Clinical laboratory and functional diagnostics**

**DISSERTATION ABSTRACT  
OF THE DOCTOR OF PHILOSOPHY (PhD) ON MEDICAL SCIENCES**

**TASHKENT-2022**

**The theme of doctoral (DSc) dissertation was registered by the Supreme Attestation Commission under the Cabinet of Ministers of the Republic of Uzbekistan for B2021.1.DSc/Tib534.**

The dissertation was completed at the Center for the Development of Professional Qualifications of Medical Workers.

The abstract of the dissertation in two languages (Uzbek, Russian, English (summary)) is available on the web page at [www.tipme.uz](http://www.tipme.uz) and on the Information and Educational Portal “ZiyoNet” at [www.ziynet.uz](http://www.ziynet.uz).

**Scientific consultants:**

**Kayumov Ulugbek Karimovich**  
Doctor of Medical Sciences, Professor

**Inoyatova Feruza Khidoyatovna**  
Doctor of Biological Sciences, Professor

**Official opponents:**

**Karimov Ma`ruf Shakirovich**  
Doctor of Medical Sciences, Professor

**Tadjiyev Botir Mirkhashimovich**  
Doctor of Medical Sciences, Docent

**Aripov Orifjon Abdumalikovich**  
Doctor of Medical Sciences, Docent

**Leading organization:**

**Tashkent Pediatric Medical Institute**

Defence will be held « \_\_\_\_ » \_\_\_\_\_ 2022 at \_\_\_\_ hours at a meeting of the One-time Scientific Council DSc.04/30.12.2019.Tib.30.02 at the Tashkent Medical Academy (Address: 100109, Tashkent, Almazar district, Farobiy St., 2. Phone/Fax: (+99871) 150-78-25; e-mail: [tta2005@mail.ru](mailto:tta2005@mail.ru).)

The dissertation (DSc) is available at the Information Resource Center of the Tashkent Medical Academy (No. \_\_\_\_). Address: 100109, Tashkent, Almazar district, st. Farobiy, 2. Phone/Fax: (+99871) 150-78-25.

An abstract of the thesis was sent out on \_\_\_\_\_ 2022 year.  
(Protocol of maining № \_\_\_\_\_ from « \_\_\_\_ » \_\_\_\_\_ 2022year)

**A.G. Gadaev**  
Chairman of One-time scientific council for the award of a degree, Doctor of Medical Sciences, professor

**D.A. Nabieva**  
Scientific secretary of One-time scientific council on the award of a scientific degree, Doctor of Medical Sciences, Docent

**G.S.Khalimbetov**  
Chairman of scientific seminar with One-time scientific council on awarding a degree, Doctor of Medical Sciences

## INTRODUCTION (abstract of the DSc dissertation)

**The aim of research work:** to determine the features of the cardio-respiratory continuum and the impact on it of some comorbid conditions in COVID-19, to optimize diagnostic methods, management algorithms and ways of early rehabilitation.

**The object of research** 189 patients with COVID-19 pneumonia who were admitted to the intensive care and intensive care units of the Republican Specialized Infectious Diseases Hospital for the treatment of patients with coronavirus infection Zangiota No. 2 and 52 patients with coronary artery disease who underwent COVID-19 within a period of 2 weeks to 3 months.

**Subject of research:** at the experimental stage: blood serum samples, tissue samples of the heart and aorta. At the clinical stage: serum samples.

**Research Methods.** The study used questionnaires, clinical, biochemical, enzyme immunoassay, instrumental, morphological and statistical methods.

### **The scientific novelty of the study:**

the mutually aggravating effect of COVID-19 pneumonia and CVD (CHD and AH), DM, against the background of changes in the processes of repolarization in the myocardium, which are unfavorable prognostic factors, has been proven;

the involvement of the pancreas in the process of cardiac dysfunction in resuscitation patients with COVID-19 pneumonia and cardiovascular predictors of an unfavorable outcome were revealed;

it has been established that echocardiography with the determination of right ventricular (RV) function and indicators of pulmonary hypertension, based on available protocols, will allow for effective dynamic monitoring of the course of the disease and is crucial in determining specific treatment;

it was found that a burdened cardiovascular history in patients with obesity is associated with a severe course of COVID-19, and with a more pronounced violation of the structural and functional state of the myocardium, high levels of IL6 and blood D-dimer;

the identified morphological changes in the coronary vessels and in the myocardium prove the development of a picture of myocarditis, endotheliitis, panvasculitis and perivasculitis in COVID-19;

a low circadian index (CI) and hyperactivation of the sympathetic nervous system (SNS) at night were revealed in patients with coronary artery disease who had a mild and moderate course of COVID-19;

for the first time in the complex, clinical, laboratory and structural and functional criteria for an unstable course of coronary artery disease after COVID-19 were identified;

adapted algorithms for the management and early rehabilitation of patients with cardiovascular diseases during and after COVID-19 have been developed.

### **Implementation of research results.**

Based on the results of a scientific study to optimize protocols for the management and diagnosis of cardiac dysfunction in patients with COVID-19, during the acute period and during the rehabilitation period.

approved methodological recommendations on the topic: "Algorithms for the diagnosis and introduction of patients with cardiovascular diseases with COVID-19" (approved by the Ministry of Health of the Republic of Uzbekistan No. 8 nr / 747 dated 20.08.2021). These guidelines improve the quality of the organization of the diagnostic service, and the effectiveness of the treatment of patients with COVID-19 against the background of cardiovascular diseases;

approved methodological recommendations "Diagnosis of early diastolic heart function disorders in COVID-19" (approved by the Ministry of Health of the Republic of Uzbekistan No. 8 n-r / 748 dated 20.08.2021). These guidelines allow timely diagnosis of early manifestations of myocardial dysfunction in patients with COVID-19, as well as choosing the right tactics for further management;

the obtained scientific results of the study on the diagnosis of cardiac dysfunction in patients with COVID-19 have been introduced into the practice of health care, in particular, into the practice of the Republican Specialized Hospital for the Treatment of Coronavirus Infection Zangiota No. 1, the Republican Specialized Hospital for the Treatment of Coronavirus Infection Zangiota No. 2, the Central Multidisciplinary polyclinics of Nurata, Navoi region (approved by the Ministry of Health of the Republic of Uzbekistan No. 8 n-z / 712 of 08.11.2021). The implementation of the research results in the practice of health care makes it possible to optimize the organization of the diagnostic service and improve the protocols for the introduction and treatment of patients with COVID-19 against the background of cardiovascular diseases.

**The structure and scope of the dissertation.** The dissertation consists of introduction, five chapters, conclusion, conclusions of the list of used literature. The thesis is 162 pages.

**ЭЪЛОН ҚИЛИНГАН ИШЛАР РЎЙХАТИ**  
**СПИСОК ОПУБЛИКОВАННЫХ РАБОТ**  
**LIST of PUBLISHED WORKS**

**I бўлим (I часть; I part)**

1. Khidoyatova M.R., Kayumov U.K., Inoyatova F.Kh., Abdullaeva Ch.A., Alidjanov S.K. Relationship between the Degree of Lung Damage and Indicators of the Hemostasis System in Patients with Cardiovascular Diseases against the Background of COVID-19 // Annals of R.S.C.B., ISSN: 1583-6258, Vol. 25, Issue 1, 2021, P. 6111 - 6117. (14.00.00, Scopus, SJR IF 0,1)

2. Хидоятова М.Р., Каюмов У.К., Иноятова Ф.Х., Миразимов Д.Б., Тажетдинов Н.А. Электрокардиографические маркеры неблагоприятного исхода у пациентов с коронавирусной инфекцией (COVID-19) // Journal of Biomedicine and Practice. – Ташкент, 2021. - №2(6). - С.216-220. (14.00.00, №24)

3. Хидоятова М.Р. Последствие поражения миокарда при COVID-19 // Инфекция, иммунитет и фармакология. – Ташкент, 2021. -№1. -С. 99-103. (14.00.00, №15)

4. Хидоятова М.Р., Каюмов У.К., Хамраева Г.Ш., Музапаров У.Р., Хакимов Б.Б., Мамаюсупов И.Р., Хошимов У.У. COVID-19 да миокард шикастланишининг механизмлари // Назарий ва клиник тиббиёт журналы – Ташкент, 2021. - №2. - С. 42-48. (14.00.00, №3)

5. Хидоятова М.Р., Каюмов У.К., Иноятова Ф.Х., Хамраева Г.Ш., Миразимов Д.Б., Тажетдинов Н.А., Хошимов У.У., Хакимов Б.Б. Показатели системы гемостаза у больных с сердечно-сосудистыми заболеваниями на фоне COVID-19 // Инфекция, иммунитет и фармакология. – Ташкент, 2021. - №4. -С. 116-120. (14.00.00, №15)

6. Набиева Д.А., Хидоятова М.Р., Абдуллаев Б.С., Камилова Ж.Э. Коронавирус инфекциясини (COVID-19) ўтказган беморларда остеоартритнинг клиник кечишига семизликни таъсири // Инфекция, иммунитет и фармакология. – Ташкент, 2021. -№4. -С. 77-80. (14.00.00, №15)

7. Арипов А.Н., Каюмов У.К., Иноятова Ф.Х., Хидоятова М.Р., Роль лёгких в системе гемостаза (обзор литературы) // Клиническая лабораторная диагностика. 2021; 66 (7): 411-416. DOI: <http://dx.doi.org/10.51620/0869-2084-2021-66-7-411-416> (14.00.00, №66)

8. Хидоятова М.Р. Гистологические изменения в миокарде при COVID-19 // Назарий ва клиник тиббиёт журналы – Ташкент, 2021. - №4. - С. 127-129. (14.00.00, №3)

9. Хидоятова М.Р., Ибадов Р.Р. Возможности эхокардиографического исследования у больных COVID-19 в условиях отделений реанимации и интенсивной терапии // Биология ва тиббиёт муаммолари. – Ташкент, 2021. - №5(1). - С. 160-162. (14.00.00, №19)

10. Khidoyatova M.R., Kaumov U.K., Inoyatova F.Kh., Fozilov Kh.G., Khamidullaeva G.A., Eshpulatov A.S. Clinical status of patients with coronary

artery disease post COVID-19 // International Journal of Health & Medical Sciences.- 2022, 5(1), 137-144. <https://doi.org/10.21744/ijhms.v5n1.1858> (14.00.00, SJIF 6.212)

11. Inoyatova F.Kh., Kayumov U.K., Khidoyatova M.R. Algorithms for diagnosing heart dysfunction in patients with COVID-19. // Central Asian Journal of Medicine.- 2022. Volume.2- Issue 1.- P 53-59. (14.00.00, №19)

12. Хидоятова М.Р., Каюмов У.К., Иноятова Ф.Х., Фозилов Х.Г., Хамидуллаева Г.А. COVID-19 инфекциясини ўтказгандан сўнг юрак ишемик касаллигининг кечиш хусусиятлари // Инфекция, иммунитет и фармакология. – Ташкент, 2022. -№2. -С. 160-165. (14.00.00, №15)

## II бўлим (II часть; II part)

13. Хидоятова М.Р., Хамраева Г.Ш. Electrocardiographic findings in COVID-19 // Uzbek Medical Journal.- Ташкент, 2020.- Vol 4.- Issue 1.- P.61-64.

14. Хошимов У.У., Миразимов Д.Б., Тажетдинов Н.А., Хамраева Г.Ш., Хидоятова М.Р., Хакимов Б.Б., Шукуров Б.Л. Коронавирус инфекцияси (COVID-19) оғир кечган беморларда рухий-асаб тизимидаги ўзгаришлар // Journal of Biomedicine and Practice. – Ташкент, 2021. - №2(6). - С.229-235. (14.00.00, №24)

15. Хошимов У.У., Миразимов Д.Б., Тажетдинов Н.А., Хакимов Б.Б., Зекрияев Н.Н., Хамраева Г.Ш., Хидоятова М.Р., Шукуров Б.Л. Применение седации у больных с COVID-19 на фоне неинвазивной вентиляции лёгких // Травматология, ортопедия и реабилитация. Ташкент, 2021. - №2. – С. 68-72.

16. Хошимов У.У., Хамраева Г.Ш., Хидоятова М.Р., Убайдуллаева Н.А. Эффективность иммуносупрессивной терапии у тяжелых пациентов с инфекцией COVID-19 // Травматология, ортопедия и реабилитация. Ташкент, 2021. - №2. – С. 73-74.

17. Хошимов У.У., Миразимов Д.Б., Хамраева Г.Ш., Хидоятова М.Р. Evaluation of the effect of dexmedetomidine and propofol in severe coronavirus infection // Травматология, ортопедия и реабилитация. - Ташкент, 2021. - №2. – С. 75-78.

18. Хидоятова М.Р., Каюмов У.К., Иноятова Ф.Х., Ибадов Р.Р., Зиядуллаев Б.У., Исмаилов Х.У. Результаты суточного мониторинга ЭКГ у пациентов перенёвших коронавирусную инфекцию (COVID-19) // Материалы Международной научно-практической конференции «Progressive science and achievements». - Катар, 2021. – Р. 223-228.

19. Хошимов У.У., Хамраева Г.Ш., Хидоятова М.Р. COVID-19 инфекцияси оғир кечган беморларда иммуносупрессив терапияни самарадорлиги // Назарий ва клиник тиббиёт журнали. – Ташкент, 2021. - №4. - С. 130-132.

20. Хошимов У.У., Хамраева Г.Ш., Хидоятова М.Р., Миразимов Д.Б., Турсунов Х.М., Рахимов О.О., Умиров Ш.И. Динамика показателей иммунологического статуса у тяжелых пациентов с COVID-19 // Неврология. - Ташкент, 2021. - №3(87). - С. 31-32.

21. Хидоятова М.Р., Каюмов У.К., Хамраева Г.Ш., Хошимов У.У. Оценка функции правого желудочка у больных с тяжелым течением COVID-19 // Сборник научных трудов по материалам международной научно-практической конференции «Медицинская наука в век цифровой трансформации», 10 декабря 2021. С. 212-215.

22. Хошимов У.У., Хамраева Г.Ш., Хидоятова М.Р., Миразимов Д.Б. Показатели сердечной гемодинамики у реанимационных больных с COVID-19 // Инфекция, иммунитет и фармакология. – Ташкент, 2022. -№2. -С. 171-175.

23. Хидоятова М.Р., Абдуллаева Ч.А., Куртиева Ш.А., Алиева Д.М., Хамраева Г.Ш. Структурно-функциональные параметры сердца у пациентов с инсулинорезистентностью перенёвших COVID 19 // Материалы международной научно-практической конференции Дистанционные возможности и достижения науки. - Киев, 2020. - С. 55-57.

24. Хидоятова М.Р., Каюмов У.К., Рашидов З.Р., Алиджанов С.К., Исматов Б.Н. Качество жизни у больных ишемической болезнью сердца при COVID 19 // Материалы международной научно-практической конференции Современные научные решения актуальных проблем. - Ростов на Дону, 2020. - С. 107-109.

25. Хидоятова М.Р., Каюмов У.К., Иноятова Ф.Х. Взаимосвязь variability ритма сердца и показателей системы гемостаза после перенесённой коронавирусной инфекции (COVID-19) // III Международный конгресс «непрерывное медицинское образование в республике Казахстан» «Современные подходы к диагностике, профилактике, лечению и реабилитации COVID-19». - Алматы, 2020. - С. 42-43.

26. Хидоятова М.Р., Каюмов У.К., Иноятова Ф.Х., Хамраева Г.Ш. Variability сердечного ритма у пациентов с коронавирусной инфекцией (COVID-19) // Материалы международной научно-практической конференции «Коронавирусная инфекция: диагностика, лечение и профилактика». – Фергана, 2021. – С.95-98.

27. Khidoyatova M.R., Khamraeva G.Sh. Interaction of heart rate variability and indicators of the hemostasis system after coronavirus infection (COVID-19) // 2021 World Critical Care & Anesthesiology Conference (2021WCAC). - Bangkok, Thailand. – P. 80-81.

28. Хидоятова М.Р., Каюмов У.К., Хамраева Г.Ш., Миразимов Д.Б., Тажетдинов Н.А., Хакимов Б.Б. Показатели системы гемостаза у больных с сердечно-сосудистыми заболеваниями при COVID-19 // Сборник тезисов XVII Всероссийского конгресса «Артериальная гипертензия 2021: новое в диагностике и лечении». – Москва, 2021. – С. 35.

29. Хидоятова М.Р., Иноятова Ф.Х., Ярмухамедова Г.Х., Абдуллаева Ч.А. Ремоделирование сердца у пациентов стабильной стенокардией напряжения и метаболическим синдромом // Материалы образовательного форума «Российские дни сердца». – Санкт-Петербург, 2021. - С. 379.

30. Хидоятова М.Р., Хамраева Г.Ш., Абдуллаева Ч.А., Абдумаликова Ф.Б., Хакимов Б.Б. Нарушения ритма сердца у пациентов с COVID-19

клинический случай // Сбоник тезисов XI Международного конгресса «Кардиология на перекрестке наук» совместно с XV Международным симпозиумом по эхокардиографии и сосудистому ультразвуку. – Тюмень, 2021. С. 264.

31. Абдумаликова Ф.Б., Хидоятова М.Р., Усмонов Х.И. Особенности течения сердечно-сосудистых заболеваний в период пандемии каронавирусной инфекции (COVID-19) // Сбоник тезисов XI Международного конгресса «Кардиология на перекрестке наук» совместно с XV Международным симпозиумом по эхокардиографии и сосудистому ультразвуку. – Тюмень, 2021. Стенд.доклад.

32. Хошимов У.У., Хамраева Г.Ш., Хидоятова М.Р., Хакимов Б.Б. COVID-19 инфекцияси билан касалланган оғир беморларда иммуносупрессив терапияни самарадорлиги // Сборник тезисов научно-практической конференции с международным участием «Актуальные вопросы детского здоровья». - Ташкент, 2021 г. С.5-6.

33. Хошимов У.У., Хамраева Г.Ш., Хидоятова М.Р. Эффективность иммуносупрессивной терапии у тяжелых пациентов с COVID-19 // Материалы международной научно-практической конференции Дистанционные возможности и достижения науки. - Киев, 2021. С. 17-18.

34. Абдуллаев Б.С., Набиева Д.А., Хидоятова М.Р., Хакимов Б.Б., Куранбаев Ф.Ф., Хошимов У.У. Оценка качества жизни пациентов с остеоартритом перенесших коронаровирусную инфекцию (COVID-19) // Сборник тезисов Всероссийский терапевтический конгресс с международным участием Боткинские чтения. – Санкт-Петербург, 2021. - С. 3-4.

35. Хидоятова М.Р., Иноятова Ф.Х., Хамраева Г.Ш., Музапаров У.Р., Абдумаликова Ф.Б. Факторы риска тромбообразования при COVID-19 // Сборник тезисов Всероссийский терапевтический конгресс с международным участием Боткинские чтения. – Санкт-Петербург, 2021. - С. 299.

36. Хидоятова М.Р., Каюмов У.К., Иноятова Ф.Х., Мухамедова М.Г., Абдуллаева Ч.А. Алгоритмы диагностики и введения пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями при COVID-19: Методические рекомендации. – Ташкент, 2021. – 16 стр.

37. Хидоятова М.Р., Каюмов У.К., Иноятова Ф.Х., Мухамедова М.Г., Абдуллаева Ч.А. Диагностика ранних нарушений диастолической функции сердца при COVID-19: Методические рекомендации. – Ташкент, 2021. – 12 стр.

38. Акилов Х.А., Хидоятова М.Р. и др. Временные рекомендации по ведению пациентов, инфицированных коронавирусной инфекцией (8 версия): Методические рекомендации. – Ташкент, 2021. – 44 стр.

39. Хошимов У.У., Хамраева Г.Ш., Хидоятова М.Р., Миразимов Д.Б., Турсунов Х.М. Юрак-қон томир касалликлари фонида COVID-19 инфекцияси билан касалланган беморларда инфузион-трансфузион терапия ўтказиш алгоритмлари: Методические рекомендации. – Ташкент, 2021. – 18 стр.

40. Налибаева Р.А., Хидоятова М.Р. Клинический статус больных

ишемической болезнью сердца при COVID-19 // International multidisciplinary scientific conference on the engineering and technology. – Egypt, 2021. – P. 54-55.

41. Nalibaeva R.A., Khidoyatova M.R. Diastolic myocardial dysfunction in patients with metabolic syndrome // International scientific and practical Conference Modern views and research. - England, 2021. P. 55-56.

42. Хидоятова М.Р. Изменение процессов реполяризации в миокарде у больных с тяжёлым течением COVID-19 // Материалы Российского национального конгресса кардиологов, 21-23 октября 2021 г., Санкт-Петербург. - С. 414.

43. Хидоятова М.Р., Каюмов У.К., Хамраева Г.Ш., Турсунов Х.М., Хошимов У.У., Бурханов Ш.С., Бекназаров Х.Ж., Ахмедов Т.Ж. Патоморфологические изменения коронарных сосудов при COVID-19 // XI Международные Авиценновские чтения научно-практическая конференция «АБУ АЛИ ИБН СИНО (АВИЦЕННА) И COVID-2019». - Бухоро, 2021. – С.43.

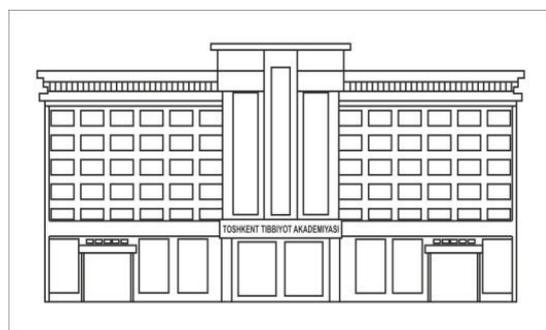
44. Xoshimov U.U., Xamraeva G.Sh., Tursunov X.M., Xidoyatova M.R., Rahimov O.O. COVID-19 infeksiyasi bilan kasallangan bemorlarda qon reologiyasining korreksiyasi // XI Международные Авиценновские чтения научно-практическая конференция «АБУ АЛИ ИБН СИНО (АВИЦЕННА) И COVID-2019». - Бухоро, 2021. – С.45.

45. Khamraeva G.Sh., Xoshimov U.U., Khidoyatova M.R., Saloxiddinov M. The role of concentrated fluid therapy in COVID-19 patients // Vertual event of 2021 World Critical Care & Anesthesiology Conference. November 19-20, 2021. P. 71-72.

46. Khamraeva G.Sh., Khidoyatova M.R. Morphological changes in the heart in COVID-19 // Vertual event of 2021 World Critical Care & Anesthesiology Conference. November 19-20, 2021. P. 72.

47. Khamraeva G.Sh., Khidoyatova M.R., Xoshimov U.U. Aspects of infusion therapy of atypical pneumonia caused by SARS-CoV-2 // Vertual event of 2021 World Critical Care & Anesthesiology Conference. November 19-20, 2021. P. 77.

Автореферат «Тошкент тиббиёт академияси ахборотномаси» журнали  
таҳририятида таҳрирдан ўтказилди



MUHARRIRIYAT VA NASHRIYOT BO'LIMI

---

Разрешено к печати: 05 августа 2022 года  
Объем – 3,6 уч. изд. л. Тираж – 50. Формат 60x84. 1/16. Гарнитура «Times New Roman»  
Заказ № 1710-2022. Отпечатано РИО ТМА  
100109. Ул. Фароби 2, тел: (998 71)214-90-64, e-mail: rio-tma@mail.ru