

**РЕСПУБЛИКА ИХТИСОСЛАШТИРИЛГАН КАРДИОЛОГИЯ
ИЛМИЙ-АМАЛИЙ ТИББИЁТ МАРКАЗИ ҲУЗУРИДАГИ
ИЛМИЙ ДАРАЖАЛАР БЕРУВЧИ
DSc.04/30.12.2019.Tib.64.01 РАҚАМЛИ ИЛМИЙ КЕНГАШ**

**РЕСПУБЛИКА ИХТИСОСЛАШТИРИЛГАН ТЕРАПИЯ ВА ТИББИЙ
РЕАБИЛИТАЦИЯ ИЛМИЙ-АМАЛИЙ ТИББИЁТ МАРКАЗИ**

РАХИМОВ АБДУРАХМОН НАИМОВИЧ

**COVID-19 ЎТКАЗГАН СУРУНКАЛИ ЮРАК ЕТИШМОВЧИЛИГИ
БИЛАН ХАСТАЛАНГАН БЕМОРЛАРДА ЭНДОТЕЛИЙ
ДИСФУНКЦИЯСИНИНГ КЛИНИК-ПРОГНОСТИК ЖИҲАТЛАРИ**

14.00.06 – Кардиология

**ТИББИЁТ ФАНЛАРИ БЎЙИЧА ФАЛСАФА ДОКТОРИ (PhD)
ДИССЕРТАЦИЯСИ АВТОРЕФЕРАТИ**

ТОШКЕНТ – 2022

Фалсафа доктори (PhD) диссертацияси автореферати мундарижаси

Оглавление автореферата диссертации доктора философии (PhD)

Content of dissertation abstract of doctor of philosophy (PhD)

Рахимов Абдурахмон Наимович

COVID-19 ўтказган сурункали юрак етишмовчилиги билан
хасталанган беморларда эндотелий дисфункциясининг клиник-
прогностик жиҳатлари 3

Рахимов Абдурахмон Наимович

Клинико-прогностические особенности дисфункции эндотелия у
больных хронической сердечной недостаточностью, перенесших
COVID-19 21

Rakhimov Abdurakhmon Naimovich

Clinical and prognostic features of endothelial dysfunction in patients
with chronic heart failure after COVID-19 39

Эълон қилинган ишлар рўйхати

Список опубликованных работ
List of published work 42

**РЕСПУБЛИКА ИХТИСОСЛАШТИРИЛГАН КАРДИОЛОГИЯ
ИЛМИЙ-АМАЛИЙ ТИББИЁТ МАРКАЗИ ХУЗУРИДАГИ
ИЛМИЙ ДАРАЖАЛАР БЕРУВЧИ
DSc.04/30.12.2019.Tib.64.01 РАҚАМЛИ ИЛМИЙ КЕНГАШ**

**РЕСПУБЛИКА ИХТИСОСЛАШТИРИЛГАН ТЕРАПИЯ ВА ТИББИЙ
РЕАБИЛИТАЦИЯ ИЛМИЙ-АМАЛИЙ ТИББИЁТ МАРКАЗИ**

РАХИМОВ АБДУРАХМОН НАИМОВИЧ

**COVID-19 ЎТКАЗГАН СУРУНКАЛИ ЮРАК ЕТИШМОВЧИЛИГИ
БИЛАН ХАСТАЛАНГАН БЕМОРЛАРДА ЭНДОТЕЛИЙ
ДИСФУНКЦИЯСИНИНГ КЛИНИК-ПРОГНОСТИК ЖИҲАТЛАРИ**

14.00.06 – Кардиология

**ТИББИЁТ ФАНЛАРИ БЎЙИЧА ФАЛСАФА ДОКТОРИ (PhD)
ДИССЕРТАЦИЯСИ АВТОРЕФЕРАТИ**

ТОШКЕНТ – 2022

Фалсафа доктори (PhD) диссертацияси мавзуси Ўзбекистон Республикаси Вазирлар Маҳкамаси ҳузуридаги Олий аттестация комиссиясида В2021.1.PhD/Tib1662 рақам билан рўйхатга олинган

Диссертация Республика ихтисослаштирилган терапия ва тиббий реабилитация илмий-амалий тиббиёт марказида бажарилган.

Диссертация автореферати уч тилда (ўзбек, рус, инглиз (резюме)) Илмий кенгаш веб-саҳифасида (www.cardiocenter.uz) ва «ZiyoNet» ахборот-таълим портали (www.ziyounet.uz)да жойлаштирилган.

| | |
|----------------------------|---|
| Илмий раҳбар: | Камилова Умида Кабировна тиббиёт фанлари доктори, профессор |
| Расмий оппонентлар: | Мухамедова Муяссар Гафуржановна тиббиёт фанлари доктори, доцент Қурбанов Нурали Абдурахманович тиббиёт фанлари доктори |
| Етакчи ташкилот: | Тошкент тиббиёт академияси |

Диссертация ҳимояси Республика ихтисослаштирилган кардиология илмий-амалий тиббиёт маркази ҳузуридаги DSc.04/30.12.2019.Tib.64.01 рақамли Илмий кенгашнинг 2022 йил «___» _____ соат _____ даги мажлисида бўлиб ўтади. (Манзил: 100052, Тошкент шаҳри Мирзо Улуғбек тумани, Осиё кўчаси 4-уй. Тел./Факс (99871)237-31-57, e-mail: info@cardiocenter.uz)

Диссертация билан Республика ихтисослаштирилган кардиология илмий-амалий тиббиёт марказининг Ахборот-ресурс марказида танишиш мумкин (___ рақами билан рўйхатга олинган). Манзил: 100052, Тошкент Мирзо Улуғбек тумани, Осиё кўчаси, 4-уй. Тел./Факс (99871)237-31-57.

Диссертация автореферати 2022 йил «___» _____ тарқатилди.

2022 йил «___» _____ даги ___ рақамли реестр баённомаси.

Р.Д.Қурбанов

Илмий даражалар берувчи илмий кенгаш раиси, тиббиёт фанлари доктори, академик

Г.У.Муллабаева

Илмий даражалар берувчи илмий кенгаш илмий котиби, тиббиёт фанлар доктори

А.Б.Шек

Илмий даражалар берувчи илмий кенгаш қошидаги илмий семинар раиси, тиббиёт фанлари доктори, профессор

КИРИШ (фалсафа доктори (PhD) диссертацияси аннотацияси)

Диссертация мавзусининг долзарблиги ва зарурати. Юрак-қон томир касалликлари (ЮҚТК) дунё миқёсида энг кўп тарқалган бўлиб, ногиронлик ва ўлимнинг асосий сабаби эканлигича қолмоқда. Жаҳон соғлиқни сақлаш ташкилотининг маълумотига кўра «... ЮҚТК дан ҳар йили 17,9 миллион киши вафот этади, бу эса дунёдаги барча ўлимларнинг 30%ини ташкил қилади...»¹. Кўп марказли тадқиқотлар маълумотларига кўра, ЮҚТКдан ўлим сурункали юрак етишмовчилиги (СЮЕ) бўлган беморларда кўпроқ учрайди. COVID-19 пандемияси даврида сурункали юрак етишмовчилиги ўлим кўрсаткичлари инфицирланмаган СЮЕ бор беморларга нисбатан сезиларли даражада ошди. Касаллик ривожланишининг дастлабки босқичларида касалликнинг клиник белгиларини эрта аниқлашда анъанавий клиник, лаборатор усуллардан ташқари сезгир усуллардан бўлган иммунофермент усулларини қўллаш долзарб вазифа бўлиб ҳисобланади.

Жаҳонда COVID-19 ўтказган сурункали юрак етишмовчилиги билан хасталанган беморларларда эндотелий функциясини, юракнинг клиник-функционал хусусиятларини баҳолаш; сурункали юрак етишмовчилигининг клиник кечишидаги функционал маркерларни аниқлаш; касаллик ривожланиш хавфини специфик биомаркерларни қўллаган ҳолда эрта аниқлаш ва прогнозлаш тартибини ишлаб чиқиш муҳим аҳамият касб этмоқда. Шулар билан бир қаторда COVID-19 ўтказган сурункали юрак етишмовчилиги билан хасталанган беморларларда юрак ремоделлашувини объектив баҳолаш усулларини такомиллаштириш, касаллик этиопатогенезининг янги жиҳатларини ва эрта белгиларини очиб бериш, касаллик ривожланиши ва кечишини прогнозлаш, ҳамда патогенетик йўналтирилган даволаш услубларини ишлаб чиқиш муҳим аҳамият касб этмоқда.

Мамлакатимизда тиббиёт соҳасини ривожлантириш, тиббий хизмат тизимни жаҳон талабларига мослаштириш, жумладан юрак-қон томир касалликларини эрта ташхислаш орқали унинг асоратларини камайтиришга қаратилган кенг қамровли чора-тадбирлар амалга оширилмоқда. Бу борада соғлиқни сақлаш тизимини тубдан такомиллаштириш бўйича «...мамлакатимизда аҳолига кўрсатилаётган тиббий ёрдамнинг самарадорлиги, сифати ва оммабоплигини ошириш, шунингдек, тиббий стандартлаштириш тизимини шакллантириш, ташхис қўйиш ва даволашнинг юқори технологик усулларини жорий қилиш, патронаж хизмати ва диспансеризациянинг самарали моделларини яратиш орқали, соғлом турмуш тарзини қўллаб-қувватлаш ва касалликларни профилактика қилиш...»² каби вазифалари белгиланган. Ушбу вазифаларни амалга оширишда сурункали юрак етишмовчилиги касалликларида клиник ўзгаришларни ташхислаш ва касаллик ривожланиш хавфини

¹ World Health Report. Geneva: World Health Organization. Available from URL: <http://www.who.int/whr/2014/en/statistics.htm>; 2014

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

прогнослашни такомиллаштириш ҳамда ногиронлик ва салбий оқибатларга олиб келувчи сабабларини камайтириш юзасидан тадқиқотларни амалга ошириш мақсадга мувофиқдир.

Ўзбекистон Республикаси Президентининг 2020 йил 26 мартдаги ПФ-4649-сон «Ўзбекистон Республикасида коронавирус инфекцияси кенг тарқалишининг олдини олишга доир кўшимча чора-тадбирлар тўғрисида», 2020 йил 19 мартдаги ПФ-5969-сон «Коронавирус пандемияси ва глобал инқироз ҳолатларининг иқтисодиёт тармоқларига салбий таъсирини юмшатиш бўйича биринчи навбатдаги чора-тадбирлар тўғрисида», 2020 йил 22 апрелдаги ПФ-4691-сон «Ўзбекистон Республикаси соғлиқни сақлаш тизимини тубдан такомиллаштириш бўйича комплекс чора-тадбирлар тўғрисида»ги фармонлари, 2017 йил 20 июндаги ПҚ-3071-сон «Ўзбекистон Республикаси аҳолисига 2017-2021 йилларда ихтисослаштирилган тиббий ёрдам кўрсатишни янада ривожлантириш чора-тадбирлари тўғрисида» Қарори ҳамда мазкур фаолиятга тегишли бошқа меъёрий-ҳуқуқий ҳужжатларда белгиланган вазифаларни амалга оширишга мазкур диссертация тадқиқоти муайян даражада хизмат қилади.

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

Муаммонинг ўрганилганлик даражаси. Қатор тадқиқотлар COVID-19 нинг юрак-қон томир тизимига таъсири ва унинг патогенетик механизмларини ўрганишга бағишланган (Azevedo RB, Hollanda JVG., 2021; Adu-Amankwaah J, 2021; Вахненко Ю.В., 2021). Сурункали юрак етишмовчилигининг шаклланиши, клиник кечиши ва прогнозида муҳим омил бўлган нейрогуморал омилларни баҳолаш диволаш ва профилактика чораларини ишлаб чиқишда муҳим аҳамиятга эга (Inamdar A.A., 2017; Арутюнов Г.П., 2019).

COVID-19 ўтказган сурункали юрак етишмовчилиги билан касалланган беморларда SARS-CoV-2 нинг бевосита ва билвосита эндотелий ҳужайраларини шикастлантириши ренин-ангиотензин-адъдостерон тизими фаоллиги оширади ва бу касаллик кечиши зўрайиши ҳамда ноҳуш прогноз ривожланиши хавфини кучайтиради (South A.M., Diz D.I., 2020; Bourgonje A.R., Hillebrands J.L., 2020). Бир қатор марказларда ўтказилган когорт тадқиқотларда COVID-19 ўтказган сурункали юрак етишмовчилиги билан касалланган беморларда эндотелий дисфункцияси биомаркерлари, РААТ гормонлари миқдорининг ортиши ўлим хавфи ва ноҳуш прогноз кўпайишини кўрсатди (Cooper S.L., Boyle E., 2021; Tomasoni D., 2021). СЮЕ ни даволашнинг замонавий тамойилларида касаллик асоратлари ва ноҳуш прогнози шаклланишига таъсир қилувчи омилларни ҳисобга олган ҳолда индивидуал ёндашув зарурати асослаб берилган (Беленков Ю.Н., 2019; Young K.A., 2021).

Ўзбекистонда СЮЕ ривожланишида ва патогенезида бир қатор нейрогуморал омилларни ташхислаш бўйича юрак-қон томир касалликлари шаклланишидагини ролини аниқлашга қаратилган қатор, жумладан қуйидаги илмий тадқиқотлар амалга оширилган: сурункали юрак етишмовчилигида

нейрогуморал омилларни ҳисобга олган ҳолда эрта ташхислаш ва даволаш усуллари ишлаб чиқилган (Курбанов Р.Д., Абдуллаев Т.А., 2019; Курбанов Н.А., 2019), касаллик туфайли келиб чиқадиган юрак-қон томир ремоделлашув жараёнларининг ўзига хосликлари баҳоланган (Гадаев А.Г., 2020; Камилова У.К., 2021), бироқ, COVID-19 ўтказган сурункали юрак етишмовчилиги билан касалланган беморларда сурункали юрак етишмовчилик ривожланишида эндотелин-1, РААТ гормонлари ўзгаришлари ташхисотини илмий асослашга қаратилган ишлар бажарилмаган.

Юқоридагиларни эътиборга олиб, COVID-19 ўтказган сурункали юрак етишмовчилиги билан хасталанган беморларда сурункали юрак етишмовчилиги ривожланишини башоратлашда нейрогуморал омилларни янги тамойилларини асослаб бериш долзарб ва амалий жиҳатдан муҳим ҳисобланади.

Диссертация тадқиқотининг диссертация бажарилган илмий-тадқиқот муассасасининг илмий-тадқиқот ишлари режалари билан боғлиқлиги. Диссертация тадқиқоти Республика ихтисослаштирилган терапия ва тиббий реабилитация илмий-амалий тиббиёт марказида № MRB-2021-522 «COVID-19 реконвалесцентларда кардиоваскуляр хавфни аниқлаш алгоритми ва мобил илова ишлаб чиқиш» мавзусидаги илмий лойиҳа доирасида бажарилган (2021–2022 йиллар).

Тадқиқотнинг мақсади COVID-19 ўтказган сурункали юрак етишмовчилиги билан хасталанган беморларда касаллик кечишининг клиник-нейрогуморал предикторларни аниқлаш ҳамда прогнозлаш услубларини такомиллаштиришдан иборат.

Тадқиқотнинг вазифалари:

COVID-19 ўтказган сурункали юрак етишмовчилиги билан хасталанган беморларда касаллик клиник кечиш хусусиятларини баҳолаш;

COVID-19 ўтказган сурункали юрак етишмовчилиги билан хасталанган беморларда эндотелий дисфункциясининг гуморал маркерларини (эндотелин-1, ренин, ангиотензин II, альдостерон) аниқлаш;

COVID-19 ўтказган сурункали юрак етишмовчилиги билан хасталанган беморларда юрак ва қон томир ремоделланишувини баҳолаш;

COVID-19 ўтказган сурункали юрак етишмовчилиги билан хасталанган беморларда касаллик кечиши ва юрак-қон томир ремоделланиш жараёнларини гуморал омиллар ҳолати билан боғлиқлигини баҳолаш;

COVID-19 ўтказган сурункали юрак етишмовчилиги билан хасталанган беморларда эндотелий дисфункцияси ва касаллик кечишини эрта прогнозлаш усулларини такомиллаштириш.

Тадқиқотнинг объекти сифатида Республика ихтисослаштирилган терапия ва тиббий реабилитация илмий-амалий тиббиёт марказида стационар шароитда даволанган 138 та COVID-19 ўтказган I-III функционал синф (ФС) сурункали юрак етишмовчилиги бўлган (NYHA бўйича) юрак ишемик касаллиги (ЮИК) билан касалланган беморлар олинган.

Тадқиқотнинг предмети сифатида сўровномалар, функционал, биокимёвий, иммунофермент тадқиқотлар натижалари олинган.

Тадқиқотнинг усуллари сифатида клиник ҳолатни баҳолаш, эхокардиография, доплерография, биокимёвий, иммунофермент, ҳамда статистик усулларидан фойдаланилган.

Тадқиқотнинг илмий янгилиги куйидагилардан иборат:

COVID-19 ўтказган беморларда сурункали юрак етишмовчилигининг клиник кечиши хусусиятлари намоён бўлишида эндотелин-1 ва ренин – ангиотензин – альдостерон тизими кўрсаткичлари салбий ўзгаришлари аниқланган.

COVID-19 ўтказган сурункали юрак етишмовчилиги билан хасталанган беморларда юрак-қон томир ремоделланишуви жараёнларининг зўрайиши юрак систолик функцияси ва глобал бўйлама деформацияси пасайиши билан кечиши аниқланган;

COVID-19 ўтказган сурункали юрак етишмовчилиги билан хасталанган беморларда эндотелий дисфункциясининг гуморал омиллар ҳолати билан касаллик клиник кечиши ва юрак ремоделланиш жараёнлари яққоллиги орасида узвий боғлиқлик мавжудлиги асосланган;

COVID-19 ўтказган беморларда сурункали юрак етишмовчилиги кечишини эрта прогнозлашга ёндашув прогностик матрица ишлаб чиқиш натижасида такомиллаштирилган.

Тадқиқотнинг амалий натижалари куйидагилардан иборат:

тадқиқот асосида COVID-19 ўтказган СЮЕ билан хасталанган беморларда эндотелий дисфункциясини ривожланиш предикторлари аниқланган;

COVID-19 ўтказган СЮЕ билан хасталанган беморларда касаллик кечишини башоратловчи прогностик матрица яратилган;

COVID-19 ўтказган СЮЕ билан хасталанган беморларда эндотелиал дисфункция биомаркерлари кўрсаткичларини инобатга олган ҳолда касаллик кечишини эрта прогнозлаш самарадорлигини ошириш бўйича ёндошувлар ишлаб чиқилган.

Тадқиқот натижаларининг ишончлилиги ишда қўлланилган назарий ёндашув ва усуллар, олиб борилган тадқиқотларнинг услубий жиҳатдан тўғрилиги, беморлар сонининг етарлилиги, қўлланилган усулларнинг замонавийлиги, уларга зарурий клиник, биокимёвий, иммунофермент, генетик ҳамда статистик усуллар ёрдамида ишлов берилганлиги, сурункали юрак етишмовчилигида буйраклар дисфункцияси ривожланишининг клиник - патогенетик ва генетик жиҳатларини таҳлил қилишда ҳорижий ҳамда маҳаллий тадқиқотлар билан таққослангани, хулоса ва олинган натижаларни ваколатли тузилмалар томонидан тасдиқлаганлиги билан асосланади.

Тадқиқот натижаларини илмий ва амалий аҳамияти. Тадқиқот натижаларининг илмий аҳамияти мамлакатамизда COVID-19 ўтказган сурункали юрак етишмовчилиги бор беморларда касаллик ривожланишини эрта аниқлаш, эндотелиал дисфункция биомаркерлари ўзгаришларнинг клиник-функционал кўрсаткичлар билан ўзаро боғлиқлигини баҳолаш билан изоҳланади.

Тадқиқот натижаларининг амалий аҳамияти COVID-19 ўтказган сурункали юрак етишмовчилиги бор беморларда касаллик ривожланишини эрта аниқлаш ва прогнозлаш имконини берувчи омилларни эрта аниқлаш ва бартараф этиш

беморлар ҳаёт сифатини яхшилаш, асоратлар ривожланиш хавфини камайтириш, эрта ногиронлик ва ўлимини олдини олиш билан изоҳланади

Тадқиқот натижаларининг жорий қилиниши. COVID-19 ўтказган сурункали юрак етишмовчилиги билан касалланган беморларда эндотелий дисфункциясини клиник-прогностик аҳамияти бўйича олинган илмий натижалар асосида:

COVID-19 ўтказган сурункали юрак етишмовчилиги билан касалланган беморларда касаллик кечишини эрта прогноزلаш бўйича олинган илмий натижалар асосида ишлаб чиқилган «COVID-19 ўтказган беморларда кардиореспиратор тизими коморбид касалликларини эрта ташхислаш ва кечиш хусусиятларини башоратлаш» номли услубий тавсияномаси тасдиқланган (Соғлиқни сақлаш вазирлигининг 2022 йил 05 сентябрдаги 8н-з/456-сон маълумотномаси). Мазкур услубий тавсиянома COVID-19 ўтказган сурункали юрак етишмовчилиги билан хасталанган беморлар касаллик ривожланишини прогноزلаш, касаллик кечишини яхшилаш имконини берган;

COVID-19 ўтказган сурункали юрак етишмовчилиги билан хасталанган беморларда касалликни эрта аниқлаш, касаллик кечишини прогноزلаш бўйича олинган илмий натижалар соғлиқни сақлаш амалиётига, жумладан, Республика ихтисослаштирилган терапия ва тиббий реабилитация илмий-амалий тиббиёт маркази, Бухоро вилоят кўп тармоқли тиббиёт маркази, Тошкент вилояти соматик клиник шифохонаси амалиётига тадбиқ этилган (Соғлиқни сақлаш вазирлигининг 2022 йил 11 ноябрдаги 08-35621-сон маълумотномаси). Олинган илмий натижаларнинг амалиётга жорий этилиши COVID-19 ўтказган сурункали юрак етишмовчилиги билан хасталанган беморларда касаллик ривожланишига мойилликни эрта аниқлаш, клиник кечишини прогноزلаш имконини берган.

Тадқиқот натижаларининг апробацияси. Мазкур тадқиқот натижалари 4 та, жумладан 2 та халқаро ва 2 та республика илмий-амалий анжуманларда муҳокамадан ўтказилган.

Тадқиқот натижаларининг эълон қилинганлиги. Диссертация мавзуси бўйича 19 та илмий иш, шулардан Ўзбекистон Республикаси Олий аттестация комиссиясининг докторлик диссертациялари асосий илмий натижаларини чоп этиш тавсия этилган илмий нашрларда 6 та мақола, жумладан 3 таси Республика ва 3 таси халқаро илмий журналларда чоп этилган.

Диссертация тузилиши ва ҳажми. Диссертация таркиби кириш, 4 та асосий боб, хулоса ва фойдаланилган адабиётлар рўйхатидан иборат. Диссертациянинг ҳажми 118 бетни ташкил этади.

ДИССЕРТАЦИЯНИНГ АСОСИЙ МАЗМУНИ

Кириш қисмида ўтказилган тадқиқот долзарблиги ва талабга мослиги, тадқиқот мақсади ва вазифалари, тадқиқот объекти ва предмети билан тавсифланган, республика илм-фан ва технологиянинг устувор йўналишларига мослиги кўрсатилган, тадқиқотнинг илмий янгилиги ва амалий натижалари баён этилган, олинган натижаларнинг ишончлилиги асосланган, уларнинг илмий ва амалий аҳамияти очиқ берилган, тадқиқот натижаларини амалиётга жорий қилиш, ишнинг апробацияси натижалари, эълон қилинган ишлар ва диссертациянинг тузилиши бўйича маълумотлар келтирилган.

Диссертациянинг **«COVID-19 ва юрак етишмовчилиги ривожланишидаги эндотелиал дисфункцияни баҳолашда гуморал омилларнинг аҳамияти»** деб номланган биринчи бобида COVID-19 ва юрак қон-томир тизими касалликларида эндотелий дисфункцияси ривожланиш патогенезида ренин-ангиотензин-альдостерон тизимининг таъсири ва унинг касаллик ривожланишидаги аҳамияти таҳлил қилинган.

Диссертациянинг **«COVID-19 ўтказган сурункали юрак етишмовчилиги билан хасталанган беморларда эндотелий дисфункциясини аниқлаш методологияси»** деб номланган иккинчи бобида тадқиқотга киритилган беморларнинг умумий тавсифи, тадқиқот усуллари ва натижаларини баҳолашда қўлланилган статистик усуллар келтирилган.

COVID-19 ўтказган СЮЕ билан хасталанган 35-70 ёшдаги 138 та бемор Республика ихтисослаштирилган терапия ва тиббий реабилитация илмий амалий тиббиёт марказида стационар даволанган бўлиб, уларнинг ўртача ёши $60,89 \pm 0,42$ ёшни ташкил этди. Шулардан 53,62% эркаклар (74 та), 46,38% аёллар (64 та). Беморлар олти дақиқали юриш синамаси (ОДЮС) ва NYHA таснифига асосан СЮЕ ФС бўйича гуруҳларга ажратилди. I ФС гуруҳига 32 (23,18%) та бемор кириб, уларнинг ўртача ёши $59,2 \pm 0,48$ ни ташкил этди. II ФС гуруҳини ўртача ёши $61,3 \pm 0,51$ бўлган 56 (40,57%) та бемор ва III ФС ни ўртача ёши $61,8 \pm 0,83$ бўлган 50 (36,23%) та бемор ташкил этди. Таққослаш гуруҳини COVID-19 ўтказмаган СЮЕ бор 60,11 \pm 0,64 ёшдаги 60 та шулардан 56,66% эркаклар (34 та), 43,34% аёллардан (26 та) иборат беморлар гуруҳи ташкил қилди.

Беморлар қабул қилган оптимал медикаментоз терапия қуйидагича эди: АПФ ингибиторларини 57,2% беморлар, АРБлар – 42,8%, БАБ – 100%, диуретиклар – 48%, спиронолактон – 74,8%, аспирин – 83,4%, клопидогрел – 16,6%, нитратлар – 24%, статинлар беморларнинг 92% қабул қилган.

Барча беморлар кенг қамровли текширувдан ўтказилди: олти дақиқалик юриш тести (ОДЮС), клиник ҳолатни баҳолаш шкаласи (КХБШ), ЭКГ, клиник-биокимёвий текширувлар, доплерография билан эхокардиография (ЭхоКГ). Қон зардобидида эндотелин 1, ренин, ангиотензин II ва альдостерон миқдори «Human ET-1», «ELISA Kit» (АҚШ), «Renin DRG» (Германия), «Spinreact» (Испания) ва «Monocent» (АҚШ) фирмаси реактивлари ёрдамида

иммунофермент таҳлили (ИФТ) «Humareader» HS (Германия) ускунасида амалга оширилди.

Истисно мезонлари куйидагилардан иборат: жигар ва буйрак функциялари бузилиши билан кечувчи касалликлар, сурункали ўпка обструктив касаллиги, мураккаб аритмиялар, қандли диабет; анамнезда бош мия ўткир қон айланиш бузилишлари ўтказганлиги.

Диссертациянинг «**COVID-19 ўтказган сурункали юрак етишмовчилиги билан хасталанган беморларда касаллик клиник кечишининг хусусиятлари**» деб номланган учинчи бобда COVID-19 ўтказган сурункали юрак етишмовчилиги билан хасталанган беморлар ҳамда COVID-19 ўтказмаган сурункали юрак етишмовчилиги мавжуд беморлардаги касаллик кечиш хусусиятлари таҳлил қилинган.

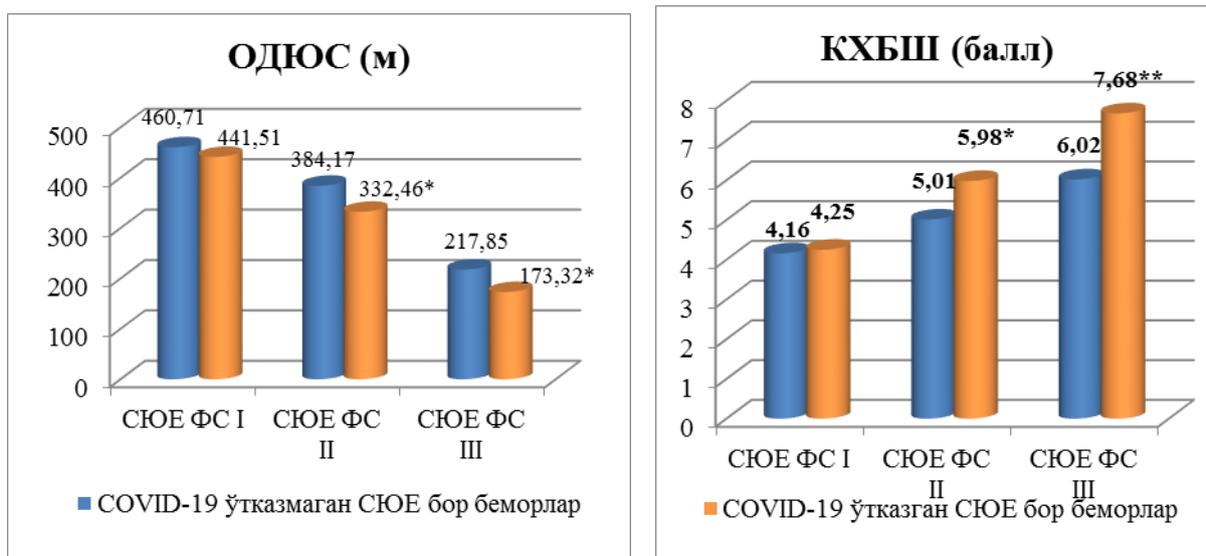
COVID-19 ўтказган сурункали юрак етишмовчилиги билан хасталанган беморлар ҳамда назорат гуруҳи сифатида олинган COVID-19 ўтказмаган СЮЕ бор беморлар жисмоний зўриқишларга чидамлилиқ ОДЮС ёрдамида текширилганда натижалар куйидагича бўлди. Биринчи гуруҳда I ФС учун $402,5 \pm 3,2$ метрни ташкил қилган бўлса, назорат гуруҳида ушбу кўрсаткич дастлабки гуруҳдан 10% га яхшироқ бўлиб, $440,7 \pm 4,6$ метрни ташкил қилди. Биринчи гуруҳда II ФС учун ОДЮС $332,5 \pm 2,8$ метрни ташкил қилган бўлса, назорат гуруҳида ушбу кўрсаткич биринчи гуруҳдан 16% га яхши эканлиги қайд қилинди ($384,1 \pm 3,1$ метр). Яққол фарқ III ФС орасида кузатилди, бунда COVID-19 ўтказган сурункали юрак етишмовчилиги билан хасталанган беморларнинг жисмоний зўриқишларга чидамлилиқ даражаси COVID-19 ўтказмаган СЮЕ бор беморларга нисбатан 20% га пасайганлиги кузатилди ($173,3 \pm 3,4$ га $217 \pm 4,1$ нисбатан).

COVID-19 ўтказган СЮЕ бор беморлар ФС ичида олинган таҳлилда I ФС даги беморларнинг жисмоний зўриқишларга чидамлилиги ОДЮС баҳоланганда $402,51 \pm 3,23$ метрни ташкил қилди. СЮЕ II ва III ФС ли беморларда жисмоний зўриқишларга чидамлилиқ СЮЕ I ФС ли беморлар ОДЮС натижаларидан 18% ва 60% пасайганлигини кўрсатди ва мос равишда $384,1 \pm 3,14$ ва $173,32 \pm 3,48$ метрларни ташкил этди ($p < 0,01$).

COVID-19 ўтказган ва ўтказмаган СЮЕ билан хасталанган беморларнинг клиник ҳолатлари клиник ҳолатини баҳолаш шкаласи (КХБШ) ёрдамида таҳлил қилинганда COVID-19 ўтказган СЮЕ бор беморлар I ФС да КХБШ нинг дастлабки кўрсаткичлари $4,16 \pm 0,21$ баллни ташкил этган бўлса, назорат гуруҳида ушбу кўрсаткич $4,25 \pm 0,14$ баллни ташкил қилди. Биринчи гуруҳ II ФС да беморлар клиник ҳолатининг ёмонлашуви сезиларли даражада бўлди, бунда COVID-19 ўтказган беморларнинг курсаткичи COVID-19 ўтказмаган беморларнинг курсаткичидан 19,3% га пасайганлиги аниқланди ($p < 0,05$). СЮЕ III ФС учун эса ушбу кўрсаткич назорат гуруҳи беморларининг кўрсаткичларидан ишонарли даражада 27,57% га паст эканлиги аниқланди ($p < 0,01$).

COVID-19 ўтказган СЮЕ бор беморлар ФС ичида олинган таҳлилда I ФС даги беморларнинг клиник ҳолатлари ўртача $4,25 \pm 0,14$ баллга баҳоланган бўлса, II ФС да ушбу кўрсаткич сезиларли даражада 40% га баланд бўлиб, $5,98 \pm 0,01$ га

тенг бўлди ($p < 0,05$). III ФС да ушбу кўрсаткич 2 баробар юқори бўлиб, $7,68 \pm 0,01$ баллни ташкил қилди ($P < 0,001$) (1-расм).



1-расм COVID-19 ўтказган ва ўтказмаган СЮЕ билан хасталанган беморларда ОДИОС ва КХБШ кўрсаткичлари

Изоҳ: * - $p < 0,05$; ** - $p < 0,001$ I ФС кўрсаткичига нисбатан

COVID-19 касаллигининг кечишига кўра гуруҳларга ажратилганда беморлар куйидагича тақсимланди. Бунда 34,05% ($n=47$) беморда COVID-19 касаллиги энгил кечгани, 40,28% ($n=56$) беморда касаллининг ўрта оғир кечгани, 25,36% ($n=35$) беморда касалликнинг оғир кечгани қайд қилинди. Бу беморларнинг ФС ичида тақсимланиши куйидагича бўлди: СЮЕ I ФС 32 бемордан ташкил топган бўлиб, шулардан 65,62% ($n=21$) беморлар COVID-19 касаллигини энгил ўтказганларга, 18,75% ($n=6$) беморлар касалликни ўрта оғир даражада ўтказганлар, ҳамда 15,62% ($n=5$) беморлар касалликни оғир даражада ўтказганлар. СЮЕ II ФС да энгил ўтказганлар 33,92%, ўрта оғир даражада ўтказганлар, гуруҳнинг тенг ярмини (50%) ва оғир даражада ўтказганлар 16,07% ни ташкил қилди. СЮЕ III ФС да эса касаллигини энгил ўтказганлар сони I ФС даги беморлардан 3 баробар кам бўлиб 14% ($n=7$) ни ташкил қилган бўлса, гуруҳнинг асосий қисмини касалликни ўрта оғир ва оғир ўтказган беморлар ташкил қилди (46% га 40% нисбатда).

COVID-19 ўтказган СЮЕ бор беморлар ФС орасидаги респиратор кўрсаткичлар баҳоланганда СЮЕ бор I ФС беморларда мультиспирал компьютер томографияси (МСКТ) зарарланиш даражаси бўйича ўпканинг зарарланиши ўртача $26,81 \pm 1,72$ % ни ва SpO_2 $94,3 \pm 0,16$ % ни ташкил қилса, худди шу кўрсаткич II ФС учун $39,76 \pm 1,13$ % га $92,8 \pm 0,14$ % ни ташкил қилди. Ўпканинг зарарланиш даражалари максимал бўлган III ФС да ўпка тўқимасининг зарарланиши I ФС дан 2 мартаба кўп бўлиб, ўртача $48,85 \pm 1,22$ % ни, SpO_2 $-91,1 \pm 0,2$ % ни ташкил қилади.

COVID-19 ўтказган СЮЕ билан хасталанган бемор қонида СРО, фибриноген, Д-димер миқдорининг сезиларли даражада кўтарилганлиги кузатилди. Бунда назорат гуруҳида СРО $9,8 \pm 0,54$ мг/л ни, фибриноген $421,4 \pm 8,62$ мг/дл ни, Д-димер эса $0,4 \pm 0,02$ мг/л ни ташкил қилган бўлса, COVID-19 ўтказган беморлар қонида

СРО нинг миқдори назорат гуруҳидаги беморлар қонидан 2,5 мартага ($p < 0,01$), фибриноген 17,34% га, Д-димер 1,5 мартага ошганлиги қайд этилди ($p < 0,01$).

I ФС да СРО $5,3 \pm 0,87$ мг/л ни, фибриноген $384,92 \pm 13,23$ мг/дл ни, Д-димер эса $0,41 \pm 0,02$ мг/л ни ташкил қилган бўлса, II ФС беморларда СРО миқдори 2 баробарга ($12,8 \pm 0,70$) ($p < 0,01$), фибриноген, миқдори 16,14% ($568,62 \pm 11,59$) га, Д-димер миқдори 30% га ошганлиги ($0,52 \pm 0,02$) қайд этилди. III ФС даги беморлар қонидаги СРО, фибриноген, Д-димерларнинг миқдори I ФС га нисбатан сезиларли даражада ошганлиги кузатилди. Бунда СРО миқдори бир неча баробарга ($41,5 \pm 4,02$) ($p < 0,001$), фибриноген, миқдори 1,5 мартага, ($568,62 \pm 11,59$) ($p < 0,01$) га, Д-димер миқдори 2 мартага ошганлиги қайд этилди ($p < 0,01$).

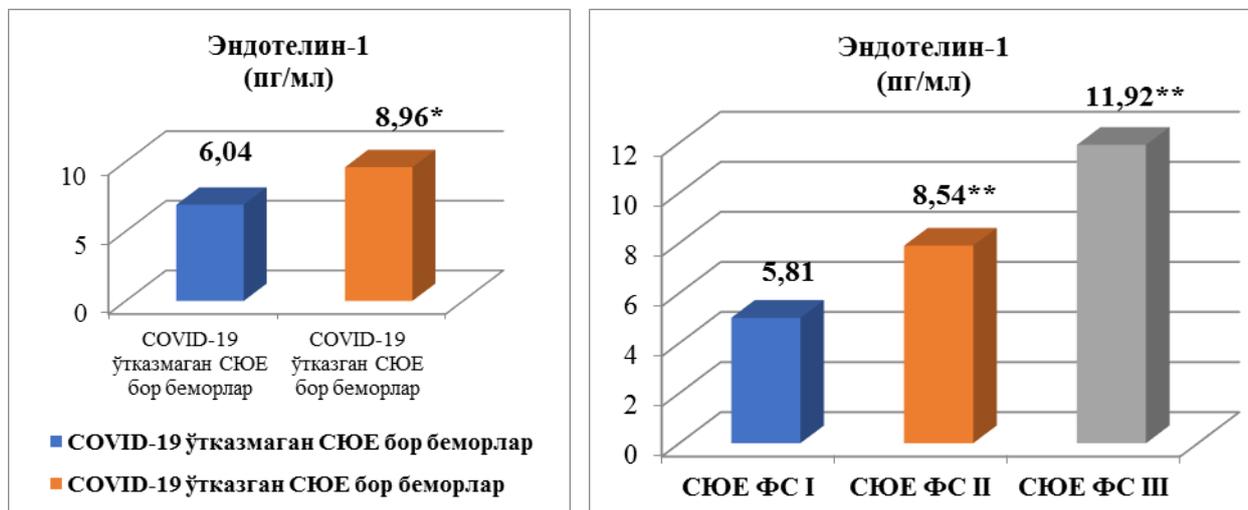
СРО миқдори нормал даражада бўлган беморларда ОДЮС кўрсаткичи $383,69 \pm 8,43$ м ни, КХБШ кўрсаткичи эса $5,18 \pm 0,17$ баллни ташкил қилган бўлса, СРО миқдори нормадан баланд беморлар гуруҳида ушбу кўрсаткичлар мос равишда ОДЮС учун 50,78% га паст ($254,68 \pm 9,63$) ($p < 0,01$) ва КХБШ учун 43,82% га баланд ($7,45 \pm 0,12$) ($p < 0,01$) кўрсаткичларни ташкил этди. Фибриноген миқдори нормал даражада бўлган беморларда ОДЮС кўрсаткичи $389,41 \pm 8,72$ м ни, КХБШ кўрсаткичи эса $5,27 \pm 0,18$ баллни ташкил қилган бўлса, фибриноген миқдори нормадан баланд беморлар гуруҳида ушбу кўрсаткичлар мос равишда ОДЮС учун 58,13% га паст ($246,56 \pm 9,42$) ва КХБШ учун 36,43% га баланд ($7,19 \pm 0,13$) кўрсаткичларни ташкил этди. Д-димер учун ҳам юқоридаги ҳолат такрорланди. Д-димер миқдори нормал даражада бўлган беморларда ОДЮС кўрсаткичи $361,73 \pm 9,13$ м ни, КХБШ кўрсаткичи эса $5,42 \pm 0,15$ баллни ташкил қилган бўлса, фибриноген миқдори нормадан баланд беморлар гуруҳида ушбу кўрсаткичлар мос равишда ОДЮС учун 29,85% га паст ($278,50 \pm 10,20$) ва КХБШ учун 30,62% га баланд ($7,08 \pm 0,12$) кўрсаткичларни ташкил этди ($p < 0,01$).

COVID-19 ўтказган СЮЕ билан хасталанган беморларда касаллик клиник кечиши ва ўпка тўқимасининг зарарланиш даражаси орасида боғлиқлик аниқланди: бунда ўпка тўқимасининг III даража зарарланишида ОДЮС нинг 40 % ($p < 0,01$) га пасайгани ва КХБШ ни 49,6 % ($p < 0,05$) га ошиши кузатилди. Шу билан бир қаторда ўпка тўқимасининг зарарланиш даражаси ва КХБШ кўрсаткичи орасида юқори даражадаги тўғри корреляцион боғлиқлик аниқланди ($r = 0,78$).

Диссертациянинг «COVID-19 ўтказган сурункали юрак етишмовчилиги бор беморларда гуморал омилларнинг эндотелий дисфункцияси ва касаллик кечиши билан боғлиқлигини ўрганиш» деб номланган учинчи бобида COVID-19 ўтказган сурункали юрак етишмовчилиги билан касалланган беморларда эндотелий дисфункциясини РААТ, эндотелин-1 СРО, фибриноген ва Д-димер билан боғлиқ ҳолда касалликнинг кечиш хусусиятлари таҳлил қилинган.

COVID-19 ўтказмаган СЮЕ бор беморлар қонида эндотелий дисфункцияси биомаркерларидан эндотелин-1 нинг миқдори $6,04 \pm 0,03$ пг/мл ни ташкил қилган бўлса, ушбу биомаркер COVID-19 ўтказган СЮЕ билан хасталанган беморларда назорат гуруҳидан 48,33% га кўплиги кузатилди ($8,96 \pm 0,08$ пг/мл) ($p < 0,001$). COVID-19 ўтказган СЮЕ билан хасталанган беморлар ФС лари орасидаги эндотелий дисфункцияси биомаркернинг қондаги миқдори таққосланганда улар орасидаги тўғри корреляцион боғланишларни кузатилди. Бунда COVID-19

ўтказган СЮЕ бор I ФС беморлар қонидагидаги эндотелин-1 нинг миқдори $5,81 \pm 0,024$ пг/мл ни ташкил қилган бўлса, худди шу кўрсаткич II ФС учун I ФС қараганда 46,94% га баланд кўрсаткични қайт этди ($8,54 \pm 0,38$). Оғир беморлар гуруҳидан ташкил топган III ФС беморларда эндотелий хужайраларининг зарарланиши юқори даражада кечиб бу гуруҳда эндотелин-1 нинг миқдори I ФС қараганда 2 баробардан кўпроқ даражада, II ФС қараганда эса деярли 40% га баланд эканлиги аниқланди ($11,92 \pm 0,45$ пг/мл) ($p < 0,001$) (2- расм).



2-расм COVID-19 ўтказган ва ўтказмаган СЮЕ билан хасталанган беморларда эндотелин-1 нинг қондаги миқдори

*Изоҳ: $p < 0,05$; ** - $p < 0,001$ фарқлар назорат гуруҳи ва I ФС кўрсаткичларига нисбатан ишончли*

COVID-19 ўтказмаган СЮЕ билан хасталанган беморлар гуруҳида ренин нейрогормонининг миқдори $43,46 \pm 1,53$ МкМЕ/мл ни ташкил қилди. COVID-19 ўтказган СЮЕ бор беморларда ушбу кўрсаткич деярли 1,5 баробар юқори кўрсаткичлар билан намоён бўлди ($61,08 \pm 1,07$ МкМЕ/мл). РААТ нинг марказий аҳамиятга эга ва асосий вазифани бажарадиган ангиотензин II гормонининг миқдори назорат гуруҳида $52,65 \pm 0,86$ пг/мл ни ташкил қилган бўлса, асосий гуруҳидаги ушбу гормоннинг миқдори назорат гуруҳидан 51,06% га баланд эканлиги қайд этилди ($80,04 \pm 1,42$ пг/мл). COVID-19 ўтказмаган СЮЕ бор беморларда альдостерон гормонларининг миқдори $231,76 \pm 2,33$ пг/мл да қайд этилган бўлса, COVID-19 ўтказган СЮЕ бор беморларда 30,73% га баланд эканлиги кузатилди ($302,13 \pm 5,04$ пг/мл).

РААТ гормонларининг ФС орасида тақсимланиши куйидагича бўлди. Ренин гормонининг миқдори I ФС беморлар учун $51,43 \pm 0,75$ МкМЕ/мл ни ташкил қилди, ушбу кўрсаткич II ФС учун I ФС қараганда 17,54% га баланд кўрсаткични қайт этди ($60,45 \pm 0,83$ МкМЕ/мл). III ФС беморларда ушбу кўрсаткич сезиларли даражада фарқ қилиб I ФС қарагандан 43% га, II ФС қараганда эса 23,71% га баланд эканлиги аниқланди. Ангиотензин II гормонининг миқдори I ФС беморлар учун $58,35 \pm 1,31$ пг/мл ни ташкил қилган бўлса, ушбу кўрсаткич II ФС учун I ФС қараганда статистик жихатдан аҳамиятли даражада 28,10% га ($74,91 \pm 1,21$ пг/мл) баланд кўрсаткични ташкил этди ($p < 0,001$). III ФС беморларда

ушбу кўрсаткич ишонарли даражада фарқ қилиб I ФС қараганда 70% дан кўпроқ даражада, II ФС қараганда эса 33,02% га баланд эканлиги аниқланди ($99,65 \pm 1,32$ пг/мл) ($p < 0,001$). Альдостерон гормонининг ФС орасидаги миқдори I ФС беморлар учун $192,41 \pm 2,51$ пг/мл ни, II ФС учун эса бу миқдор I ФС қараганда 32,30% га баланд кўрсаткични кўрсатди. III ФС беморларда ушбу кўрсаткич ишонарли даражада фарқ қилиб I ФС қараганда 73,95% дан кўпроқ даражада, II ФС қараганда эса 31,49% га баланд эканлиги аниқланди ($334,56 \pm 4,11$ пг/мл, $p < 0,001$).

СРО миқдори нормал даражада бўлган беморларда эндотелин-1 нинг миқдори $5,11 \pm 0,06$ пг/мл ни, рениннинг миқдори $53,81 \pm 0,76$ МкМЕ/мл ни, ангиотензин II нинг миқдори $68,2 \pm 1,47$ пг/мл ни ва альдостероннинг миқдори $232,04 \pm 6,45$ пг/мл ташкил қилган бўлса, СРО миқдори нормадан баланд беморлар гуруҳида ушбу кўрсаткичлар мос равишда эндотелин-1 учун 49,70% га ($7,65 \pm 0,18$), ренин учун 20,96% га ($53,81 \pm 0,76$), ангиотензин II учун 26,92% га ($68,2 \pm 1,47$) ва альдостерон учун 24,56% га ($232,04 \pm 6,45$) баланд кўрсаткичларни ташкил этди. Фибриноген миқдори нормал даражада бўлган беморларда эндотелин-1 нинг миқдори $5,04 \pm 0,05$ пг/мл ни, рениннинг миқдори $55,93 \pm 0,81$ МкМЕ/мл ни, ангиотензин II нинг миқдори $71,04 \pm 1,58$ пг/мл ни ва альдостероннинг миқдори $229,69 \pm 6,87$ пг/мл ташкил қилган бўлса, фибриноген миқдори нормадан баланд беморлар гуруҳида ушбу кўрсаткичлар мос равишда эндотелин-1 учун 52,57% га ($7,69 \pm 0,17$), ренин учун 15,59% га ($64,65 \pm 1,53$), ангиотензин II учун 18,30% га ($84,16 \pm 1,73$) ва альдостерон учун 27,07% га ($291,52 \pm 6,06$) баланд кўрсаткичларни ташкил этди. Д-димер учун ҳам юқоридаги тўғри коррелацион боғланиш такрорланди. Д-димер миқдори нормал даражада бўлган беморларда эндотелин-1 нинг миқдори $5,67 \pm 0,07$ пг/мл ни, рениннинг миқдори $53,02 \pm 0,86$ МкМЕ/мл ни, ангиотензин II нинг миқдори $69,80 \pm 1,44$ пг/мл ни ва альдостероннинг миқдори $236,78 \pm 5,95$ пг/мл ташкил қилган бўлса, Д-димер миқдори нормадан баланд беморлар гуруҳида ушбу кўрсаткичлар мос равишда эндотелин-1 учун 29,80% га ($7,36 \pm 0,19$), ренин учун 24,05% га ($66,01 \pm 1,69$), ангиотензин II учун 26,28% га ($88,15 \pm 1,82$) ва альдостерон учун 21,78% га ($288,36 \pm 6,32$) баланд кўрсаткичларни ташкил этди (1-жадвал).

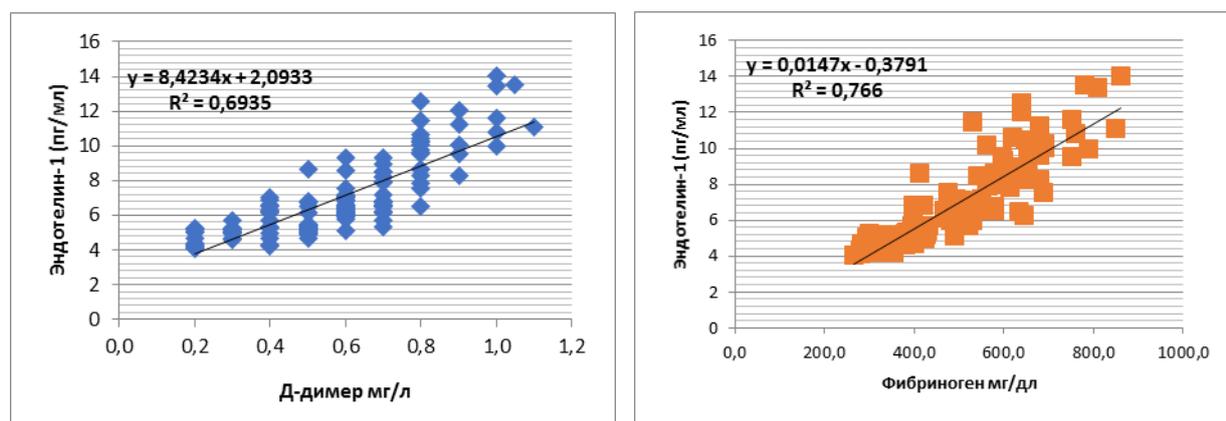
1-жадвал

СРО, фибриноген, Д-димер миқдорининг эндотелий дисфункцияси биомаркерлари билан боғлиқлиги

| | Эндотелин-1 (пг/мл) | Ренин (МкМЕ/мл) | Ангиотензин II (пг/мл) | Альдостерон (пг/мл) |
|---------------------------------|------------------------|--------------------|---------------------------|------------------------|
| СРО 6 мг/л дан кам | $5,11 \pm 0,06$ | $53,81 \pm 0,76$ | $68,2 \pm 1,47$ | $232,04 \pm 6,45$ |
| СРО 6 мг/л дан кўп | $7,85 \pm 0,18$ | $65,09 \pm 1,57$ | $86,56 \pm 1,76$ | $289,21 \pm 6,04$ |
| Фибриноген 400 мг/дл дан кам | $5,04 \pm 0,05$ | $55,93 \pm 0,81$ | $71,04 \pm 1,58$ | $229,69 \pm 6,87$ |
| Фибриноген 400 мг/дл дан кўп | $7,69 \pm 0,17$ | $64,65 \pm 1,53$ | $84,16 \pm 1,73$ | $291,52 \pm 6,06$ |

| | | | | |
|--------------------------|-----------|------------|------------|-------------|
| Д-димер 0,6 мг/л дан кам | 5,67±0,07 | 53,02±0,86 | 69,80±1,44 | 236,78±5,95 |
| Д-димер 0,6 мг/л дан кўп | 8,02±0,19 | 66,01±1,69 | 88,15±1,82 | 288,36±6,32 |

COVID-19 ўтказган СЮЕ билан хасталанган беморлар қонидаги СРО, фибриноген, Д-димер миқдори эндотелин-1, ренин, ангиотензин II, ва альдостерон нейрогормонлари билан боғлиқлиги ўрганилганда улар орасидаги тўғри корреляцион боғлиқлик аниқланди. Бунда СРО ва нейрогормонлардан эндотелин-1 ($r=0,88$) ва ангиотензин II ($r=0,61$) орасида тўғри кучли корреляцион боғланиш, ва СРО ҳамда ренин ($r=0,48$) ва альдостерон ($r=0,56$) орасида ўртача кучли корреляцион боғланиш мавжудлиги қайд этилди (3-расм).



3-расм. Фибриноген, Д-димер миқдорининг эндотелий дисфункцияси биомаркерлари билан корреляцион боғлиқлиги

Фибриноген ва эндотелин-1 ($r=0,76$), ангиотензин II ($r=0,68$), альдостерон ($r=0,63$) орасида тўғри кучли корреляцион боғланиш, шунингдек фибриноген ва ренин ($r=-0,54$) орасида ўртача кучли корреляцион боғланиш мавжудлиги қайд этилди. Юқоридаги тўғри боғланиш Д-димер ва нейрогормонлар орасида ҳам кузатилди. Д-димер ва эндотелин-1 ($r=0,69$), ангиотензин II ($r=0,62$) орасида тўғри кучли корреляцион боғланиш, шунингдек фибриноген ва ренин ($r=0,47$) ҳамда альдостерон ($r=0,55$) орасида ўртача кучли корреляцион боғланиш мавжудлиги қайд этилди.

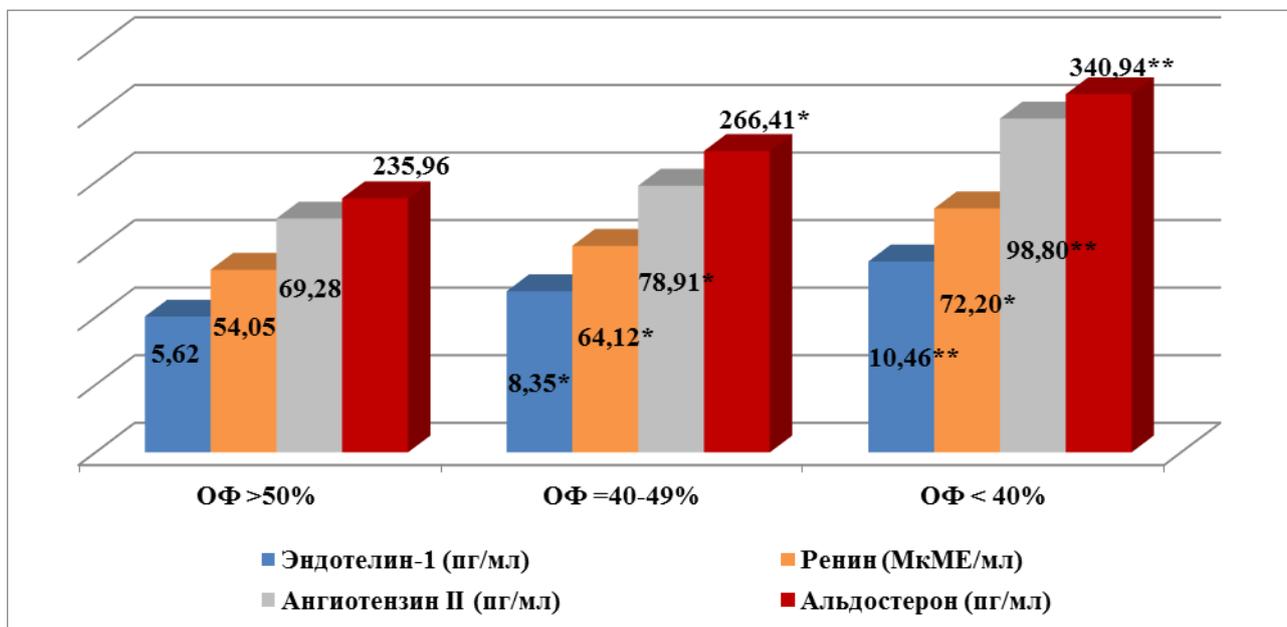
Шундай қилиб, COVID-19 ўтказган СЮЕ билан хасталанган беморларда эндотелий дисфункциясининг кучайиши касаллик ФС ларининг ошиши билан ортиб борди, бундан ташқари эндотелий дисфункцияси биомаркерлари ва СРО, фибриноген ва Д-димер орасида тўғри корреляцион боғланиш қайд этилди.

Диссертациянинг «COVID-19 ўтказган сурункали юрак етишмовчилиги билан хасталанган беморларда эндотелий дисфункцияси гуморал омилларининг юрак-қон томир ремоделланишуви билан боғлиқлигини ўрганиш» деб номланган бешинчи бобида касалликни кечишида, кардиал ремоделланишда эндотелин-1, ва РААТ гормонлари боғлиқлигининг таҳлили келтирилган.

COVID-19 ўтказмаган СЮЕ билан хасталанган беморларда юракнинг морфологик кўрсаткичлари якуний диастолик ўлчам (ЯДЎ) $51,3\pm0,03$ мм ни, якуний систолик ўлчам (ЯСЎ) $38,2\pm0,04$ мм ни, якуний диастолик ҳажм (ЯДХ)

144,32±3,91 мл ни, якуний систолик ҳажм (ЯСХ) 71,47±2,33 мл ни, чап қоринча орқа девори қалинлиги (ЧҚОДҚ) 11,0±0,03 мм ни, қоринчалараро девор қалинлиги (ҚАДҚ) 12,3±0,01 мм ни, чап қоринча миокард массаси (ЧҚММ) 258,21±6,27 г ни ташкил этди. Функционал кўрсаткичлардан чап қоринча отилиш фракцияси (ЧҚОФ) 50,64±0,54% ни, глобал бўйлама деформация (ГБД) 15,38±0,41% ни ташкил қилди. Ўшбу кўрсаткичлар COVID-19 ўтказган СЮЕ бор беморларда эса дастлабки гуруҳдан сезиларди даражада фарқ қилди. Жумладан ЯДЎ дастлабки кўрсаткичдан 5,2 мм га катталашгани (56,5±0,03 мм), ЯСЎ 2,3 мм га катталашгани, ЯДХ 18 мл га, ЯСХ эса 8,6 мл га ошганлиги кузатилди. ЧҚОДҚ ва ҚАДҚ ўлчамлари назорат гуруҳидан статистик жиҳатдан сезиларли даражада фарқ қилмади, 11,2±0,01 мм га 12,6±0,01 мм мос равишда. Функционал кўрсаткичлардан ЧҚОФ ва ГБД эса дастлабки кўрсаткичлардан яққол ишонарли рақамларда фарқ қилди. Бунда ЧҚОФ биринчи гуруҳ кўрсаткичидан 9% га, ГБД эса 13,98% га пасайганлиги кузатилди.

COVID-19 ўтказган СЮЕ билан хасталанган беморларнинг 34 (24,64%) тасида ЧҚОФ 40% дан паст (ОФ<40%), 50 (36,23%) тасида ЧҚОФ нинг қисқариш фаолиятининг ўртача пасайиши (40-49%) кузатилган бўлса, қолган 54 (39,13%) беморда ЧҚОФ 50% дан юқори бўлди. ОФ>50% бўлган беморлар орасидаги эндотелин-1 нинг миқдори 5,62±0,65 пг/мл ни ташкил этган бўлса, ОФ=49-40% бўлган беморлар гуруҳи орасида бу кўрсаткич ОФ>50% бўлган беморлар гуруҳидан 48,57% га кўп бўлиб, 8,35±0,48 пг/мл ни ташкил қилди. ОФ<40% бўлган беморлар гуруҳида эса бу кўрсаткич биринчи гуруҳдан 86,12% га, ОФ=49-40% бўлган беморлар гуруҳидан 25,26% га кўп эканлиги аниқланди (10,46±0,77). ОФ>50% бўлган беморлар орасида ренин-ангиотензин-альдостерон тизими гормонларининг миқдори ренин учун 54,05±0,79 МкМЕ/мл ни, ангиотензин II учун 69,28±1,45 пг/мл ни, альдостерон учун 235,96±6,29 пг/мл ни ташкил қилган бўлса, иккинчи гуруҳдаги ОФ=49-40% бўлган беморлар гуруҳи орасида бу кўрсаткичлар ОФ>50% бўлган беморлар гуруҳидан ишончли даражада юқори бўлиб, ренин 64,12±1,84 МкМЕ/мл ни (p<0.001), ангиотензин II 78,91±2,85 пг/мл ни (p<0.001), альдостерон миқдори 266,41±8,87 пг/мл ни (p<0.001) ташкил қилди. ОФ<40% бўлган беморлар гуруҳидаги кўрсаткичлар ОФ>50% бўлган беморлар гуруҳидан сезиларли даражада юқори бўлиб, улар орасидаги фарқ мос равишда ренин учун 33,58 % (72,20±2,27 МкМЕ/мл) га, ангиотензин II учун 42,60 % (98,80±1,51 пг/мл) га, альдостерон учун 44,49 % (340,94±4,58 пг/мл) га баланд кўрсаткичлар билан намоён бўлди (4-расм).



4-расм. Эндотелин-1 ва РААТ нейрогормонлари қондаги миқдорининг ОФ кўрсаткичи билан боғлиқлиги

Изоҳ: * - $p < 0,05$; ** - $p < 0,001$ ОФ >50% кўрсаткичига нисбатан

COVID-19 ўтказган СЮЕ билан хасталанган беморлар қонидаги эндотелин-1 ва РААТ нейрогормонларининг миқдори ва ОФ орасидаги корреляцион боғланишлар таҳлил қилинганда энг юқори тесқари корреляцион боғланиш эндотелин-1 ва ОФ орасидаги кузатилди ($r = -0,89$). Ренин, ангиотензин II ва альдостерон учун бу кўрсаткич мос равишта корреляцион боғланишлар тесқари бўлиб ренин ва ангиотензин II учун $r = -0,57$ (ўртача кучли) га $r = -0,61$ (кучли) ни таққил қилди, альдостерон ва ОФ орасидаги корреляцион коэффициент $r = -0,67$ га тенг бўлди.

COVID-19 ўтказган СЮЕ билан хасталанган беморларда кардиоваскуляр хавф омиллари, касаллик клиник кечиши ва лаборатор функционал усуллар натижаларидан келиб чиқиб прогностик матрица яратилди. Бунда беморларнинг ҳар бир кўрсаткичлари учун алоҳида ҳисобланди. Прогнозлаш коэффициентлари топилгандан кейин энг кичик кўрсаткичлар алоҳида гуруҳни, энг катта кўрсаткичлар алоҳида гуруҳни ташқил қилади. Олинган натижалар бўйича COVID-19 ўтказган сурункали юрак етишмовчилиги билан хасталанган беморларда касаллик кечишини башоратлаш мезони хавф индекси йиғиндиси 19,87дан 24,13 баллгача ораликда бўлса бундай беморларда ижобий прогноз башоратланади. Агар юқоридаги кўрсаткич 24,13дан 28,39 баллгача бўлса, бундай беморлар оралик зонага тўғри келиб, бу беморлар беморлар эътибор ва кузатувни талаб қилади. Агар хавф индекси йиғиндиси 28,39 дан 32,65 балл орасида бўлса бундай беморлар гуруҳида салбий прогноз башоратланади.

ХУЛОСАЛАР

«COVID-19 ўтказган сурункали юрак етишмовчилиги билан хасталанган беморларда эндотелий дисфункциясининг клиник-прогностик жиҳатлари» номли диссертация иши бўйича олиб борилган тадқиқотлар натижасида қуйидаги хулосалар олинди:

1. COVID-19 ўтказган СЮЕ билан хасталанган беморларда касаллик клиник кечиши ва ўпка тўқимасининг зарарланиш даражаси орасида боғлиқлик аниқланди: бунда ўпка тўқимасининг III даража зарарланишида ОДЮС нинг 40 % ($p < 0,01$) га пасайгани ва КХБШ ни 49,6 % ($p < 0,05$) га ошиши кузатилди. Шу билан бир қаторда ўпка тўқимасининг зарарланиш даражаси ва КХБШ кўрсаткичи орасида юқори даражадаги тўғри корреляцион боғлиқлик аниқланди ($r = 0,78$).

2. Эндотелий дисфункцияси COVID-19 ўтказган СЮЕ билан хасталанган беморларда эндотелий дисфункцияси биомаркерлари - эндотелин-1 миқдорининг 96,9% ($p < 0,001$) га, рениннинг 43% ($p < 0,01$), ангиотензин II нинг 70% ($p < 0,01$) ва альдостерон 73,9% га ($p < 0,01$) ошиши билан тавсифланди ва касаллик ФС ининг ошиши ҳамда ЧҚ ОФ, ГБД кўрсаткичларининг пасайиши билан асоцирланди. ОФ < 40% бўлган беморлар гуруҳида эндотелин-1 нинг миқдори ОФ > 50% дан юқори бўлган беморлар гуруҳига нисбатан 86,12% га юқорилиги аниқланди. Нейрогормонлар ва ОФ кўрсаткичлари орасидаги корреляцион боғлиқлик таҳлили улар орасида кучли тесқари корреляцион боғланиш борлигини аниқлади: эндотелин-1 учун ($r = -0,75$) ва РААТ нейрогормонлари учун ($r = -0,57$, $r = -0,61$, $r = -0,67$ мос равишда).

3. COVID-19 ўтказган СЮЕ билан хасталанган беморлар қонидаги эндотелин-1 миқдори касалликнинг клиник кечиши кўрсаткичлари билан боғлиқлиги аниқланди, бунда эндотелин-1 ва ОДЮС орасида кучли тесқари корреляцион боғланиш ($r = -0,79$) қайд этилган бўлса, ўпканинг зарарланиш даражаси билан кучли тўғри корреляцион боғланиш аниқланди ($r = 0,62$). Эндотелин-1 ва РААТ нейрогормонлари билан бир қаторда СРО, фибриноген, ва Д-димер кўрсаткичлари ҳам касалликнинг кечишига таъсир кўрсатди. Ушбу кўрсаткичлар баланд бўлган беморлар гуруҳида ОДЮС нинг 31,3% ($p < 0,01$) га пасайиши ва КХБШ нинг 30,3% га ошиши кузатилди.

4. COVID-19 ўтказган СЮЕ билан хасталанган беморларда нейрогормонларнинг ижобий ва салбий чегаралари кесишган нуқталарини аниқлаш учун прогностик мезонлар аниқланди. Салбий прогностик мезонлар бўлиб ОДЮС нинг 320 м дан пасайганида ва КХБШ кўрсаткичининг 6 баллдан ошганида эндотелин-1 миқдорининг 6,5 пг/мл дан, рениннинг 60 МкМЕ/мл дан, ангиотензин II нинг 80 пг/мл дан ва альдостероннинг 280 пг/мл дан ошиши ҳисобланди.

5. COVID-19 ўтказган СЮЕ билан хасталанган беморларда, касаллик клиник кечиши ва лаборатор-функционал усуллар натижаларини ўз ичига олган прогностик матрица яратилди. Ушбу матрицанинг мезонларини баҳолаш касаллик кечишини башоратлайди: йиғинди 19,87-24,13 баллгача бўлса ижобий прогноз, 28,39-32,65 баллгача бўлса салбий прогноз.

**НАУЧНЫЙ СОВЕТ DSc.04/30.12.2019.Tib.64.01 ПО ПРИСУЖДЕНИЮ
УЧЁНЫХ СТЕПЕНЕЙ ПРИ РЕСПУБЛИКАНСКОМ
СПЕЦИАЛИЗИРОВАННОМ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКОМ
МЕДИЦИНСКОМ ЦЕНТРЕ КАРДИОЛОГИИ**

**РЕСПУБЛИКАНСКИЙ СПЕЦИАЛИЗИРОВАННЫЙ НАУЧНО-
ПРАКТИЧЕСКИЙ МЕДИЦИНСКИЙ ЦЕНТР ТЕРАПИИ И
МЕДИЦИНСКОЙ РЕАБИЛИТАЦИИ**

РАХИМОВ АБДУРАХМОН НАИМОВИЧ

**КЛИНИКО-ПРОГНОСТИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ДИСФУНКЦИИ
ЭНДОТЕЛИЯ У БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ
НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ, ПЕРЕНЕСШИХ COVID-19**

14.00.06 – Кардиология

**АВТОРЕФЕРАТ ДИССЕРТАЦИИ
ДОКТОРА ФИЛОСОФИИ (PhD) ПО МЕДИЦИНСКИМ НАУКАМ**

ТАШКЕНТ – 2022

Тема диссертации доктора философии (PhD) зарегистрирована в Высшей аттестационной комиссии при Кабинете Министров Республики Узбекистан за В2021.1.PhD/Tib1662

Диссертация выполнена в Республиканском специализированном центре терапии и медицинской реабилитации.

Автореферат диссертации на трёх языках (узбекский, русский, английский (резюме)) размещен на веб-странице Научного совета (www.cardiocenter.uz) и информационно-образовательном портале «ZiyoNet» (www.ziynet.uz).

Научный руководитель: **Камилова Умида Кабировна**
доктор медицинских наук, профессор

Официальные оппоненты: **Мухамедова Муяссар Гафуржановна**
доктор медицинских наук, доцент

Курбанов Нурали Абдурахманович
доктор медицинских наук, профессор

Ведущая организация: **Ташкентская медицинская академия**

Защита диссертации состоится «_____» _____ 2022 года в _____ часов на заседании Научного совета DSc.04/30.12.2019.Tib.64.01 при Республиканском специализированном научно-практическом медицинском центре кардиологии (Адрес: 100052, г.Ташкент Мирзо Улугбекский район, ул. Осиё 4. Тел./Факс (99871)237-31-57, e-mail: info@cardiocenter.uz)

С диссертацией можно ознакомиться в информационно-ресурсном центре Республиканского специализированного научно-практического центра кардиологии (зарегистрирована №_____). Адрес: 100052, г.Ташкент Мирзо Улугбекский район, ул. Осиё 4. Тел./Факс (99871)237-31-57.

Автореферат диссертации разослан «_____» _____ 2022 года.

Реестр протокола рассылки № _____ от «_____» _____ 2022 года.

Р.Д.Курбанов

Председатель научного совета по присуждению ученых степеней, доктор медицинских наук, академик

Г.У.Муллабаева

Секретарь научного совета по присуждению ученых степеней, доктор медицинских наук

А.Б.Шек

Председатель научного семинара по присуждению ученых степеней, доктор медицинских наук, профессор

ВВЕДЕНИЕ (аннотация докторской (PhD) диссертации)

Актуальность и значимость темы диссертации. Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) являются наиболее распространенными в мире и остаются основной причиной инвалидности и смерти. По данным Всемирной организации здравоохранения «... от ССЗ в год умирают 17,9 миллиона человек, что составляет 30% всех случаев смерти в мире...»¹. Согласно данным многоцентровых исследований, смерть от сердечно-сосудистых заболеваний чаще встречается у больных с хронической сердечной недостаточностью (ХСН). Во время пандемии COVID-19 показатели смертности от хронической сердечной недостаточности значительно увеличились по сравнению с неинфицированными пациентами с хронической сердечной недостаточностью. На ранних стадиях развития заболевания применение чувствительных иммуноферментных методов в дополнение к традиционным клинико-лабораторным методам является актуальной задачей для раннего выявления клинических признаков заболевания.

В мире у больных хронической сердечной недостаточностью перенесших COVID-19 наряду с оценкой клинических и функциональных особенностей сердца, особое внимание уделяют к клиническим исследованиям по выявлению молекулярно-генетических и функциональных маркеров течения различных клинических форм хронической сердечной недостаточности; ведутся научные исследования по разработке методов раннего выявления и прогнозирования риска заболеваний с использованием иммуноферментных методов. В то же время важно совершенствование методов оценки клинико-прогностических факторов функционального состояния эндотелия у этих больных, а также разработка новых подходов к ранней диагностике и методов прогнозирования развития заболевания.

Развитие медицинской отрасли нашей страны ставит ряд задач, направленных на адаптацию медицинской системы к требованиям мировых стандартов, в том числе осуществляются широкомасштабные меры направленные на снижение осложнений от сердечно-сосудистых заболеваний путем улучшения ранней их диагностики. В этом направлении по коренному совершенствованию системы здравоохранения поставлены ряд задач «...повышение эффективности, качества и популярности медицинской помощи в нашей стране, а также внедрение высокотехнологичных методов ранней диагностики и лечения заболеваний, создание патронажной службы, поддержка здорового образа жизни и профилактика заболеваний...»². При выполнении этих задач целесообразно осуществление исследований по совершенствованию клинических и генетических изменений при хронической сердечной недостаточности и улучшения прогноза риска развития

¹ World Health Report. Geneva: World Health Organization. Available from URL: <http://www.who.int/whr/2014/en/statistics.htm>; 2014

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

заболевания, а также уменьшения причин инвалидности и неблагоприятных последствий.

Данное диссертационное исследование в известной степени служит выполнению задач, определенных в Указах Президента Республики Узбекистан №УП-4649 от 26 марта 2020 года «О дополнительных мерах по предупреждению распространения коронавирусной инфекции в Республике Узбекистан», № УП-5124 от 27 сентября 2021 г. «О дополнительных мерах по комплексному развитию отрасли здравоохранения», № ПФ-4691 от 22 апреля 2020 г. «О комплексных мерах по коренному совершенствованию системы здравоохранения Республики Узбекистан», Постановлении Президента Узбекистан № ПП-3071 от 20 июня 2017 года «О мерах по дальнейшему развитию специализированной медицинской помощи населению Республики Узбекистан на 2017–2021 годы» и в других нормативно-правовых документах.

Соответствие исследования приоритетным направлениям развития науки и техники республики. Диссертационная работа была выполнена в рамках приоритетных направлений развития науки и технологий Республики Узбекистан по направлению VI «Медицина и фармакология».

Степень изученности проблемы. В последние годы ряд исследований были посвящены изучению влияния COVID-19 на сердечно-сосудистую систему и ее патогенетические механизмы (Azevedo R.B., Hollanda V.G., 2021; Adu-Amankwaah J., Mprah R., 2021; Вахненко Ю.В., 2021). Изучена патогенетическая значимость ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС), эндотелиальной дисфункции в развитии COVID-19, которые имеют важное значение и в формировании, течении и прогнозе хронической сердечной недостаточности, а также при разработке лечебно-профилактических мероприятий (Albert N.M., 2021; Беленков Ю.Н., 2020).

Прямое и не прямое повреждение эндотелиальных клеток, вызванное SARS-CoV-2 у пациентов с хронической сердечной недостаточностью с COVID-19, повышает активность ренин-ангиотензин-аддостероновой системы и повышает риск прогрессирования заболевания и неблагоприятного прогноза (South A.M., Diz D.I., 2020; Bourgonje A.R., Hillebrands J.L., 2020). В многоцентровом когортном исследовании повышенные уровни биомаркеров эндотелиальной дисфункции, гормонов РААТ, у пациентов с хронической сердечной недостаточностью с COVID-19 были связаны с повышенным риском смерти и неблагоприятным прогнозом (Cooper S.L., Boyle E., 2021; Tomasoni D., 2021). Современные принципы лечения хронической сердечной недостаточности обосновывают необходимость индивидуального подхода с учетом факторов, влияющих на формирование осложнений заболевания и неблагоприятный прогноз (Беленков Ю.Н., 2019; Young K.A., 2021).

В Узбекистане проведен ряд научных исследований, направленных на определение роли ряда нейрогуморальных факторов в развитии хронической сердечной недостаточности, в том числе: разработаны методы ранней диагностики и лечения с учетом особенностей процессов ремоделирования сердечно-сосудистой системы (Курбанов Р.Д., Абдуллаев Т.А., 2019;

Курбанов Н.А., 2019), оценены особенности течения заболевания с учетом нейрогуморальных и генетических факторов (Гадаев А.Г., 2020; Камилова У.К., 2021), но не проводились работы, направленные по научному обоснованию роли РААС и эндотелина-1 в течении хронической сердечной недостаточности у больных ХСН, перенесших COVID-19.

В связи с вышеизложенным, актуальной задачей современной кардиологии является оптимизация ранней диагностики, прогнозирования клинических особенностей хронической сердечной недостаточности у больных хронической сердечной недостаточностью, перенесших COVID-19.

Связь темы диссертации с научно-исследовательскими работами, выполненными в научно-исследовательском учреждении.

Диссертационное исследование выполнено в рамках прикладного гранта № MRB-2021-522 «Разработка алгоритма и мобильного приложения оценки кардиоваскулярного риска у реконвалесцентов COVID-19» (2021–2022 гг).

Целью исследования является определить клинико-нейрогуморальные предикторы и совершенствовать методы прогнозирования течения заболевания у больных хронической сердечной недостаточностью, перенесших COVID-19.

Задачи исследования:

оценить особенности клинического течения заболевания у больных хронической сердечной недостаточностью, перенесших COVID-19;

изучить гуморальные маркеры эндотелиальной дисфункции (эндотелин-1, ренин, ангиотензин II, альдостерон) у больных хронической сердечной недостаточностью, перенесших COVID-19;

оценить процессы ремоделирования сердца у пациентов с хронической сердечной недостаточностью, перенесших COVID-19;

изучить взаимосвязь между особенностями клинического течения заболевания и гуморальными маркерами эндотелиальной дисфункции у больных хронической сердечной недостаточностью, перенесших COVID-19;

определить ранние клинико-прогностические критерии течения заболевания у больных хронической сердечной недостаточностью, перенесших COVID-19.

Объектом исследования явились 138 больных ишемической болезнью сердца (ИБС) с I-III функциональным классом (ФК) ХСН перенесших COVID-19 (по NYHA), находившихся на стационарном лечении в Республиканском специализированном научно-практическом медицинском центре терапии и медицинской реабилитации.

Предметом исследования опросники, данные функциональных, биохимических, иммуноферментных исследований..

Методы исследования. В работе использованы клинические, биохимические, иммуноферментные, инструментальные, статистические методы исследования.

Научная новизна исследования заключается в следующем:

установлено прогностическое значение показателей эндотелина-1 и показателей ренин-ангиотензин-альдостероновой системы в клиническом течении заболевания у больных хронической сердечной недостаточностью, перенесших COVID-19;

определено ухудшение процессов ремоделирования сердца, связанное со снижением систолической функции сердца и глобальной продольной деформации у больных хронической сердечной недостаточностью, перенесших COVID-19;

выявлено наличие взаимосвязи между показателями эндотелиальной дисфункции клиническим течением и выраженностью процессов ремоделирования сердца у больных хронической сердечной недостаточностью, перенесших COVID-19;

усовершенствован подход к раннему прогнозированию течения хронической сердечной недостаточности у больных, перенесших COVID-19 на основе разработанной прогностической матрицы.

Практические результаты исследования состоят в следующем:

на основе исследования определены предикторы развития эндотелиальной дисфункции у больных хронической сердечной недостаточностью, перенесших COVID-19;

создана прогностическая матрица для оценки тяжести течения хронической сердечной недостаточности у пациентов, перенесших COVID-19;

разработаны подходы для раннего прогнозирования течения заболевания с учетом показателей эндотелиальной дисфункции у больных ХСН, перенесших COVID-19.

Достоверность результатов исследования обосновывается корректностью применения в работе теоретического подхода, методов, точностью произведенных исследований, достаточным объемом выборки больных с ХСН, применением современных статистических методов клинических, функциональных, биохимических и иммуноферментных методов исследования, сопоставлением полученных результатов с зарубежными и отечественными исследователями, утверждением полученных данных уполномоченными организациями.

Научная и практическая значимость результатов исследования.

Научная значимость результатов исследования заключается в оценке клинико-прогностических особенностей эндотелиальной дисфункции у больных хронической сердечной недостаточностью, перенесших COVID-19.

Практическая значимость результатов исследования заключается в совершенствовании подходов к раннему прогнозированию течения хронической сердечной недостаточности у больных, перенесших COVID-19.

Внедрение результатов исследования. На основании полученных научных результатов по оценке клинико-прогностического значения эндотелиальной дисфункции у больных хронической сердечной недостаточностью, перенесших COVID-19:

утверждена методическая рекомендация разработанная на основе научных результатов по раннему прогнозированию течения хронической сердечной недостаточности у больных, перенесших COVID-19 «Ранняя диагностика коморбидных заболеваний кардиореспираторной системы у пациентов с COVID-19 и прогнозирование течения» (Заключение Министерства здравоохранения 08н-з/456 от 5 сентября 2022 года). Данная методическая рекомендация позволила прогнозировать развитие заболевания, улучшить течение заболевания и прогноз больных хронической сердечной недостаточностью, перенесших COVID-19;

полученные научные результаты по раннему выявлению заболевания и прогнозированию течения заболевания у больных хронической сердечной недостаточностью, перенесших COVID-19, были внедрены в практическое здравоохранении внедряются в практику здравоохранения, в том числе в Республиканском специализированном научно-практическом медицинском центре терапии и медицинской реабилитации, Бухарском областном многопрофильном медицинском центре, специализированной соматической клинической больнице Ташкентской области (Заключение Министерства здравоохранения 08-35621 от 11 ноября 2022 года). Внедрение полученных научных результатов в практику позволило на раннем этапе выявить склонность к развитию заболевания у пациентов с хронической сердечной недостаточностью, перенесших COVID-19, прогнозировать клиническое течение заболевания.

Апробация результатов исследования. Результаты настоящего исследования обсуждены на 2 международных и 2 республиканских научно-практических конференциях.

Опубликованность результатов исследования. По теме диссертации опубликовано 19 научных работ, из них 6 статей в научных публикациях, рекомендованных к публикации основных научных результатов докторских диссертаций Высшей аттестационной комиссии Республики Узбекистан, в том числе 3 в Республике и 3 в международных научных журналах.

Структура и объем диссертации. Структура диссертации состоит из введения, 4 основных глав, выводов и списка использованных литературы. Объем диссертации составляет 118 страниц.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ ДИССЕРТАЦИИ

Во введении обосновывается актуальность и востребованность проведенного исследования, цель и задачи исследования, характеризуется объект и предмет исследования, показано соответствие приоритетным направлениям науки и технологий республики, излагается научная новизна и практические результаты исследования, обосновывается достоверность полученных результатов, раскрываются их научная и практическая значимость, приводятся данные о внедрении в практику результатов исследования, о результатах апробации работы, опубликованности результатов работы и структуре диссертации.

В первой главе диссертации под названием **«Значение гуморальных факторов в оценке эндотелиальной дисфункции при развитии COVID-19 и сердечной недостаточности»** анализируется роль ренин-ангиотензин-альдостероновой системы и эндотелиальной дисфункции в патогенезе COVID-19 и сердечно-сосудистых заболеваний, в том числе в развитии сердечной недостаточности.

Во второй главе диссертации под названием **«Методика определения эндотелиальной дисфункции у больных с хронической сердечной недостаточностью, перенесших COVID-19»** дана общая характеристика пациентов, включенных в исследование, методы исследования и статистические методы, использованные для оценки результатов.

Были обследованы 138 пациентов в возрасте 35-70 лет, страдающих хронической сердечной недостаточностью перенесших COVID-19 получавших стационарное лечение в Республиканском специализированном научно-практическом медицинском центре терапии и медицинской реабилитации. Средний возраст составил $60,89 \pm 0,42$ года. 53,62% из них составили мужчины ($n=74$), 46,38% - женщины ($n=64$). Больные были разделены на группы по функциональным классам (ФК) хронической сердечной недостаточности на основании теста шестиминутной ходьбы (ТШХ) и классификации Нью-Йоркской кардиологической ассоциации. В I ФК вошли 32 (23,18%) пациента, средний возраст которых составил $59,2 \pm 0,48$ года. Во II ФК вошли 56 (40,57%) пациентов со средним возрастом $61,3 \pm 0,51$ года, в III ФК — 50 (36,23%) пациентов со средним возрастом $61,8 \pm 0,83$ года. Группу сравнения составили 60 пациентов с хронической сердечной недостаточностью, не болевших COVID-19, в возрасте $60,11 \pm 0,64$ года, из них 56,66% ($n=34$) составили мужчины и 43,34% ($n=26$) женщины.

Структура оптимальной медикаментозной терапии состояла: ингибиторы АПФ – 57,2 % больных, БРА – 42,8%, БАБ – 100%, диуретики – 48%, спиронолактон – 74,8%, аспирин – 83,4%, клопидогрел– 16,6%, нитраты – 24%, статины получали 92% больных.

Всем пациентам проведен комплексное обследование: тест шестиминутной ходьбы (ТШХ), шкала оценки клинического состояния (ШОКС), ЭКГ, клинико-биохимические тесты, эхокардиография (ЭхоКГ) с доплерографией. Уровни

эндотелина-1, ренина, ангиотензина II и альдостерона (Ал) определяли в плазме крови иммуноферментным методом (ИФА) с использованием реагентов «Human ET-1 ELISA Kit» (США), «Renin DRG» (Германия), «Spinreact» (Испания) ва «Monocent» (США) на аппарате «Humareader» HS (Германия).

Критерии исключения: наличие заболеваний, связанных с нарушением функции печени и почек, сложные аритмии, хроническая обструктивная болезнь легких, сахарный диабет и в анамнезе нарушений кровообращения головного мозга.

В третьей главе диссертации под названием **«Особенности клинического течения хронической сердечной недостаточности, перенесших COVID-19»** анализируются особенности клинического течения заболевания у больных хронической сердечной недостаточностью, перенесших COVID-19.

При оценке толерантности к физическим нагрузкам с помощью ТШХ пациентов хронической сердечной недостаточностью, перенесших COVID-19, и пациентов с ХСН, не перенесших COVID-19, взятых в качестве группы сравнения, получили следующие результаты: в первой группе данный параметр составил $402,5 \pm 3,2$ метра по I ФК, тогда как во второй группе этот показатель был на 10% выше и составил $440,7 \pm 4,6$ метра. В первой группе у больных с II ФК ТШХ составил $332,5 \pm 2,8$ метра, при этом во второй группе он составил $384,1 \pm 3,1$ метра. Анализ толерантности к физической нагрузке у больных ХСН, перенесших COVID-19 со II и III ФК показал снижение показателя ТШХ на 18% и 60% по сравнению с показателями больных I ФК ($p < 0,01$).

При анализе клинического состояния пациентов с ХСН, перенесших и не болевших COVID-19, на основании шкалы оценки клинического состояния (ШОКС) исходные показатели ШОКС больных ХСН, перенесших COVID-19 с I ФК, составили $4,16 \pm 0,21$ балла, тогда как во второй группе этот показатель составил $4,25 \pm 0,14$ балла. В первой группе со II ФК отмечено значительное ухудшение клинического состояния больных, в которой показатель больных, перенесших COVID-19, оказался на 19,3% ниже, чем показатель больных, не перенесших COVID-19 ($p < 0,05$). А для ХСН III ФК этот показатель оказался на 27,57% ниже показателей больных группы сравнения ($p < 0,01$) (рис. 1).

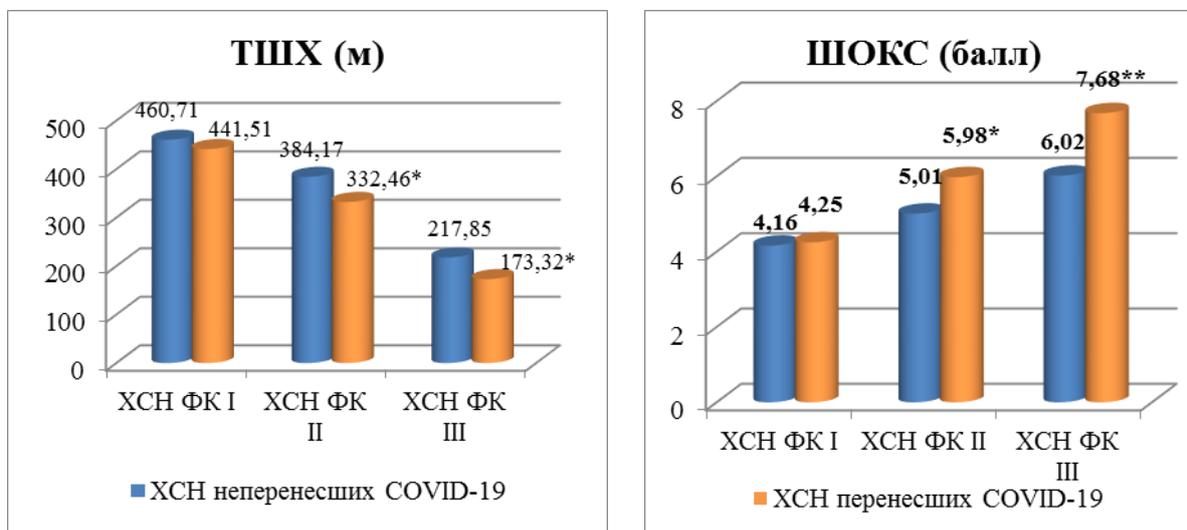


Рис.1. Показатели ТШХ и ШОКС у больных ХСН, перенесших COVID-19

Примечание: * - $p < 0,05$; ** - $p < 0,001$ по сравнению с показателем ФК I

При группировке по течению заболевания пациенты с COVID-19 распределились следующим образом, отмечено, что 34,05% (n=47) пациентов имели легкое течение COVID-19, 40,28% (n=56) среднетяжелое и 25,36% (n=35) тяжелое течение. Распределение этих больных по ФК было следующим: ХСН ФК I состояла из 32 пациентов, из которых 65,62% (n=21) пациентов имели легкое течение COVID-19, а 18,75% (n=6) пациентов - среднетяжелое течение и у 15,62% (n=5) больных заболевание имело тяжелое течение. В группе больных ХСН со II ФК 33,92% имели легкое, 50% среднетяжелое и 16,07% тяжелое течение COVID-19. У больных ХСН III ФК количество больных с легким течением заболевания было в 3 раза меньше, чем при ФК I, составляя 14%, при этом большую часть группы составили пациенты со среднетяжелым и тяжелым течением заболевания (46% и 40%).

При оценке поражение легких по данным мультиспиральной компьютерной томографии (МСКТ) у больных ХСН, перенесших COVID-19, при I ФК поражения легких составили в среднем $26,81 \pm 1,72\%$, II ФК - $39,76 \pm 1,13\%$ и III ФК поражение легочной ткани было в 2 раза больше, чем при ФК I, составляя в среднем $48,85 \pm 1,22\%$. Анализ параметров сатурации кислородом (SpO_2) составил соответственно I, II и III ФК - $94,3 \pm 0,16\%$; $92,8 \pm 0,14\%$ и $91,1 \pm 0,2\%$.

В крови больных ХСН, перенесших COVID-19, наблюдалось достоверное повышение уровня СРБ, фибриногена и Д-димера. При I ФК СРБ составил $5,3 \pm 0,87$ мг/л, фибриноген — $384,92 \pm 13,23$ мг/дл, Д-димер — $0,41 \pm 0,02$ мг/л; тогда как при II ФК количество СРБ увеличилось в 2 раза составляя $12,8 \pm 0,70$ мг/л ($p < 0,01$), уровень фибриногена и Д-димера увеличились на 16,14% и 30%, составляя $568,62 \pm 11,59$ мг/дл и $0,52 \pm 0,02$ мг/л. Отмечено, что количество СРБ, фибриногена и Д-димеров в крови больных в ФК III достоверно выше, чем в ФК I. При этом уровень СРБ составил $41,5 \pm 4,02$ мг/л, ($p < 0,001$); фибриногена - $568,62 \pm 11,59$ мг/дл ($p < 0,01$) и отмечено увеличение количества Д-димера в 2 раза ($p < 0,01$).

У больных с нормальным уровнем СРБ показатель ТШХ составил $383,69 \pm 8,43$ м, а показатель ШОКС - $5,18 \pm 0,17$ балла, в то время как в группе больных с высоким уровнем СРБ показатели ТШХ и ШОКС были на 50,78% ($p < 0,01$) и на 43,82% ($p < 0,01$) выше. У больных с нормальным уровнем фибриногена показатель ТШХ составил $389,41 \pm 8,72$ м, а показатель ШОКС - $5,27 \pm 0,18$ балла, в то время как в группе больных с более высоким уровнем фибриногена эти показатели составили $246,56 \pm 9,42$ м ($p < 0,01$) и $7,19 \pm 0,13$ балла ($p < 0,01$). Данная динамика также была характерна для показателя Д-димера У больных с нормальным уровнем Д-димера показатель ТШХ составил $361,73 \pm 9,13$ м, а показатель ШОКС - $5,42 \pm 0,15$ балла, в то время как в группе больных с более высоким уровнем Д-димера эти показатели составили

278,50±10,20 м (p<0,01)) для показателя ТШХ и 7,08±0,12 балла для показателя ШОКС (p<0,01).

У больных ХСН, перенесших COVID-19 выявлено взаимосвязь между клиническим течением заболевания и степенью поражения легких: при III степени поражения легких наблюдалось снижение ТШХ на 40 % (p<0,01) и повышение ШОКС на 49,6% (p<0,05). При этом установлена прямая корреляционная связь высокой степени между степенью поражения легких и показателям ШОКС (r=-0,78).

В третьей главе диссертации «Изучение взаимосвязи между показателями гуморальных факторов эндотелиальной дисфункции и течением заболевания у больных хронической сердечной недостаточностью, перенесших COVID-19» проанализированы особенности течения заболевания в отношении РААС, эндотелина-1, СРБ, фибриногена и Д-димера у больных хронической сердечной недостаточностью, перенесших COVID-19.

Эндотелин-1, один из биомаркеров эндотелиальной дисфункции, составлял 6,04±0,03 пг/мл в крови пациентов ХСН, не болевших COVID-19, в то время как этот биомаркер был на 48,33% выше у пациентов с ХСН, перенесших COVID-19 - 8,96 ± 0,08 пг/мл соответственно. Кроме этого корреляция между ФК у больных ХСН, перенесших COVID-19, наблюдалась при сравнении биомаркера эндотелиальной дисфункции: при этом количество эндотелина-1 в крови у больных ХСН ФК I, перенесших COVID-19, составило 5,81 ± 0,024 пг/мл, этот показатель был на 46,94% выше при ФК II, чем при ФК I и на 40% выше у больных при ФК III, чем ФК II соответственно (p<0,001) (рис. 2)

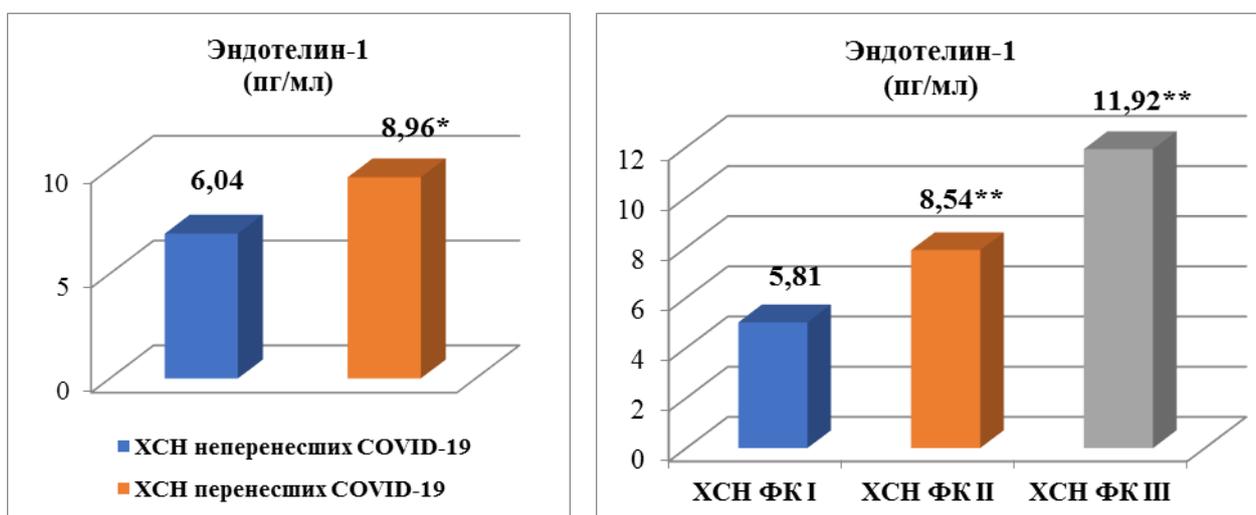


Рис.2. Показатели эндотелина-1 у больных ХСН, перенесших COVID-19

Примечание: p<0,05; ** - p<0,001 различия достоверны по сравнению с контрольной группой и показателем ФК I

В группе больных ХСН, не перенесших COVID-19 показатель ренина составило 43,46±1,53 мкМЕ/мл. У больных ХСН, перенесших COVID-19, этот показатель был выше в 1,5 раза и составил 61,08±1,07 мкМЕ/мл. В то время как уровень ангиотензина II, играющего центральную роль в РААС, в группе

перенесших COVID-19 составило $80,04 \pm 1,42$ пг/мл, альдостерона - $302,13 \pm 5,04$ пг/мл, что было выше на 51,06% и 30,73% выше, чем в группе сравнения ($p < 0,01$).

Анализ этих параметров по ФК показал, что уровень ренин у больных ФК I составил $51,43 \pm 0,75$ мкМЕ/мл, этот показатель был на 17,54% выше при ФК II составляя $60,45 \pm 0,83$ мкМЕ/мл и у больных III ФК этот показатель достоверно превышал значения больных ФК I на 43 % и ФК II на 23,71 %. Определение параметра ангиотензина II показало, что у больных ФК I, этот показатель составил $58,35 \pm 1,31$ пг/мл, при ФК II $74,91 \pm 1,21$ пг/мл ($p < 0,001$) и при ФК III он был статистически значимо выше на 70%, чем ФК I и на 33,02% при ФК II, составляя $99,65 \pm 1,32$ пг/мл ($p < 0,001$). Уровень гормона альдостерона у больных ФК I, между ФК, составило $192,41 \pm 2,51$ пг/мл а для ФК II это количество было на 32,30% выше, чем при ФК I. У больных ФК III этот показатель оказался достоверно другим, более чем на 73,95% выше ФК I и на 31,49% выше ФК II ($334,56 \pm 4,11$ пг/мл, $p < 0,001$).

У больных с нормальным уровнем СРБ (менее 6 мг/л) уровень эндотелина-1 составило $5,11 \pm 0,06$ пг/мл, ренина — $53,81 \pm 0,76$ мкМЕ/мл, ангиотензина II - $68,2 \pm 1,47$ пг/мл.мл и альдостерона - $232,04 \pm 6,45$ пг/мл, в группе больных с повышенным СРБ (более 6 мг/л) эти значения составили для эндотелина-1 - $7,65 \pm 0,18$ пг/мл ($p < 0,01$), для ренина - $53,81 \pm 0,76$ мкМЕ/мл ($p < 0,05$), для ангиотензина II - $68,2 \pm 1,47$ пг/мл ($p < 0,05$) и для показателей альдостерона - $289,21 \pm 6,04$ пг/мл ($p < 0,05$). У больных с нормальным уровнем фибриногена (менее 400 мг/дл) показатель эндотелина -1 составило $5,04 \pm 0,05$ пг/мл, ренина - $55,93 \pm 0,81$ мкМЕ/мл, ангиотензина II - $71,04 \pm 1,58$ пг/мл и альдостерона - $229,69 \pm 6,87$ пг/мл. В группе больных с повышенным уровнем фибриногена (более 400 мг/дл) эти значения были на 52,57% ($p < 0,01$), 15,59% ($p < 0,05$), 18,3% ($p < 0,05$) и 27,07% ($p < 0,05$) выше соответственно, чем у больных с нормальным уровнем фибриногена. Аналогично у больных с нормальным уровнем Д-димера (менее 0,6 мг/л) показатель эндотелина-1 составил $5,67 \pm 0,07$ пг/мл, ренина - $53,02 \pm 0,86$ мкМЕ/мл, ангиотензина II - $69,80 \pm 1,44$ пг/мл.мл и альдостерона - $236,78 \pm 5,95$ пг/мл, тогда как в группе больных с повышенным уровнем Д-димера эти значения были достоверно выше для эндотелина -1 на 29,80% ($p < 0,05$), для ренина на 15,59% ($p < 0,05$), для ангиотензина II на 26,28% ($p < 0,05$) и для альдостерона на 21,78% ($p < 0,05$) соответственно по сравнению с показателями у больных с нормальным уровнем фибриногена (табл.1).

Таблица 1

Показатели эндотелиальной дисфункции в зависимости от уровня СРБ, фибриногена и Д-димера

| | Эндотелин-1 (пг/мл) | Ренин (МкМЕ/мл) | Ангиотензин II (пг/мл) | Альдостерон (пг/мл) |
|------------------|------------------------|--------------------|---------------------------|------------------------|
| СРБ менее 6 мг/л | $5,11 \pm 0,06$ | $53,81 \pm 0,76$ | $68,2 \pm 1,47$ | $232,04 \pm 6,45$ |
| СРБ более 6 мг/л | $7,85 \pm 0,18$ | $65,09 \pm 1,57$ | $86,56 \pm 1,76$ | $289,21 \pm 6,04$ |

| | | | | |
|----------------------------|-----------|------------|------------|-------------|
| Фибриноген менее 400 мг/дл | 5,04±0,05 | 55,93±0,81 | 71,04±1,58 | 229,69±6,87 |
| Фибриноген более 400 мг/дл | 7,69±0,17 | 64,65±1,53 | 84,16±1,73 | 291,52±6,06 |
| Д-димер менее 0,6 мг/л | 5,67±0,07 | 53,02±0,86 | 69,80±1,44 | 236,78±5,95 |
| Д-димер более 0,6 мг/л | 8,02±0,19 | 66,01±1,69 | 88,15±1,82 | 288,36±6,32 |

При изучении уровней СРБ, фибриногена и Д-димера в крови больных ХСН перенесших COVID-19, по отношению к эндотелину-1, ренину, ангиотензину II и альдостерону была установлено прямая корреляция между ними. Отмечена сильная корреляция между СРБ и нейрогормонами эндотелином-1 ($r=0,88$) и ангиотензином II ($r=0,61$), а между СРБ и ренином ($r=0,48$) и альдостероном ($r=0,56$) умеренная корреляция (рис. 3)

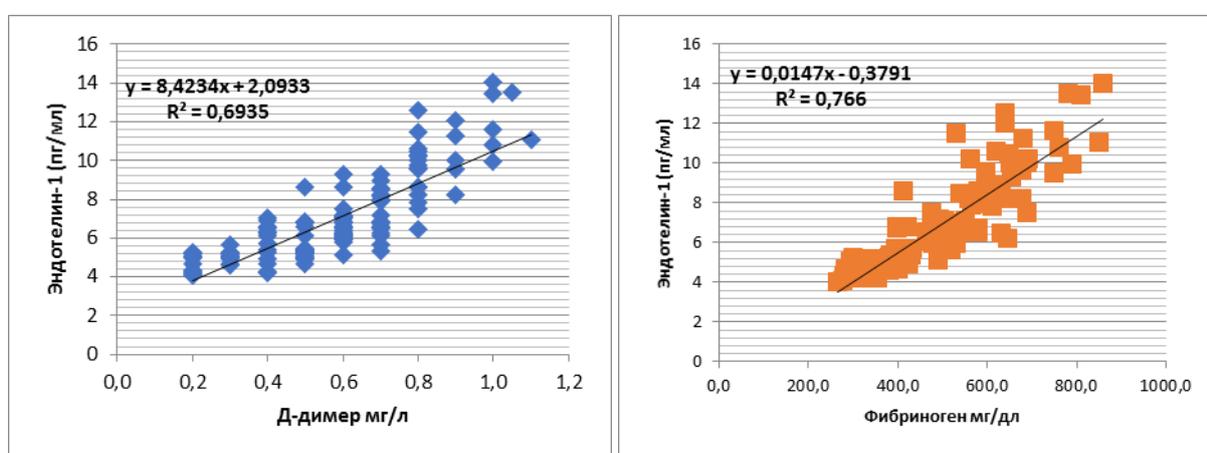


Рис.3. Корреляция уровней фибриногена, Д-димера с биомаркерами эндотелиальной дисфункции

Между фибриногеном и эндотелином-1 ($R^2=0,76$), ангиотензином II ($r=0,68$), альдостероном ($r=0,63$) отмечена сильная корреляция, между фибриногеном и ренином ($r=0,54$) отмечена умеренно сильная корреляция. Указанная выше правильная связь наблюдалась и между Д-димером и нейрогормонами. Отмечена достаточно сильная корреляция между Д-димером и эндотелином-1 ($r=0,69$), ангиотензином II ($r=0,62$), а также между Д-димером и ренином ($r=0,47$) и альдостероном ($r=0,55$) умеренно сильная корреляция.

Таким образом, у больных ХСН перенесших COVID-19, выраженность эндотелиальной дисфункции нарастала с увеличением ФК заболевания, кроме того, отмечена прямая корреляционная связь между биомаркерами эндотелиальной дисфункции и СРБ, фибриногеном и Д-димером.

В пятой главе диссертации «**Оценка показателей ремоделирования сердца у больных хронической сердечной недостаточностью, перенесших COVID-19**» представлен анализ зависимости эндотелина-1 и гормонов РААС в прогрессировании заболевания и при ремоделировании сердца.

Изучение эхокардиографических показателей сердца у больных ХСН не болевших COVID-19 показал, что конечно-диастолический размер (КДР) составил $51,3 \pm 0,03$ мм, конечно-систолический размер (КСР) $38,2 \pm 0,04$ мм, конечно-диастолический объем (КДО) - $144,32 \pm 3,91$ мл, конечный систолический объем (КСО) - $71,47 \pm 2,33$ мл, толщина задней стенки левого желудочка (ТЗСЛЖ) $11,0 \pm 0,03$ мм, толщина межжелудочковой стенки (ТМЖП) $12,3 \pm 0,01$ мм, индекс масса миокарда левого желудочка составила (ИММЛЖ) $258,21 \pm 6,27$ г. Среди функциональных показателей фракция выброса левого желудочка (ФВЛЖ) составила $50,64 \pm 0,54\%$, глобальная продольная деформация (ГПД) — $15,38 \pm 0,41\%$. Эти показатели достоверно отличались у пациентов с ХСН перенесших COVID-19, чем в исходной группе. В частности, отмечено увеличение КДР на 5,2 мм ($56,5 \pm 0,03$ мм), КСР на 2,3 мм, КДО на 18 мл и КСО на 8,6 мл. Размеры ТЗСЛЖ и ТМЖП статистически значимо не отличались от показателей группы сравнения составляя $11,2 \pm 0,01$ мм против $12,6 \pm 0,01$ мм соответственно, при этом выявлено, что показатели ФВЛЖ и ГПД отличались достоверно: ФВЛЖ был ниже на 10%, а ГПД - на 13,98% ($p < 0,05$) соответственно.

У 34 (24,64%) пациентов с ХСН перенесших COVID-19 ФВЛЖ была ниже 40% (ФВ < 40%), а у 50 (36,23%) – наблюдалось умеренное снижение сократительной способности - ФВЛЖ была от 40 до 49% (ФВ = 40-49%), у остальных 54 (39,13%) пациентов ФВЛЖ была выше 50% (ФВ > 50%). Количество эндотелина-1 среди больных ФВ > 50% составило $5,62 \pm 0,65$ пг/мл, а в группе больных с ФВ = 40-49% этот показатель составил $8,35 \pm 0,48$ пг/мл. В группе больных с ФВ < 40% этот показатель был на 86,12% выше, чем в группе больных ФВ > 50% и на 25,26% больше, чем в группе больных с ФВ = 49-40%, составляя $10,46 \pm 0,77$ пг/мл. У больных в группе с ФВ > 50% гормоны ренин-ангиотензин-альдостероновой системы составили: ренин - $54,05 \pm 0,79$ мкМЕ/мл, ангиотензин II - $69,28 \pm 1,45$ пг/мл и альдостерон - $235,96 \pm 235,96$ пг/мл. Значения в группе больных с ФВ < 40% были достоверно выше, чем в группе больных с ФВ > 50%, и разница между ними составила по ренину 33,58% ($p < 0,001$), по ангиотензин II 42%, 60% ($98,80 \pm 1,51$ пг/мл, $p < 0,001$) и 44,49% ($340,94 \pm 4,58$ пг/мл, $p < 0,001$) показали высокий уровень альдостерона (рис. 4)

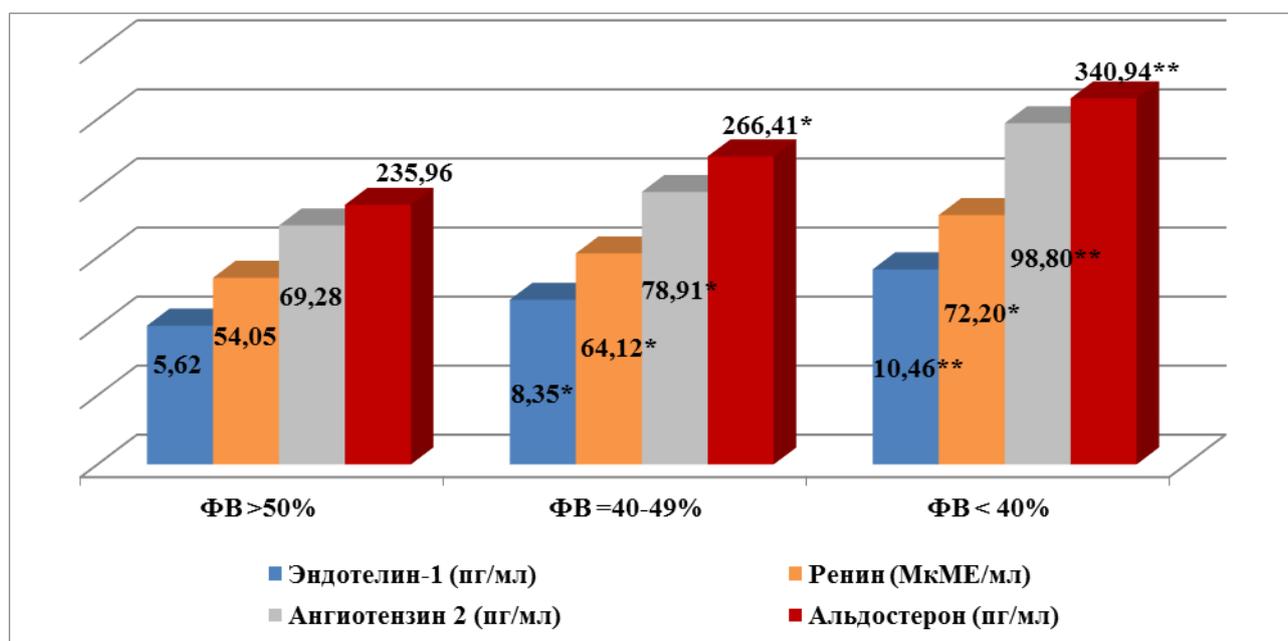


Рисунок 4. Уровень эндотелина-1 и нейрогормонов РААС в зависимости от фракции выброса

*Примечание: * - $p < 0,05$; ** - $p < 0,001$ по сравнению с ФВ > 50%*

При анализе корреляционных связей между эндотелина-1, нейрогормонов РААС и ФВ у больных ХСН перенесших COVID-19, наибольшая обратная корреляция отмечена между эндотелином-1 и ФВ ($r = -0,89$). Корреляции для ренина, ангиотензина II и альдостерона были обратными, для ренина этот показатель равно на $r = -0,57$ (умеренная сильная) для ангиотензина II этот показатель равно на $r = -0,61$ (сильная), коэффициент корреляции между альдостероном и ФВ составил $r = -0,67$.

Создана прогностическая матрица на основании результатов факторов сердечно-сосудистого риска, клинического течения заболевания и результатов лабораторно-функциональных методов у больных с ХСН перенесших COVID-19. Индекс риска можно рассчитывать по параметрам отдельно для каждого пациента. После нахождения коэффициентов прогнозирования наименьшие показатели образуют отдельную группу, а наибольшие показатели образуют отдельную группу. Согласно полученным результатам, если сумма индекса риска, критерия прогнозирования течения заболевания у больных с хронической сердечной недостаточностью, перенесших COVID-19, находится в пределах от 19,87 до 24,13 балла, прогнозируется положительный прогноз для таких пациентов. Если вышеуказанный показатель варьирует от 24,13 до 28,39 балла такие больные соответствуют промежуточной зоне, и у таких больных имеется возможность развития заболевания в обе стороны. Поэтому больные этой группы требуют внимания. При сумме индексов риска от 28,39 до 32,65 баллов прогнозируют негативный прогноз в этой группе больных. В результате полученных клинических и иммуноферментных исследований был разработан алгоритм прогнозирования клинического течения ХСН.

ВЫВОДЫ

В результате исследований, проведенных по диссертационной работе «Клинико-прогностические аспекты эндотелиальной дисфункции у больных с хронической сердечной недостаточностью, перенесших COVID-19» можно сделать следующие выводы:

1. У больных ХСН, перенесших COVID-19 выявлено взаимосвязь между клиническим течением заболевания и степенью поражения легких: при III степени поражения легких наблюдалось снижение ТШХ на 40 % ($p < 0,01$) и повышение ШОКС на 49,6% ($p < 0,05$). При этом установлена прямая корреляционная связь высокой степени между степенью поражения легких и показателям ШОКС ($r = -0,78$).

2. Эндотелиальная дисфункция у больных ХСН, перенесших COVID-19, характеризовалась увеличением уровня биомаркеров эндотелиальной дисфункции эндотелин-1 на 96,9% ($p < 0,001$), ренина на 43% ($p < 0,01$), ангиотензин II на 70% ($p < 0,001$), альдостерон на 73,9% ($p < 0,001$) и ассоциировалось нарастанием ФК заболевания и снижением показателей ФВ, глобальной продольной деформации ГПД ЛЖ. У больных данной группы с ФВ < 40% показатель эндотелина - 1 был на 86,12% выше по сравнению с группой больных ФВ > 50%. При анализе корреляции между уровнем нейрогомонов и показателем ФВ выявлена обратная сильная корреляционная связь: для эндотелина-1 ($-r = 0,75$) и нейрогомонов РААТ ($-r = 0,57$, $0,61$ и $-r = 0,67$ соответственно).

3. У больных ХСН, перенесших COVID-19, увеличение уровня эндотелин-1 ассоциировалось с показателями клинического течения заболевания, при этом между эндотелином-1 и ТШХ отмечена сильная обратная корреляция ($-r = 0,79$) и со степенью поражения легких сильная прямая корреляция ($-r = 0,62$). Наряду с показателями эндотелина-1, нейрогомонов РААТ и показатели таких маркеров как СРБ, фибриноген и Д-димер также влияли на клиническое течение заболевания. В группе больных, имеющих высокие показатели этих маркеров наблюдались снижение показателя ТШХ на 31,3% ($p < 0,01$) и увеличение показателя ШОКС на 30,3 % ($p < 0,05$).

4. У больных ХСН перенесших COVID-19: выявлены прогностические критерии определения точки пересечения благоприятных и неблагоприятных значений нейрогомонов. Неблагоприятными прогностическими критериями определены уровень эндотелина-1 более 6,5 пг/мл, ренина - более 60 мкМЕ/мл, ангиотензина II - более 80 пг/мл и альдостерон - более 280 пг/мл при ТШХ менее 320 м и ШОКС более 6 балла.

5. Создана прогностическая матрица, включающая показатели оценки клинического течения заболевания, результаты лабораторно-функциональных методов у больных ХСН перенесших COVID-19. Оценка критериев данной матрицы прогнозирует течение заболевания: сумма баллов 19,87-24,13 - благоприятный прогноз; от 28,39-32,65 баллов - неблагоприятный прогноз.

**THE RESEARCH COUNCIL DSc.04/30.12.2019.Tib.64.01 ON AWARDING
DOCTORS OF SCIENCE DEGREES AT THE REPUBLICAN SPECIALIZED
SCIENTIFIC AND PRACTICAL MEDICAL CENTER OF CARDIOLOGY**

**REPUBLICAN SPECIALIZED SCIENTIFIC AND PRACTICAL MEDICAL
CENTER OF THERAPY AND MEDICAL REHABILITATION**

RAKHIMOV ABDURARHMOM NAIMOVICH

**CLINICAL AND PROGNOSTIC FEATURES OF ENDOTHELIAL
DYSFUNCTION IN PATIENTS WITH CHRONIC HEART FAILURE AFTER
COVID-19**

14.00.06 –Cardiology

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

TASHKENT – 2022

The theme of doctoral dissertation (PhD) on medical sciences was registered by the Supreme Attestation Commission of the Cabinet of Ministers of the Republic of Uzbekistan under B2021.1.PhD/Tib1662.

Doctoral (PhD) dissertation was carried out in the Republican Specialized Scientific and Practical Medical Center of Therapy and Medical Rehabilitation

The abstract of the doctoral dissertation was posted in three (uzbek, russian, English (rezume)) languages on the website Scientific Council at www.cardiocenter.uz and on the website of «ZiyoNet» www.ziyo.net.

Scientific consultant: **Kamilova Umida Kabirovna**
Doctor of Medicine, Professor

Official opponents: **Mukhamedova Miyassar Gafurjanovna**
Doctor of Medicine, Associate Professor

Kurbanov Nurali Abdurakhmanovich
Doctor of Medicine

Leading organization: **Tashkent Medical Academy**

Protection will take place «____»____2022 at _____ hours at a meeting of the Scientific Council at the Republican Specialized Scientific and Practical Medical Center of Cardiology improvement. (Address: 100107, Tashkent, Mirzo-Ulugbek district, Osoyo street, 4. Tel. /Fax (+99871) 237-38-16, e-mail: iscardio@cardiology_uzb)

It is possible to get acquainted with doctoral dissertation at the Information Resource Center of Republican specialized scientific and practical medical center of Cardiology (registered under the number ____). Address: 100109, Tashkent, Mirzo-Ulugbek district, Osoyo street, 4. Tel.(+99871) 237-38-16.

Abstract of the dissertation was distributed on «____»_____ 2022.

(Registry record № «____» dated «____»_____ 2022).

R.D.Kurbanov

Chairman of the Scientific Council on Award of the Scientific Degrees, Doctor of Medicine, Academician

G.U.Mullabaeva

Scientific Secretary of Scientific Council on Award of Scientific Degrees, Doctor of Medicine, Professor

A.B. Shek

Chairman of the Scientific Seminar of the Scientific Council for Award of the degree of Doctor of Science Doctor of Medicine, Professor

INTRODUCTION (annotation of the PhD dissertation)

The aim of the research Evaluation of the role of endothelial dysfunction in the early detection of the course and prognosis of the disease in patients with chronic heart failure convalescent COVID-19.

The object of the research of the study was 138 patients with ischemic heart disease (CHD) with functional class I-III (FC) CHF convalescent COVID-19.

The scientific novelty of the research is as follows:

the prognostic value of endothelin-1 indicators and indicators of the renin-angiotensin-aldosterone system in the clinical course of the disease in patients with chronic heart failure who underwent COVID-19 was established;

deterioration of heart remodeling processes associated with a decrease in systolic function of the heart and global longitudinal deformation in patients with chronic heart failure who underwent COVID-19 was determined;

the presence of a relationship between the indicators of endothelial dysfunction, the clinical course and the processes of heart remodeling in patients with chronic heart failure who underwent COVID-19 was revealed;

the approach to early prediction of the course of chronic heart failure based on the developed prognostic matrix in patients with COVID-19 has been improved.

Implementation of the research results: Based on the obtained scientific results on early prediction of the development of the disease in patients with chronic heart failure convalescent COVID-19:

The methodological recommendation «Early diagnosis of comorbid diseases of the cardiorespiratory system in patients with COVID-19 and prognosis of the course», developed on the basis of the results of scientific research on the early prognosis of patients with chronic heart failure convalescent COVID-19, was approved (Certificate of the Ministry of Health No. 8n-z/456 dated on September 5, 2022). This guideline allowed predicting disease progression, disease progression and prognosis in patients with chronic heart failure convalescent COVID-19.

Scientific results of early detection and prognosis in patients with chronic heart failure are used in healthcare, including in the Republican specialized scientific and practical medical center therapy and medical rehabilitation, Bukhara regional multi-profile medical center and Tashkent Regional Somatic Clinical Hospital, (Ministry of Health No. 08-35621 dated November 11, 2022). The implementation of the obtained scientific results into practice made it possible to identify a predisposition to the development of the disease in patients with chronic heart failure, to predict the clinical course.

Publication of research results: 19 scientific works were published on the topic of the dissertation, of which 6 articles in scientific publications recommended for publication of the main scientific results of doctoral dissertations of the Higher Attestation Commission of the Republic of Uzbekistan, including 3 of which are in republican and 3 in foreign journals.

Structure and the scope of the dissertation. The dissertation consists of an introduction, 4 main chapters, conclusions and bibliography. The scope of the dissertation is 118 pages.

ЭЪЛОН ҚИЛИНГАН ИШЛАР РЎЙХАТИ
СПИСОК ОПУБЛИКОВАННЫХ РАБОТ
LIST OF PUBLISHED WORKS

I бўлим (I часть, I part)

1. Камилова У.К., Расулова З.Д., Рахимов А.Н. Особенности ведения больных с сердечно -сосудистыми заболеваниями в период пандемии COVID-19 //Терапевтический вестник Узбекистана. – Ташкент, 2020, № 2, С. 132-150. (14.00.00, №7)

2. Камилова У.К., Рахимов А.Н., Раджабова Г.М., Мирзаев А.М., Ермекбаева А.У., Хамраев Х.Х. Эндотелиальная дисфункция при COVID-19 // Терапевтический вестник Узбекистана. – Ташкент, 2020, № 4, С. 210-219. (14.00.00, №7)

3. Камилова У.К., Тагаева Д.К., Рахимов А.Н. и другие Анализ влияния препаратов базовой терапии, применявшихся для лечения сопутствующих заболеваний в период, предшествующий инфицированию, на риск летального исхода при новой коронавирусной инфекции. Данные международного регистра «Анализ динамики Коморбидных заболеваний у пациентов, перенесших инфицирование SARS-CoV-2» (АКТИВ SARS-CoV-2) // Российский кардиологический журнал, 2021;61(9). С. 20-32. (14.00.00, №125)

4. Камилова У.К., Тагаева Д.К., Рахимов А.Н. и другие Регистр «Анализ динамики коморбидных заболеваний у пациентов, перенесших инфицирование SARS-CoV-2» (АКТИВ). Оценка влияния комбинаций исходных сопутствующих заболеваний у пациентов с COVID-19 на прогноз // Терапевтический архив, 2022; № 1. С. 32-47. (14.00.00, №140)

5. Rahimov A.N., Kamilova U.K. Evaluation of endothelial dysfunction in patients with chronic heart failure COVID-19 convalescents // American Journal of Medicine and Medical Sciences 2022, 12(9). P.1013-1016. (14.00.00, №2)

6. Рахимов А.Н., Камилова У.К., Закирова Г.А. COVID-19 ўтказган сурункали юрак етишмовчилиги билан хасталанган беморларда касаллик кечишининг хусусиятлари ва эндотелий дисфункцияси // Тиббиётда янги кун, 2022; 10 (48).133-139 Б. (14.00.00, №22)

II бўлим (II часть, II part)

7. Камилова У.К., Абдуллаева Ч.А., Атаходжаева Г.А., Тагаева Д.Р., Рахимов А.Н. Эхокардиографические показатели сердца у больных хронической сердечной недостаточностью со сниженной фракцией выброса // Материалы «Российского национального конгресс кардиологов». – Санкт-Петербург, Россия. – 2021. – С.676.

8. Камилова У.К., Рахимов А.Н., Машарипова Д.Р. COVID–19 дан кейинги даврдаги сурункали юрак етишмовчилиги бор беморларда эндотелий дисфункцияси биомаркерларининг ўзгариши // «Ички касалликларнинг долзарб муаммолари» Халқаро терапевтлар форуми тезислар тўплами, Ўзбекистон терапия ахборотномаси. – 2021, № 3. – 29 Б.

9. Рахимов А.Н., Камилова У.К., Ермекбаева А.У. Сурункали юрак етишмовчилиги билан касалланган беморларда COVID-19 дан кейинги даврдаги эндотелий функциясини ўрганиш // «Замонавий тиббиётнинг долзарб муаммолари ва уларнинг ечими» илмий-амалий анжумани тезислар тўплами. – Бухоро, – 2021. – 23 Б.

10. Rakhimov A.N., Kamilova U.K., Nazarov N.N., Zakirova G.A., Ikramova F.A., Masharipova D.R. Relationship of echocardiographic parameters with hormones of the renin-angiotensin-aldosterone system in patients with chronic heart failure COVID-19 convalescents //Сборник научных трудов XI международного форума кардиологов и терапевтов, – Москва. – 2022. – С.5.

11. Камилова У.К., Рахимов А.Н., Машарипова Д.Р., Закирова Г.А., Ермекбаева А.У., Назаров Н.Н., Икрамова Ф.А. Нейрогуморальные факторы ренин-ангиотензин-альдостероновой системы у больных хронической сердечной недостаточностью, перенесших COVID-19 //Сборник тезисов VI съезда терапевтов, – Ставрополь, – Россия. – 2022. – С.21

12. Kamilova U.K., Rakhimov A.N., Masharipova D.R., Zakirova G.A., Alieva M.Yu. Studying the relationship of echocardiographic parameters with hormones of the renin-angiotensinaldosterone system in patients with chronic heart failure COVID-19 convalescents // Abstract book XII International congress «Cardiology at a crossroad of sciences» – Tyumen, – Russia. –2022. – P.3-5.

13. Камилова У.К., Рахимов А.Н., Ермекбаева А.У., Машарипова Д.Р., Утемурадов Б.Б. Сурункали юрак етишмовчилиги билан касалланган COVID19 реконвалесцентларда ренин-ангиотензин-альдостерон тизими ҳолати //«Ички касалликларни диагностикаси ва даволашнинг долзарб муаммолари» Халқаро илмий-амалий анжумани тезислар тўплами, – Тошкент. – 2022. – 67 Б.

14. Рахимов А.Н., Камилова У.К., Ермекбаева А.У., Машарипова Д.Р., Нуритдинов Н.А., Ахмедов Х.С. COVID-19 ўтказган сурункали юрак етишмовчилиги билан хасталанган беморларда касалликнинг кечиш хусусиятлари //«Ички касалликларнинг долзарб муаммолари» Халқаро терапевтлар форуми тезислар тўплами, Ўзбекистон терапия ахборотномаси. – 2022. – № 3. – 29 Б.

15. Рахимов А.Н., Камилова У.К., Закирова Г.А., Нуритдинов Н.А., Утемурадов Б.Б. COVID-19 ўтказган сурункали юрак етишмовчилиги билан хасталанган беморларда касаллик кечишини башоратлаш //«Ички касалликларнинг долзарб муаммолари» Халқаро терапевтлар форуми тезислар тўплами, Ўзбекистон терапия ахборотномаси. – 2022. – № 3. – 31 Б.

16. Камилова У.К., Рахимов А.Н., Закирова Г.А., Ермекбаева А.У., Назаров Н.Н., Икрамова Ф.А. Определение нейрогуморальных факторов ренин-ангиотензин-альдостероновой системы у пациентов с хронической сердечной недостаточностью, перенесших COVID-19 //Тезисы докладов Республиканского кардиологического форума с Международным участием «РНПЦ «Кардиология» - 45 лет достижений», – Минск. Ж. «Кардиология в Беларуси» – 2022; – №4. – С.51.

17. Kamilova U., Masharipova D., Rakhimov A., Nuritdinov N., Zakirova G., Akhmedov Kh. Assessment of cardiovascular risk factors in patients with COVID-19 convalescents // The 33rd Great Wall International Congress of Cardiology Asian Heart Society Congress. – Beijing. J. Cardiovascular Innovations and Applications. – 2022. – Vol. – 7 – P.73.

18. Камилова У.К., Машарипова Д.Р., Рахимов А. Н., Закирова Г.А., Абдуллаева Ч.А., Алиева М.Ю. Изучение показателей ренин-ангиотензин-альдостероновой системы у больных хронической сердечной недостаточностью, перенесших COVID - 19. //Сборник тезисов 17 Национального конгресса терапевтов, – Москва, – Россия. – 2022. – №8(7S) – С.41.

19. Камилова У.К., Ермекбаева А.У., Рахимов А.Н. Ранняя диагностика и прогнозирование особенностей течения коморбидных заболеваний кардиореспираторной системы у больных после перенесенной COVID-19. Методические рекомендации. – Ташкент, 2022г. – 15с.

Автореферат «Ўзбекистон терапия ахборотномаси» журнали таҳририятида таҳрирдан ўтказилди («___»_____2022 йил).

Босишга рухсат этилди: .2022 йил.
Бичими 60x84 ¹/₁₆, «Times New Roman»
гарнитурда рақамли босма усулида босилди.
Шартли босма табағи 3. Адади: 50. Буюртма: № ____

Ўзбекистон Республикаси ИИВ Академияси,
100197, Тошкент, Интизор кўчаси, 68.

«АКАДЕМИЯ НОШИРЛИК МАРКАЗИ»
Давлат унитар корхонасида чоп этилди.