

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

ФАРҒОНА ЖАМОАТ САЛОМАТЛИГИ ТИББИЁТ ИНСТИТУТИ

ИСМОИЛОВА МУАЗЗАМХОН ИСРОИЛОВНА

**COVID-19 ЎТКАЗГАН БЕМОРЛАР ИЧАКЛАРИНИНГ ФУНКЦИОНАЛ
ҲОЛАТИ ВА МИКРОФЛОРАСИНИ ЎРГАНИШ, ҲАМДА
ДАВОЛАШНИ МУВОФИҚЛАШТИРИШ**

14.00.05 – Ички касалликлар

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

ТОШКЕНТ – 2023

Фалсафа доктори (PhD) диссертацияси автореферати мундарижаси

Оглавление автореферата диссертации доктора философии (PhD)

Contents of dissertation abstract of the doctor of philosophy (PhD)

Исмоилова Муаззам Исроиловна

COVID-19 ўтказган беморлар ичакларининг функционал
ҳолати ва микрофлорасини ўрганиш ҳамда
даволашни мувофиқлаштириш..... 3

Исмоилова Муаззам Исроиловна

Изучение функционального состояния и микрофлоры
кишечника больных, перенесших COVID-19 и
оптимизация их лечения..... 25

Ismoilova Muazzam Isroilovna

Study of the functional status and microflora of the
intestines patients with COVID-19, as well as
coordination of treatment..... 47

Эълон қилинган ишлар рўйхати

Список опубликованных работ
List of published works 51

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

ФАРҒОНА ЖАМОАТ САЛОМАТЛИГИ ТИББИЁТ ИНСТИТУТИ

ИСМОИЛОВА МУАЗЗАМХОН ИСРОИЛОВНА

**COVID-19 ЎТКАЗГАН БЕМОРЛАР ИЧАКЛАРИНИНГ ФУНКЦИОНАЛ
ҲОЛАТИ ВА МИКРОФЛОРАСИНИ ЎРГАНИШ, ҲАМДА
ДАВОЛАШНИ МУВОФИҚЛАШТИРИШ**

14.00.05 – Ички касалликлар

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

ТОШКЕНТ – 2023

Фалсафа доктори (PhD) диссертацияси мавзуси Ўзбекистон Республикаси Вазирлар Маҳкамаси ҳузуридаги Олий аттестация комиссиясида B2022.2.PhD/Tib2672 рақам билан рўйхатга олинган.

Диссертация Фарғона жамоат саломатлиги тиббиёт институтида бажарилган.

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

Илмий раҳбар:

Гадаев Абдиғаффар Гадаевич
тиббиёт фанлари доктори, профессор

Расмий оппонентлар:

Каримов Мирвасит Мирвасикович
тиббиёт фанлари доктори, профессор

Рустамова Мамлакат Тулабаевна
тиббиёт фанлари доктори, профессор

Етакчи ташкилот:

Тошкент давлат стоматология институти

Диссертация ҳимояси Тошкент тиббиёт академияси ҳузуридаги DSc.04/30.12.2019.Tib.30.02 рақамли Илмий кенгашнинг 2023 йил «___» _____ соат _____ даги мажлисида бўлиб ўтади. (Манзил: 100109, Тошкент шаҳри, Олмазор тумани, Фаробий кўчаси 2-уй. Тошкент тиббиёт академияси 1-ўқув биноси Мажлислар зали. Тел./факс: (+99878) 150-78-25, e-mail: tta2005@mail.ru).

Диссертация билан Тошкент тиббиёт академияси Ахборот-ресурс марказида танишиш мумкин (___ рақами билан рўйхатга олинган). (Манзил: 100109, Тошкент ш., Олмазор тумани, Фаробий кўчаси 2-уй. Тел./факс: (+99878) 150-78-14).

Диссертация автореферати 202__ йил «___» _____ куни тарқатилди.
(202__ йил «___» _____ даги _____ рақамли реестр баённомаси).

А.Л. Аляви

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

Д.А. Набиева

Илмий даражалар берувчи Илмий кенгаш илмий котиби, тиббиёт фанлари доктори, профессор

Л.Т. Даминова

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

КИРИШ (фалсафа доктори (PhD) диссертацияси аннотацияси)

Диссертация мавзусининг долзарблиги ва зарурияти. 2019 йил декабрь ва 2020 йил март ойларида Covid-19 Хитой давлати ҳудудида кенг тарқалди. Энг кўп касалланиш маркази Ухан шаҳри бўлган, мамлакатнинг жануби-шарқий қисмида жойлашган Хубей вилоятида (барча касалланганларнинг 84%) аниқланди. 2020 йил январнинг охирларидан бошлаб дунёнинг барча мамлакатлари, шу жумладан Ўзбекистон аҳолиси орасида ҳам Covid-19 аниқлана бошланди ва касаллик катта тезликда унинг барча қатламларини қамраб олди. Жаҳон соғлиқни сақлаш ташкилоти 2020 йил 11 мартдан Covid-19 пандемияси бошланганлиги тўғрисида расмий эълон қилди.

Жаҳонда пандемия кўринишида давом этган COVID-19 ҳамон бутун дунё аҳолисига хавф солиб турибди. АҚШ нинг Джон Хопкинс университети маълумотларига кўра “2022-йил 5 май ҳолатида дунёда 300 миллиондан ортиқ аҳоли коронавирус билан касалланган ва уларнинг 15 миллионга яқини касаллик ва унинг асоратлари оқибатида оламдан ўтган”¹. Лекин ушбу рақамлар фақат шифохона шароитида вафот этганларга тегишли бўлиб уйда ўлганлар ушбу ҳисобга қўшилмаган. COVID-19 билан оғриган беморлардаги кўп сонли омилларни таҳлил қилиш коморбид ҳолатлар мавжуд бўлганда касаллик оғир кечиши тасдиқланди. Шу ўринда нафас аъзолари билан бир қаторда ошқозон-ичак тизими зарарланишини кузатилиши ҳам алоҳида аҳамият касб этади.

Республикамызда тиббиёт ходимлари олдида соҳани, шу жумладан касалликлар коморбидликда кечганда уларни эрта аниқлаш, даволашни янада мукаммаллаштириш ва халқаро стандартлар талабларига мослаштириш борасида қатор вазифалар қўйилган. «...Мамлакатимизда аҳолига кўрсатилаётган тиббий ёрдамнинг самарадорлиги, сифати ва оммабоплигини ошириш, шунингдек, касалликларни эрта ташхислаш ва даволашнинг юқори технологик усулларини жорий қилиш, патронаж хизматини яратиш орқали, соғлом турмуш тарзини қўллаб-қувватлаш ва касалликларни олдини олиш...»¹ каби вазифалар белгиланган.

Ушбу диссертация тадқиқоти Ўзбекистон Республикаси Президентининг 2022 йил 28 январдаги ПФ-60-сон “2022-2026 йилларга мўлжалланган янги Ўзбекистоннинг тараққиёт стратегияси тўғрисида”ги Фармони, 2021 йил 25 майдаги ПҚ- 5124–сон, «Соғлиқни сақлаш соҳасини комплекс ривожлантириш чора-тадбирлар тўғрисидаги”ги ва 2022 йил 25 апрелдаги ПҚ -215-сон “Бирламчи тиббий – санитария ёрдамини аҳолига яқинлаштириш ва тиббий хизматлар самарадорлигини ошириш бўйича қўшимча чора тадбирлар тўғрисида”ги Қарорлари ҳамда мазкур фаолиятга тегишли бошқа меъёрий – ҳуқуқий ҳужжатларда белгиланган вазифаларни амалга оширишга муайян даражада хизмат қилади.

Тадқиқотнинг республика фан ва технологиялари ривожланишининг устувор йўналишларига мослиги. Мазкур тадқиқот

¹Ўзбекистон Республикаси Президентининг 2017 йил 7 февралдаги ПФ-4947-сон «Ўзбекистон Республикасини янада ривожлантириш бўйича Ҳаракатлар стратегияси тўғрисида»ги Фармони.

республика фан ва технологиялар ривожланишининг VI. «Гиббиёт ва фармакология» устувор йўналишига мувофиқ бажарилган.

Муаммонинг ўрганилганлик даражаси. Айрим тадқиқотчилар томонидан COVID-19 да касалликнинг биринчи тўлкинида кўпроқ респиратор тизим, иккинчи тўлкинида эса ошқозон-ичак тизими зарарланиш белгилари хос деган фикрлар олдинга сурилган (Pan L. 2020, Ungaro R.C., 2020). 2019 йилда АҚШда кўнгил айланиш, қайт қилиш, кейинги куни диареяга шикоят билан келган 35 ёшли бемор нажасидан биринчи мартаба коронавирус РНКси касалликнинг 7 кунда аниқланган (Holshue M.L. 2020). Қатор маълумотларга кўра, COVID-19 РНКси касалликнинг 5 кундан бошлаб аниқланади ва унинг юқори чўққиси 11 кунга тўғри келади. Баъзи беморлар нажасида РНК респиратор белгилар йўқолиб нафас аъзоларидан олинган тегишли синамалар манфий бўлгандан кейин ҳам сақланади (Xiao F. 2020, Zhang W. 2020, Tang A. 2020, Young B.E. 2020, Chan K.H. 2004, Wu Y., 2020). Айрим тадқиқотчилар COVID-19 РНКни нажасда топилишини инфекцияни ошқозон-ичак тизимида узок сақланиш белгиси эмас деб қарашса ҳам, (То К.К.В. 2020) бошқа унга қарама-қарши фикрлар ҳам мавжуд. Маълумки, коронавирус организмга ангиотензин айлантурувчи фермент (ААФ 2) рецепторлари орқали киради. ААФ 2 рецепторларининг юқори экспрессияси нафақат ўпка альвеолалари ҳужайраларида балки ошқозон, ўн икки бармоқли ичак, ҳамда тўғри ичак безсимон эпителиал ҳужайраларида ҳам кузатилади (Lu R. 2020, Zhou P. 2020, Liang W. 2020;) ва бу ўз навбатида ушбу инфекцияда ошқозон-ичак тизимида белгилар юзага келишига сабаб бўлиши мумкин (Wu Y. 2020).

Қатор кузатувларда COVID-19 билан оғриган беморларда гастроэнтерологик шикоятларни учраш даражаси таҳлил қилинган. Хитойда олинган маълумотларга кўра 1099 COVID-19 ташхиси тасдиқланган беморларнинг 5-6% қайт қилиш ва 3-8% да диарея кузатилган (Guan W.J. 2019). У аниқланган 204 беморларнинг (ўртача ёши $54,9 \pm 15,4$ йил) клиник манзараси таҳлил қилинганда энг кўп кузатиладиган гастроэнтерологик белги анорексия (83,8%) бўлган. Диарея 29,3%, қайт қилиш 0,8%, қоринда оғриқ 0,4% беморларда қайд этилган. Санаб ўтилган белгилар кузатилган беморлар шифохона шароитида улар бўлмаганларга нисбатан узокроқ даволанганлар ($P=0,02$). Бунда гастроэнтерологик шикоятлари бўлган беморларнинг 53,4%нинг нажасида COVID-19 вируси РНКси аниқланган (Pan L. 2020). Қоринда оғриқ кўпроқ Covid-19ни оғир кечиш ҳолларида учраган (Wang D., 2020). Бошқа муаллифларнинг таъкидлашларича, COVID-19 билан кузатувда бўлган ва гастроэнтерологик белгилар аниқланган беморларда энг кўп диарея (24,2%), ундан сўнг анорексия (17,9%) ва кўнгил айланиши (17,9%) қайд этилган (Lin L. 2020). Муаллифлар диарея кўпроқ беморлар шифохонага ётқизилганларидан кейин аниқланганлигини, бу эса антибиотиклар қабул қилиш билан боғлиқ бўлиши мумкинлигини кўрсатишган.

Эзофагогастродуоденоскопия ўтказилган ва касаллик иккита оғир клиник кўринишда кечган беморларнинг қизилўнгачи, ошқозони, 12 бармоқли ичак ва тўғри ичаги шиллик қаватида COVID-19 РНКси, у энгил кечган 4 кишида эса фақат дуоденумнинг шиллик қаватида топилган. Ушбу маълумотларга асосланган

ҳолда муаллифлар инфекцияни фекал-орал юқиш йўли коронавирусида муҳим аҳамиятга эга деган хулосага келишган. Унда гастроэнтерологик белгилар респиратор ўзгаришлардан анча олдин кузатилгани кўрсатилган.

Мавжуд адабиётларда турли ички аъзолар, шу жумладан, ошқозон – ичак тизими касалликлари негизида COVID-19 ўтказган беморларда кузатиладиган ўзгаришлар тўғрисида айрим маълумотлар мавжуд. Уларда беморлар шифохонадан чиққанларидан сўнг, кузатувлар учинчи ёки олтинчи ойларида ўтказилган (Al-Aly Z. 2021, Ayoubkhani D. 2021, Huang C. 2021, Di Toro A. 2021). Лекин COVID-19 ўтказгандан кейин узоқ муддат ўтган беморлардаги гастроинтестинал соҳадаги ўзгаришлар тўғрисидаги маълумотлар биз ўрганган адабиётларда ёритилмаган. Ваҳоланки, уларни ўз вақтида аниқлаш, иккиламчи профилактика муолажаларини ўтказиш муҳим амалий аҳамиятга эга.

Тадқиқотнинг мақсади COVID-19 ўтказган беморлар ошқозон-ичакларининг функционал ҳолати, микрофлорасини ва улардаги яллиғланиш жараёнларини (нажасда *Helicobacter pylori* ва калпротектин, қонда интерлейкин – 6, қон зардобида *Helicobacter pylori*нинг антитаначалар кўрсаткичини) ўрганиш, ҳамда даволаш тадбирларини такомиллаштиришдан иборат.

Тадқиқотнинг вазифалари:

COVID-19 касаллиги билан даволанган ва “клиник соғайган” беморларнинг ошқозонидаги ўзгаришларни баҳолаш мақсадида эзофагогастроуденоскопия ўтказиш;

COVID-19 ўтказган беморларда нажасни экиш ёрдамида ичак микрофлорасидаги ўзгаришларни ва унда *Helicobacter pylori* мавжудлигини ўрганиш;

ичакларда яллиғланиш жараёни мавжудлигини баҳолаш мақсадида нажасда калпротектин кўрсаткичини аниқлаш;

тизимли яллиғланиш жараёни мавжудлигини баҳолаш мақсадида қонда интерлейкин-6 кўрсаткичини аниқлаш;

*Helicobacter pylori*нинг антитаначалар кўрсаткичини қон зардобида иммунофермент таҳлил ёрдамида аниқлаш;

ичакларида Covid-19дан кейинги синдром аниқланган беморларда комплекс стандарт даво негизида ребамипид (мукоген) препаратидан фойдаланиб муолажаларни такомиллаштириш.

Тадқиқотнинг объекти сифатида Фарғона вилояти шифохоналарида 2020-2021 йилларда ошқозон – ичак тизими касалликлари билан даволанган жами 100 нафар беморлар, 60 нафари COVID-19 ўтказиб соғайганига 3 ойдан бир йилгача вақт ўтган ва 40 нафари COVID-19 ўтказмаган шахслар олинган.

Тадқиқотнинг предмети сифатида иммунологик - биокимёвий текширувлар учун беморлар веноз қони зардоби, нажаси, ҳамда гастрोфиброскопия натижалари олинган.

Тадқиқот усуллари сифатида клиник, асбобий – кўкрак қафаси рентгенографияси, эзофагогастроуденоскопия, ошқозон-ичак рентгенографияси, лаборатор - қонда интерлейкин-6 кўрсаткичи, ҳамда қон зардобида *Helicobacter pylori*нинг антитаначалар кўрсаткичини иммунофермент таҳлил ёрдамида аниқлаш, нажасни умумий таҳлили, уни

экиш ва кальпротектин, ҳамда *Helicobacter pylori*га текшириш усулларидан фойдаланилган.

Тадқиқотнинг илмий янгилиги: Илк мартаба COVID-19 ўтказган ва “клиник соғайган” беморлар ичак микрофлораси ҳолати ва *Helicobacter pylori* кўрсаткичлари ўрганилган;

Ичакларда яллиғланиш жараёни нажасда калпротектинни (мос равишда $112,36 \pm 1,05$ ва $68,23 \pm 12,64$) аниқлаш орқали баҳоланган ва COVID-19 ўтказган, ҳамда “клиник соғайган” беморларда унинг кўрсаткичи назорат гуруҳида нисбатан ишончли юқорилиги ($P < 0,05$) аниқланган;

COVID-19 ўтказган ва “клиник соғайган” беморларда аниқланган ошқозон ичакдаги касалликларни стандарт ва симптоматик муолажаларига гастроинтестинал протекторини кўшиш ушбу тизимдаги ўзгаришларни барқарорлашишига олиб келганлиги кўрсатилган.

Хазм тизими касалликлари мавжуд беморларда гастроинтестинал протектор ребамипид қўлланганда ичаклардаги яллиғланиш жараёни, нажасда калпротектин кўрсаткичлари, қонда интерлейкин-6 камайиши билан ифодаланган яллиғланиш маркерларини камайишига олиб келиши аниқланган.

Тадқиқотнинг амалий натижалари қуйидагилардан иборат:

COVID-19 билан оғриган беморларда “клиник ва иммунологик соғайган”дан кейин, нажасда калпротектинни аниқлаш уларда яллиғланиш жараёнлари сақланаётганлигини баҳолаш имконини яратган;

Ошқозон-ичак тизимида аниқланган ўзгаришларни даволашда қўлланилаётган комплекс ва симптоматик муолажаларга плейотроп хусусиятга эга бўлган гастроинтестинал протектор мукогенни (ребамипид) қўшилиши аниқланган ўзгаришларни бартараф қилиш имконини берган.

Тадқиқот натижаларининг ишончлилиги ишда қўлланилган ёндашув ва усуллар, назарий маълумотларнинг олинган натижалар билан мос келиши, олиб борилган текширувларнинг услубий жиҳатдан тўғрилиги, беморлар сонининг етарли эканлиги, статистик текшириш усуллари ёрдамида ишлов берилганлиги, шунингдек, тадқиқот натижаларининг халқаро, ҳамда маҳаллий маълумотлар билан таққосланганлиги, чиқарилган хулоса ва олинган натижаларнинг ваколатли тузилмалар томонидан тасдиқлангани билан асосланган.

Тадқиқот натижаларининг илмий ва амалий аҳамияти. Тадқиқот натижаларининг илмий аҳамияти шундаки, COVID-19 ўтказган “клиник соғайган” беморлар ошқозон-ичак тизимини эзофагогастродуоденоскопия, барий билан рентгенография, нажасни экиш ва уни калпротектинга текшириш, ушбу тизимда сақланган яллиғланиш жараёнларини аниқлаш ва ўтказилган даво самарасини баҳолаш имконининг яратилиши билан изоҳланади.

Тадқиқот натижаларининг амалий аҳамияти шундаки, олинган натижалар асосида шаклланган тавсияларни амалиётга тадбиқ этилиши COVID-19 ўтказиб “клиник соғайган” беморларда ошқозон-ичак тизимида сақланиб қолган яллиғланиш жараёнлари ва уларни нохуш оқибатларини эрта бартараф қилиш имкониятини яратиши билан ифодаланган. Бу натижалардан фойдаланиб COVID-19 ўтказган беморнинг иш қобилиятларини тўлиқ тикланиши ва ҳаёт сифатларини яхшиланишига эришилган.

Тадқиқот натижаларининг жорий қилиниши. COVID-19 ўтказган беморлар ичакларининг функционал ҳолати ва микрофлорасини ўрганиш ҳамда даволашни мувофиқлаштириш бўйича олинган илмий натижалар асосида ишлаб чиқилган:

COVID-19 ўтказган беморлар ошқозон ичакларининг функционал ҳолати, микрофлораси ва улардаги яллиғланиш жараёнларини ўрганиш, ҳамда иккиламчи профилактика тадбирларини ишлаб чиқиш бўйича олинган натижалар асосида ишлаб чиқилган «COVID-19 ўтказган беморлар ичакларидаги микрофлора ҳолатини ўрганиш ва даволашни такомиллаштириш» услубий тавсияномаси тасдиқланган (Соғлиқни сақлаш вазирлигининг 2022 йил 16 сентябрдаги 8н-з/472-сон маълумотномаси). Мазкур услубий тавсиянома COVID-19 ўтказиб “клиник соғайган” беморларда сақланиш эҳтимоли бўлган ошқозон-ичак тизимидаги яллиғланиш жараёнларини эрта аниқлаш ва бартараф этиш имконини берган;

COVID-19 ўтказган беморлар ичакларининг функционал ҳолати ва микрофлорасини ўрганиш ҳамда даволашни мувофиқлаштириш бўйича олинган илмий натижалар соғлиқни сақлаш амалиётига, жумладан, Фарғона вилоят кўп тармоқли тиббиёт маркази терапия бўлимларига, Фарғона вилоят Олтиариқ тумани ва Тошлоқ туман тиббиёт бирлашмалари амалиётига жорий қилинган (Соғлиқни сақлаш вазирлигининг 2022 йил 06 декабрдаги 08/38724-сон маълумотномаси). Олинган илмий натижаларнинг амалиётга татбиқ этилиши COVID-19дан кейинги ошқозон-ичак тизимида яллиғланиш эҳтимоллигини аниқлаш, беморларни шифохонада даволаниш кунларини қисқаришига ва уларнинг ҳаёт сифатини яхшиланишига имкон яратган.

Тадқиқот натижаларининг апробацияси. Мазкур тадқиқот натижалари 6 та илмий-анжуманларда, жумладан, 3 та халқаро ва 3 та республика илмий-амалий анжуманларда муҳокамадан ўтказилган.

Тадқиқот натижаларининг эълон қилинганлиги. Диссертация мавзуси бўйича жами 15 та илмий иш, шулардан, Ўзбекистон Республикаси Олий аттестация комиссиясининг диссертациялар асосий илмий натижаларини чоп этиш тавсия этилган илмий нашрларда 6 та мақола, жумладан, 3 таси республика ва 3 таси хорижий журналларда нашр этилган.

Диссертациянинг тузилиши ва ҳажми. Диссертация таркиби кириш, тўртта боб, хулоса ва фойдаланилган адабиётлар рўйхатидан иборат. Диссертация ҳажми 111 бетни ташкил этади.

ДИССЕРТАЦИЯНИНГ АСОСИЙ МАЗМУНИ

Кириш қисмида ўтказилган тадқиқотнинг долзарблиги ва ушбу ишга талаб асослаб берилган, унинг мақсади, вазифалари, объекти ва предмети тавсифланган, мазкур тадқиқотнинг Ўзбекистон республикаси фан, ҳамда технологияларининг устивор йўналишларига мослиги кўрсатилган, илмий янгилиги, олинган натижаларнинг илмий ва амалий аҳамияти, тадқиқот натижаларининг амалиётга тадбиқ этилиши, чоп этилган ишлар ва диссертация тузилиши бўйича маълумотлар келтирилган.

Диссертациянинг «**Коронавирус инфекцияси ва уни ўтказган беморларда ички аъзолар, шу жумладан, ошқозон ичак тизимининг зарарланишини баҳолаш ва уни даволашни такомиллаштириш**» деб номланган биринчи бобида адабиётлар таҳлили келтирилган. Муаммонинг замонавий ҳолати бўйича маҳаллий ва хорижий адабиёт маълумотлари таҳлил қилинган. Унда коронавирус инфекциясининг тарқалиши, ҳамда уни ўтказган беморларда ошқозон – ичак тизимида юзага келадиган ўзгаришлар батафсил ёритилган. Бу бобда адабиётлардаги маълумотлар умумлаштирилган ва муаммонинг долзарблиги асосланган.

Диссертациянинг «**Ошқозон-ичак тизимида патологик ўзгаришлар аниқланган COVID-19 ўтказган ва ўтказмаган беморлар клиник материали ва қўлланилган тадқиқот усуллари**» деб номланган иккинчи бобида объект, предметлар ва тадқиқот, ҳамда унда қўлланилган статистик усуллар келтирилган.

Илмий тадқиқот ишида ошқозон-ичак тизими касалликлари белгилари аниқланган 100 нафар беморлар кузатилганлар. Уларнинг 42 нафари (42 %) эркаклар ва 58 (58 %) аёллар ташкил қилдилар.

Мақсаддан келиб чиқиб кузатувга олинган беморлар дастлаб 2 гуруҳга ажратилдилар. Уларнинг биринчи гуруҳини COVID-19 ўтказган, ҳамда иммуноглобулин М аниқланмаган ва касалликдан соғайгандан сўнг, 3 ойдан бир йилгача бўлган “нисбий соғлом”, аммо ошқозон-ичак тизими касалликлари белгилари мавжуд бўлган 60 та, ўртача ёши 56.7 ± 1.7 бўлган 27 нафар эркаклар ва 33 нафар аёллар ташкил қилдилар.

Иккинчи, яъни назорат гуруҳини COVID-19 ўтказмаган, лекин ошқозон-ичак тизими касалликлари белгилари мавжуд бўлган 40 та, ўртача ёши 58.3 ± 1.4 бўлган 15 нафар эркаклар ва 25 нафар аёллар ташкил қилдилар.

Биринчи, яъни асосий гуруҳ (COVID-19 ўтказган, ҳамда “нисбий соғлом”) ўз навбатида олиб борилган муолажалардан келиб чиқиб иккита кичик гуруҳларга ажратилдилар.

Биринчи кичик гуруҳини 30 нафар беморлар ташкил этиб, уларнинг ўртача ёши $57,1 \pm 2.5$ тенг бўлиб, 15 нафари эркаклар ва 15 нафари аёллардан иборат бўлди. Иккинчи кичик гуруҳни ҳам 30 нафар беморлар ташкил этиб, уларнинг ўртача ёши $56,3 \pm 2.3$ тенг бўлди, ҳамда 12 нафари эркаклар ва 18 нафарини аёллар ташкил этдилар.

Асосий гуруҳнинг биринчи кичик гуруҳида мавжуд касалликни даволашда фойдаланиладиган стандарт муолажалар билан бир қаторда ребамипид (мукоген) қўлланилди. Беморлар препаратни 1 таблеткадан кунда уч марта 8 ҳафта давомида қабул қилдилар. Ребамипид яллиғланишнинг патологик занжирига таъсир этиб, интерлейкинлар ҳосил бўлишини камайтиради. Шунинг учун препарат Маастрихт V томонидан гастроинтестинал протектор сифатида қўллашга тавсия этилган.

Кузатувдаги барча беморларда даволашдан олдин ва кейин умумклиник, биокимёвий ва иммунофермент таҳлиллар – қон зардобадаги ИЛ-6, *Helicobacter pylori* антитаначалари текширилди, ҳамда нажас таркибида калпротектин, *Helicobacter pylori* ва уни экиш йўли билан микрофлораси

аниқланди. Асбобий текшириш усулларида гепатобилиар тизимни ултратовуш текшируви, эзофагогастроуденоскопия ва ошқозон-ичак тизими рентгенографияси ўтказилди.

Тадқиқотда олинган маълумотларга статистик ишлов беришда MS Excel (2016) пакетли компьютер дастуридан фойдаланилди. Барча жадвалларда келтирилган кўрсаткичларнинг ўртача арифметик ва стандарт оғишлари ($M \pm m$) ҳисобланди. Гуруҳлар ўртасидаги тафовутлар ишончилиги Стюдент мезонларини тоқ ва жуфт фарқларини қўллаш орқали аниқланди. Корреляцион таҳлил Пирсон корреляцион коэффицентини қўллаш ва унинг аҳамиятини ишончилилик жадваллари асосида аниқлаш орқали ўтказилди.

Диссертациянинг «**Ошқозон-ичак тизимида патологик ўзгаришлар аниқланган COVID-19 ўтказган ва ўтказмаган беморларнинг муолажалардан олдинги кўрсаткичларининг солиштирма таҳлили**» деб номланган учинчи бобида кузатувимиздаги беморлар асосий (ошқозон –ичак тизими шикоятлари мавжуд Covid -19 ўтказган ва “клиник соғайган”) ва назорат (ошқозон –ичак тизими шикоятлари мавжуд Covid -19 ўтказмаган) гуруҳларида аниқланган шикоятлар, асбобий ва лаборатор текширувлар кўрсаткичларининг муолажалардан олдинги солиштирма таҳлили келтирилган.

Беморлардаги ошқозон –ичак тизимидаги шикоятлари солиштирма таҳлил қилинганда асосий, яъни Covid -19 ўтказган гуруҳда деярли барча ҳолатларда назорат гуруҳига нисбатан ишончли юқори эканлиги тасдиқланди. Асосий ва назорат гуруҳидаги беморларнинг мос равишда 86,6% ва 47,5% иштаҳа йўқолишига шикоят қилдилар. Бунда Covid -19 ўтказган беморлар билан назорат гуруҳидагилар орасида фарқ ишончли бўлди ($p < 0.001$). Шунингдек, қорин дам бўлиши (мос равишда 83,33% ва 45%), кўнгил айниши (мос равишда 80% ва 47,5%) каби шикоятлар ҳам шифохонага турли ошқозон ичак тизими касалликлари билан даволанаётган ва Covid -19 ўтказган беморларда назорат гуруҳига нисбатан ишончли кўп қайд этилди ($p < 0.05$). Санаб ўтилган шикоятларни Covid -19 ўтказган беморларда кўп учраши улар организмида яширин яллиғланиш жараёнлари сақланиб қолганлигидан далолат беради ва буни мазкур гуруҳдагилар қонида интерлейкин - 6 кўрсаткичларининг юқорилиги ҳам тасдиқлайди.

Ундан ташқари асосий гуруҳдагиларнинг 80 % қайд қилиш, 70 % ич қотиши, 66.67% эпигастрал соҳада оғирлик ҳисси каби шикоятлар билдирдилар. Назорат гуруҳида эса ушбу шикоятлар мос равишда 47.5%, 50% ва 40 % ни ташкил этди. Гуруҳлар ўртасидаги фарқлар солиштирилганда барча санаб ўтилган шикоятлар асосий яъни Covid -19 ўтказган беморларда назорат гуруҳига нисбатан ишончли кўп учраши аниқланди ($p < 0.05$). Юқоридагилар билан бир қаторда ҳар иккала гуруҳ беморлари таъм сезмаслик ва ич кетишига шикоят қилдилар. Ушбу шикоятлар асосий гуруҳда мос равишда 15% ва 30%, назорат гуруҳида эса 5 % ва 17.5 % тенг бўлиб улар орасидаги фарқлар ҳам ишончли бўлди ($p < 0.05$). Асосий гуруҳдаги беморларнинг 40 % жиғилдон қайнашига, 45% қориндаги оғриқларга шикоят билдирган бўлсалар, бу кўрсаткичлар назорат гуруҳида мос равишда 27,5 ва 30 % га тенг бўлди. Улар

ўртасидаги фарқлар солиштирилганда кўрсаткичлар бир биридан ишончли фарқ қилмаслиги аниқланди ($p>0.05$).

Ошқозон-ичак тизимида патологик ўзгаришлар аниқланган COVID-19 ўтказган ва қонда иммуноглобулин М аниқланмаган “нисбий соғлом” беморларда назорат гуруҳидагиларга (COVID-19 ўтказмаган лекин ошқозон-ичак тизимида патологик ўзгаришлар аниқланган) нисбатан қатор шикоятларнинг ишончли кўп учраши ва уларда яллиғланиш жараёнларининг узоқ давом этишини, ҳамда реабилитация муолажаларини ўтказиш зарурлигини тасдиқлайди.

Юқоридагиларни инобатга олиб, биз кузатувдаги беморларда ошқозон – ичак тизими ҳолатини баҳолаш мақсадида муолажалардан олдин эзофагогастрофиброскопия текширувини ўтказдик.

1-жадвал

Кузатувдаги асосий (Covid 19 ўтказган гастроэнтерологик касаллик белгилар мавжуд) ва назорат (Covid -19 ўтказмаган гастроэнтерологик касаллик белгилар мавжуд) гуруҳидаги беморларнинг муолажадан олдинги эзофагогастроуденоскопия кўрсаткичлари манзараси.

№	Кўрсаткичлар	Асосий гуруҳ n=60	Назорат гуруҳ n=40	P
1	Катарал зофагит	9 (15%)	7 (17,5%)	$P>0.05$
2	Эрозив эзофагит	16 (26,67%)	4 (10%)	$P<0.05$
3	Гастрит	20 (33,33%)	6 (15%)	$P<0.05$
4	Эрозив гастрит	26 (43,33%)	8 (20 %)	$P<0.001$
5	Дуоденит	19 (31,66 %)	6 (15%)	$P=0.08$
6	Ошқозон яраси	21 (35%)	7 (17,5%)	$P<0.05$
7	12 бармоқ ичак яраси	12 (20%)	5 (12,5%)	$P=0.33$
8	Диафрагма чурраси	7 (16,7%)	5 (12,5%)	$P>0.05$
9	Гастроэзофагал рефлюкс касаллиги	19 (31,6%)	6 (15 %)	$P<0.05$

1-жадвалда келтирилганидек, асосий гуруҳдаги беморларнинг 9 нафари яъни 15% нинг қизилўнгачида катарал ва 16 (26,67%) - эрозив эзофагит аниқланди. Назорат гуруҳида эса ушбу ўзгаришлар мос равишда 7 (17,5%) ва 4 (10%) нафар беморларда кузатилди ($P>0.05$; $P<0.05$). Юқоридагилардан хулоса қиладиган бўлсак, Covid -19 ўтказган беморларда қизилўнгач жароҳатланиши COVID-19 ўтказмаган беморларга нисбатан 2 маротаба, шу жумладан унинг эрозив зарарланиши 4 маротаба кўп учрайди.

Гастрит Covid -19 ўтказган ва “клиник соғайган” беморларнинг 20 (33,33%), ўтказмаган беморларнинг 6 (15%) нафарида, яъни 3,3 маротаба кам кузатилди. Гуруҳлар ўзаро солиштирилганда юқори ишончли ($P<0.05$) фарқлар қайд этилди. Эрозив гастрит асосий ва назорат гуруҳида мос равишда 43,33% ва 20 % беморларда аниқланди ва фарқлар ишончли ($P<0.001$) бўлди.

Шунингдек, ошқозон шиллиқ қаватининг чуқур ўзгариши ҳисобланган яра касаллиги асосий гуруҳда 35 % ва назорат гуруҳида 17,5 % беморларда аниқланди ($P<0.05$). Коронавирус инфекцияси билан касалланган беморларда ошқозонда катарал ва эрозив гастрит, ҳамда яра касаллигининг учраши уни ўтказмаганларга нисбатан деярли 3 маротаба юқори бўлди.

Ушбу гуруҳ беморларда ошқозон шиллик қаватида шикастланишларининг кўп учраши нафақат вируснинг шиллик қаватларга бевосита цитопатик таъсири, эҳтимол цитокинлар ажралиши ва яллиғланиш жараёнларининг кучайиши, шунингдек, антиагрегант, ҳамда антикоагулянтларни кўп миқдорда қабул қилиш натижасида ривожланадиган гастропатия билан ҳам боғлиқ. Чунки, COVID-19 билан касалланган беморлар тромбоэмболиянинг олдини олиш мақсадида ушбу гуруҳ дориларни узоқ вақт қабул қиладилар.

Дуоденит Covid -19 ўтказган ва “клиник соғайган” беморларнинг 19 (31.67%) нафарида, COVID-19 ўтказмаган беморларнинг 6 (15%) нафарида кузатилди. Гуруҳлар ўртасидаги фарқлар ўзаро солиштирганда улар ишончли ($P>0.05$) бўлмади. 12 бармоқ ичак яра касаллиги асосий ва назорат гуруҳи беморларининг мос равишда 20% ҳамда 12,5 % да кузатилиб кўрсаткичлар унда ҳам ишончли бўлмади ($P=0.33$). Шунингдек, гастроэзофагал рефлюкс касаллиги 19 (31.6%) нафар асосий гуруҳ беморларида ва 6 (15%) нафар назорат гуруҳидаги беморларда аниқланди ($P<0.05$).

Коронавирус билан касалланган ва «нисбий соғлом» беморларда гастроэзофагал рефлюкс касаллиги уни ўтказмаганларга нисбатан 3 баробар кўпроқ кузатилди. Бу қизилўнгач ва ошқозон шиллик қаватининг ўтказувчанлигини ва ҳимоя фаолиятини таъминлайдиган шиллик ишлаб чиқарилишининг камайиши билан боғлиқ.

Юқоридагилардан хулоса қиладиган бўлсак, коронавирус инфекцияси, нафақат, нафас олиш, балки овқат ҳазм қилиш тизими аъзоларида ҳам патологик ўзгаришлар келтириб чиқаради.

Ушбу инфекциянинг ичакнинг меъёрий микрофлорасига таъсирини ўрганиш мақсадида тадқиқотга жалб қилинган беморларда нажас экмаси ўтказилди.

2-жадвал

Кузатувдаги асосий (Covid 19 ўтказган) ва назорат (Covid -19 ўтказмаган) гуруҳларидаги беморларнинг муолажадан олдин экилган нажас экмаси таҳлили натижалари.

№	Кўрсаткичлар	Асосий гуруҳ n=60	Назорат гуруҳ n=40	P
1	Бифидобактерия	$3,71 \pm 0,36 \times 10^6$	$8,2 \pm 1,5 \times 10^7$	$P < 0,05$
2	Лактобактерия	$1,87 \pm 0,1 \times 10^6$	$1,6 \pm 0,3 \times 10^7$	$P < 0,05$
3	E.Coli лактоза манфий	$2,81 \pm 0,13 \times 10^7$	$4,7 \pm 1,2 \times 10^6$	$P < 0,01$
4	E.Coli лактоза мусбат	$4,96 \pm 1,28 \times 10^6$	$10,9 \pm 5,4 \times 10^6$	$P > 0,05$
5	Энтерококк	$3,66 \pm 0,22 \times 10^6$	$3,1 \pm 0,73 \times 10^5$	$P < 0,01$
6	Сапрофит стофилакок	$2,5 \pm 0,19 \times 10^5$	$3,1 \pm 0,5 \times 10^4$	$P < 0,05$
7	Замбуруғлар	$3,7 \pm 0,1 \times 10^4$	$2,8 \pm 0,7 \times 10^4$	$P > 0,05$

2-жадвалда кузатувдаги беморларнинг муолажалардан олдинги нажас экмаси таҳлили келтирилган. Жадвалда келтирилганидек, COVID-19 билан касалланган ва “клиник соғайган” беморларда ичак микрофлорасида яққол ўзгаришлар кузатилди. Маълумки, бифидобактериялар организмни патоген микроорганизмлардан ҳимоя қилади ва улар метаболизмининг якуний маҳсулоти сут, ҳамда сирка кислоталари ҳисобланади. Бу кислоталар

ичакларда рН даражасини камайтириб, антибактериал таъсир кўрсатади ва шу орқали патоген микроорганизмлар кўпайишига тўсқинлик қилади. 6-жадвалда келтирилганидек асосий гуруҳ беморларда ичакда бифидобактериялар миқдори $3,71 \pm 0,36 \times 10^6$ та ва назорат гуруҳида $8,2 \pm 1,5 \times 10^7$ тани ташкил этиб, фарқлар ишончли бўлди ($P < 0,05$).

Ичакдаги муҳим бактериялардан яна бири – лактобактериялар ҳисобланади. Улар организмда йиринглаш ва чириш жараёнларига сабаб бўладиган патоген бактерияларни кўпайишига қаршилик қилади. Шунингдек, ичакларга ташқи муҳитдан тушган патоген бактерияларни ҳам зарарсизлантиришга ёрдам беради. Кузатувдаги беморларнинг иккала гуруҳида лактобактериялар миқдори мос равишда $1,87 \pm 0,1 \times 10^6$ ва $1,6 \pm 0,3 \times 10^7$ бўлиб, кўрсаткичлар гуруҳлар ўртасида солиштирилганда фарқлар ишончли бўлди ($P < 0,05$).

Ичак дизбактериозининг муҳим ташхисий мезони лактоза манфий *Escherichia coli* сони ҳисобланади. Маълумки, уларнинг кўплиги йўғон ичакларнинг мотор - эвакуатор фаолиятининг бузилишига сабаб бўлади. COVID-19 ўтказган ва «нисбий соғлом» гуруҳ беморларда уни ўтказмаган беморларга нисбатан лактоза манфий *Escherichia coli* сони юқори бўлди (мос равишда $2,81 \pm 0,13 \times 10^7$, ҳамда $4,7 \pm 1,2 \times 10^6$). Кўрсаткичлар иккала гуруҳ ўртасида ўзаро солиштирилганда юқори ишончли фарқ аниқланди ($P < 0,01$). Лактоза мусбат *Escherichia coli* сони асосий ва назорат гуруҳида мос равишда $4,96 \pm 1,28 \times 10^6$, ҳамда $10,9 \pm 5,4 \times 10^6$ ни ташкил қилиб, фарқлар ишончли бўлмади ($P > 0,05$).

Энтерококлар сони COVID-19 ўтказган ва «нисбий соғлом» ҳамда уни ўтказмаган гуруҳ беморларда мос равишда $3,66 \pm 0,22 \times 10^6$ ва $3,1 \pm 0,73 \times 10^5$ ни ташкил этди. Иккала гуруҳ кўрсаткичлари ўзаро солиштирилганда фарқлар юқори ишончли бўлди ($P < 0,01$). Энтерококлар В лимфоцитларни фаоллаштириш ва иммуноглобулин А синтезини ошириш орқали иммунитетни рағбатлантиради ҳамда эркин интерлейкин 1β ва 6 ни ишлаб чиқарилиши кўпайтириш билан антиаллергик ҳамда антибактериал таъсир кўрсатади.

Тадқиқотга жалб этилган беморларда стафилококлар ва замбуруғлар ҳам ўрганилди. Асосий гуруҳ беморларда сапрофит стафилококлар аниқланган бўлиб улар $2,5 \pm 0,19 \times 10^5$ ни ва назорат яъни Covid -19 ўтказмаган гуруҳда эса $3,1 \pm 0,5 \times 10^4$ ни ташкил этди ($P < 0,05$). Бундан ташқари нажасда Covid -19 ўтказган ва «нисбий соғлом» гуруҳ беморларда замбуруғлар сонининг назорат гуруҳига нисбатан (мос равишда $3,7 \pm 0,1 \times 10^4$ ҳамда $2,8 \pm 0,7 \times 10^4$) юқори бўлди ($P > 0,05$). Патоген микроорганизмлар сонининг кўпайиши ошқозон – ичак тизимининг зарарланиши билан узвий боғлиқ ҳисобланади. Хусусан антибиотикларнинг қўлланилиши патоген ва патоген бўлмаган бактерияларнинг кўпайишини тўхтатиши орқали патоген микрофлоранинг хусусиятларини олиши мумкин бўлган сапрофит микрофлоранинг кўпайишига шароит яратиб берган бўлиши мумкин.

Юқоридаги таҳлил натижалари COVID-19 билан касалланган ва “клиник соғайган” беморларда йўғон ичак дизбактериози, бифидо ва лактобактерияларнинг етишмовчилиги, лактоза манфий таёқчалар ҳамда энтерококлар сонининг ошишини кўрсатди.

COVID-19 ўтказган беморлар ичакларидаги яллиғланиш жараёнлари ва ўтказувчанлиги ҳолатини баҳолаш ва уни тиклаш муҳим амалий аҳамиятга эга. Шу мақсадда биз кузатувимиздаги беморларда муолажалардан олдин қатор маҳсус биокимёвий текширишлар ўтказдик ва улар ўртасидаги боғлиқликларни ўргандик.

Маълумки, калпротектин ичаклар шиллиқ қаватида яллиғланиш жараёнлари мавжудлигини тасдиқловчи ишончли маркерларидан бири ҳисобланса, интерлейкин-6 дан организмда яллиғланиш ҳолати давом этаётганлигини аниқлаш мақсадида фойдаланилади.

Кузатувимиздаги COVID-19 ўтказган ва “клиник соғайган” беморлар қонидаги интерлейкин – 6 ва нажасдаги калпротектин орасида ишончли мусбат корреляцион боғлиқлик аниқланди.

COVID-19 билан касалланган беморлар қонида цитокинларнинг кўпайиши кўп сонли кузатувларда ўз исботини топган. Ҳатто тиббиётда коронавирус билан оғриган беморларнинг кўп ҳолларда ўлимига сабаб бўлувчи “цитокинлар тўфони” ибораси амалиётга тадбиқ этилган. Лекин ҳозирга қадар COVID-19 ўтказиб клиник соғайган беморларда яллиғланиш цитокинлари, хусусан интерлейкин-6 кўрсаткичларининг динамикада ўзгаришига бағишланган маълумотлар етарли эмас. Шунингдек, уларнинг ичак деворидаги яллиғланиш маркерлари, хусусан калпротектин билан боғлиқлиги ўрганилмаган. Бизнинг кузатувимизда интерлейкин -6 ва унинг калпротектин билан ишончли мусбат боғлиқлиги аниқланганлиги коронавирус инфекциясини ўтказиб клиник соғайган беморларда ҳам яллиғланиш цитокинлари узоқ муддат сақланиши ҳамда ичак деворларида яллиғланиш жараёнларини чақиришини тасдиқлайди.

Қуйидаги 1-расмда асосий (Covid 19 ўтказган) ва назорат (Covid -19 ўтказмаган) гуруҳида нажасда *Helicobacter pylori* аниқланган беморлар сони фоизларда келтирилган.



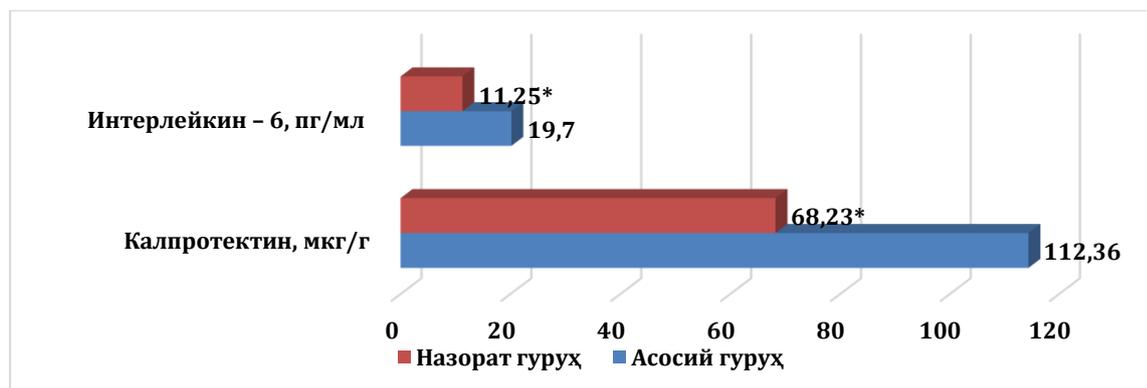
1-расм. Кузатувдаги асосий (Covid 19 ўтказган) ва назорат (COVID-19 ўтказмаган) гуруҳларида *Helicobacter pylori* аниқланган беморлар сони (*-P<0.05).

Расмда асосий, яъни COVID-19 ўтказган, ҳамда “клиник соғайган” беморларнинг 40 % да, назорат (Covid -19 ўтказмаган) гуруҳидаги беморларнинг эса 17.5 % да қонда *H. Pylori* аниқланди. Иккала гуруҳлар орасидаги фарқлар солиштирганда кўрсаткич ишончли бўлди (P<0.05). Ушбу ўзгаришни коронавирус инфекцияси таъсири натижасида организмда ушбу грам-манфий бактерияларнинг кўпайиб кетиши билан боғлаш мумкин.

Калпротектин кўрсаткичлари асосий ва назорат гуруҳларида мос равишда $112,36 \pm 1,05$ мкг/г ҳамда $68,23 \pm 12,64$ мкг/г ни ташкил этди. Кўрсаткичлар иккала гуруҳлар орасида ўзаро солиштириб ўрганилганда ишончли ($P < 0.05$) фарқлар қайд этилди (2-расм). Асосий гуруҳнинг *Helicobacter Pylori* аниқланган беморларида калпротектин кўрсаткичлари $184,6 \pm 33.25$ мкг/г ни, у аниқланмаганларда унинг кўрсаткичлари $54,8 \pm 7.0$ мкг/г ($P < 0.0001$) ни ташкил қилди. Назорат гуруҳида кўрсаткичлар мос равишда $84,5 \pm 29$ пг/мл ва $57,6 \pm 12.5$ пг/мл га тенг бўлди.

Олинган натижалар коронавирус ўтказган ҳолат негизида организмда *Helicobacter pylori* мавжудлиги ичаклардаги яллиғланиш жараёнларини инфекция ўтказмаганларга нисбатан яққолроқ намоён бўлишини кўрсатади. Калпротектинни юқори кўрсаткичлари коронавирус инфекциясининг тизимли таъсири ва клиник соғайгандан кейин ҳам ичаклардаги яллиғланиш жараёнларини узоқ муддат сақланишини тасдиқлайди.

Юқоридагилар билан бир қаторда, интерлейкин – 6 кўрсаткичлари Covid-19 ўтказган, ҳамда “клиник соғайган” беморларда ўртача $19,7 \pm 1,27$ ммол/л, назорат гуруҳидаги беморларда $11,2 \pm 1,4$ ммол/л ни ташкил этди ва фарқлар ишончли ($P < 0.05$) бўлди (3-расм). *Helicobacter Pylori* аниқланган асосий гуруҳда интерлейкин – 6 кўрсаткичлари $26,1 \pm 1.7$ мкг/г ва у аниқланмаган асосий гуруҳда кўрсаткичлар $14,4 \pm 1.74$ мкг/г га тенг бўлиб бир биридан юқори ишончли фарқ қилди ($P < 0.001$). Назорат гуруҳида эса кўрсаткичлар мос равишда $14,5 \pm 2.49$ пг/мл ва 8.0 ± 2.5 пг/мл га тенг бўлди. Бу яллиғланиш цитокинларининг динамикада нафақат касалликнинг ўткир даврида балки клиник соғайгандан кейин ҳам сақланиб қолишини тасдиқлайди ва беморлар реабилитация чораларига муҳтожлигини англатади.



2-расм. Кузатувдаги асосий (Covid 19 ўтказган) ва назорат (Covid -19 ўтказмаган) гуруҳларидаги беморларнинг муолажадан олдинги интерлейкин-6 ва калпротектин кўрсаткичлари (*- $P < 0.05$).

Коронавирус инфекцияси ошқозон ичак тизими шиллиқ қавати эпителийларига бевосита таъсир қилиб яллиғланиш жараёнларини келтириб чиқаради. Ушбу ўзгаришлар яллиғланиш цитокинларининг ошишига ҳамда аъзоларда оғир патологик ҳолатларнинг ривожланишига сабаб бўлади. COVID-19 ўтказган иммуноглобулин М аниқланмаган ҳамда “клиник соғайган” беморларда яллиғланиш цитокинлари юқори бўлиши ва калпротектин билан ишончли ижобий корреляцион боғлиқлиги бизнинг текширувларимизда ҳам тасдиқланди.

Диссертациянинг “Ошқозон-ичак тизимида патологик ўзгаришлар аниқланган COVID-19 ўтказган ва ўтказмаган беморларнинг муолажалардан кейинги кўрсаткичларининг солиштирма таҳлили” деб номланган тўртинчи бобда тадқиқотга жалб қилинган беморларнинг муолажадан кейинги таҳлил натижалари келтирилган. Олиб борилган муолажалар самарадорлигини баҳолаш мақсадида беморлар 3 та гуруҳга ажратилди. Биринчи ва иккинчи гуруҳни COVID-19 ўтказган ва “клиник соғайган” ошқозон ичак тизими касалликлари белгилари аниқланган 30 нафардан беморлар ташкил қилди. Иккала гуруҳ беморлар ҳам аниқланган ошқозон ичак тизими касалликларига мос стандарт комплекс даво муолажаларини қабул қилдилар ҳамда биринчи гуруҳ беморларга қўшимча равишда мукоген (рабепамид) препарати буюрилди. Учинчи гуруҳга COVID-19 ўтказмаган ва ошқозон ичак тизими касалликлари аниқланган 40 нафар беморлар назорат гуруҳи сифатида жалб қилинди, ҳамда улар ҳам стандарт комплекс даво муолажаларини қабул қилдилар.

Қуйидаги 3 ва 4- жадвалда кузатувдаги беморларнинг муолажадан кейинги эзофагогастрофиброскопия кўрсаткичлари келтирилган.

3-жадвал

Кузатувдаги асосий гуруҳидаги беморларнинг муолажадан олдин, ҳамда кейинги эзофагогастрофиброскопия кўрсаткичлари.

№	Кўрсаткичлар	COVID-19 ўтказган стандарт даво +мукоген олган биринчи гуруҳ n=30		COVID-19 ўтказган стандарт даво олган иккинчи гуруҳ n=30	
		Муолажадан олдин	Муолажадан кейин	Муолажадан олдин	Муолажадан кейин
1	Эзофагит	5 (16,6%)	1 (3%)*	4 (13,3%)	2 (6,7%)
2	Эрозив эзофагит	9 (30%)	2 (6,67%)*	7 (23,33%)	4 (13,3%)
3	Гастрит	12 (40%)	8 (26,67%)*	8 (26,67%)	6 (20%)
4	Эрозив гастрит	14 (43,33%)	4 (13,33%)*	12 (40%)	8 (26,67%)*
5	Дуоденит	10 (33,33%)	5 (16,67%)*	9 (30%)	5 (20%)*
6	Ошқозон яраси	11 (36,67%)	3 (10%)*	10 (33,33%)	6 (20%)*
7	12 бармоқ ичак яраси	6 (20%)	1 (3,33%)*	6 (20%)	4 (13,33%)
8	Гастроэзофагеал рефлюкс касаллиги	11 (36,67%)	2 (6,67%)*	8 (26,67%)	3 (10%)

Изоҳ: *-даволашдан олдинги ва кейинги кўрсаткичлар фарқи: *-p<0.05; **-p<0.01; ***-p<0.001.

Жадвалда келтирилганидек биринчи гуруҳ беморларда даволанишдан олдин эзофагит ва эрозив эзофагит билан касалланиш мос равишда 5 (16,6%) ҳамда 9 (30%) ҳолатда кузатилган. Стандарт даво негизида мукоген қўшиб ўтказилган муолажалардан сўнг ушбу гуруҳ беморларда эзофагит ва эрозив эзофагит билан касалланиш сони мос равишда 1 (3,3%) ҳамда 2 (6,67%) ни ташкил қилиб фарқлар юқори ишончли бўлди (P<0.001). Иккинчи гуруҳ беморларда муолажалардан сўнг ишончли (P>0.05) ўзгаришлар кузатилмади (3-жадвал). Назорат гуруҳидаги беморларда эзофагит ва эрозив эзофагит билан касалланиш муолажадан олдин ва кейин мос равишда 7 (17,5%) -4

(10%) ҳамда 3 (10%) -1 (2,5%) ни ташкил этиб ўзгаришлар ишончли бўлди ($P < 0.05$). Гастроэзофагал рефлюкс касаллиги, биринчи яъни Covid 19 ўтказган стандарт даво негизида мукоген қабул қилган гуруҳ беморларда муолажадан олдин 36.67% беморларда кузатилди. Муолажалардан сўнг бу касаллик уларда деярли 6 маротаба камайиб (6,67%) фарқлар ишончли бўлди ($P < 0.001$). Иккинчи гуруҳ беморларда стандарт даво муолажаларидан сўнг ишончли ўзгаришлар қайд этилмади. Назорат гуруҳида эса гастроэзофагал рефлюкс касаллиги билан касалланиш муолажадан олдин ҳамда кейин мос равишда 15 % ва 5 % беморларда кузатилди ($P < 0.01$).

4-жадвал

Кузатувдаги асосий (COVID-19 ўтказган) ва назорат (COVID-19 ўтказмаган) ҳамда стандарт даво олган гуруҳлардаги беморларнинг муолажадан олдин ҳамда кейинги эзофагогастрофиброскопия кўрсаткичлари

№	Кўрсаткичлар	Covid -19 ўтказган стандарт даво олган иккинчи гуруҳ n=30		Covid -19 ўтказмаган стандарт даво олган учинчи назорат гуруҳи n=40		P
		Муолажадан олдин	Муолажадан кейин	Муолажадан олдин	Муолажадан кейин	
1	Эзофагит	4 (13,3%)	2 (6,7%)	7 (17,5%)	3 (10%)*	>0,05
2	Эрозив эзофагит	7 (23,33%)	4 (13,3%)	4 (10%)	1 (2,5%)*	<0,05
3	Гастрит	8 (26,67%)	6 (20%)	6 (15%)	2 (5%)**	<0,01
4	Эрозив гастрит	12 (40 %)	8 (26,67 %)*	8 (20 %)	4 (10 %)*	<0,001
5	Дуоденит	9 (30%)	5 (20%)*	6 (15%)	2 (5%)**	>0,05
6	Ошқозон яраси	10 (33,33%)	6 (20%)*	7 (17,5%)	3 (7,5%)*	<0,05
7	12 бармоқ ичак яраси	6 (20%)	4 (13,33%)	5 (12,5%)	1 (2,5%)**	<0,05
8	Гастроэзофагал рефлюкс касаллиги	8 (26,67%)	3 (10 %)	6 (15 %)	2 (5 %) **	>0,05

Изоҳ: P- даволашдан кейинги стандарт даво олган иккинчи асосий ва учинчи назорат гуруҳлари кўрсаткичлари фарқи. *-даволашдан олдинги ва кейинги кўрсаткичлар фарқи:

*- $p < 0.05$; **- $p < 0.01$; ***- $p < 0.001$.

Беморларда ошқозон ва ўн икки бармоқ ичак шиллиқ қавати ҳолатини ўрганганимизда муолажадан кейин Covid -19 ўтказган ва “нисбий соғлом” мукоген қабул қилган гуруҳ беморларда сезиларли ижобий ўзгаришлар кузатилди. Катарал ва эрозив гастрит даволашдан олдин биринчи гуруҳда мос равишда 12 (40%) ва 14 (43,3%) нафар беморларда учради. Мукоген кўшиб ўтказилган муолажалардан сўнг бу ўзгаришлар мос равишда 8 (26,67%, $P < 0,05$) ҳамда 4 (13,33%, $P < 0,001$) нафар беморларда кузатилиб, ишончли ўзгаришлар аниқланди. Covid -19 ўтказган ва фақат стандарт даво қабул қилган беморларда катарал гастрит муолажадан олдин, ҳамда кейин сезиларли ижобий ўзгаришлар кузатилмади (мос равишда 8 (26, 67%) ва 6 (20%), $P > 0.05$). Эрозив гастрит сони 12 (40%) дан 8 (26,67%) гача камайди ва ўзгаришлар ишончли бўлди ($P < 0,05$). Назорат ёки коронавирус инфекцияси билан касалланмаган гуруҳ беморларда

катарал ва эрозив гастрит назорат гуруҳи билан солиштирилганда кам учради, мос равишда 6 (15%) ҳамда 8 (20%). Ушбу гуруҳ беморларда муолажадан кейин катарал ва эрозив гастрит билан касалланиш ишончли камайди, мос равишда 2 (5%, $P < 0,01$) ҳамда 4 (10%, $P < 0,05$). Дуоденит биринчи гуруҳда муолажадан олдин ва кейин мос равишда 33 % ҳамда 16,67% ни ташкил этди ва кўрсаткичлар ишончли бўлди ($P < 0,01$). Иккинчи гуруҳда ҳам муолажадан олдин ва кейин мос равишда 30 % ҳамда 20% ни ташкил этди ва кўрсаткичлар ишончли бўлди ($P < 0,05$). Назорат гуруҳида ҳам муолажалардан сўнг ишончли ўзгаришлар кузатилди (мос равишда 15% ва 5%, $P < 0,001$).

Ребамипид препарати цитопротектив таъсир кўрсатиб, ошқозон – ичак тизими шиллиқ қавати эпителиал хужайраларининг тузилишини меъёрлаштиради. Бу эса шиллиқ қаватларнинг ҳимоя хусусиятларини тиклашга ва эрозив ярали жароҳатларни тузалишига ёрдам беради. Ушбу нуқтаи назардан текшириш натижаларини таҳлил қиладиган бўлсак, ошқозон яраси биринчи гуруҳда мукоген қабул қилгандан сўнг ишончли камайганлигини кўришимиз мумкин (муолажадан олдин ва кейин мос равишда 11 (36,67 %) ҳамда 3 (10%), $P < 0,001$). Иккинчи гуруҳда ошқозон яраси стандарт муолажалардан сўнг 33,33 % дан 20 % гача камайган ($P < 0,05$). Коронавирус инфекцияси билан касалланмаган гуруҳ беморларида ошқозон яраси нисбатан камроқ аниқланди 7 (17,5%) ва стандарт даводан сўнг ишончли камайди 3 (7,5%, $P < 0,05$). 12 бармоқ яра касаллиги биринчи гуруҳда муолажадан олдин 20 % беморларда ҳамда таркибида мукоген қўшиб ўтказилган стандарт даводан сўнг 3,33 % беморларда кузатилди ($P < 0,001$). Фақат стандарт даво қабул қилган беморларда ишончли ўзгаришлар кузатилмади (мос равишда 20% ва 13,33 %, $P > 0,05$). Назорат гуруҳида 12 бармоқ ичак яраси 5 (12,5%) нафар беморда аниқланди ва стандарт даводан сўнг фақатгини 1 (2,5%) нафар беморда яра сақланиб қолди ($P < 0,01$).

Стандарт даво олган иккинчи ва учинчи гуруҳ беморларидаги гастроброскопияда аниқланган ўзгаришлар ўзаро солиштирилганда куйидагилар аниқланди. Иккинчи гуруҳ COVID-19 ўтказган беморларда эрозив эзофагит ($P < 0,05$) ва гастрит ($P < 0,001$), катарал гастрит ($P < 0,01$), ошқозон ва 12 бармоқ ичак яраси ($P < 0,05$) каби ўзгаришларни учинчи гуруҳга нисбатан ишончли сақланиб қолиши коронавирусни инсон организмига клиник соғайгандан кейин ҳам узок муддат таъсир кўрсатишини тасдиқлайди. Шу сабабли ушбу гуруҳ беморлар йўналтирилган иккиламчи профилактика чора тадбирларига муҳтож эканликларини кўрсатади.

Юқоридагилардан хулоса қиладиган бўлсак, COVID-19 ўтказган ва “клиник соғайган” беморларда ошқозон – ичак тизими аъзоларининг шиллиқ қаватида патологик ўзгаришлар, COVID-19 ўтказмаган беморларга нисбатан кўпроқ кузатилиши аниқланди. Амалга оширилган стандарт даво негизида мукоген (ребемипид) қабул қилган беморларда ошқозон – ичак шиллиқ қаватида ўзгаришлар тезроқ қайта тикланди.

Ўтказилган комплекс муолажалардан кейин нажас экмасида аниқланган ўзгаришлар стандарт даво негизида мукоген олган ва олмаган коронавирус ўтказган асосий гуруҳ, ҳамда COVID-19 ўтказмаган назорат гуруҳлари солиштирма таҳлил қилинди.

Инсон организмида яшовчи сапрофит бактерияларнинг асосий қисми симбиоз ҳолатида ҳаёт кечиради. Ушбу гуруҳларга бифидо ва лакто бактериялар киради. Бифидобактериялар ичак деворида оқсил ва ёғларнинг сўрилишини ва витаминлар ҳамда минералларнинг ўзлаштирилишини тезлаштиради. Кузатувимиздаги биринчи яъни Covid -19 ўтказиб клиник соғайган ва мавжуд ошқозон – ичак тизими касаллиги стандарт давоси негизида мукоген олган беморлар нажаси экмасида бифидобактерия колониялари даволашдан олдин ва кейин мос равишда $5,9 \pm 2,4 \times 10^6$ ва $2,1 \pm 0,69 \times 10^9$ га юқори ишончли ошди ($P < 0.0001$). Иккинчи яъни коронавирус ўтказиб клиник соғайган ва фақат мавжуд ошқозон – ичак тизими касалликларининг стандарт давосини олган гуруҳда муолажалардан олдинги ва кейинги ўзгаришлар деярли бир хилда сақланди (мос равишда $1,5 \pm 0,28 \times 10^6$ ва $5,5 \pm 1,02 \times 10^6$, $P > 0.05$). Назорат яъни коронавирус билан касалланмаган беморлар гуруҳида мавжуд ошқозон – ичак тизими касалликларининг стандарт давоси негизида бифидобактерия кўрсаткичлари муолажадан олдин ва кейин $8,2 \pm 1,5 \times 10^7$ дан $9,0 \pm 0,27 \times 10^7$ гача ошди. Беморларда ижобий ўзгаришлар кузатилган бўлса ҳам улар ишончли ($P > 0.05$) бўлмади. Иккинчи ва назорат гуруҳидаги беморларнинг муолажалардан кейинги нажасдаги бифидобактерия колониялари солиштирилганда сўнги гуруҳда ишончли ўзгаришлар қайд этилди (мос равишда $5,5 \pm 1,02 \times 10^6$ ва $9,0 \pm 0,27 \times 10^7$, $P < 0.05$).

Вируснинг ичак шиллик қаватига таъсири унинг физиологик ҳимоя жараёнини ўзгартириб эпителий тўсиқлари ўтказувчанлигининг бузилишига сабаб бўлади. Уларнинг барчаси ичак меъёрий микрофлорасининг бузилишига олиб келади. Ребамипид (мукоген) олган гуруҳ беморларда бифидобактерияларнинг кўпайиши, ушбу препаратни простогландин E2 ва I2 ҳосил бўлишини бошқариб ошқозон – ичак тизими барча бўлимлари шиллик қаватининг учала тузилмаси даражасида ҳимоя ва тиклаш таъсири билан боғлиқ.

Маълумки, лактобактериялар оғиз бўшлиғидан бошлаб ошқозон ичак тизимининг барча аъзоларида тарқалган. Улар организмда лактозани ҳазм бўлишини таъминловчи маҳсус фермент ишлаб чиқаради. Лизоцим ишлаб чиқаришилиши патоген бактерияларни ўлдиради, бунобарин унинг камайиши патоген микрофлоралар кўпайишига сабаб бўлади.

Кузатувимиздаги беморлар нажасида лактобактериялар кўрсаткичларида қатор ўзгаришлар кузатилди. Комплекс даво негизида ребамипид (мукоген) олган биринчи гуруҳда лактобактериялар кўрсаткичлари $1,2 \pm 0,6 \times 10^7$ дан $4,7 \pm 0,5 \times 10^8$ гача юқори ишончли ($P < 0,01$) кўпайди. Иккинчи мавжуд касалликнинг фақат стандарт давосини олган гуруҳда муолажадан олдин ва кейин мос равишда $2,5 \pm 0,96 \times 10^7$ ва $1,6 \pm 0,5 \times 10^8$ га тенг бўлди ($P < 0,05$). Назорат гуруҳида муолажадан олдин ва кейин ижобий ўзгаришлар қайд этилмади (мос равишда $1,6 \pm 0,3 \times 10^7$ ва $4,0 \pm 1,4 \times 10^7$).

Шундай қилиб ребамипид олган гуруҳда уни қабул қилмаганларга нисбатан ичак меъёрий микрофлорасининг мувозанати тикланганлиги қайд этилди. Бу препаратни шилликда муцин ва гликопротеинлар ҳосил бўлишини кўпайтириши, шиллик қаватнинг тикланишини, окклюдин ва клаудин

оксиллари ишлаб чиқарилишини рағбатлантиради натижасида меъёрий ичак микрофлорасининг ҳаётийлиги барқарорлашади.

Лактоза мусбат *E.coli* шартли патоген флоранинг асосий рақобатчиси ҳисобланади ва бифидо ва лактобактериялар учун захарли бўлган кислотородни ютиб ичак деворига ёт микробларни ўтириб қолишига тўсқинлик қилади. Натижада ичак микрофлораси таркиби яхшиланади. Биринчи яъни ребамипид (мукоген) олган гуруҳда лактоза мусбат *E.coli* кўрсаткичлари муолажадан олдин ва кейин $1,2 \pm 0,63 \times 10^6$ дан $6,0 \pm 2,9 \times 10^8$ гача кўпайиб ишончли ўзгаришлар кузатилди ($P < 0,05$). Иккинчи гуруҳ беморларида ушбу кўрсаткичлар муолажадан олдин ва кейин мос равишда $8,7 \pm 1,3 \times 10^6$ ва $1,8 \pm 0,63 \times 10^7$ га тенг бўлиб, ишончли ўзгаришлар қайд этилмади ($P > 0,05$). Назорат гуруҳида лактоза мусбат *E.coli* кўрсаткичларидаги ўзгаришлар муолажадан олдин ва кейин мос равишда $4,7 \pm 1,2 \times 10^6$ ва $1,3 \pm 0,2 \times 10^7$ ни ташкил этиб ишончли ижобий ўзгаришлар аниқланди ($P < 0,05$).

Лактоза манфий *E.coli* гуруҳи бактерияларига келсак ребамипид (мукоген) қабул қилган биринчи гуруҳда уларнинг сони муолажалардан олдин ва кейин мос равишда $2,9 \pm 1,1 \times 10^7$ дан $6,2 \pm 3,3 \times 10^4$ га юқори ишончли камайди ($P < 0,01$). Фақат мавжуд касалликнинг стандарт давосини қабул қилган гуруҳда эса кўрсаткичлар муолажадан олдин ва кейин $2,7 \pm 0,95 \times 10^7$ дан $1,6 \pm 0,3 \times 10^6$ га ($P < 0,05$), бўлса ҳам олдингисидан фарқли ўлароқ юқори ишончли бўлмади. Учинчи, яъни коронавирус инфекцияси билан касалланмаган беморларда лактоза манфий *E.coli* кўрсаткичлари мос равишда $10,9 \pm 5,4 \times 10^6$ ва $2,7 \pm 0,8 \times 10^6$ ни ташкил этиб ишончли бўлмади.

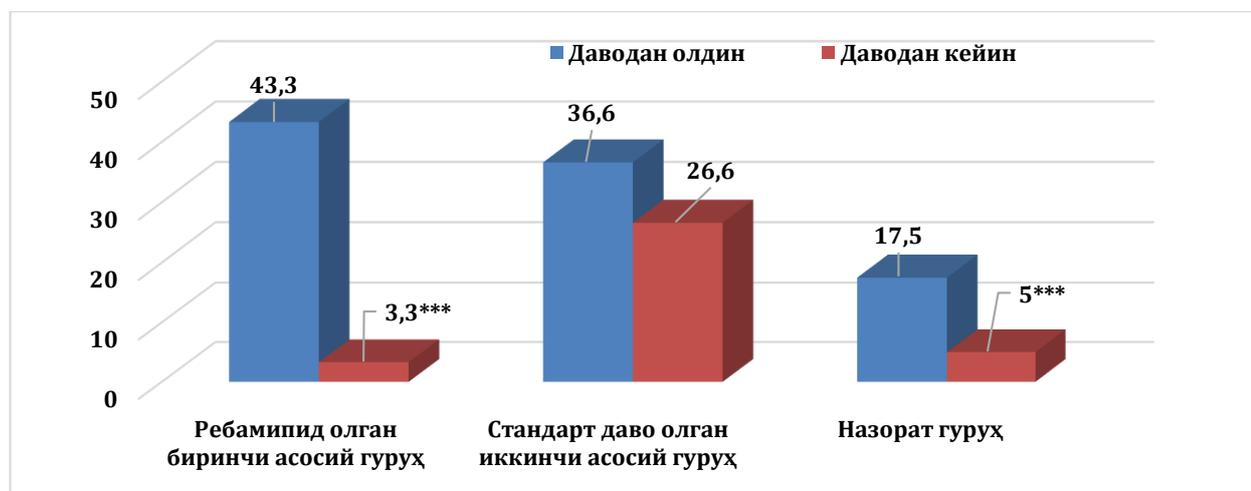
Шунингдек, даволаш жараёнида кузатувимиздаги беморларда ичакдаги энтерококлар таркибида ҳам ўзгаришлар кузатилди. Мавжуд касалликдан келиб чиқиб стандарт даво негизида мукоген қабул қилган гуруҳда ушбу микроблар колониялари сони $5,2 \pm 0,8 \times 10^6$ дан $1,1 \pm 0,2 \times 10^3$ га юқори ишончли ($P < 0,001$) камайди. Фақат стандарт даво олган асосий гуруҳда (мос равишда $2,1 \pm 0,7 \times 10^6$ ва $1,6 \pm 0,6 \times 10^5$, $P < 0,05$) ижобий ўзгаришлар кузатилган бўлса ҳам натижалар юқори ишончли бўлмади. Коронавирус билан касалланмаган гуруҳдаги беморларда мавжуд касалликга мос равишда ўтказилган стандарт даводан кейин сезиларли ижобий ўзгаришлар қайд этилиб кўрсаткичлар $3,1 \pm 0,7 \times 10^5$ ва $4,8 \pm 0,97 \times 10^4$ га тенг бўлди ($P < 0,05$). Ребамипид қабул қилган гуруҳ беморларида энтерококларнинг яққол намоён бўлган камайишини, ушбу препаратнинг ичак деворларига химоявий таъсири билан тушунтириш мумкин. Чунки ребамипид ичак микробиотида моделлаштирувчи таъсир кўрсатиб ундаги энтерококлар миқдорини пасайтиради.

Шу ўринда стандарт даво негизида мукоген олган беморлар гуруҳида стафилококларнинг ҳам ишончли камайиши ($1,7 \pm 0,5 \times 10^5$ дан $3,2 \pm 0,5 \times 10^3$ гача $P < 0,05$) қайд этилганлигини кўрсатиш лозим. Шунга ўхшаш ўзгаришлар коронавирус инфекцияси ўтказган ва фақат стандарт даво олган гуруҳ ($3,3 \pm 1,7 \times 10^5$ до $2,3 \pm 0,9 \times 10^4$, $P < 0,05$) ҳамда назорат гуруҳида ҳам ($3,1 \pm 0,5 \times 10^4$ до $2,5 \pm 0,25 \times 10^4$, $P < 0,05$) кузатилди.

Юқоридагилар билан бир қаторда кузатувимиздаги беморлар нажаслари экмасида замбуруғлар таркибида ҳам айрим ўзгаришлар аниқланди.

Ребамипид олган биринчи гуруҳда, замбуруғ колониялари даволашдан олдин ва кейин (мос равишда $3,7+1,0 \times 10^4$ ва $1,2+0,35 \times 10^3$, $P < 0,05$) ишончли камайди. Иккинчи гуруҳда ишончли ўзгаришлар кузатилмади.

Шундай қилиб, ўтказилган таҳлил кузатувимиздаги беморларда муолажалардан олдин ичаклар дисбактериози мавжудлигини ва ушбу жараён корнавирус инфекцияси ўтказганларда яққол намоён бўлишини тасдиқлади. Бу ичак меъерий микрофлорасининг камайиши ва шартли патоген микробларнинг кўпайиши билан намоён бўлди. Биринчи гуруҳда ребамипид (мукоген) қўшиб ўтказилган комплекс даводан кейин бифидо ва лактобактериялар ҳамда лактоза мусбат *E.coli*нинг кўпайиши ва энтерококк, стафилококкларнинг камайиши натижасида ичак меъерий микрофлорасининг барқарорлашиши кузатилди. Covid -19 ўтказиб нисбий соғайган беморларда кузатилган яққол дисбактериоз белгилари улар организмда, шу жумладан ичакларда яллиғланиш жараёнларининг узоқ муддат давом этиши билан боғлиқ. Буни учинчи бобда келтирилган интерлейкин - 6 ва ичак яллиғланиши маркери – калпротектин кўрсаткичларининг юқорилиги ҳам тасдиқлайди.

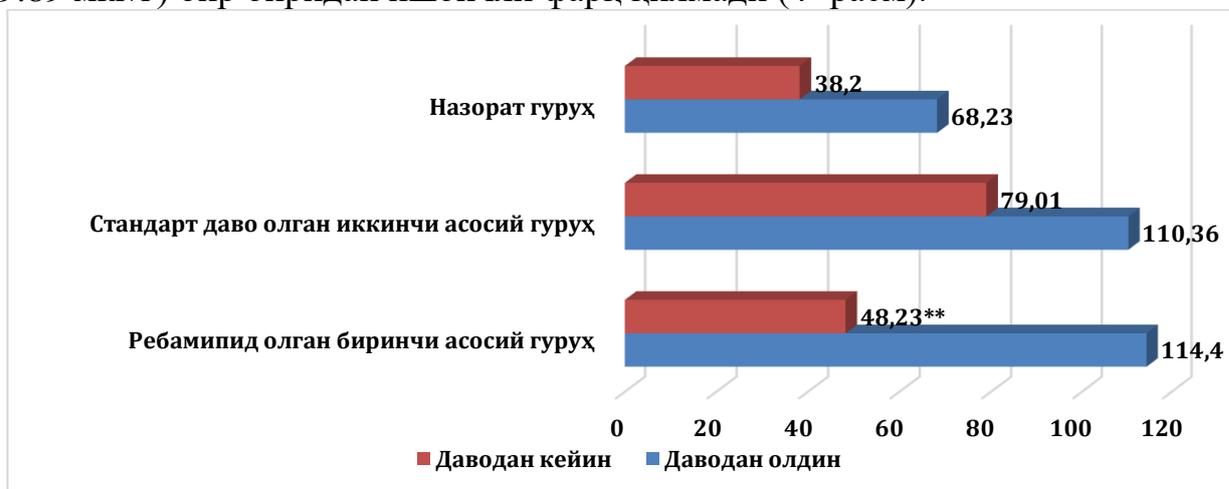


3- расм. Кузатувдаги асосий (Covid 19 ўтказган) ва назорат (Covid -19 ўтказмаган) гуруҳида даводан олдин ва кейин *Helicobacter pylori* аниқланган беморлар сони (*- $P < 0.001$).**

Нажасда *Helicobacter pylori* аниқланган барча гуруҳдаги беморларни даволаш жараёнида ушбу грам манфий бактерияга қарши уч ёки тўрт таркибий қисмдан иборат бўлган муолажалар ўтказилди. 3-расмда келтирилганидек асосий касалликга мос равишда ўтказилган стандарт даво негизида ребамипид олган биринчи асосий гуруҳда *Helicobacter pylori* даволашдан олдин ва кейин мос равишда 43.3% ва 3.3% беморларда аниқланди ($P < 0,001$). Фақат стандарт даво олган иккинчи гуруҳда даводан олдин 36,6 % ва кейин 26,6% беморларда *Helicobacter pylori* топилди. Назорат гуруҳида эса ушбу кўрсаткичлар 17,5% ва 5% га тенг бўлди ($P < 0,001$). Энг юқори самарани биринчи гуруҳда кузатилганлиги ребамипид дори воситасининг шиллиқ қаватларга *H. pylori* адгезияси ва реколонизациясини камайтириши ёрдамида эрадикация терапиясини самарасини ошириши билан боғлиқ.

Helicobacter pylori билан бир қаторда ичакдаги яллиғланиш маркери ҳисобланган калпротектин кўрсаткичлари комплекс муолажалар билан бирга

ребамипид қабул қилган биринчи гуруҳда $114,4 \pm 6,6$ мкг/г дан $48,23 \pm 6,62$ мкг/г га ишончли камайди ($P < 0,01$). Иккинчи гуруҳда кўрсаткичлар даволашдан олдин ва кейин мос равишда $110,36 \pm 9,08$ мкг/г ва $79,01 \pm 8,8$ мкг/г тенг бўлиб ишончли ўзгаришлар кузатилмади ($P > 0,05$). Назорат гуруҳида ҳам даволашдан олдин ва кейин олинган натижалар ($68,23 \pm 12,6$ мкг/г ва $38,23 \pm 9,89$ мкг/г) бир биридан ишончли фарқ қилмади (4- расм).



4-расм. Кузатувдаги асосий (Covid 19 ўтказган) ва назорат (Covid -19 ўтказмаган) гуруҳидаги беморларнинг муолажадан олдинги ва кейинги калпротектин (мкг/г) кўрсаткичлари (- $P < 0,01$).**

Биринчи гуруҳ беморларида калпротектинни ишончли камайишини ребамипиднинг шиллик қаватларга кўрсатадиган регенератив таъсири билан боғлаш мумкин.

Кузатувимизнинг илк даврида барча гуруҳ беморларида интерлейкин- 6 кўрсаткичларини юқорилиги аниқланган бўлса ҳам Covid -19 ўтказган гуруҳларда рақамлар яққол намоён бўлди ва даволаш жараёнида уларнинг камайиши кузатилди. Биринчи, яъни ребамипид олган гуруҳда даводан олдин ва кейин интерлейкин- 6 мос равишда $20,16 \pm 1,44$ пг/мл дан $6,25 \pm 1,4$ пг/мл га юқори ишончли ($P < 0,001$) камайди. Иккинчи ва учинчи гуруҳларда ҳам муолажадан олдинги кўрсаткичлар мос равишда $19,25 \pm 1,4$ пг/мл дан $14,24 \pm 0,42$ пг/мл га ($P < 0,05$) ва $11,25 \pm 1,4$ пг/мл дан $6,3 \pm 1,4$ пг/мл га ($P < 0,05$) ўзгарган бўлса ҳам улар юқори ишончли бўлмади.

Биринчи гуруҳда интерлейкин-6 кўрсаткичларининг яққол намоён бўлган камайиши ошқозон –ичак шиллик қаватида ребамипидни нейтрофиллар фаоллигини ва яллиғланиш цитокинлари ишлаб чиқарилишини камайтириши билан боғлиқ.

Шундай қилиб, кузатувдаги беморлар гуруҳида ўтказилган комплекс муолажалардан кейин ижобий натижалар кузатилган бўлса ҳам, барча ҳолларда таркибида мукоген (ребамипид) қўшилган гуруҳда ижобий ўзгаришлар яққол намоён бўлди. Ичак микрофлорасининг меъерий ва шартли патоген бактериялари нисбати мувофиқлашди, лактоза манфий E.coli, энтерококклар, стафилококклар ва замбуруғлар колониялари миқдори камайди. Бунда ўз навбатида ошқозон – ичак тизими меъерида ишлаши учун шароит яратилди.

Ундан ташқари мукоген (ребамипид) олган гуруҳ беморлар организмидаги, шу жумладан ошқозон ичак тизимидаги яллиғланиш жараёнларини ишончли сусайиши кузатилди ва бу беморлар нажасида калпротектин ва *H.pylori*нинг ҳамда улар қонида интерлейкин-6 кўрсаткичларининг камайиши билан намоён бўлди.

ХУЛОСА

1. Коронавирус инфекцияси билан касалланган беморларда эзофагит, катарал ва эрозив гастрит, гастроэзофагал рефлюкс ҳамда яра касаллигининг учраши уни ўтказмаганларга нисбатан ишончли ($P < 0.05$, $P < 0.001$) кўплиги вируснинг шиллик қаватларга бевосита узоқ муддат цитопатик таъсири ҳамда яллиғланиш жараёнларининг давомийлиги билан боғлиқ;

2. COVID-19 билан касалланган ва «нисбий соғлом» беморларда уни ўтказмаганларга нисбатан нажасида бифидобактериялар (мос равишда $3,71 \pm 0,36 \times 10^6$ ва $8,2 \pm 1,5 \times 10^7$, $P < 0.05$), лактобактериялар (мос равишда $1,87 \pm 0,1 \times 10^6$ ва $1,6 \pm 0,3 \times 10^7$, $P < 0.05$) нинг камайиши, лактоза манфий *E.coli* (мос равишда $2,81 \pm 0,13 \times 10^7$ ва $4,7 \pm 1,2 \times 10^6$, $P < 0.01$) ҳамда энтерококклар (мос равишда $3,66 \pm 0,22 \times 10^6$ ва $3,1 \pm 0,72 \times 10^5$, $P < 0.01$) сонининг ошиши кузатилди. Иккала гуруҳда 43.3% ва 17,5% да ($P < 0.05$) мос равишда *Helicobacter pylori* аниқланди;

3. COVID-19 билан касалланган ва «нисбий соғлом» беморларда уни ўтказмаганларга нисбатан нажасда калпротектин кўрсаткичлари (мос равишда $112,36 \pm 1,05$ мкг/г ва $68,23 \pm 12,64$ мкг/г, $P < 0.05$) ва қонда интерлейкин -6 кўрсаткичлари (мос равишда $19,7 \pm 1,2$ ва $11,25 \pm 1,4$, $P < 0.05$) юқорилиги қайд этилди;

4. COVID-19 билан касалланган ва “нисбий соғлом” мавжуд касалликнинг стандарт давоси негизида мукоген (ребамипид) қабул қилган гуруҳ беморларда уни қабул қилмаганларга нисбатан бифидобактерия (мос равишда $2,1 \pm 0,69 \times 10^9$ ва $5,5 \pm 1,0 \times 10^6$) ва лактобактерия колониялари (мос равишда $4,7 \pm 0,5 \times 10^8$ ва $1,6 \pm 0,5 \times 10^8$) юқори ишончли ($P < 0.001$) кўпайганлиги, лактоза манфий *E.coli* (мос равишда $6,2 \pm 3,3 \times 10^4$, $P < 0.01$ ва $1,6 \pm 0,3 \times 10^6$, $P < 0.05$) ҳамда энтерококклар (мос равишда $1,1 \pm 0,2 \times 10^3$, $P < 0.001$ ва $1,6 \pm 0,6 \times 10^5$, $P < 0.05$) сонининг камайганлиги аниқланди. *Helicobacter pylori* аниқланган беморлар сони мукоген (ребамипид) олган гуруҳда 43,3 % дан 3,3% га камайиб ишончли ($P < 0.001$) ўзгариш кузатилди;

5. COVID-19 билан касалланган ва “нисбий соғлом” мавжуд касалликнинг стандарт давоси негизида мукоген (ребамипид) олган гуруҳ беморларда препаратни қабул қилмаганларга нисбатан нажасда калпротектин кўрсаткичлари (мос равишда $114,4 \pm 6,63$ мкг/г дан $48,23 \pm 6,6$ мкг/г га, $P < 0.01$ ва $110,36 \pm 9,08$ мкг/г ва $79,01 \pm 8,8$ мкг/г, $P > 0.05$) ҳамда қонда интерлейкин -6 кўрсаткичлари (мос равишда $20,16 \pm 1,44$ пг/мл дан $6,25 \pm 1,4$ пг/мл га $P < 0.001$ ва $19,25 \pm 1,4$ пг/мл дан, $14,24 \pm 0,42$, $P < 0.05$) камайганлиги аниқланди.

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

**ФЕРГАНСКИЙ МЕДИЦИНСКИЙ ИНСТИТУТ
ОБЩЕСТВЕННОГО ЗДОРОВЬЯ**

ИСМОИЛОВА МУАЗЗАМХОН ИСРОИЛОВНА

**ИЗУЧЕНИЕ ФУНКЦИОНАЛЬНОГО СОСТОЯНИЯ И
МИКРОФЛОРЫ КИШЕЧНИКА БОЛЬНЫХ, ПЕРЕНЕСШИХ COVID-
19 И ОПТИМИЗАЦИЯ ИХ ЛЕЧЕНИЯ**

14.00.05 – Внутренние болезни

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

ТАШКЕНТ – 2023

Тема диссертации доктора философии (PhD) зарегистрирована в Высшей аттестационной комиссии при Кабинете Министров Республики Узбекистан за №B2022.2.PhD/Tib2672.

Диссертация выполнена в Ферганском медицинском институте общественного здоровья.

Автореферат диссертации на трех языках (узбекский, русский, английский (резюме)) размещен на веб-странице научного совета (www.tma.uz) и информационно-образовательном портале “ZiyoNet” (www.ziynet.uz).

Научный руководитель:

Гадаев Абдигаффар Гадаевич
доктор медицинских наук, профессор

Официальные оппоненты:

Каримов Мирвасит Мирвасикович
доктор медицинских наук, профессор

Рустамова Мамлакат Тулабаевна
доктор медицинских наук, профессор

Ведущая организация:

**Ташкентский государственный
стоматологический институт**

Защита диссертации состоится « ____ » _____ 2023 г. в _____ часов на заседании Научного совета 04/30.12.2019.Tib.30.02 при Ташкентской медицинской академии (Адрес: 100109, г.Ташкент, Алмазарский район, ул. Фароби, 2. Зал заседания 1-го учебного корпуса Ташкентской медицинской академии. Тел./Факс: (+99878) 150-78-25, e-mail: tta2005@mail.ru).

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

Автореферат диссертации разослан « ____ » _____ 202 год.
(Протокол рассылки № ____ от « ____ » _____ 202 года)

А.Л. Аляви

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

Д.А. Набиева

Ученый секретарь научного совета по присуждению ученых степеней, доктор медицинских наук, профессор

Л.Т. Даминова

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

ВВЕДЕНИЕ (аннотация диссертации доктора философии (PhD))

Актуальность и востребованность темы диссертации. В декабре 2019 года и марте 2020 года Covid-19 получил широкое распространение на территории китайского государства. Наиболее распространенная заболеваемость была выявлена в провинции Хубэй (84% всех инфицированных), расположенной в юго-восточной части страны, где центром был город Ухань. С конца января 2020 года Covid-19 начал выявляться среди жителей всех стран мира, включая Узбекистан, и болезнь с огромной скоростью охватила все его слои. Всемирная организация здравоохранения сделала официальное объявление о начале пандемии Covid-19 с 11 марта 2020 года.

COVID-19, который продолжается в форме пандемии в мире, по-прежнему представляет угрозу для населения всего мира. По данным Американского университета Джона Хопкинса, "в случае с 5 мая 2022 года более 300 миллионов жителей в мире были инфицированы коронавирусом, и около 15 миллионов из них умерли в результате болезни и ее осложнений"¹. Но эти цифры относятся только к тем, кто умер в больничных условиях, а те, кто умер дома, не присоединились к этой черте. Анализ большого количества факторов у пациентов с COVID-19 подтвердил тяжелое течение заболевания при наличии сопутствующих случаев.

На данный момент наблюдение за повреждением желудочно-кишечной системы наряду с органами дыхания также представлено в ряде источников.

В нашей республике перед медицинскими работниками поставлен ряд задач по их раннему выявлению, дальнейшему совершенствованию лечения и адаптации отрасли к требованиям международных стандартов, в том числе при сопутствующих заболеваниях. Повышение эффективности, популярности медицинской помощи, оказываемой населению в нашей стране, а также внедрение высокотехнологичных методов ранней диагностики и лечения заболеваний, посредством создания патронажной службы, поддержки здорового образа жизни и профилактики заболеваний¹.

Данное диссертационное исследование выполнено в соответствии с указом президента Республики Узбекистан от 28 января 2022 года ПФ-60 "О стратегии развития Нового Узбекистана на 2022-2026 годы", ПП-5124 от 25 мая 2021 года "О мерах по комплексному развитию сектора здравоохранения" и ПП-215 от 25 апреля 2022 года – решения "О дополнительных мерах по приближению санитарной помощи к населению и повышению эффективности медицинских услуг" и другие нормативные правовые акты, связанные с этой деятельностью, в определенной степени служат выполнению поставленных задач.

Соответствие исследования приоритетным критериям развития республиканской науки и технологий. Данное исследование было проведено в соответствии с приоритетным направлением развития республиканской науки и техники VI "медицина и фармакология".

¹ Указ Президента Республики Узбекистан № ПФ-4947 от 7 февраля 2017 года «О Стратегии действий по дальнейшему развитию Республики Узбекистан»

Степень изученности проблемы. Некоторыми исследователями были выдвинуты мнения о том, что первая волна заболевания при COVID-19 в большей степени затрагивает дыхательную систему, а вторая волна - желудочно-кишечную систему в качестве характерных признаков повреждения (Pan L. 2020, Ungaro R.C., 2020). В 2019 году впервые в США из кала 35-летнего пациента, который пришел с жалобами на тошноту, рвоту, диарею на следующий день, на 7-й день заболевания была обнаружена РНК коронавируса (Holshue M.L. 2020) Согласно ряду данных, РНК COVID-19 обнаруживается с 5 дней заболевания, а ее пик приходится на 11 дней в фекалиях пациентов респираторные маркеры РНК теряются и сохраняются даже после того, как соответствующие пробы, полученные из органов дыхания, являются отрицательными (Xiao F. 2020, Zhang W. 2020, Tang A. 2020, Young B.E. 2020, Chan K.H. 2004, Wu Y., 2020). Хотя некоторые исследователи считают, что обнаружение РНК COVID-19 в кале не является признаком того, что инфекция долго сохраняется в желудочно-кишечном тракте (TO K.K.W. 2020), существуют и другие противоположные мнения по этому поводу. Известно, что коронаровирус проникает в организм через рецепторы ангиотензинпревращающего фермента (AAF2). Высокая экспрессия рецепторов AAF2 наблюдается не только в клетках легочных альвеол, но и в железистых эпителиальных клетках желудка, двенадцати пальцев и прямой кишки (Lu R. 2020, Zhao P. 2020, Liang W. 2020;), и это, в свою очередь, может вызывать появление симптомов в желудочно-кишечной системе, этой инфекции (Wu Y. 2020).

В ряде наблюдений анализировалась степень, в которой пациенты с COVID-19 испытывают гастроэнтерологические жалобы. Согласно данным, полученным в Китае, у 5-6% пациентов с диагнозом COVID-19 1099 была рвота, а у 3-8% - диарея (Guan W.J. 2019). Наиболее наблюдаемым гастроэнтерологическим признаком была анорексия (83,8%), когда была проанализирована клиническая картина 204 пациентов (средний возраст 54,9+15,4 года), у которых она была обнаружена. Диарея была зарегистрирована у 29,3%, рвота - у 0,8%, боли в животе - у 0,4% пациентов. Перечисленные признаки наблюдались у пациентов, которые дольше лечились в стационарных условиях, чем у тех, кто ими не был ($R=0,02$). В этом случае у 53,4% пациентов с гастроэнтерологическими жалобами была диагностирована РНК вируса COVID-19 в кале (Pan L. 2020). Боль в животе чаще встречалась в случаях тяжелого отторжения COVID-19 (Wang D., 2020).

Другие авторы отмечают, что у пациентов, которые наблюдались с COVID-19 и у которых были диагностированы гастроэнтерологические признаки, чаще всего наблюдается диарея (24,2%), за которой следует анорексия (17,9%) и тошнота (17,9%), рвота (Lin L. 2020). Авторы показали, что диарея была обнаружена после госпитализации большего числа пациентов, что может быть связано с приемом антибиотиков. Была проведена эзофагогастродуоденоскопия, и заболевание было обнаружено в двух тяжелых клинических проявлениях на слизистой оболочке пищевода, желудка, 12 перстной и прямой кишки пациентов с РНК Covid-19, в то время как оно обнаружено только на слизистой оболочке двенадцатиперстной кишки у 4

человек, у которых было легкое течение. Основываясь на этих данных, авторы пришли к выводу, что при коронавирусе важен фекально-оральный путь передачи инфекции. Это показывает, что гастроэнтерологические признаки наблюдались задолго до респираторных изменений.

В доступной литературе есть некоторая информация об изменениях, которые наблюдаются у пациентов, перенесших COVID-19 на почве заболеваний различных внутренних органов, в том числе желудочно-кишечной системы. В них наблюдения проводились на третьем или шестом месяце после того, как пациенты покинули больницу (Al-Aly Z. 2021, Ayoubkhani D. 2021, Huang C. 2021, Di Toro A. 2021). Но информация об изменениях в области желудочно-кишечного тракта у пациентов, у которых прошел длительный период после проведения Covid-19, не освещена в изученной нами литературе. Однако их своевременное выявление имеет важное практическое значение для проведения вторичных профилактических обработок.

Цель исследования пациенты, перенесшие COVID-19, изучают функциональное состояние желудочно-кишечного тракта, микрофлору и воспалительные процессы в них (*Helicobacter pylori* и кальпротектин в кале, интерлейкин - 6 в крови), а также совершенствуют лечебные мероприятия.

Задачи исследования:

оценка изменений в желудке пациентов, получавших лечение COVID-19 и "клинически выздоровевших", для проведения целевой эзофагогастродуоденоскопии;

изучение изменений микрофлоры кишечника и наличия в нем *Helicobacter pylori* с помощью посева кала у пациентов, перенесших Covid-19;

определение показателя кальпротектина в кале с целью оценки наличия воспалительного процесса в кишечнике;

определение интерлейкина-6 в крови с целью оценки наличия системного воспалительного процесса;

определение антител к *Helicobacter pylori* в сыворотке крови с помощью иммуноферментного анализа;

совершенствование методов лечения с использованием препарата ребамипид (мукоген) на основе комплексного стандартного лечения у пациентов с диагностированным синдромом после COVID-19 в кишечнике.

Объект исследования из больниц Ферганской области привлекли 100 пациентов, которые проходили лечение в 2020-2021 годах с жалобами на желудочно-кишечную систему, 60 из них были составлены из людей, которые провели от 3 месяцев до года, выздоравливая от COVID-19, а 40 не болели COVID-19.

В качестве предмета исследования были использованы результаты сыворотки венозной крови, кала и гастрофиброскопии пациентов для иммунологических и биохимических исследований.

Методы исследования: клинические, инструментальные – рентгенография грудной клетки, эзофагогастродуоденоскопия, рентгенография желудочно-кишечного тракта, лабораторные - индекс интерлейкина - 6 в крови, общий анализ кала, его посев и исследование на кальпротектин и хеликобактер пилори.

Научная новизна исследования: Впервые у пациентов, перенесших COVID-19 и "клинически выздоровевших", изучили состояние микрофлоры кишечника и показатели *Helicobacter pylori*;

воспалительный процесс в кишечнике оценивали по определению кальпротектина ($112,36 \pm 1,05$ и $68,23 \pm 12,64$ соответственно) в кале, а также проводили анализ на Covid-19, причем у пациентов "клинически выздоровевших" его показатель был относительно достоверно выше в контрольной группе ($P < 0,05$);

было показано, что добавление желудочно-кишечного протектора к стандартным и симптоматическим методам лечения заболеваний желудка, которые были выявлены у пациентов, перенесших COVID-19 и "клинически выздоровевших", привело к стабилизации изменений в этой системе.

установлено, что применение желудочно-кишечного протектора ребамипида у больных, перенесших COVID-19 и имеющих заболевания органов пищеварения, приводит к снижению маркеров воспаления, выраженного воспалительного процесса в кишечнике, показателей кальпротектина в кале, снижению интерлейкина-6 в крови.

Практическая значимость исследования: После "клинического и иммунологического восстановления" у пациентов с COVID-19 определение кальпротектина в кале позволило оценить, сохраняются ли в них воспалительные процессы;

Добавление мукогена-протектора желудочно-кишечного тракта (ребамипида), обладающего плейотропным свойством, к комплексным и симптоматическим методам лечения, используемым при лечении выявленных изменений в желудочно-кишечной системе, позволило устранить выявленные изменения.

Достоверность результатов исследования объясняется подходом и методами, использованными в работе, соответствием теоретической информации полученным результатам, методологической корректностью проведенных исследований, достаточным количеством пациентов, обработкой с использованием методов статистической верификации, а также сравнением результатов исследование с использованием международных и внутренних данных.

Научная и практическая значимость результатов исследования. Научная значимость результатов исследования заключается в том, что "клинически выздоровевшие" пациенты, перенесшие COVID-19, имели возможность провести эзофагогастродуоденоскопию желудочно-кишечного тракта, рентген с барием, посев кала и исследование его на кальпротектин, выявить воспалительные процессы, хранящиеся в этой системе, и оценить эффективность лечения.

Практическая значимость результатов исследования выражается в том, что практическая реализация рекомендаций, сформированных на основе полученных результатов, выражается в том, что пациенты, прошедшие "клиническое выздоровление" от COVID-19, имеют возможность раннего устранения сохранившихся воспалительных процессов в желудочно-кишечной системе и их неприятные последствия. Используя эти результаты,

было достигнуто, что пациент, перенесший COVID-19, полностью восстановил свои трудовые навыки и улучшил качество своей жизни.

Внедрение результатов исследования. Пациенты, перенесшие COVID-19 на основании результатов научного исследования функционального состояния желудочно-кишечного тракта, микрофлоры и изучения воспалительных процессов в них, а также разработки вторичных профилактических мер: была утверждена методическая рекомендация Министерства здравоохранения № 8н-з/472 от 16 сентября 2022 года по улучшению состояния микрофлоры. Эта методическая рекомендация позволила на ранней стадии выявить и устранить воспалительные процессы в желудочно-кишечной системе, которых, вероятно, удастся избежать у пациентов с "клиническим выздоровлением" при COVID-19; Результаты исследования были внедрены в терапевтические отделения Ферганского областного многопрофильного медицинского центра, клинические практики Ферганских областных медицинских объединений Алтыарикского района и Ташлакского района (справочник Министерства здравоохранения № 08/38724 от 6 декабря 2022 года). Полученные результаты были использованы для определения вероятности воспаления в желудочно-кишечном тракте после COVID-19, что позволило пациентам сократить дни стационарного лечения и улучшить качество их жизни.

Краткое изложение результатов исследования. Результаты этого исследования обсуждались на 6 научных конференциях, в том числе на 3 международных и 3 Республиканских научно-практических конференциях.

Публикация результатов исследования. Всего 15 научных работ по теме диссертации, из которых 6 статей были опубликованы в научных изданиях, в том числе 3 в республиканских и 3 в зарубежных журналах, в которых рекомендуется печатать основные научные результаты докторских диссертаций Высшей аттестационной комиссии Республики Узбекистан.

Структура и объем диссертации. Композиция диссертации состоит из введения, четырех глав, заключения и списка использованной литературы. Объем диссертации составляет 111 страниц.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ ДИССЕРТАЦИИ

Во введении приводится информация об актуальности проведенного исследования и востребованности данной работы, описывается ее цель, задачи, объект и предмет, показано соответствие данного исследования приоритетным направлениям науки и техники Республики Узбекистан, научная новизна, научная и практическая значимость полученных результатов, практическая реализация результатов исследования, опубликованных работ и структуры диссертации.

Анализ литературы представлен в первой главе диссертации, которая называется «**Совершенствование оценки и лечения поражений внутренних органов, включая пищеварительную систему, у пациентов с коронавирусной инфекцией и его проведение**». Проанализированы данные

отечественной и зарубежной литературы о современном состоянии проблемы. В нем подробно рассказывается о распространении коронавирусной инфекции, а также об изменениях, которые происходят в желудочно-кишечной системе у пациентов, перенесших ее. В этой главе обобщена информация, содержащаяся в литературе, и она основана на актуальности проблемы.

Вторая глава диссертации, называемая **«Клинический материал и методы исследования больных с COVID-19 и без него с патологическими изменениями в желудочно-кишечной системе»**, представляет объект, субъекты и исследование, а также статистические методы, используемые в нем.

В научно-исследовательской работе наблюдалось 100 пациентов, у которых были выявлены симптомы заболеваний желудочно-кишечной системы. 42 из них (42%) были мужчинами и 58 (58%) женщинами.

Исходя из поставленной цели, наблюдаемые пациенты были разделены на 2 группы. Их первую группу составили 60 мужчин и 33 женщины со средним возрастом $56,7 \pm 1,7$ года, у которых был COVID-19 и не был обнаружен иммуноглобулин М, и они были "относительно здоровы" от 3 месяцев до года после выздоровления от болезни, но имели симптомы желудочно-кишечных расстройств.

Вторая, то есть контрольная группа, состояла из 40 мужчин и 25 женщин со средним возрастом $58,3 \pm 1,4$ года, которые не переносили Covid-19, но имели симптомы заболеваний желудочно-кишечной системы.

Первая, то есть основная группа (у которых был Covid-19, а также "относительно здоровые"), в свою очередь, были разделены на две подгруппы в зависимости от проведенного лечения.

Первая подгруппа состояла из 30 пациентов со средним возрастом $57,1 \pm 2,5$ года, состоящих из 15 мужчин и 15 женщин. Вторая подгруппа также состояла из 30 пациентов со средним возрастом $56,3 \pm 2,3$ года, 12 мужчин и 18 женщин.

В первой подгруппе основной группы в дополнение к стандартным методам лечения, применяемым для лечения существующего заболевания, применялся ребамипид (мукоген). Пациенты принимали препарат по 1 таблетке три раза в день в течение 8 недель. Ребамипид уменьшает образование интерлейкинов, воздействуя на патологический очаг воспаления. Поэтому препарат был рекомендован к применению Маастрихтом V в качестве гастроинтерстициального средства защиты.

При статистической обработке данных, полученных в ходе исследования, использовалась компьютерная программа с пакетом MS Excel (2016). Среднее арифметическое и стандартные отклонения показателей, представленных во всех таблицах ($M \pm m$). Достоверность различий между группами определялась путем применения нечетных и четных различий по критерию Стьюдента. Корреляция проводилась путем применения коэффициента корреляции Пирсона и определения его значимости на основе таблиц достоверности.

В третьей главе диссертации, озаглавленной **«Сравнительный анализ показателей до лечения пациентов, перенесших и не перенесших Covid-19, у которых были обнаружены патологические изменения в желудочно-**

кишечной системе» представили сравнительный анализ показателей основной (жалобы на желудочно-кишечную систему, проведенные Covid- 19 и "клинически выздоровевшие") и жалоб, выявленных в контрольной (жалобы на желудочно-кишечную систему, не проведенные существующие Covid - 19) группах, а также показателей инструментальных и лабораторных тестов до процедуры. Когда был проведен сравнительный анализ желудочно-кишечных жалоб у пациентов, было подтверждено, что основная, то есть группа, которая болела Covid- 19, почти во всех случаях была достоверно выше, чем контрольная группа. 86,6% и 47,5% пациентов в основной и контрольной группах жаловались на потерю аппетита. В этом разница между пациентами, у которых был Covid-19, и пациентами из контрольной группы была достоверной ($r < 0,001$). Кроме того, о таких жалобах, как вздутие в животе (83,33% и 45% соответственно), тошнота (80% и 47,5% соответственно), также сообщалось в больницу как о достоверном большинстве по сравнению с контрольной группой у пациентов, получавших лечение с различными заболеваниями пищеварительной системы и перенесших COVID-19 ($p < 0,05$). Высокая частота перечисленных жалоб у пациентов, перенесших Covid- 19, указывает на то, что в их организме сохранились скрытые воспалительные процессы, и это также подтверждается высоким уровнем показателей интерлейкина-6 в крови лиц этой группы.

В дополнение к нему, 80% из тех, кто был в основной группе, сообщили о таких жалобах, как дискомфорт, 70% - запор, 66,67% выразили чувство тяжести в эпигастральной области. Однако в контрольной группе эти жалобы составили соответственно 47,5%, 50% и 40% . При сравнении различий между группами было установлено, что все перечисленные жалобы были более достоверными по сравнению с контрольной группой у пациентов, у которых был основной, т.е. COVID-19 ($p < 0,05$). Наряду с вышесказанным, обе группы пациентов жаловались на отсутствие вкуса и диарею. Эти жалобы составили 15% и 30% в основной группе соответственно и 5% и 17,5% в контрольной группе, и различия между ними также были убедительными ($p < 0,05$). В то время как 40% пациентов основной группы жаловались на изжогу, 45% жаловались на боли в животе, в контрольной группе эти показатели были равны соответственно 27,5 и 30%.

При сравнении различий между ними было установлено, что показатели достоверно не отличаются друг от друга ($r > 0,05$).

У «относительно здоровых» пациентов, перенесших Covid-19, с патологическими изменениями в желудочно-кишечной системе и выявленным иммуноглобулином М в крови, по сравнению с контрольной группой (не перенесших Covid-19, но патологические изменения в желудочно-кишечной системе были выявлено), достоверная частота ряда жалоб и большая продолжительность воспалительных процессов в них и подтверждает необходимость проведения реабилитационных мероприятий.

Принимая во внимание вышеизложенное, мы провели эзофагогастрофиброскопическое обследование перед процедурами с целью оценки состояния желудочно-кишечной системы у пациентов, находящихся

под наблюдением. У 9 из 15% пациентов в основной группе, как указано в таблице 1, был обнаружен катаральный эзофагит в пищеводе, а у 16 (26,67%) - эрозивный эзофагит. Однако в контрольной группе эти изменения наблюдались у 7 (17,5%) и 4 (10%) пациентов соответственно ($P=0,05$; $P=0,05$). Из вышесказанного можно сделать вывод, что поражения пищевода у пациентов, перенесших Covid-19, в 2 раза чаще, чем у пациентов, не перенесших Covid-19, включая его эрозивное повреждение, в 4 раза чаще.

Таблица 1

Картина показателей предоперационной эзофагогастродуоденоскопии у пациентов из основной (есть признаки гастроэнтерологического заболевания, перенесенного COVID-19) и контрольной (есть признаки гастроэнтерологического заболевания, перенесенного COVID-19).

№	Показатели	Основная группа n=60	Контрольная группа n=40	P
1	Катаральный эзофагит	9 (15%)	7 (17,5%)	$P>0.05$
2	Эрозивный эзофагит	16 (26,67%)	4 (10%)	$P<0.05$
3	Гастрит	20 (33,33%)	6 (15%)	$P<0.05$
4	Эрозивный гастрит	26 (43,33%)	8 (20%)	$P<0.001$
5	Дуоденит	19 (31,66%)	6 (15%)	$P=0.08$
6	Язва желудка	21 (35%)	7 (17,5%)	$P<0.05$
7	Язва 12 перстной кишки	12 (20%)	5 (12,5%)	$P=0.33$
8	Диафрагмальная грыжа	7 (16,7%)	5 (12,5%)	$P>0.05$
9	Гастроэзофагальный рефлюкс	19 (31,6%)	6 (15%)	$P<0.05$

Гастрит наблюдался у 20 (33,33%) пациентов, перенесших COVID-19 и “клинически выздоравливающих”, и у 6 (15%) пациентов, не перенесших его, то есть в 3,3 раза реже. При сравнении групп между собой были зафиксированы различия с высокой достоверностью ($P<0,05$). Эрозивный гастрит был выявлен у 43,33% и 20% пациентов в основной и контрольной группах соответственно, и различия были достоверными ($P<0.001$). Также язвенная болезнь, которая считается глубоким изменением слизистой оболочки желудка, была выявлена у 35% пациентов в основной группе и у 17,5% в контрольной группе ($P<0.05$). У пациентов с коронавирусной инфекцией частота катарального и эрозивного гастрита в желудке, а также язвенной болезни была почти в 3 раза выше, чем у тех, кто ее не проходил. У этой группы пациентов большинство поражений слизистой оболочки желудка связаны не только с прямым цитопатическим воздействием вируса на слизистые оболочки, выделением наиболее вероятных цитокинов и обострением воспалительных процессов, но и с гастропатией, которая развивается в результате приема антиагрегантов и антикоагулянтов в больших количествах. Потому что пациенты с COVID-19 принимают эту группу лекарств в течение длительного времени, чтобы предотвратить тромбоз.

Дуоденит наблюдался у 19 (31,67%) пациентов, перенесших COVID-19 и “клинически выздоравливающих”, по сравнению с 6 (15%) пациентов, не перенесших Covid-19. Различия между сравниваемыми между собой группами не были достоверными ($P>0,05$). Показатели, наблюдаемые у 20% и 12,5% пациентов первичной и контрольной групп с язвенной болезнью 12-Перстной

кишки, также не были надежными ($R=0,33$). Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь также была обнаружена у 19 (31,6%) пациентов основной группы и у 6 (15%) пациентов контрольной группы ($P<0,05$). Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь в 3 раза чаще наблюдалась у пациентов с коронавирусом и «относительно здоровых» пациентов по сравнению с теми, у кого ее не было. Это связано со снижением выработки слизи, которая обеспечивает проницаемость и защитную активность слизистой оболочки пищевода и желудка.

Подводя итог вышесказанному, коронавирусная инфекция вызывает патологические изменения не только в органах дыхания, но и в органах пищеварительной системы.

С целью изучения влияния этой инфекции на нормальную микрофлору кишечника у больных, участвовавших в исследовании, проводили посев кала.

В таблице 2 Ниже представлен анализ фекального экссудата перед лечением пациентов, находящихся под наблюдением.

Таблица 2.
Результаты анализа посева фекалий, посеянных до лечения, у пациентов из основной(перенесшей Covid 19)и контрольной,не перенесшей Covid-19

№	Показатели	Основная группа n=60	Контрольная группа n=40	P
1	Бифидобактерия	$3,71 \pm 0,36 \times 10^6$	$8,2 \pm 1,5 \times 10^7$	$P < 0,05$
2	Лактобактерия	$1,87 \pm 0,1 \times 10^6$	$1,6 \pm 0,3 \times 10^7$	$P < 0,05$
3	Е.Сoli лактоза негативная	$2,81 \pm 0,13 \times 10^7$	$4,7 \pm 1,2 \times 10^6$	$P < 0,01$
4	Е.Сoli лактоза позитивная	$4,96 \pm 1,28 \times 10^6$	$10,9 \pm 5,4 \times 10^6$	$P > 0,05$
5	Энтерококк	$3,66 \pm 0,22 \times 10^6$	$3,1 \pm 0,73 \times 10^5$	$P < 0,01$
6	Сапрофитный стофилакок	$2,5 \pm 0,19 \times 10^5$	$3,1 \pm 0,5 \times 10^4$	$P < 0,05$
7	Грибы	$3,7 \pm 0,1 \times 10^4$	$2,8 \pm 0,7 \times 10^4$	$P > 0,05$

Как показано в таблице, у пациентов с COVID-19 и “клинически выздоравливающих” наблюдались явные изменения микрофлоры кишечника. Известно, что бифидобактерии защищают организм от патогенных микроорганизмов, а конечным продуктом их метаболизма являются молочная, а также уксусная кислоты. Эти кислоты обладают антибактериальным действием, снижая уровень pH в кишечнике, тем самым подавляя рост патогенных микроорганизмов. Как показано в таблице 6, у пациентов из основной группы количество бифидобактерий в кишечнике составляло $3,71 \pm 0,36 \times 10^6$ и $8,2 \pm 1,5 \times 10^7$ в контрольной группе, причем различия были убедительными ($P < 0,05$).

Еще одна важная бактерия в кишечнике – лактобациллы. Они противостоят размножению патологических бактерий, которые вызывают процессы нагноения и гниения в организме. Он также помогает нейтрализовать патогенные бактерии, попавшие в кишечник из внешней среды. Количество лактобацилл в обеих группах наблюдаемых пациентов составляло $1,87 \pm 0,1 \times 10^6$, и $1,6 \pm 0,3 \times 10^7$ соответственно, при этом различия были убедительными при сравнении показателей между группами ($R0,05$).

Важным диагностическим критерием дизбактериоза кишечника является количество лактозоотрицательных кишечных палочек. Известно, что их избыток вызывает нарушение двигательной - эвакуаторной деятельности толстой кишки. В группе пациентов, перенесших COVID-19 и «относительно здоровых», количество лактозно-отрицательной кишечной палочки было выше по сравнению с пациентами, не перенесшими его ($2,81 \pm 0,13 \times 10^7$ и $4,7 \pm 1,2 \times 10^6$ соответственно). Когда показатели сравнивались между двумя группами, была обнаружена очень надежная разница ($P < 0,01$). Количество лактозоположительных кишечных палочек составляло $4,96 \pm 1,28 \times 10^6$ и $10,9 \pm 5,4 \times 10^6$ соответственно в основной и контрольной группе, при этом различия не были убедительными ($P > 0,05$).

Количество энтерококков составило $3,66 \pm 0,22 \times 10^6$ и $3,1 \pm 0,73 \times 10^5$ соответственно в группах пациентов, перенесших COVID-19 и «относительно здоровых», а также тех, кто его не перенес. Различия были очень убедительными, когда показатели обеих групп сравнивались между собой ($P < 0,01$). Энтерококки стимулируют иммунную систему, активируя В-лимфоциты и увеличивая синтез иммуноглобулина А, а также обладают противоаллергическим и антибактериальным действием за счет увеличения выработки свободных интерлейкинов 1β и 6.

Стафилококки и грибки также изучались у пациентов, участвовавших в исследовании. Сапрофитные стафилококки были идентифицированы у пациентов в основной группе, которая составила $2,5 \pm 0,19 \times 10^5$, и $3,1 \pm 0,5 \times 10^4$ в контрольной группе, у которой не было COVID-19 ($P < 0,05$). Кроме того, количество грибков было выше ($P > 0,05$) у пациентов, перенесших COVID-19 в кале, и у пациентов из «относительно здоровой» группы по сравнению с контрольной группой ($3,7 \pm 0,1 \times 10^4$ и $2,8 \pm 0,7 \times 10^4$ соответственно). Считается, что увеличение количества патогенных микроорганизмов неразрывно связано с поражением желудочно – кишечного тракта. В частности, возможно, что применение антибиотиков создало условия для размножения сапрофитной микрофлоры, которая может приобретать свойства патогенной микрофлоры, останавливая рост патогенных и непатогенных бактерий.

Результаты вышеуказанного анализа показали повышенный уровень дизбактериоза толстой кишки, бифидо – и лактобацилловой недостаточности, лактоза-отрицательных палочек, а также энтерококков у пациентов с COVID-19 и «клинически выздоравливающих» пациентов.

Важное практическое значение имеет оценка и восстановление состояния воспалительных процессов и проницаемости кишечника пациентов, перенесших Covid-19. С этой целью мы провели серию специальных биохимических тестов перед лечением у пациентов, находящихся под нашим наблюдением, и изучили связи между ними.

Известно, что в то время как кальпротектин считается одним из надежных маркеров, подтверждающих наличие воспалительных процессов в слизистой оболочке кишечника, интерлейкин-6 используется для определения того, сохраняется ли воспалительное состояние в организме.

Надежная положительная корреляционная связь была обнаружена между интерлейкином-6 в крови и кальпротектином в стуле пациентов, перенесших COVID-19 и “клинически выздоравливающих” в ходе нашего наблюдения.

Повышенный уровень цитокинов в крови пациентов с COVID-19 был подтвержден многочисленными наблюдениями. Даже в медицине в практику внедрили фразу “потоп цитокинов”, который в большинстве случаев является причиной смерти пациентов с коронавирусом. Но пока недостаточно данных, посвященных динамическим изменениям показателей воспалительных цитокинов, в частности интерлейкина-6, у клинически выздоравливающих пациентов с Covid – 19. Кроме того, их связь с маркерами воспаления в стенке кишечника, в частности с кальпротектином, не изучалась. Тот факт, что наше наблюдение выявило надежную положительную связь между интерлейкином-6 и его кальпротектином, подтверждает, что даже у клинически выздоравливающих пациентов, перенесших коронавирусную инфекцию, воспалительные цитокины сохраняются в течение длительного времени и вызывают воспалительные процессы в стенках кишечника.



Рис 1. Количество пациентов с Helicobacter pylori, выявленных в основной (перенесшей Covid 19) и контрольной (не перенесшей Covid-19) группах наблюдения (*- P<0,05).

На рисунке 1 ниже показано количество пациентов, у которых Helicobacter pylori был обнаружен в стуле в основной (перенесшей Covid 19) и контрольной (не перенесшей Covid-19) группе, в процентах.

На рисунке показан основной, то есть у 40% пациентов, перенесших COVID-19 и "клинически выздоровевших", и у 17,5% пациентов контрольной (COVID-19 не было) группы, в крови был выявлен Хеликобактер Пилори. Показатель был достоверным при сравнении различий между двумя группами (p<0,05). Это изменение может быть связано с чрезмерным ростом этих грамотрицательных бактерий в организме в результате воздействия коронавирусной инфекции.

Показатели кальпротектина составили $112,36 \pm 1,05$ мкг / г и $68,23 \pm 12,64$ мкг / г соответственно в основной и контрольной группах. Достоверные (P<0,05) различия были отмечены при сравнительном изучении показателей между обеими группами (рис. 2). У пациентов основной группы, у которых был обнаружен Helicobacter Pylori, показатели кальпротектина составляли

184,6±33,25 мкг/г, а у тех, у кого он не был обнаружен, его показатели составляли 54,8±7,0 мкг/г (P<0,0001). В контрольной группе показатели составили соответственно 84,5 ± 29. пг/мл и 57,6 ±12,5 пг / мл. Полученные результаты свидетельствуют о том, что наличие *Helicobacter pylori* в организме на основании состояния, в котором прошел коронавирус, более выражено по отношению к тем, кто не подвергся заражению воспалительными процессами в кишечнике. Высокие показатели кальпротектина подтверждают длительное сохранение воспалительных процессов в кишечнике даже после системных последствий коронавирусной инфекции и клинического выздоровления.

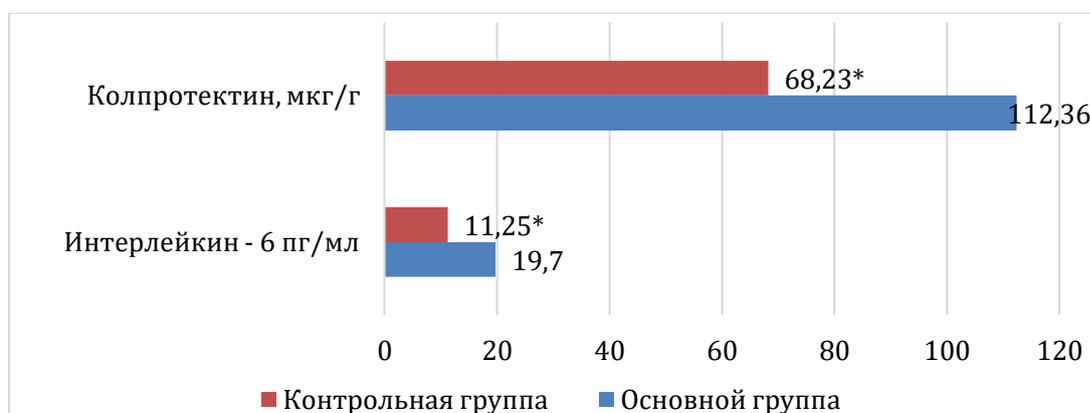


Рис 2. Показатели интерлейкина-6 и кальпротектина до лечения (*- R<0,05) у пациентов в основной (перенесшей Covid 19) и контрольной (не перенесшей Covid-19) группах наблюдения.

Наряду с вышесказанным, показатели интерлейкина – 6 составляли в среднем 19,7±1,27 ммоль/л у пациентов, перенесших Covid 19, а также у “клинически выздоравливающих”, по сравнению с 11,2±1,4 ммоль/л у пациентов контрольной группы, и различия были убедительными (P<0,05) (рис.2). Показатели интерлейкина – 6 в основной группе, в которой был обнаружен *Helicobacter Pylori*, отличались друг от друга с высокой степенью достоверности (P<0,001): 26,1±1,7 мкг/г и 14,4± 1,74 мкг/г в основной группе, в которой он не был идентифицирован. А в контрольной группе показатели составили соответственно 14,5 ± 2,49. пг / мл и 8,0±2,5. пг/мл. Это подтверждает, что цитокины лизиса сохраняются в динамике не только в остром периоде заболевания, но и после клинического выздоровления, а значит, пациенты нуждаются в реабилитационных мерах.

Коронавирусная инфекция вызывает воспалительные процессы, воздействуя непосредственно на эпителий слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта. Эти изменения вызывают повышение воспалительных цитокинов, а также развитие тяжелых патологических состояний в органах. В наших исследованиях также было подтверждено, что у пациентов, перенесших Covid 19, иммуноглобулин М не был идентифицирован, а также у “клинически выздоравливающих”, высокий уровень воспалительных цитокинов и надежная положительная корреляция с кальпротектином.

В четвертой главе диссертации, озаглавленной «Сравнительный анализ показателей пациентов с COVID-19 и без него, у которых выявлены патологические изменения в желудочно-кишечном тракте после

лечения», представлены результаты послеманипуляционного анализа пациентов, участвовавших в исследовании. В целях оценки эффективности проводимых процедур пациенты были разделены на 3 группы. Первую и вторую группу составили пациенты из 30 человек, перенесшие COVID-19 и “клинически выздоравливающие” с симптомами заболеваний желудочно-кишечного тракта. Обе группы пациентов получали стандартные комплексные лечебные процедуры, соответствующие выявленным заболеваниям желудочно-кишечного тракта, а первой группе пациентов дополнительно назначали мукоген (рабепамид). В третью группу в качестве контрольной группы были включены 40 пациентов, у которых не было COVID-19 и у которых были диагностированы заболевания желудочно-кишечного тракта, а также они получали стандартные комплексные методы лечения.

В таблицах 3 и 4 ниже приведены показания к эзофагострофиброскопии после лечения пациентов, находящихся под наблюдением.

Таблица 3.

Показания к эзофагострофиброскопии до и после лечения пациентов из основной группы наблюдения.

№	Показатели	Первая группа, получившая стандартное лечение Covid 19 +мукоген, n=30		Вторая группа, получившая стандартное лечение Covid-19, n=30	
		До манипуляции	После манипуляции	До манипуляции	После манипуляции
1	Эзофагит	5 (16,6%)	1 (3%)***	4 (13,3%)	2 (6,7%)
2	Эрозивный эзофагит	9 (30%)	2 (6,67%)***	7 (23,33%)	4 (13,3%)
3	Гастрит	12 (40%)	8 (26,67%)*	8 (26,67%)	6 (20%)
4	Эрозивный гастрит	14 (43,33%)	4 (13,33%)***	12 (40%)	8 (26,67%)*
5	Дуоденит	10 (33,33%)	5 (16,67%)**	9 (30%)	5 (20%)*
6	Язва желудка	11 (36,67%)	3 (10%)***	10 (33,33%)	6 (20%)*
7	Язва 12перстной кишки	6 (20%)	1 (3,33%)***	6 (20%)	4 (13,33%)
8	Гастроэзофагеальный рефлюкс	11 (36,67%)	2 (6,67%)***	8 (26,67%)	3 (10%)

Примечания: *- разница в показаниях до и после лечения: *-p<0.05; **-p<0.01; ***-p<0.001.

Частота эзофагита и эрозивного эзофагита до лечения у первой группы пациентов, как показано в таблице, составляла 5 (16,6%) и 9 (30%) случаев соответственно. После лечения с добавлением мукогенов на основе стандартного лечения у этой группы пациентов частота эзофагита и эрозивного эзофагита составляла 1 (3,3%) и 2 (6,67%) соответственно, что делало различия высоконадежными (P<0,001). У второй группы пациентов достоверных (P>0,05) изменений после лечения не наблюдалось (табл.3). Заболеваемость эзофагитом и эрозивным эзофагитом у пациентов контрольной группы до и после лечения соответственно 7 (17,5%) -4 (10%) История 3 (10%) -1 (2,5%) изменения были надежными, составляя (P<0,05). Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь наблюдалась у 36,67% пациентов до лечения в группе пациентов, получавших мукоген, в первую очередь на

основе стандартного лечения Covid 19. После лечения это заболевание уменьшилось у них почти в 6 раз (6,67%), и различия стали убедительными ($P < 0,001$). У второй группы пациентов достоверных изменений после стандартных лечебных процедур отмечено не было. Однако в контрольной группе частота гастроэзофагеальной рефлюксной болезни наблюдалась у 15% и 5% пациентов до и после лечения соответственно ($P < 0,01$).

Таблица 4.

Показания к эзофагогастрофиброскопии до и после лечения пациентов в контрольных (перенесших Covid-19) и контрольных (не получивших COVID-19) группах, а также в группах, получавших стандартное лечение.

№	Показатели	Вторая группа, получившая стандартное лечение Covid-19, получила n=30		Третья контрольная группа, получившая стандартное лечение от Covid-19, не прошла n=40		P
		До манипуляции	После манипуляции	До манипуляции	После манипуляции	
1	Эзофагит	4 (13,3%)	2 (6,7%)	7 (17,5%)	3 (10%)*	>0,05
2	Эрозивный эзофагит	7 (23,33%)	4 (13,3%)	4 (10%)	1 (2,5%)*	<0,05
3	Гастрит	8 (26,67%)	6 (20%)	6 (15%)	2 (5%)**	<0,01
4	Эрозивный гастрит	12 (40 %)	8 (26,67 %)*	8 (20 %)	4 (10 %)*	<0,001
5	Дуоденит	9 (30%)	5 (20%)*	6 (15%)	2 (5%)**	>0,05
6	Язва желудка	10 (33,33%)	6 (20%)*	7 (17,5%)	3 (7,5%)*	<0,05
7	Язва 12перстной кишки	6 (20%)	4 (13,33%)	5 (12,5%)	1 (2,5%)**	<0,05
8	Гастроэзофагеальный рефлюкс	8 (26,67 %)	3 (10 %)	6 (15 %)	2 (5 %) **	>0,05

Примечание: P- разница в показаниях второй основной и третьей контрольных групп, получавших стандартное лечение после лечения. *- разница в показаниях до и после лечения: *- $p < 0,05$; **- $p < 0,01$; ***- $p < 0,001$.

Когда мы изучали состояние слизистой оболочки желудка и двенадцатиперстной кишки у пациентов, в группе пациентов, перенесших COVID-19 после лечения и получавших “относительно здоровый” мукоген, наблюдались значительные положительные изменения. Катаральный и эрозивный гастрит наблюдались у 12 (40%) и 14 (43,3%) пациентов в первой группе до лечения соответственно. После лечения с добавлением мукогена эти изменения наблюдались у 8 (26,67%, $P < 0,05$) и 4 (13,33%, $P < 0,001$) пациентов соответственно, и были обнаружены достоверные изменения. У пациентов, перенесших COVID-19 и получавших только стандартное лечение, не было значительных положительных изменений до и после лечения катарального гастрита (8 (26,67%) и 6 (20%), $P > 0,05$, соответственно). Число эрозивных гастритов снизилось с 12 (40%) до 8 (26,67%), и изменения были убедительными ($P < 0,05$). Катаральный и эрозивный гастрит были редкостью у пациентов контрольной группы, не инфицированных коронавирусной инфекцией, по

сравнению с контрольной группой, 6 (15%) и 8 (20%) соответственно. У этой группы пациентов частота катарального и эрозивного гастрита после лечения значительно снизилась, соответственно, на 2 (5%, $P = 0,01$) и 4 (10%, $P = 0,05$). Дуоденит составлял 33% и 16,67% до и после лечения соответственно в первой группе, и показания были надежными ($P < 0,01$). Во второй группе также было 30% и 20% до и после лечения соответственно, и показатели были надежными ($P < 0,05$). В контрольной группе также наблюдались надежные изменения после лечения (15% и 5% соответственно, $P = 0,001$).

Препарат Ребамипид нормализует структуру эпителиальных клеток слизистой оболочки желудочно – кишечного тракта, оказывая цитопротекторное действие. Это способствует восстановлению защитных свойств слизистых оболочек и заживлению эрозивно-язвенных ран. Анализируя результаты обследования с этой точки зрения, мы видим, что язва желудка надежно уменьшилась после приема мукогена в первой группе (11 (36,67 %) и 3 (10%) до и после лечения соответственно, $P = 0,001$). Во второй группе частота язв снизилась с 33,33% до 20% после стандартного лечения ($P = 0,05$). У пациентов из группы, не инфицированных коронавирусной инфекцией, язвенная болезнь была обнаружена реже, чем у 7 (17,5%) и надежно уменьшился после стандартного лечения 3 (7,5%, $P = 0,05$). Язвенная болезнь 12перстной кишки наблюдалась в первой группе у 20% пациентов до лечения и у 3,33% пациентов после стандартного лечения с добавлением мукогена ($P = 0,001$). Достоверных изменений не наблюдалось у пациентов, получавших только стандартное лечение (20% и 13,33% соответственно, $P > 0,05$). В контрольной группе у 5 (12,5%) пациентов были обнаружены 12 язв кишечника, а после стандартного лечения только у 1 (2,5%) пациентов сохранялась язва ($P < 0,01$).

Когда изменения, обнаруженные при гастрофиброскопии у пациентов второй и третьей групп, получавших стандартное лечение, были сопоставлены между собой, было обнаружено следующее. Надежная сохранность таких изменений, как эрозивный эзофагит ($P < 0,05$) и гастрит ($P < 0,001$), катаральный гастрит ($P < 0,01$), язвы желудка и 12 – перстной кишки ($P < 0,05$) у пациентов, перенесших COVID-19 во второй группе, по сравнению с третьей группой показала, что коронавирус оказывает долгосрочное воздействие на организм человека подтверждает даже после клинического выздоровления.. По этой причине эта группа пациентов указывает на необходимость целенаправленных вторичных профилактических мер.

Из вышесказанного можно сделать вывод, что патологические изменения слизистой оболочки органов желудочно – кишечного тракта чаще наблюдаются у пациентов, перенесших COVID-19 и “клинически выздоравливающих”, по сравнению с пациентами, не перенесшими Covid-19. У пациентов, получавших мукоген (ребемипид) на основе проводимого стандартного лечения, изменения слизистой оболочки желудочно – кишечного тракта восстанавливались быстрее. Изменения, обнаруженные в фекальной плазме после проведенных комплексных процедур, были сравнительно проанализированы основной группой, получавшей и не получавшей мукоген на основе стандартного лечения, и контрольной группой, не получавшей Covid - 19.

Основная масса сапрофитных бактерий, обитающих в организме человека, ведет жизнь в состоянии симбиоза. К этим группам относятся бифидобактерии и лактобактерии. Бифидобактерии ускоряют всасывание белков и жиров и усвоение витаминов и минералов в стенке кишечника. Колонии бифидобактерий в экскрементах пациентов, которые клинически выздоравливали после COVID-19 и получали мукоген на основе стандартного лечения существующего заболевания желудочно-кишечного тракта, впервые в нашем наблюдении увеличились до $5,9 \pm 2,4 \times 10^6$ и $2,1 \pm 0,69 \times 10^9$ до и после лечения соответственно ($R < 0,0001$). В группе, которая клинически выздоравливала после второго коронавируса и получала только стандартное лечение существующих заболеваний желудочно – кишечного тракта, изменения до и после лечения оставались почти одинаковыми ($1,5 \pm 0,28 \times 10^6$ и $5,5 \pm 1,02 \times 10^6$, $R > 0,05$, соответственно). В контрольной группе пациентов, не инфицированных коронавирусом, показатели бифидобактерий на основе стандартного лечения существующих заболеваний желудочно – кишечного тракта увеличились с $8,2 \pm 1,5 \times 10^7$ до и после лечения до $9,0 \pm 0,27 \times 10^7$. Хотя у пациентов наблюдались положительные изменения, они не были надежными ($P > 0,05$). При сравнении колоний бифидобактерий в послеманипуляционном кале пациентов второй и контрольной группы достоверные изменения были отмечены в последней группе ($5,5 \pm 1,02 \times 10^6$ и $9,0 \pm 0,27 \times 10^7$, $R < 0,05$, соответственно).

Воздействие вируса на слизистую оболочку кишечника вызывает нарушение проницаемости эпителиальных барьеров, изменяя процесс его физиологической защиты. Все это приводит к нарушению нормальной микрофлоры кишечника. Увеличение количества бифидобактерий в группе пациентов, получавших Ребамипид (мукоген), связано с защитным и восстановительным действием этого препарата на уровне всех трех структур слизистой оболочки всех отделов желудочно – кишечного тракта, контролирующей образование простагландинов E2 и I2.

Известно, что лактобациллы распространены во всех органах желудочно-кишечной системы, начиная с ротовой полости. Они производят специальный фермент, который позволяет организму переваривать лактозу. Производство лизосима убивает патогенные бактерии, следовательно, его уменьшение вызывает рост патогенной микрофлоры. В кале наших наблюдаемых пациентов наблюдался ряд изменений в показателях лактобацилл. В первой группе, получавшей ребамипид (мукоген) на основе комплексного лечения, показатели лактобацилл повышались с $1,2 \pm 0,6 \times 10^7$ до $4,7 \pm 0,5 \times 10^8$ с высокой достоверностью ($P < 0,01$). В группе, получавшей только стандартное лечение второго доступного заболевания, до и после лечения было $2,5 \pm 0,96 \times 10^7$ и $1,6 \pm 0,5 \times 10^8$ соответственно ($P < 0,05$). В контрольной группе положительных изменений до и после лечения не наблюдалось ($1,6 \pm 0,3 \times 10^7$ и $4,0 \pm 1,4 \times 10^7$ соответственно). Таким образом, в группе, получавшей ребамипид, было отмечено восстановление баланса нормальной микрофлоры кишечника по сравнению с теми, кто его не принимал. Это позволяет препарату увеличивать образование муцина и гликопротеинов в слизи,

стимулировать регенерацию слизистой оболочки, выработку белков окклюдина и клаудина, в результате чего стабилизируется жизнеспособность нормальной микрофлоры кишечника.

Лактоза положительный кишечная палочка является основным конкурентом условно-патогенной флоры и предотвращает попадание чужеродных микробов на стенку кишечника, поглощая кислород, токсичный для бифидо-и лактобацилл. В результате улучшается состав микрофлоры кишечника. В группе, получавшей первый ребамипид (мукоген), лактоза была положительной показателями кишечной палочки увеличивались до и после лечения с $1,2 \pm 0,63 \times 10^6$ до $6,0 \pm 2,9 \times 10^8$ и наблюдались изменения ($P > 0,05$). У пациентов второй группы эти значения были $8,7 \pm 1,3 \times 10^6$ и $1,8 \pm 0,63 \times 10^7$ до и после лечения соответственно, без каких-либо достоверных изменений ($P > 0,05$). Лактоза-положительная *E.coli* в контрольной группе.изменения в показателях до и после лечения составили $4,7 \pm 1,2 \times 10^6$ и $1,3 \pm 0,2 \times 10^7$ соответственно, при этом были обнаружены надежные положительные изменения ($P < 0,05$).что касается бактерий группы Лактоза отрицательный *E.coli*,то в первой группе,получавшей ребамипид (мукоген), их количество значительно снизилось с $2,9 \pm 1,1 \times 10^7$ до $6,2 \pm 3,3 \times 10^4$ до и после лечения соответственно ($P < 0,01$). Однако в группе,которая принимала только стандартное лечение существующего заболевания,показания варьировались от $2,7 \pm 0,95 \times 10^7$ до $1,6 \pm 0,3 \times 10^6$ ($P < 0,05$) до и после лечения, хотя в отличие от предыдущего не был очень надежным. Третий, то есть у пациентов, не инфицированных коронавирусной инфекцией, - это лактоза-отрицательный *E.coli* оказались ненадежными: $10,9 \pm 5,4 \times 10^6$ и $2,7 \pm 0,8 \times 10^6$ соответственно.

Также в процессе лечения у наблюдаемых нами пациентов наблюдались изменения в составе энтерококков в кишечнике. В группе, получавшей мукоген на основе стандартного лечения, основанного на существующем заболевании, количество колоний этих микробов снизилось с $5,2 \pm 0,8 \times 10^6$ до $1,1 \pm 0,2 \times 10^3$ с высокой надежностью ($P < 0,001$). Результаты не были очень надежными, хотя положительные изменения наблюдались только в основной группе, получавшей стандартное лечение ($2,1 \pm 0,7 \times 10^6$ и $1,6 \pm 0,6 \times 10^5$, $R 0,05$, соответственно). У пациентов в группе,не инфицированной коронавирусом, после стандартного лечения, проведенного в соответствии с существующим заболеванием, были отмечены значительные положительные изменения и показатели составили $3,1 \pm 0,7 \times 10^5$ и $4,8 \pm 0,97 \times 10^4$ ($P < 0,05$). Выраженное снижение энтерококков у пациентов группы, принимавших Ребамипид, можно объяснить защитным действием этого препарата на стенки кишечника. Потому что ребамипид снижает количество энтерококков в нем, оказывая моделирующее действие на микробиоту кишечника.

Здесь следует указать,что в группе пациентов,получавших мукоген на основе стандартного лечения, также было отмечено надежное снижение стафилококков ($R 0,05$ от $1,7 \pm 0,5 \times 10^5$ до $3,2 \pm 0,5 \times 10^3$). Аналогичные изменения наблюдались в группе,перенесшей коронавирусную инфекцию и получившей только стандартное лечение ($3,3 \pm 1,7 \times 10^5$ до $2,3 \pm 0,9 \times 10^4$, $R 0,05$), а также в контрольной группе ($3,1 \pm 0,5 \times 10^4$ до $2,5 \pm 0,25 \times 10^4$, $R 0,05$).

Наряду с вышеизложенным, в плазме фекалий пациентов в ходе нашего наблюдения также были обнаружены некоторые изменения в составе грибов. В первой группе, получавшей Ребамипид, колонии грибов надежно уменьшались до и после лечения ($3,7+1,0 \times 10^4$ и $1,2+0,35 \times 10^3$, $R = 0,05$ соответственно). Во второй группе достоверных изменений не наблюдалось.

Таким образом, проведенный анализ подтвердил, что пациенты в нашем наблюдении имели дисбактериоз кишечника до лечения и что этот процесс наиболее выражен у тех, у кого была коронавирусная инфекция. Это проявлялось снижением нормальной микрофлоры кишечника и увеличением количества условно-патогенных микробов. В первой группе после комплексной терапии с добавлением ребамипида (мукогена) наблюдались бифидо-и лактобациллы, а также лактоза-положительный *E.стабилизация* нормальной микрофлоры кишечника наблюдалась в результате увеличения количества кишечной палочки и уменьшения количества энтерококков, стафилококков. Симптомы выраженного дисбактериоза, наблюдаемые у пациентов с относительным выздоровлением от Covid-19, связаны с длительным течением воспалительных процессов в их организме, в том числе в кишечнике. Это также подтверждается более высокими показателями интерлейкина - 6 и кальпротектина, маркера воспаления кишечника, упомянутых в третьей главе.

В ходе лечения пациентов из всех групп, у которых в стуле был обнаружен *Helicobacter pylori*, были проведены процедуры, содержащие три или четыре ингредиента против этой грамотрицательной бактерии. В первой основной группе, получавшей ребамипид на основе стандартного лечения, проводимого в соответствии с основным заболеванием, как показано на рисунке 3, *Helicobacter pylori* был обнаружен у 43,3% и 3,3% пациентов до и после лечения соответственно ($P < 0,001$).

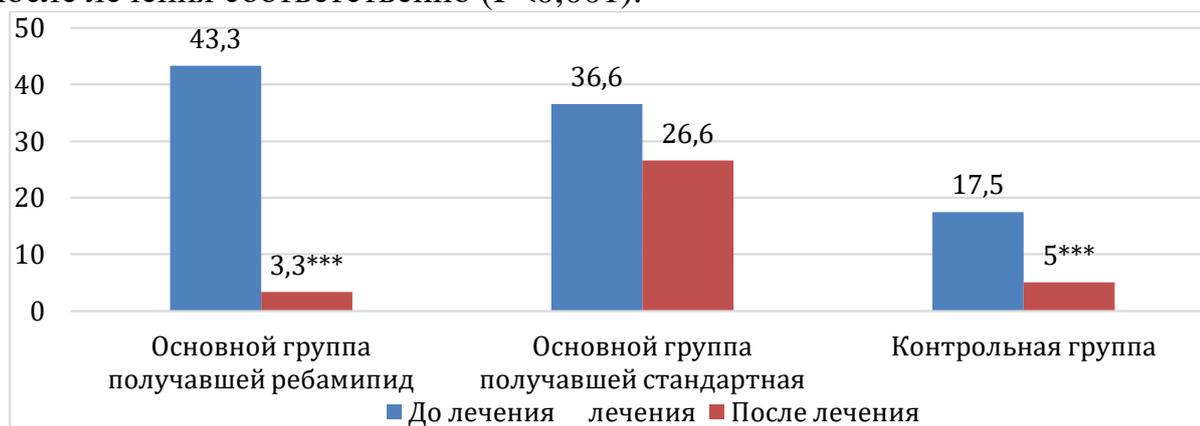


Рис 3. Количество пациентов (*- $P < 0,001$), у которых *Helicobacter pylori* был обнаружен до и после лечения в основной (перенесшей Covid 19) и контрольной (не перенесшей Covid 19) группе наблюдения.**

Во второй группе, получавшей только стандартное лечение, *Helicobacter pylori* был обнаружен у 36,6% пациентов до и 26,6% после лечения. Однако в контрольной группе эти показатели составили 17,5% и 5% соответственно ($P < 0,001$). Наибольший эффект наблюдался в первой группе применения препарата ребамипид на слизистых оболочках. снижение адгезии и реколонизации пилори связано с повышением эффективности эрадикационной терапии.

Показания кальпротектина, который считается маркером воспаления в кишечнике наряду с *Helicobacter pylori*, надежно снизились со $114,4 \pm 6,6$ мкг/г до $48,23 \pm 6,62$ мкг/г в первой группе, получавшей ребамипид вместе с комплексным лечением ($R < 0,01$). Во второй группе показатели были равны $110,36 \pm 9,08$ мкг/г и $79,01 \pm 8,8$ мкг/г до и после лечения соответственно, изменений не наблюдалось ($R > 0,05$). Даже в контрольной группе результаты ДО и после лечения ($68,23 \pm 12,6$ мкг/г и $38,23 \pm 9,89$ мкг/г) не отличались достоверно (рис.4).

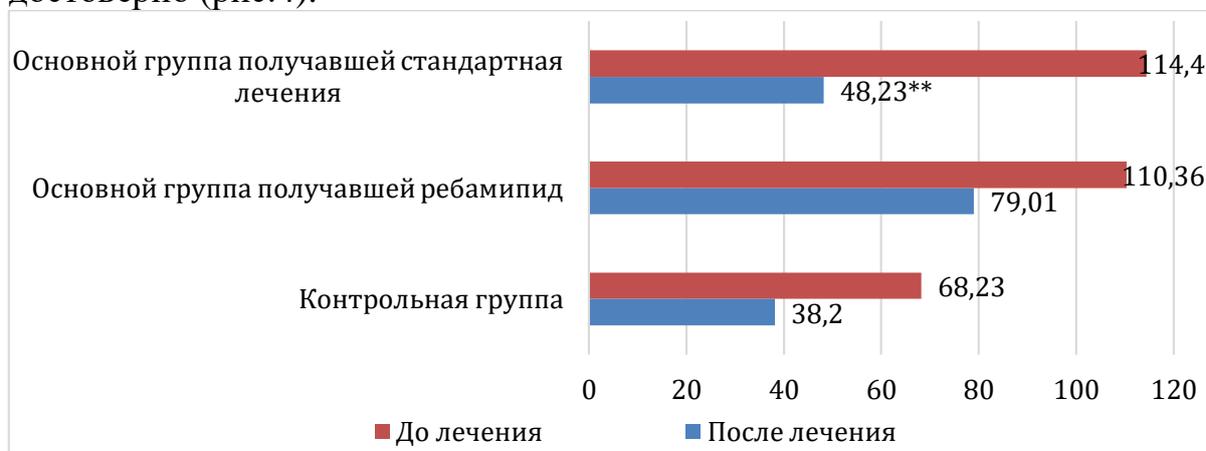


Рис 4. Показатели кальпротектина (мкг/г) до и после лечения (- $P < 0,01$) у пациентов из основной (перенесшей Covid 19) и контрольной (не перенесшей Covid-19) групп наблюдения.**

Надежное снижение кальпротектина у пациентов первой группы может быть связано с регенеративным действием ребамипида на слизистые оболочки.

Хотя в начале нашего наблюдения было обнаружено, что у всех групп пациентов были более высокие показатели интерлейкина - 6, в группах, перенесших Covid-19, цифры были более очевидными, и в процессе лечения наблюдалось их снижение. В первой группе, получавшей ребамипид, до и после лечения интерлейкин - 6 снижался с $20,16 \pm 1,44$ пг/мл до $6,25 \pm 1,4$ пг/мл с высокой надежностью ($R < 0,001$) соответственно. Даже во второй и третьей группах они не были очень надежными, хотя показатели до лечения варьировались от $19,25 \pm 1,4$ пг/мл до $14,24 \pm 0,42$ пг/мл ($R < 0,05$) и от $11,25 \pm 1,4$ пг/мл до $6,3 \pm 1,4$ пг/мл ($R < 0,05$) соответственно.

Выраженное снижение показателей интерлейкина - 6 в первой группе связано со снижением активности нейтрофилов и выработки воспалительных цитокинов ребамипидом в слизистой оболочке желудочно – кишечного тракта.

Таким образом, даже если в группе наблюдаемых пациентов наблюдались положительные результаты после проведенных комплексных процедур, во всех случаях положительные изменения были очевидны в группе, в состав которой был добавлен мукоген (ребамипид). Соотношения нормальной и условно патогенной бактерий микрофлоры кишечника скоординированы, уменьшилось количество лактоза-отрицательная колоний кишечной палочки, энтерококков, стафилококков и грибов. Это, в свою очередь, создает условия для нормального функционирования желудочно – кишечной системы.

Кроме того, в группе пациентов, получавших мукоген (ребамипид), наблюдалось надежное ослабление воспалительных процессов в организме, в том числе в желудочно-кишечном тракте, и в стуле этих пациентов наблюдались кальпротектин и Хеликобактер пилори также проявлялись снижением показателей интерлейкина-6 в крови.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

1. Возникновение эзофагита, катарального и эрозивного гастрита, гастроэзофагеального рефлюкса и язвенной болезни у больных коронавирусной инфекцией достоверно ($P < 0,05$, $P < 0,001$) по сравнению с теми, кто ее не перенес, связано с прямым длительным цитопатическим воздействием вируса на слизистые оболочки, а также длительностью воспалительных процессов;

2. Снижение количества бифидобактерий ($3,71 \pm 0,36 \times 10^6$ и $8,2 \pm 1,5 \times 10^7$, $P < 0,05$ соответственно), лактобактерий ($1,87 \pm 0,1 \times 10^6$ и $1,6 \pm 0,3 \times 10^7$, $P < 0,05$, соответственно) в стуле у пациентов с COVID-19 и «относительно здоровых» по сравнению с теми, кто не переносил его, наблюдалось увеличение количества лактоза-отрицательная кишечной палочки ($2,81 \pm 0,13 \times 10^7$ и $4,7 \pm 1,2 \times 10^6$, $P < 0,01$ соответственно) и энтерококков ($3,66 \pm 0,22 \times 10^6$ и $3,1 \pm 0,72 \times 10^5$, $P < 0,01$ соответственно). *Helicobacter pylori* был обнаружен в 43,3% и 17,5% ($P < 0,05$) в обеих группах соответственно;

3. У пациентов с COVID-19 и «относительно здоровых» пациентов были отмечены более высокие показатели кальпротектина в стуле ($112,36 \pm 1,05$ мкг/г и $68,23 \pm 12,64$ мкг/г, $P < 0,05$, соответственно) и интерлейкина -6 в крови ($19,7 \pm 1,2$ и $11,25 \pm 1,4$, $P < 0,05$, соответственно) по сравнению с теми, кто его не переносил история;

4. В группе пациентов, инфицированных COVID-19 и получавших мукоген (ребамипид) на основе стандартного лечения существующего «относительно здорового», наблюдались бифидобактерии ($2,1 \pm 0,69 \times 10^9$ и $5,5 \pm 1,0 \times 10^6$ соответственно) и колонии лактобацилл ($4,7 \pm 0,5 \times 10^8$ и $1,6 \pm 0,5 \times 10^8$ соответственно) по сравнению с теми, кто этого не делал.) с высокой надежностью ($P < 0,001$), было обнаружено снижение количества лактоза отрицательная кишечной палочки ($6,2 \pm 3,3 \times 10^4$, $P < 0,01$ и $1,6 \pm 0,3 \times 10^6$, $P < 0,05$ соответственно) и энтерококков ($1,1 \pm 0,2 \times 10^3$, $P < 0,001$ и $1,6 \pm 0,6 \times 10^5$, $P < 0,05$ соответственно). Число пациентов, у которых был обнаружен *Helicobacter pylori*, снизилось с 43,3% до 3,3% в группе, получавшей мукоген (ребамипид) ($P < 0,001$);

5. Показатели кальпротектина в кале (от $114,4 \pm 6,63$ мкг/г до $48,23 \pm 6,6$ мкг/г, $P < 0,01$ и $110,36 \pm 9,08$ мкг/г и $79,01 \pm 0,01$) по сравнению с теми, кто не принимал препарат, в группе пациентов с Covid – 19, которые получали мукоген (ребамипид) на основе стандартного лечения существующего «относительно здорового» заболевания ($8,8$ мкг/г, $P > 0,05$), а также снижение показателей интерлейкина -6 в крови (с $20,16 \pm 1,44$ пг/мл до $6,25 \pm 1,4$ пг/мл, $P < 0,001$ и $19,25 \pm 1,4$ пг / мл, $14,24 \pm 0,42$, $P < 0,05$ соответственно).

**SCIENTIFIC COUNCIL ON AWARDING
THE SCIENTIFIC DEGREE DSc. 04/30.12.2019.Tib.30.02. AT
THE TASHKENT MEDICAL ACADEMY**

FERGANA MEDICAL INSTITUTE OF PUBLIC HEALTH

ISMOILOVA MUAZZAMKHON ISROILOVNA

**STUDY OF THE FUNCTIONAL STATUS AND MICROFLORA OF THE
INTESTINES PATIENTS WITH COVID-19, AS WELL AS
COORDINATION OF TREATMENT**

14.00.05 – Internal disease

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

TASHKENT – 2023

The theme of the dissertation of the Doctor of Philosophy (PhD) was registered by the Supreme Attestation Commission of the Cabinet of Ministers of the Republic of Uzbekistan under B2022.2.PhD/Tib2672.

The dissertation was prepared at the Fergana Medical Institute of Public Health.

The abstract of the dissertation was posted in three (Uzbek, Russian, English (resume)) languages on the website of the Scientific Council at (www.tma.uz) and on the website of “ZiyoNet” information educational portal at (www.ziynet.uz).

Scientific adviser: **Gadaev Abdigaffar Gadaevich**
Doctor of Medical Sciences, professor

Official opponents: **Karimov Mirvasit Mirvasikovich**
Doctor of Medical Sciences, professor

Rustamova Mamlakat Tulabayevna
Doctor of Medical Sciences, professor

Leading organization: **Tashkent State Dental Institute**

The defense of the dissertation will take place on «____» _____ 2023 y., at _____ at the meeting of the Scientific Council DSc.04/30.12.2019.Tib.30.02 at the Tashkent Medical Academy (Address: 100109, Tashkent city, Olmazor district, Farabi street. 2. Tel/fax: (+99878)150-78-25, e-mail: tta2005@mail.ru).

The dissertation can be reviewed in the Information Resource Centre of the Tashkent Medical Academy, (registered No.____), (Address: 100109. Tashkent city, Olmazor district, Farabi street. 2. Tel fax: (+99878) 150-78-14).

Abstract of the dissertation sent out on «____» _____ 202 year.

(mailing report №.____ on «____» _____ 202 year).

A.L. Alyavi

Chairman of the Scientific Council awarding scientific degrees, Doctor of Medical Sciences, Professor, Academician

D.A. Nabieva

Scientific Secretary of the Scientific Council awarding scientific degrees, Doctor of Medical Sciences, Professor

L.T. Daminova

Chairman of the Scientific Seminar under the Scientific Council awarding scientific degrees, Doctor of Medical Sciences, Professor

INTRODUCTION (abstract of the PhD dissertation)

The aim of the study: to study the functional state of the gastrointestinal tract, microflora and inflammatory processes (Helicobacter pylori and calprotectin in feces, interleukin-6 in the blood) of patients with COVID-19 and to improve treatment measures.

The object of the study: 100 patients who were treated with complaints in the gastrointestinal system in Fergana region hospitals in 2020-2021 were involved. 60 of the patients had been recovering from COVID-19 for 3 months to a year and 40 were patients who did not have COVID-19.

Scientific novelty of the study:

For the first time, intestinal microflora status and Helicobacter pylori indicators were studied in patients who have had and "clinically recovered" from COVID-19;

Intestinal inflammation was assessed by determining calprotectin in feces and its indicator was found to be reliably higher in patients "clinically recovered" from COVID-19 compared to the control group ($112.36 \pm 1.05 \mu\text{g/g}$ and $68.23 \pm 12.64 \mu\text{g/g}$ respectively; $p < 0.05$);

It has been shown, that addition of gastrointestinal protector to standard and symptomatic treatment of gastrointestinal diseases in patients who have had and "clinical recovery" from COVID-19 stabilizes changes in the system.

It has been established that the use of the gastrointestinal protector rebamipide in patients with a history of COVID-19 and diseases of the digestive system leads to a decrease in inflammation markers, a pronounced inflammatory process in the intestine, calprotectin in the feces, and a decrease in interleukin-6 in the blood.

Implementation of the research results. Based on the results of the study of the functional state and microflora of the gastrointestinal system, as well as inflammatory processes in patients with COVID-19 and the development of secondary prevention measures, methodical recommendation "Studying and improving the treatment of intestinal microflora in patients with Covid-19" was approved by the Ministry of Health (No 472 dated September 16, 2022). This methodological recommendation made it possible to identify and eliminate inflammatory processes in the gastrointestinal system, which are likely to persist in patients who had and "clinically recovered" from COVID-19;

The results of the research were introduced in the therapy departments of the multidisciplinary medical center of Fergana region, the clinical practices of the medical associations of Oltiariq and Toshloq districts of Fergana region (reference No. 08/38724 of the Ministry of Health dated December 6, 2022). The applied results allowed to determine the probability of inflammation in the gastrointestinal system after COVID-19, shorten the days of treatment of patients in the hospital and improve their quality of life.

The structure and volume of the dissertation. The dissertation consists of an introduction, 4 chapters, conclusion, list of used literature. The volume of the dissertation is 111 pages.

ЭЪЛОН ҚИЛИНГАН ИШЛАР РЎЙХАТИ
СПИСОК ОПУБЛИКОВАННЫХ РАБОТ
LIST OF PUBLISHED WORKS

I бўлим (I часть; I part)

1. Исмоилова М.И., Гадаев А.Г., Эшонқулов С.С “COVID-19 ўтказган ва ўтказмаган ошқозон ичак трактида патологик ўзгаришлар аниқланган беморларнинг клиник ва айрим лаборатор-асбобий текширишларидаги ўзгаришларини солиштирма ўрганиш” // Проблемы биологии и медицины – 2022. – №4 (137). – С. 46-51. (14.00.00; №19)

2. Исмоилова М.И., Гадаев А.Г., Туракулов Р.И. “COVID-19 ўтказган ошқозон - ичак тизимида патологик ўзгаришлар аниқланган беморларда ичаклар микрофлорасини, ҳамда яллиғланиш кўрсаткичларини солиштирма ўрганиш”. // Инфекция, иммунитет, фармакология. – 2022. – №5. – С.67-75. (14.00.00; №15)

3. Ismoilova M.I., Gadayev A.G. “Comparative study of calprotectin in feces and interleukin-6 in the blood of patients with COVID-19” // American Journal of Medicine and Medical Sciences, 2022. – №12(9) – P.991-993. (14.00.00; №2)

4. Ismoilova M.I. “Comparative Analysis of Calprotectin and Helicobacter Pylori in the Faces and Interleukin-6 in the Blood of Patients with and without COVID-19 Before and After the Treatment” // Central Asian Journal of Medical and Natural Science(CCAJMNS) ISSN (E): 2660-4159 Volume: 03 Issue: 05 | Sep-Oct 2022. – P.218-222. (14.00.00; (35) CrossRef)

5. Ismoilova M.I., Gadayev A.G. “Studying and improving treatment of calprotectin, helicobacter pylori and interleukin-6 in blood of patients with COVID-19 // Journal of Pharmaceutical Negative Results. – 2022. – vol.13, Special Issue 8. – P.2387-2393. (14.00.00; (3) Scopus)

6. Исмоилова М.И., Гадаев А.Г. “COVID-19 ўтказган ва ўтказмаган ошқозон - ичак тизимида патологик ўзгаришлар аниқланган беморларда ичаклар дисбактериозини аниқлаш” // Доктор ахборотномаси. – 2022. – № 3.1 (107) – 20–23-б. (14.00.00; №20)

7. Исмоилова М.И., Гадаев А.Г., Абдухолиқов О.З. “COVID-19 ўтказган беморлар ичакларидаги яллиғланиш жараёнларини ташхислашда кальпротектиннинг аҳамияти” // Ўзбекистон терапия ахборотномаси. – 2022. – №3. – 76-б.

8. Исмоилова М.И. “Роль кальпротектина в диагностике воспалительных процессов в кишечнике у больных Covid-19” // University therapeutic journal. – Санкт-Петербург, 2022. – VOL 4. – P.62.

II бўлим (II часть; II part)

9. Ismoilova M.I., Gadayev A.G., Turakulov R.I. “Comparative analysis of calprotectin and helicobacter pylori in the faces and interleukin-6 in the blood of patients with and without COVID-19 before and after the treatment” // Proceedings

of the 6th International Scientific and Practical Conference “Current Issues and Prospects for the Development of Scientific Research” (October 19-20, 2022). Orléans, France 236-242 p

10. Исмоилова М.И. “Диарейный синдром при коронавирусной инфекции” // Международный симпозиум “Проблемы инфекционной патологии” 27 май 2022г., С. 58.

11. Ismoilova M.I. “Changes in the digestive system in patients with new coronavirus infection” // Сборник материалов “Актуальные проблемы диагностики и лечения внутренних болезней” 18 май 2022 г, С. 106-112.

12. Исмоилова М.И, Гадаев А.Г. “COVID-19 ўтказган ва ўтказмаган ошқозон ичак тизими шикоятлари мавжуд беморлар ичакларидаги ўзгаришларни ташхислашни аҳамияти” // “COVID-19 и вопросы его реабилитации” Материалы Республиканской научно-практической конференции 14-15-октябрь, Бухара, – С.20-21.

13. Исмоилова М.И, Қосимова З.М. “Желудочно-кишечные проявления коронавирусной инфекции” // Международной научно –практической конференции “Коронавирусная инфекция: диагностика, лечение и профилактика” 18.03.2021г. г. Фергана. – С. 271-273.

14. Ismoilova M.I., Gadayev A.G. “Comparative analysis of calprotectin, helicobacter pylori in feces and interleukin – 6 in the blood of patients with and without Covid-19» // Proceedings of the 13th International Scientific and Practical conference «Science and Practice: Implementation to Modern Society” (October 16-18, 2022). Manchester, Great Britain. – P.166-169.

15. Исмоилова М.И. “COVID-19 ўтказган беморлар ичакларидаги микрофлора ҳолатини ўрганиш ва даволашни такомиллаштириш” // Услубий тавсиянома. – Фарғона 2022 й. – 28 б.

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

Босишга ручсат этилди: 2022 й. Нашриёт босма табағи: – 3,75.
Шартли босма табағи: – 1,875. Бичими 84x108 1/16. Адади 100.
Баҳоси келишилган нархда.
“Poligraf Super Servis” МЧЖ
150114, Фарғона вилояти, Фарғона шаҳар, Авиясозлар кўчаси, 2-уй.

