

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

ТОШКЕНТ ПЕДИАТРИЯ ТИББИЁТ ИНСТИТУТИ

АДИЛОВА ДУРДОНА ШУХРАТОВНА

**SARS-COV2 ИНФЕКЦИЯСИНИНГ ЭРТА РЕАБИЛИТАЦИЯ ДАВРИДА
ЖИГАР ШИКАСТЛАНИШИ**

14.00.05 – Ички касалликлар

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

ТОШКЕНТ – 2023

УЎК: 616.342-002:579.841.5-616.33-006.6-02

Фалсафа доктори (PhD) диссертацияси автореферати мундарижаси

Оглавление автореферата диссертации доктора философии (PhD)

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

Адилова Дурдона Шухратовна

SARS-CoV2 инфекциясининг эрта реабилитация
даврида жигар шикастланиши..... 3

Адылова Дурдона Шухратовна

Поражения печени в раннем реабилитационном периоде
SARS-COV2 инфекции..... 25

Adilova Durdona Shukhratovna

Liver lesions in the early rehabilitation period of
SARS-COV2 infection..... 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**

ТОШКЕНТ ПЕДИАТРИЯ ТИББИЁТ ИНСТИТУТИ

АДИЛОВА ДУРДОНА ШУХРАТОВНА

**SARS-COV2 ИНФЕКЦИЯСИНИНГ ЭРТА РЕАБИЛИТАЦИЯ ДАВРИДА
ЖИГАР ШИКАСТЛАНИШИ**

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/Tib2668 рақам билан рўйхатга олинган.

Диссертация Тошкент педиатрия тиббиёт институтида бажарилган.

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

Илмий раҳбар:

Даминова Лола Тургунпулатовна
тиббиёт фанлари доктори, профессор

Расмий оппонентлар:

Каримов Мирвосит Мирвасикович
тиббиёт фанлари доктори, профессор

Рустамова Мамлакат Тулабаевна
тиббиёт фанлари доктори, профессор

Етакчи ташкилот:

**Тиббиёт ходимларининг касбий малакасини
ривожлантириш маркази**

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. 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 2023 йил «_____» _____ кунни тарқатилди.
(2023 йил «_____» _____ даги _____ рақамли реестр баённомаси).

А.Г. Гадаев

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

Д.А. Набиева

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

А..Л. Аляви

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

КИРИШ (фалсафа доктори (PhD) диссертацияси аннотацияси)

Диссертация мавзусининг долзарблиги ва зарурияти. SARS-CoV-2 сабаб бўлган COVID-19 бутун дунё бўйлаб тиббиёт ходимларига беморларни ташхислаш ва даволашда қийинчиликлар туғдирмоқда. Ушбу инфекция нафақат нафас олиш, балки ошқозон-ичак, юрак-қон томир ва эндокрин ҳамда бошқа тизимларга ҳам таъсир қилади. Жигарнинг зарарланиши COVID-19нинг тез-тез учрайдиган клиник таркибий қисмларидан ҳисобланади. Таҳлил натижаларига кўра, «...COVID-19 билан касалланган 53% беморларда жигар дисфункцияси маълум даражада намоён бўлади...»¹. Клиник кўринишларининг намоён бўлиши белгиларсиз кечувчи гиперферментемиядан жигарнинг оқсил синтез қилиш фаолиятининг сезиларли пасайишигача ўзгаради. Ҳатто аланин аминотрансфераза (АЛТ) ва аспартат аминотрнсфераза (АСТ) фаоллигининг симптомсиз ўсиши ҳам COVID-19 билан касалланган беморларни касалхонага даволаниш давомийлигининг ва оғир инфекция хавфининг ошиши билан боғлиқ.

Дунёда коронавирус инфекциясининг ўпкадан ташқари аъзоларни зарарланишларининг клиник кўринишлари, патогенези ва самарали даволаш бўйича қатор илмий-тадқиқот ишлари олиб борилмоқда. Охирги тадқиқотлар шуни кўрсатдики, COVID-19да жигар зарарланишининг патогенетик механизмларида турли омиллар аҳамиятга эга бўлиши мумкин. Уларга бевосита вирусни ушбу аъзога таъсири, кучли тизимли яллиғланиш реакцияси, гипоксия, дориларнинг токсик зарарлаши, шунингдек, илгари мавжуд бўлган жигар патологиясининг фаоллашиши киради. Жигар дисфункцияси даражаси қон зардобдаги трансаминазалар ва/ёки билирубиннинг белгиларсиз ошишидан оғир ҳужайра етишмовчилигигача бўлиши мумкин. Ҳозирги вақтда унинг билан боғлиқ жигар зарарланишининг клиник аҳамияти ва узок муддатли оқибатлари тўлиқ ўрганилмаган. Шу сабабли, COVID-19 билан касалланган беморларда жигарнинг тузилмавий ва функционал ҳолатидаги бузилишларнинг оғирлик даражасини ва уларни даволаш усулларини мувофиқлаштириш алоҳида аҳамият касб этади.

Мамлакатимиз тиббиётига соҳани ривожлантириш, тиббий тизимни жаҳон андозалари талабларига мослаштириш, турли соматик касалликларни ташхислаш, олдини олиш ва даволашга қаратилган қатор вазифалар юклатилган. «...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 ва самарали ташхислаш...»² каби вазифалар белгиланган. Бундан келиб чиққан ҳолда аҳолига тиббий хизмат кўрсатиш даражасини янги босқичга кўтариш билан

¹ Mao R, Qiu Y, et al Manifestations and prognosis of gastrointestinal and liver involvement in patients with COVID-19: a systematic review and meta-analysis. Lancet GastroenterolHepatol. 2020

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

бир қаторда COVID-19 билан боғлиқ бўлган жигар шикастланишининг уни ўтказгандан кейинги синдромини аниқлаш ва даволаш тамойилларини ишлаб чиқиш беморлар ҳаёт сифатини яхшилаш, эрта ногиронлик ва ўлим кўрсаткичларини камайтириш имконини беради.

Ўзбекистон Республикаси Президентининг 2022 йил 28 январдаги ПФ-60-сон «2022-2026 йилларга мўлжалланган янги Ўзбекистоннинг тараққиёт стратегияси тўғрисида»ги Фармони, 2020 йил 19 мартдаги ПҚ-5969-сон «Коронавирус пандемияси ва глобал инқирознинг иқтисодий тармоқларига салбий таъсирини юмшатиш бўйича биринчи навбатдаги чора-тадбирлар тўғрисида»ги, 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 республикада фан ва технологияларини ривожлантиришнинг устувор йўналишларига мослиги. Ушбу тадқиқот республика фан ва технологияларини ривожланишининг VI. «Тиббиёт ва фармакология» устувор йўналиши доирасида бажарилган.

Муаммонинг ўрганилганлик даражаси. Сўнгги йиллардаги халқаро тадқиқотларга кўра, COVID-19 нафақат нафас олиш тизимига, балки паренхимал аъзоларга ҳам таъсир қилади (Jin X et al, 2020; Huang C, et al, 2020). 2020 йил сентябрь ойида эълон қилинган “Coronavirus disease (COVID-19) and the liver” нинг тизимли таҳлилига кўра, ўткир жигар зарарланишининг умумий тарқалиши COVID-19 билан касалланган 100 беморга 23,7 ҳолатни (16,1-33,1) ташкил этади (Kumar-M P. et al, 2020). Бошқа бир мета-таҳлилда жигар зарарланиши даражаси 19% дан 53% гача эканлиги келтирилган. Шу билан бирга, унинг зарарланиш сони касалликнинг оғир шаклига чалинган беморларда 74,4%, ўрта оғирлик даражасида инфекцияли 43,0% тенг. Аланилтрансaminaза (АЛТ), аспартаттрансaminaза (АСТ), ҳамда билирубиннинг юқори даражалари узок вақт касалхонага ётиб қолиш билан боғлиқ (Fan J-G., 2020; Wang D. et al, 2019) ҳақиқатдан ҳам бир қатор тадқиқотларда тасдиқланишича, ўртача инфекция билан солиштирилганда унинг оғир унинг оғир шаклига чалинган беморларда жигар зарарланиши устунлик қилади (Jiehao C. et al, 2020, Li L. et al, 2020). Эпидемиологик тадқиқотлар шуни кўрсатдики, АЛТ, гамма-глутамин аминотрансфераза (ГГТ), билирубин даражаларининг эркакларда аёлларга нисбатан (Cai Q. et al, 2020 ва ёш) ларда кекса беморларга нисбатан ошиши (Phipps MM. et al, 2020) COVID-19 билан боғлиқ. Гиперэнзимэмия, ўпканинг зарарланиши ва касалликнинг оғир ҳолатлари катталарга нисбатан болалар камроқ учрайди (Xu Y. et al, 2020).

COVID-19 билан боғлиқ жигар зарарланишининг патофизиологияси бўйича олиб борилган тадқиқот ишлари шуни кўрсатдики, ушбу инфекция гепатобилиар тизимга бевосита ҳамда билвосита таъсир кўрсатади. Жигар

биопсиясида унинг паренхимасида вирус РНКси аниқланган ва бу COVID-19 бевосита ушбу аъзога таъсирини тасдиқлайди (Gu J, Han B, Wang J. 2020). Коронавирусли жигар касаллиги гепатоцитларнинг тўқ қизил шарсимон дегенерацияси, лобуляр некроз, нейтрофиллар, лимфоцитлар ва портал тизим моноцитларининг инфилтрацияси, синусоидларнинг кенгайиши ҳамда қоннинг микротромбоз турғунлиги ва гепатомегалия билан намаён бўлади (Zhang C., et al, 2020; Li J, Fan JG., 2020). Бир гуруҳ тадқиқотчилар (Zhou Z., et al, 2020; Zhong P, Xu J. et al, 2020; Wrapp D. et al, 2020) SARS-CoV2 инфекцияси вируснинг S оқсилининг боғланишига боғлиқлигини кўрсатишди. “Калит-кулф” типи бўйича ангиотензин айлантирувчи фермент (ААФ) 2-тоифа рецепторлари S-оқсили калит ролини ўйнайди ва улар SARS-CoV2 нинг S-оқсиллари билан солиштирганда ўзаро 10-20 баравардан кўпроқ яқинликка эга. SARS-CoV2 зарралари учун асосий рецептор сифатида фаолият кўрсатадиган холангиоцитларда ААФ 2 тип рецепторлари мавжудлиги ўт йўллари инвазиясидан сўнг жигар паренхимаси зарарланишининг ретроград моделини тасдиқлайди (Galanopoulos M. et al, 2020; Tan Y-J et al, 2004). Шу билан бирга, олимлар холангиоцитларда 2-тоифа ААФ рецепторлари экспрессияси гепатоцитларга қараганда 20 баравар юқори эканлигини аниқладилар (Chai X. et al, 2020 et al, 2020; Guo A-X. et al, 2020; Hamming I et al, 2004). SARS-CoV2 инфекцияси холангиоцитларнинг тўсиқ ва ташиш фаолиятини (ўт кислотасини ташиш) бузади, натижада ўт кислоталари уларга захарли таъсир кўрсатади (Zhao B. et al, 2020). Бир қатор тадқиқотлар шуни кўрсатдики, COVID-19 туфайли жигар зарарланиши тизимли яллиғланиш реакцияси, вируснинг кўпайиши ва дориларни салбий таъсирини ўз ичига олади. Ферритин, интерлейкин (ИЛ-2) ва С-реактив оқсил (СРО) билан боғлиқ тизимли яллиғланиш ва жигар зарарланиши ҳамда гепатотоксиклик ўртасида бевосита (Banks RE. et al, 2020; Gauldie J. et al, 2021), шунингдек, периферик қон зардобдаги ИЛ-6 даражаси, ўткир фазали яллиғланиш медиаторлари ва аспартаминотрансфераза (АСТ) фаоллиги ўртасида кучли боғлиқлик (Drexler JF. et al, 2021) мавжудлиги аниқланган.

Коронавирус инфекциясида жигар зараланишини ўз вақтида ташхислаш бўйича қатор илмий ва клиник тадқиқотлар мавжуд. Жумладан, қондаги биомаркерлар, хусусан периферик қонда албумин даражаси, АЛТ, АСТ, ГГТ, лактатдегидрогеназа (ЛДГ) ва бошқаларни аниқлашнинг аҳамияти (Chai X, Hu L et al, 2020; Gholizadeh P et al, 2020). АҚШда COVID-19 билан касалланган 1800 дан ортиқ беморнинг ретроспектив таҳлили АЛТ, АСТ ва ишқорий фосфатаза (ИФ) мос равишда беморларнинг 41,6%, 66,9% ва 13,5% ва касалхонага ётқизилган давр ўрталарида 61,6%, 83,4% ва 80% да меъеридан юқорилиги аниқланган (Hundt MA et al, 2020). Баъзи тадқиқотчиларнинг фикрига кўра, COVID-19 билан касалланган беморларда билирубин кўрсаткичлари меъеридан икки баробар кўпга ошиши мумкинлиги, аммо сариклик кам учрайдиган белгилиги қайд этилган (Cai Q. et al, 2020; El Ouali S, Romero-Marrero C et al, 2020; Jaza L. et al, 2020). Қатор бошқа кузатувларда ҳам COVID-19 кечишининг оғирлиги периферик қон зардобдаги АЛТ, АСТ, ИФ фаоллигининг ошиши ва албумин концентрациясининг пасайиши билан

боғлиқлиги аниқланган (Cai Q, Huang D. et al, 2020; Hundt MA, Deng Y. et al, 2020; Mantovani A, Beatrice G. et al, 2020).

Сўнгги йилларда Ўзбекистонда Каримов М.М., Мўминов Д.К., Даминов Б.Т., Аляви А.Л., Гадаев А.Г. томонидан постковид синдромнинг турли клиник шакллари бўлган беморларга эрта ташхис қўйиш ва даволашни такомиллаштиришга қаратилган илмий тадқиқотлар олиб борилмоқда. Муаммони ўрганиш таҳлили шуни кўрсатдики, COVID-19 билан касалланган беморларда жигарнинг тузилиши ва функционал ҳолатининг бузилиши узок муддатли ва инфекциядан кейинги даврда кўп учрайди ва бемор ҳаёти учун хавфли ҳисобланади. Шу сабабли жигардаги ўзгаришларнинг оғирлик даражасини мукамалроқ ўрганиш унда зарарланишнинг кучайиш омилларини аниқлаш ва уларни усуллари мукамаллаштириш тиббиётнинг долзарб муаммоларидан бири ҳисобланади. Юқорида баён қилинган ҳолатлар ушбу илмий ишни бажариш учун асос бўлиб хизмат қилди.

Диссертация тадқиқотининг у бажарилган илмий таълим муассасасининг илмий-тадқиқот иши режаси билан боғлиқлиги. Диссертация иши Тошкент педиатрия тиббиёт институтининг №01980006703 илмий-тадқиқот ишлари режасига мувофиқ «Сурункали касалликларни замонавий диагностика ва даволаш самарадорлигини оширишнинг истиқболли йўллари ишлаб чиқиш» мавзуси доирасида бажарилган (2019 – 2021 й.).

Тадқиқотнинг мақсади COVID-19 ўтказган беморларнинг эрта реабилитация даврида жигарнинг функционал ҳамда структуравий ҳолатини баҳолаш ва аниқланган ўзгаришларни даволашни мувофиқлаштириш йўллари аниқлашдан иборат.

Тадқиқотнинг вазифалари:

COVID-19 билан боғлиқ жигар зарарланиши бўлган беморларда қоннинг клиник ва айрим биокимёвий кўрсаткичларини баҳолаш;

COVID-19 билан касалланган беморларда жигарнинг структуравий ва функционал ҳолати ўзгариши хусусиятларини аниқлаш;

ковиддан кейинги давр беморларда гепатопротекторларни турли хил даволаш схемаларини жигарнинг функционал ва структуравий ҳолатига таъсирини баҳолаш;

COVID-19 билан оғриган беморларда жигар паренхимаси таркибий қисмларидаги ўзгаришларнинг ривожланиш ва авж олиш хавфини аниқлаш ва юқори хавф белгиларининг ташхисий аҳамиятини аниқлаш;

COVID-19нинг эрта реабилитация даврида жигари зарарланган беморларни даволаш тамойилларини аниқлаш.

Тадқиқот объекти сифатида SARS-CoV2 инфекциясини ўтказган ва гепатобилиар тизимнинг клиник, лаборатор ва/ёки асбобий текшириш натижалари мавжуд бўлган 243 нафар бемор ҳамда 20 нафар соғлом кишилар олинган.

Тадқиқотнинг предмети сифатида веноз қон ва капилляр қон, жигар ультратовуш ҳамда эластография текшириш натижалари олинган.

Тадқиқот усуллари. Тадқиқотни бажаришда клиник, биокимёвий, ультратовуш ва статистик усуллардан фойдаланилган.

Тадқиқотнинг илмий янгилиги қуйидагилардан иборат:

COVID-19 нинг эрта реабилитация давридаги беморларда цитолитик, холестатик синдром мавжудлиги ва оксил синтез қилиш фаолиятининг пасайиши билан кечувчи жигарнинг функционал ҳолатини бузилишининг биокимёвий белгилари асосланган;

жигар биокимёвий кўрсаткичларининг яққол фойдаланганлигининг мезенхимал-яллиғланиш ва гиперкоагуляция синдромлар фаоллиги билан боғлиқлиги исботланган;

COVID-19 билан касалланган беморларда жигар фиброзининг ривожланиш хавфини башорат қилувчи омиллар сифатида анамнезида аутоиммун гепатит, қон зардобда лактатдегидрогеназа концентрациясининг ортиши ва эластографияда жигар паренхимасининг қаттиқлик даражаси каби кўрсаткичлар асосланган;

гепатопротекторлардан фойдаланиш касаллик реабилитациясида цитолитик, холестатик синдромлар ва портал гипертензия белгилари меъёрлашувида ижобий таъсир этиши асосланган.

Тадқиқотнинг амалий натижалари қуйидагилардан иборат:

SARS-CoV2 инфекцияси билан оғриган беморларда жигарнинг структуравий ва функционал ҳолатини эрта аниқлаш мақсадида цитолитик, холестатик синдромлар маркерларини, қондаги албумин даражасини аниқлашнинг жигар ультратовуш текшируви ўтказишнинг амалий аҳамияти исботланган;

фиброз ривожланиш хавфини башорат қилиш учун COVID-19дан кейинги даврда жигар функционал бузилишлари бўлган беморларда қаттиқлик индексини аниқлаш билан жигар эластографияси текширувининг амалий аҳамияти асосланган;

реабилитациянинг цитолитик, холестатик синдромлар ва портал гипертензия белгиларининг оғирлигига ижобий таъсирини ошириш учун COVID-19 билан боғлиқ жигар шикастланиши мавжуд беморларда гепатопротекторларни қўллаш мақсадга мувофиқлиги асосланган.

Тадқиқот натижаларининг ишончлилиги ишда қўлланилаган замонавий клиник, лаборатор, асбобий ва статистик усуллар, беморлар сонининг етарлилиги, олинган натижаларнинг назарий ва амалий жиҳатдан бир-бирига мувофиқлиги, тадқиқот натижаларини хорижий ва маҳаллий маълумотлар билан таққосланганлиги, ҳамда олинган натижаларни ваколатли тузилмалар томонидан тасдиқланганлиги билан асосланади.

Тадқиқот натижаларининг илмий ва амалий аҳамияти.

Тадқиқот натижаларининг илмий аҳамияти жигарнинг функционал ва структуравий ҳолатини ўрганиш, COVID-19 билан боғлиқ зараланишлари бўлган беморларда жигар паренхимал фибрози ривожланиши маркерларининг диагностик аҳамиятини, шунингдек, гепатопротекторларнинг ижобий таъсирини аниқлаш ва инфекциядан кейинги даврда беморларни реабилитация қилиш зарурлиги билан изоҳланади.

Тадқиқот натижаларининг амалий аҳамияти олинган хулосалар асосида шакллантирилган тавсияларни амалга ошириш COVID-19 реабилитация даврида жигар дисфункцияси мавжуд бўлган беморларни назорат қилишни такомиллаштириш, мавжуд ўзгаришларни ривожланиш ва авж олиш хавфини аниқлаш, фибрознинг олдини олиш, касаллик кечишини башорат қилиш беморларнинг яшовчанлигини ошириш билан изоҳланади.

Тадқиқот натижаларининг жорий қилиниши. Эрта реабилитация даврида COVID-19 ўтказган беморларда жигарнинг функционал ва структуравий ҳолатини баҳолаш ҳамда даволаш йўллари аниқлаш бўйича олинган илмий натижалар асосида ишлаб чиқилган:

SARS-CoV2 инфекциясининг эрта реабилитация даврида жигар шикастланиши бўйича олинган натижалар асосида ишлаб чиқилган “COVID-19нинг эрта реабилитация даврида жигар шикастланиши билан оғриган беморларни бошқариш алгоритми” услубий тавсияномаси тасдиқланган (Соғлиқни сақлаш вазирлигининг 2022 йил 6 июндаги 8н-р/577-сон маълумотномаси). Мазкур услубий тавсиянома COVID-19 билан касаллангандан кейинги реабилитация чоралари тамойилларини такомиллаштириш ва жигар фиброзининг ривожланиш хавфи юқори бўлган беморларни ажратиш, асоратлар хавфини камайтириш, касалликнинг прогнозини ҳамда беморларнинг яшовчанлигини яхшилаш имконини берган;

COVID-19 ўтказган беморлар жигарнинг функционал ва структуравий ҳолатини баҳолаш ҳамда даволашни мувофиқлаштириш бўйича олинган илмий натижалар соғлиқни сақлаш амалиётига, жумладан, Тошкент тиббиёт академияси кўп тармоқли клиникаси ва Самарқанд вилоят кўп тармоқли тиббиёт марказининг тиббий реабилитация бўлими амалиётига жорий қилинган (Соғлиқни сақлаш вазирлигининг 2023 йил 13 январдаги 08/00427-сон маълумотномаси). Олинган илмий натижаларнинг амалиётга татбиқ этилиши эрта реабилитация даврида COVID-19 билан касалланган беморларда гепатобилиар тизим дисфункциясини ўз вақтида ташхислаш ва жигар фибрози ривожланиши хавф омилларини аниқлаш, даволашни такомиллаштириш ҳамда ва прогнозни яхшилаш имконини берган.

Тадқиқот натижаларининг апробацияси. Мазкур тадқиқот натижалари 9 та, жумладан, улардан 4 таси халқаро, 5 та республика илмий амалий анжуманларида муҳокама қилинган.

Тадқиқот натижаларининг эълон қилинганлиги. Диссертация мавзуси бўйича жами 19 илмий иш чоп этилган бўлиб, шулардан Ўзбекистон Республикаси Олий аттестация комиссиясининг диссертациялар асосий илмий натижаларини нашр этиш тавсия этилган илмий нашрларда 9 та мақола, жумладан, 6 таси республика ва 3 таси хорижий журналларда.

Диссертациянинг тузилиши ва ҳажми. Диссертация кириш, беш боб, хулоса, амалий тавсиялар ҳамда фойдаланилган адабиётлар рўйхатидан таркиб топган. Диссертация ҳажми 125 саҳифадан иборат.

ДИССЕРТАЦИЯНИНГ АСОСИЙ МАЗМУНИ

Кириш қисмида тадқиқотнинг долзарблиги ва заруриятини асосланган, тадқиқот мақсади ва вазифалари белгиланган, унинг объекти тавсифланган, тадқиқотнинг республика фан ва техникаси ривожланишининг устувор йўналишларига мувофиқлиги кўрсатилган, илмий янгилиги тақдим этилган, амалий натижалари, уларнинг илмий-амалий аҳамияти ва амалиётга тадбик этилиши, чоп этилган ишлар ҳамда диссертация таркиби тўғрисидаги маълумотлар келтирилган.

Диссертациясининг **«COVID-19 негизида жигар дисфункцияси: муаммонинг ҳолати»** деб номланган биринчи боби учта кичик бўлимдан иборат ва уларда адабиётлар шарҳи маълумотлари келишилган. Ушбу бобда муаммонинг ҳозирги ҳолати таҳлил қилинган, коронавирус инфекцияси эпидемиологияси, патофизиология ва жигар шикастланишини ташхислашнинг замонавий усуллари баён қилинган. Тадқиқотда талаб қилинадиган масалалар доираси аниқланган ва ишнинг долзарблиги асосланган.

Диссертация ишининг **«Тадқиқот материали ва усуллари»** деб номланган иккинчи бобида тадқиқот объекти, предметлари ва у ўтказилган текширишлар ҳамда қўлланиладиган статистик усуллар ёритилган. Илмий ишда COVID-19 инфекциясини ўтказган ва гепатобилиар тизимда клиник, лаборатор ва/ёки асбобий белгилари бўлган 243 бемор иштирок этди. Қуйидагилар кузатишга олиш мезонлари бўлиб ҳисобланди. Илгари полимераз занжир реакцияси (ПЗР) билан тасдиқланган COVID-19, тадқиқотга киритишдан камида 10 кун олдин ПЗР ёрдамида ўтказилган текширишда манфий натижа тадқиқотга киритиш вақтида жигарнинг структур-функционал шикастланишини тасдиқловчи лаборатор белгилар (цитолитик ва/ёки холестатик синдромлар) ва гепатит В ва С вирусларига салбий (ПЗР ёрдамида) ҳулосалар.

Барча беморлар гепатопротекторлардан фойдаланиш тартибига кўра қараб 4 та таққослаш гуруҳларига бўлинди. Биринчи гуруҳ (0-гуруҳ, n=60) - витаминлар, ўсимлик препаратлари (силимарин, сут қушқўнмаси, артишок ва бошқалар) ёрдамида пост-совид синдромини таркибий қисмларига кўра даволаш; иккинчи гуруҳ (урсодеоксихол кислотаси (УДХК) гуруҳи, n = 61) - юқоридагича қўшимча равишда урсосан 250 мг капсулалар шаклида 10 мг / кг дозада, учинчи (Фосфоглив гуруҳи, n=63) - даволашга қўшимча равишда глицирризин кислотаси ва фосфолипидлар фосфоглив 35+65 мг таблеткалар шаклида, кунига 6 таблеткадан; тўртинчи (А гуруҳи, n=59) - даволашга қўшимча равишда кунига 2 таблеткадан «гептрал 500 мг» ичакда эрувчи қобик билан қопланган таблеткалар шаклидаги адеметеонинни ўз ичига олади. Таклиф этилган даволаш схемаси 1 ой давомида қўлланилди.

Дастлаб ва динамикада 1 ойдан кейин барча беморларда жигарнинг функционал ва структуравий ҳолатини аниқлаш учун клиник, лаборатор ва асбобий текшириш усуллари ўтказилди.

Умумий қон таҳлили SYSMEX автоматик анализатори ёрдамида амалга оширилди. С-реактив оксил (CPO), ферритин, АЛТ, АСТ, ГГТ, ЛДГ, ИФ, амилаза, билирубин (умумий ва бевосита), албумин, қондаги креатинин BS-200 автоматик анализаторида аниқланди. Коагулограммани таҳлил қилиш автоматик коагулометрда ўтказилди ва Д-димер, фибриноген, халқаро меъёрлаштирилган нисбат (ХМН - протромбин вақти қийматидан ҳисобланган), фаоллаштирилган қисман тромбин вақти (ФҚТВ) каби кўрсаткичлар аниқланди. Қорин бўшлиғининг ультратовуш текшируви (УТТ) 2-5 МГц тўлқинли конвекс изоэлектрик датчик билан жиҳозланган ультратовушли сканерда амалга оширилди. Унда қуйидаги маълумотлар қайд этилди: жигарнинг ўнг бўлагининг қия вертикал катталиги, паренхимасининг тузилиши, жигар ичи ўт йўллариининг диаметри, умумий ўт йўли, пастки ковак вена; ўт пуфагининг ҳолати; талоқ паренхимаси ҳажми ва ҳолати, талоқ венасининг диаметри; плевра ва қорин бўшлиғида суюқлик мавжудлиги. ФиброСкан аппаратида тўқималарнинг қаттиқлигини аниқлаш учун жигар эластометрияси ўтказилди.

Тадқиқотда олинган барча маълумотлар Excel умумлаштириш жадвалларига киритилди. Таққослаш гуруҳлари ўртасида маълумотлар тақсимлангандан сўнг, гуруҳ ўрта қийматлари ва уларнинг стандарт хатолари ҳисоблаб чиқилди. Динамик таққослаш жуфт Стъюдент мезони ёрдамида амалга оширилди. Кўрсаткичларни гуруҳлараро таққослаш жуфтлаштирилмаган Студент Т-симнамаси ёрдамида бажарилди. Параметрик бўлмаган қийматлар сонлари фарқи эркинлик даражалари сонига қараб жадваллар бўйича ишончлилигини кўрсатадиган Хи-квадрат критерийси ёрдамида баҳоланди. Корреляция таҳлили Пирсон мезонидан фойдаланиб амалга оширилди ва корреляция қилинган жуфтликлар сонини ҳисобга олган ҳолда жадваллар бўйича унинг ишончлилиги кўрсатилди. Мезоннинг башорат қилувчи аҳамиятини баҳолаш учун сезувчанлик, ўзига хослик ва ташхисот самарадорлиги ҳисоблаб чиқилди.

«SARS-COV2 инфекциясининг эрта реабилитация даврида жигари зарарланган беморларнинг клиник ва лаборатор хусусиятлари. Гепатопротекторларнинг ўрганилаётган кўрсаткичларга таъсири» деб номланган учинчи бобда SARS-COV2 инфекциясининг эрта реабилитация давридаги беморларнинг клиник кўринишлари ҳамда даволаш пайтида яллиғланиш ва коагулопатик синдромларнинг биокимёвий белгиларининг ўрганилган динамикаси баён қилинган.

PCFS шкаласи бўйича ўтказилган тадқиқот натижалари шуни кўрсатдики, COVID-19 ни ўтказган беморлар, юқумли давр тугаганидан кейин ҳам, паст функционал қобилятларни сақлаб қолишади. PCFS бали $2,30 \pm 0,05$ бўлса, енгил функционал чекловлар мавжудлигини кўрсатади. 1 ой давомида ўтказилган реабилитация тадбирлари беморларнинг аҳволини яхшиланишига ёрдам берди ва PCFS кўрсаткичи $-61,52 \pm 2,99\%$ га сезиларли даражада камайди ва $0,72 \pm 0,05$ баллини ташкил этди ($p < 0,001$).

Лаборатория тадқиқотлари натижалари шуни кўрсатдики, эрта реабилитация даврида COVID-19ни ўтказган беморларда гемоглобин

даражаси ва периферик қонда эритроцитлар сони назорат гуруҳи (НГ)га қараганда сезиларли паст бўлган (мос равишда $p < 0,001$ ва $p < 0,05$). Бу, эҳтимол, қайта тақсимлаш механизми ва яллиғланиш самарасини ишлаши учун темир захираларидан фойдаланиш билан боғлиқ бўлган гипохром анемияни кўрсатади. Гарчи меъёрий чегарада бўлса ҳам периферик қондаги лейкоцитлар сони НГга нисбатан паст эди. Реабилитация даврида гарчи у НГ қийматидан паст бўлса ҳам лейкоцитлар сони ортиб борди, ($p < 0,05$). Тромбоцитлар сони ҳам камайган ($p < 0,001$ НГ дан ишончли фарқ), бўлиб бу эҳтиёжни қондиришга жалб этилган тромбоцитопенияни акс эттиради. Бу COVID-19 тромбоцитлар агрегациясини фаоллаштирадиган эндотелинлар экспрессиясига нисбатан функционал фаолликнинг бузилиши ҳамда эндотелий шикастланиши билан тавсифланади. Реабилитацион даволаш негизида тромбоцитлар сони кўпайди ($p < 0,001$, бошланғич кўрсаткичларга нисбатан). Бундай «гиперэфект», эҳтимол, гематопознинг ҳаддан ташқари рағбатлантирилиши ва яллиғланиш чақирувчи «гематопознинг салбий бошқарувчилари» цитокинларнинг камайиши билан боғлиқ.

Яллиғланишнинг специфик бўлмаган белгилари синаладиган ЭЧТ ва СРО концентрацияси дастлаб НГ билан солиштирганда асосий гуруҳда сезиларли даражада юқорилиги (ҳар иккала кўрсаткич учун $p < 0,001$) қайд этилди. Реабилитация ойининг охирига келиб, иккала маркер ҳам ишончли даражада камайди ($p < 0,001$ ҳар иккала кўрсаткич учун бошланғич даражадан фарқи). Шу билан бирга, ЭЧТ НГда қайд этилган қийматларга етди аммо СРО концентрацияси гарчи меъёрий чегараларда бўлса ҳам ундан юқори бўлиб қолди ($p < 0,001$).

Коагулограмманинг асосий кўрсаткичларини таҳлил қилиш периферик қонда Д-димер концентрацияси асосий гуруҳдаги беморларда сезиларли даражада ошганлиги (НГ дан фарқ юқори ишончли ($p < 0,001$) ва бу давом этаётган микроваскуляр тромбоз жараёнидан далолат беради. Реабилитация жараёнида Д-димер концентрацияси меъёрнинг юқори чегарасидан 2 барабар кўпроқ (яъни 1 мг / л дан юқори) бўлган беморлар антикоагулянт терапияни давом эттирдилар. Кузатиш даврининг охирига келиб, Д-димернинг концентрацияси 31,61% га камайди ($p < 0,001$ дастлабки кўрсаткич билан фарқ ишончли), лекин НГ ($p < 0,001$) дан сезиларли даражада юқори бўлиб қолди.

Кузатувнинг бошланғич даврида ФҚТВнинг давомийлиги НГ индексидан ($p < 0,001$) ишончли юқори кўрсаткичларда эканлиги қайд этилди бу зарурий фаолиятнинг акси ва шунингдек, жигарнинг оксил синтез қилиш фаолиятининг пасайиши билан боғлиқ бўлиши мумкин. Кузатув даврида унинг давомийлиги сезиларли даражада камайди (бошланғич кўрсаткич билан фарқ ишончли $p < 0,001$).

Периферик қонда фибриноген концентрацияси дастлаб НГ ($p < 0,001$) билан солиштирилганда юқорилиги қайд этилди ва бу яллиғланишнинг учинчи босқичида фибриногеннинг физиологик роли билан тушунтирилади. Кузатиш даврининг охирига келиб, фибриноген концентрацияси пасайди (дастлабки кўрсаткичларга солиштирганда билан $p < 0,05$) ва НГ учун характерли қийматларга етди. Дастлаб, тадқиқотга олинган беморларда ХМН

индекси НГ қийматидан юқори эди ва бу ҳам антикоагулянтларнинг таъсири ва шикастланиш коагулопатияси ҳамда жигарнинг протеин синтез қилиш фаолияти бузилиши билан боғлиқ бўлиши мумкин (НГ дан фарқ ишончилиги $p<0,01$). Кузатиш даврида ХМН қийматида сезиларли ўзгаришлар кузатилмади.

Шундай қилиб, COVID-19 билан касалланган ва жигарнинг функционал ҳолатини бузиш белгилари бўлган беморларда қайта тақсимланувчи анемия ва сидеропения, тромбоцитопения, мезенхимал-яллиғланиш ва коагулопатик синдромнинг доимий фаоллик белгилари мавжуд. Реабилитация тадбирлари негизда аниқланган ўзгаришларни меъёрлаштиришга нисбатан сезиларли мойиллик кузатилди. Реабилитация давридаги даволаш режимига гепатопротекторларни тавсия этиш ўрганилган кўрсаткичларни нисбатан яхши томонга ўзгартирди.

«SARS-COV2 инфекциясининг эрта реабилитация давридаги беморлар жигарининг функционал ва структуравий ҳолати. Турли хил гепатопротекторларнинг жигар ҳолатига таъсири» деб номланган тўртинчи бобда кузатилган беморларда гепатопротектор терапияси негизда жигарнинг функционал фаоллиги ва тузилишининг асосий кўрсаткичлари динамикада ўрганилди. Бу барча кузатувдаги беморлар ферментларининг фаоллиги НГ вакилларига нисбатан сезиларли даражада юқори ($p<0,001$ НГ дан фарқ ишончли), бу тадқиқотда беморларни танлаш мезонлари билан изоҳланади. Ўтказилган тадқиқотлар шуни кўрсатдики, АЛТнинг ўсиши НГдаги ўртача қийматлардан ($26,00\pm 1,82$ бирлик / л) деярли 10 баравар. АСТ фаоллигининг ўсиши меъёрий қийматдан (меъёр - 32 бирлик / л гача) деярли 3 баравар. ЛДГ фаоллиги - 3 марта (меъёрида 230 бирлик / л гача) юқорилиги аниқланди. Реабилитация курси негизда, умуман олганда, беморларнинг барча гуруҳида АЛТ фаоллиги 65,18% га, АСТ 35,28% га ва ЛДГ 19,59% га пасайганлиги (дастлабки натижалар билан фарқнинг ишончилиги $p<0,001$) қайд этилди. Шу билан бирга, эришилган кўрсаткичлар, ижобий динамикасига қарамай, меъёрий қийматлар ва НГ кўрсаткичларидан юқори бўлиб қолди (1-жадвал).

Холестатик синдром периферик қондаги билирубин концентрацияси билан баҳоланди, бу НГ га нисбатан сезиларли даражада юқори ($p<0,001$). Билирубин концентрациясининг ортиши асосан унинг бевосита фракцияси ($p<0,001$) ҳисобига қайд этилди, бу унинг умумий миқдорининг $34,78\pm 0,62\%$ ни ташкил этади. Кузатиш даврining охирига келиб, билирубин концентрацияси сезиларли даражада камайди ($45,39\pm 1,29\%$, $p<0,001$, бошланғич кўрсаткичлар билан фарқ ишончли) ва бевосита фракция концентрацияси сезиларли даражада камайди ($70,40\pm 1,19\%$, дастлабки натижаларга нисбатан фарқ ишончли $p<0,001$), натижада бевосита билирубиннинг нисбий улуши ҳам $35,94\pm 3,48\%$ га камайди ($p<0,001$ дастлабки маълумотлар билан фарқ ишончли). Ушбу натижалар холестатик синдром мавжудлигини кўрсатади ва холенгиоцитлар мембранасида ангиотензин айлантирувчи фермент (ААФ) рецепторлари мавжудлиги билан изоҳланади ва бу уларни коронавирус инфекцияси пайтида бевосита вирусли

шикастланиш нишонига айлантиради. ИФ ва гамма гютамин транспептидаза фаоллиги каби холестатик синдромнинг белгилари НГ га қараганда сезиларли даражада юқори эди ($p<0,001$). Кузатиш даврида фермент фаоллиги мос равишда $38,46 \pm 1,21\%$ ва $38,27 \pm 1,02\%$ га ишончли камайди ($p<0,001$), аммо НГ дан сезиларли даражада юқори бўлиб қолди (ҳар иккала маркер учун $p<0,001$).

1-жадвал

Реабилитация муолажалари динамикасида SARS-COV2 инфекциясини ўтказган беморларда жигарнинг функционал ҳолатининг биокимёвий белгилари (суратда - дастлабки маълумотлар, махражда – даволашдан 1 ойдан кейин)

Кўрсаткич	Назорат гуруҳи (n=20)	Асосий гуруҳ (n=243)	Нисбий динамика
АЛТ, Б/л	$26,00 \pm 1,82$	$\frac{254,67 \pm 7,99^{***}}{76,11 \pm 1,63^{***\wedge\wedge}}$	$-65,18 \pm 1,10$
АСТ, Б/л	$24,85 \pm 1,09$	$\frac{83,07 \pm 2,04^{***}}{44,23 \pm 1,00^{***\wedge\wedge}}$	$-35,28 \pm 2,63$
ГГТ, Б/л	$28,10 \pm 2,33$	$\frac{88,32 \pm 0,93^{***}}{55,05 \pm 1,17^{***\wedge\wedge}}$	$-38,27 \pm 1,02$
ЩФ, Б/л	$80,75 \pm 4,57$	$\frac{187,84 \pm 7,25^{***}}{126,81 \pm 7,25^{***\wedge\wedge}}$	$-38,46 \pm 1,21$
ЛДГ, Б/л	$115,70 \pm 12,57$	$\frac{472,33 \pm 36,46^{***}}{417,78 \pm 36,38^{***\wedge\wedge}}$	$-19,59 \pm 0,88$
Умумий билирубин, ммоль/л	$16,95 \pm 0,69$	$\frac{41,78 \pm 0,60^{***}}{22,99 \pm 0,64^{***\wedge\wedge}}$	$-45,39 \pm 1,29$
Бевосита билирубин, ммоль/л	$1,80 \pm 0,22$	$\frac{14,65 \pm 0,35^{***}}{3,63 \pm 0,08^{***\wedge\wedge}}$	$-70,40 \pm 1,19$
Бевосита билирубин нисбати, %	$11,09 \pm 1,53$	$\frac{34,78 \pm 0,62^{***}}{20,04 \pm 0,89^{***\wedge\wedge}}$	$-35,94 \pm 3,48$
Альбумин, г/л	$50,20 \pm 1,77$	$\frac{33,70 \pm 0,48^{***}}{53,10 \pm 0,50^{\wedge\wedge}}$	$60,49 \pm 1,16$

Изоҳ: * - НГ дан фарқ ишончилиги, ^ - дастлабки маълумотлардан фарқ ишончилиги. Бир белги - $p<0,05$, иккита белги - $p<0,01$, учта белги - $p<0,001$.

Кузатилган беморларда периферик қонда албумин концентрацияси пасайган ($p<0,001$ НГ дан сезиларли фарқ), бу яллиғланишнинг экссудатив босқичида албумин истеъмолининг ошиши, ҳужайралараро бўшлиққа шимилишининг кўпайиши билан боғлиқ. Яллиғланишга қарши воситачиларининг юқори концентрацияси ва эндотелиал дисфункция билан боғлиқ қон томир ўтказувчанлиги бузилиши «истеъмол қилиш гипералбуминемияси» га қўшимча равишда, албумин концентрациясининг пасайиши патогенетик жиҳатдан жигар ҳужайралари етишмовчилигининг таркибий қисми унинг оксил синтез қилиш функциясининг бузилиши билан боғлиқ бўлиши мумкин. Амалга оширилаётган реабилитация тадбирлари албумин концентрациясининг $60,49 \pm 1,16\%$ га ошишига ёрдам берди

(дастлабки маълумотлар билан фарқ $p < 0,001$), натижада кўрсаткич НГ концентрациясига тенг бўлди. Ижобий динамика тизимли яллиғланиш фаоллигининг аста-секин пасайиши, эҳтимол, жигарнинг структуравий ва функционал ҳолатини меъёрлашиши билан боғлиқ.

Гепатопротекторларни қўллаш учун танланган даволаш гуруҳларида жигарнинг функционал ҳолати кўрсаткичлари динамикасининг қиёсий таҳлили кўрсаткичларни бир йўналишли эканлигини кўрсатган бўлса ҳам, лекин баъзилари бўйича гуруҳлар ўртасида фарқ аниқланди (2-жадвал). Ўрганилаётган даволаш гуруҳлардаги беморларда ЛДГ ва АСТ нинг нисбий динамикасидаги, ўзгаришлар таққосланганда кузатув даврининг охирига келиб уларнинг барчасида периферик қон зардобидagi ушбу ферментларнинг фаоллиги таққосланди. 0 гуруҳидаги беморларда АЛТ нинг нисбий динамикаси бошқа даволаш гуруҳларга қараганда сезиларли даражада паст эди (УДХК гуруҳи билан фарқлар ишончилиги - $p < 0,001$, А ва ГФ гуруҳлари билан - $p < 0,01$). УДХК гуруҳида динамикада нафақат 0 гуруҳидаги, балки ГФ гуруҳидаги динамикадан сезиларли даражада ошиб кетди ($p < 0,05$). Натижада, 0-гуруҳда кузатиш даврининг охирига келиб, барча таққосланган гуруҳлар орасида ферментнинг максимал фаоллигига эришилди (бошқа барча гуруҳлар билан фарқ ишончилиги $p < 0,001$). Албумин концентрациясининг нисбий динамикаси (0, УДХК, ГФ ва А гуруҳларида мос равишда $58,26 \pm 2,31\%$, $60,88 \pm 2,51\%$, $60,93 \pm 2,18\%$ ва $61,88 \pm 2,35\%$).

Корреляция таҳлили шуни кўрсатдики, АЛТ фаоллиги тизимли яллиғланиш фаоллиги (ЭЧТ қиймати $r = +0,30$, ферритин концентрацияси $r = +0,89$, $p < 0,01$), гиперкоагуляция ва гиперагрегация мойиллиги (Д-димер концентрацияси билан) ($r = +0,24$ ва тромбоцитлар сони $r = +0,48$, $p < 0,01$), шунингдек цитолитик синдромнинг бошқа таркибий қисмларининг (АСТ фаоллиги $r = +0,22$, $p < 0,01$) ва холестатик синдромнинг (бевосита) оғирлиги, концентрацияси $r = +0,20$, $p < 0,01$, унинг нисбий улуши $r = +0,26$, $p < 0,01$, ГГТ фаоллиги $r = +0,43$, $p < 0,01$ ва АП $r = +0,87$, $p < 0,01$) билан сезиларли даражада ижобий боғлиқ.

Жигар ҳажмини ультратовуш ёрдамида ўлчаш гепатомегалия белгиларини аниқлади (3-жадвал). Шундай қилиб, тадқиқотга киритилган беморлар жигарининг ўнг бўлагининг қийшиқ вертикал ўлчами (ҚВЎ) НГ га қараганда анча юқори ($p < 0,01$) ва стандарт қийматлардан (150 мм) ошиб кетди. Даволаш жараёнида кўрсаткичнинг клиник жиҳатдан аҳамиятсиз, аммо статистик жиҳатдан сезиларли даражада пасайиши кузатилди. Бу яллиғланиш фаоллигининг аста-секин пасайиши, шунингдек овқат ҳазм қилишнинг меъёрлашуви, Одди сфинктери ҳолати ва холестаз билан боғлиқ. Портал вена ва талоқ венасининг диаметри ҳам НГ қийматларидан юқорилиги ($p < 0,001$ НГ билан портал вена учун ва $p < 0,01$ талоқ венаси учун) қайд этилди. Амалдаги реабилитация чоралари негизида томирлар диаметрларининг клиник жиҳатдан аҳамиятсиз пасайиши кузатилди ва бу портал гипертензия белгилари билан тушунтирилади.

Тадқиқотга киритилган 118 нафар беморда (48,56%) жигар УТТда гепатитнинг ультратовуш белгилари аниқланди. Кузатув даврининг охирига

келиб, гепатит белгилари бўлган беморлар сони 69 кишига камайди (28,40%, учрашлар сони фарқи ишончилиги $p<0,001$). Ўт тизимининг мотор функциясини меъёрлаштириш жигар ичи ўт йўллари кенгайган (19,75% дан 11,93 гача, $p<0,05$) ва ўт димланиш белгилари (32,92% дан 20,99% гача, $p<0,01$) бўлган беморлар сонининг сезиларли даражада камайишига ёрдам берди.

2-жадвал

Турли терапевтик гуруҳларда тадқиқотга жалб қилинган беморларда жигарнинг функционал ҳолатининг биокимёвий белгиларининг динамикаси (сурат - дастлабки маълумотлар, махраж - кузатиш ойининг охиридаги маълумотлар).

Кўрсаткич	0 гуруҳ (n=60)	УДХК гуруҳ (n=61)	ГФ гуруҳ (n=63)	А гуруҳ (n=59)
ЛДГ, Б/л	$\frac{372,80 \pm 56,80}{319,57 \pm 56,82}$ ####\$	$\frac{463,11 \pm 74,18}{409,37 \pm 73,36}$ ####\$	$\frac{557,22 \pm 91,26}{500,65 \pm 91,25}$ ####\$	$\frac{492,44 \pm 61,65}{437,87 \pm 61,96}$ ####\$
АЛТ, Б/л	$\frac{255,58 \pm 15,21}{99,33 \pm 2,75}$ ####\$	$\frac{235,56 \pm 10,33}{58,93 \pm 3,00}$ ***####\$	$\frac{262,79 \pm 17,17}{75,22 \pm 2,39}$ ***^^####\$	$\frac{264,85 \pm 19,91}{71,19 \pm 2,51}$ ***^####\$
АСТ, Б/л	$\frac{86,46 \pm 3,60}{47,48 \pm 2,09}$ ####\$	$\frac{77,71 \pm 4,01}{40,89 \pm 1,99}$ ####\$	$\frac{80,91 \pm 4,46}{43,33 \pm 1,99}$ ####\$	$\frac{87,46 \pm 4,11}{45,36 \pm 1,87}$ ####\$
ГГТ, Б/л	$\frac{88,31 \pm 1,71}{69,48 \pm 2,16}$ ####\$	$\frac{87,22 \pm 1,90}{51,23 \pm 2,26}$ ***####\$	$\frac{88,62 \pm 1,77}{49,61 \pm 1,81}$ ***####\$	$\frac{89,15 \pm 2,09}{50,14 \pm 2,13}$ ***####\$
ИФ, Б/л	$\frac{195,53 \pm 15,40}{160,93 \pm 15,06}$ ####\$	$\frac{165,82 \pm 9,16}{98,69 \pm 9,36}$ **\$	$\frac{194,27 \pm 15,88}{139,65 \pm 15,50}$ ####\$	$\frac{195,93 \pm 16,37}{107,46 \pm 16,01}$ \$
Амилаза, Б/л	$\frac{122,65 \pm 8,24}{41,51 \pm 4,02}$ ####\$	$\frac{146,21 \pm 9,33}{52,13 \pm 4,73}$ #\$	$\frac{147,10 \pm 9,57}{53,59 \pm 4,58}$ \$	$\frac{145,66 \pm 8,83}{51,92 \pm 4,40}$ #\$
Умумий билирубин, ммоль/л	$\frac{41,75 \pm 1,21}{25,71 \pm 1,37}$ ####\$	$\frac{41,96 \pm 1,21}{18,81 \pm 1,13}$ **\$	$\frac{41,58 \pm 1,16}{24,30 \pm 1,28}$ ^####\$	$\frac{41,82 \pm 1,22}{23,15 \pm 1,13}$ ^####\$
Бевосита билирубин, ммоль/л	$\frac{14,45 \pm 0,65}{3,93 \pm 0,15}$ ####\$	$\frac{14,21 \pm 0,73}{3,18 \pm 0,14}$ ***####\$	$\frac{14,56 \pm 0,64}{3,78 \pm 0,17}$ ^####\$	$\frac{15,38 \pm 0,76}{3,63 \pm 0,15}$ ####\$

Изох: * - 0 гуруҳ билан фарқ ишончилиги, ^ - УДХК гуруҳи билан фарқ ишончилиги, @ - ГФ гуруҳи билан фарқ ишончилиги, # - СГ билан фарқ ишончилиги, \$ - дастлабки маълумотлар билан фарқ ишончилиги. Бир белги - $p<0,05$, иккита белги - $p<0,01$, учта белги - $p<0,001$.

Турли УТТ белгиларининг пайдо бўлиш даражаси динамикасини гуруҳ бўйича таҳлил қилиш шуни кўрсатдики, 0-гуруҳда кузатув даврининг охирига келиб, ўт пуфагида ўт димланиши бўлган беморлар сони сезиларли даражада камайди ($p<0.05$). Уларда ўтказилган реабилитация тадбирлари негизда гепатопротекторларнинг турли хил шакллари олан гуруҳларда гепатит белгилари бўлган беморлар сони сезиларли даражада камайди (УДХК гуруҳида $p<0,01$, ГФ ва А гуруҳларида $p<0,05$) ва стеатоз (ГФ гуруҳида $p<0,01$, УДХК ва А гуруҳларида $p<0,001$). Кузатиш даврининг бошида ва охирида турли хил УТТ белгилари сонини гуруҳлараро фарқлари сезиларли бўлмади.

3-жадвал

Тадқиқотга олинган беморларда жигарнинг ўнг бўлагининг қийшиқ вертикал ўлчамининг мутлақ ва нисбий динамикаси ҳамда портал ва талоқ веналарининг диаметри (сурат - дастлабки маълумотлар, махраж - кузатиш ойининг охиридаги маълумотлар)

Кўрсаткич	0 гуруҳ (n=60)	УДХК гуруҳ (n=61)	ГФ гуруҳ (n=63)	А гуруҳ (n=59)
Қийшиқ вертикал ўлчами, мм	$151,93 \pm 1,50$ $150,97 \pm 1,40$ \$	$154,44 \pm 1,68$ # $153,36 \pm 1,64$ ##	$153,41 \pm 1,52$ # $152,54 \pm 1,46$ ##	$155,66 \pm 1,79$ ## $154,76 \pm 1,76$ ##
Нисбий динамика, %	$-0,59 \pm 0,22$	$-0,67 \pm 0,22$	$-0,54 \pm 0,17$	$-0,56 \pm 0,17$
Портал вена, см	$1,43 \pm 0,03$ ### $1,35 \pm 0,01$ ##	$1,42 \pm 0,02$ ### $1,37 \pm 0,01$ ##	$1,47 \pm 0,02$ ### $1,36 \pm 0,02$ ###	$1,40 \pm 0,02$ ### $1,35 \pm 0,01$ ##
Нисбий динамика, %	$-2,89 \pm 3,07$	$-2,97 \pm 1,72$	$-6,57 \pm 1,58$	$-2,70 \pm 1,55$
Талоқ венаси, см	$0,62 \pm 0,01$ # $0,62 \pm 0,01$ #	$0,64 \pm 0,01$ ## $0,61 \pm 0,01$ #	$0,64 \pm 0,01$ ## $0,63 \pm 0,01$ #	$0,65 \pm 0,01$ ## $0,63 \pm 0,01$ #
Нисбий динамика, %	$1,47 \pm 2,62$	$-2,37 \pm 1,71$	$0,05 \pm 2,02$	$-2,58 \pm 1,71$

Изох: * - 0-гуруҳ билан фарқ ишончлилиги, ^ - УДХ гуруҳи билан фарқ ишончлилиги, @ - ГФ гуруҳи билан фарқ ишончлилиги, # - НГ билан фарқ ишончлилиги, \$ - дастлабки маълумотлар билан фарқ ишончлилиги. Бир белги - $p<0,05$, иккита белги - $p<0,01$, учта белги - $p<0,001$.

Эластография жараёнида жигар паренхимасининг қаттиқлик даражаси аниқланди. Ушбу усул жигар фиброзининг оғирлигини аниқлашга имкон беради. Лекин жигар тўқималарининг яллиғланиши ва шишиши билан боғлиқ ҳолда қаттиқликнинг ошиши кузатилиши мумкин. Бу ҳолатларда юқори даражадаги фиброз ҳам қайд этилади. Ушбу тадқиқотда кўпчилик беморларда F0 (52,67%) қайд этилди, камроқ - F1 (21,16%), F2 (14,81%) ва F3 (5,35%)

кузатилган ва динамикада статистик аҳамиятга эришилмаган бўлсада, F1 (31,28%) ва F0 (56,38%) фойдасига F3 (1,65%) ва F2 (10,70%) градацияларининг сони кузатиш охирида камайди. Такқослаш гуруҳлари ичида турли даражадаги жигар паренхимасининг қаттиқлигининг пайдо бўлиши ва уларнинг динамикаси нуқтаи назаридан, сезиларли гуруҳлараро фарқларсиз умумий қонуниятлар сақланиб қолди (4-жадвал).

Шу билан бирга, кичик гуруҳлар таҳлили F2-3 қийматини сақлаб қолган ҳолда, кузатув даврининг охирига келиб, жигар паренхимасининг қаттиқлик даражаси ошган ёки камаймаган беморларни аниқлашга имкон берди. Бундай беморлар 28 та 0 гуруҳида 7 бемор, УДХК гуруҳида 6, ГФ гуруҳида 9 ва А гуруҳида 6. Қолган беморларда кузатув даврининг охирига келиб қаттиқлик даражаси F0- F1 ни ташкил этди ёки динамикада қаттиқлик индексининг пасайиши кузатилди.

4-жадвал

Эластография маълумотларига кўра жигар паренхимасининг турли даражадаги қаттиқлигининг пайдо бўлиш частотаси (сурат - дастлабки маълумотлар, махраж - кузатиш ойининг охиридаги маълумотлар).

Қаттиқлик даражаси	0 гуруҳ (n=60)	УДХК гуруҳи (n=61)	ГФ гуруҳи (n=63)	А гуруҳи (n=59)
F0	$\frac{33}{36}$	$\frac{35}{37}$	$\frac{30}{31}$	$\frac{30}{33}$
F1	$\frac{16}{17}$	$\frac{15}{18}$	$\frac{16}{21}$	$\frac{19}{20}$
F2	$\frac{8}{6}$	$\frac{8}{5}$	$\frac{12}{10}$	$\frac{8}{5}$
F3	$\frac{3}{1}$	$\frac{3}{1}$	$\frac{5}{1}$	$\frac{2}{1}$

Изоҳ: гуруҳлар орасидаги фарқлар ишончли эмас.

Бешинчи боб «Жигар паренхимасининг пост-ковид фиброзининг ривожланиши учун хавф омиллари. Гепатобилиар патологияда COVID-19 билан касалланган беморларни бошқариш алгоритми» деб номланган. Унда фиброз учун хавф омиллари ва уларнинг башоратли аҳамиятини аниқлаш бўйича тадқиқот маълумотлари тақдим этилган. SARS-CoV2 инфекциясидан кейин жигар паренхимаси фиброзининг ривожланиши ва авж олиш хавфи бўлган беморларни аниқлаш учун улар қуйидаги 2 гуруҳга бўлинди: жигар паренхимаси фибрози ривожланишига мойиллиги бўлган беморлар - F+ (28 киши) ва нормал жигар қаттиқлигига мойиллиги бўлган беморлар - F- (215 киши) кузатувдагиларда фиброз ривожланишига мойил бўлган омилларнинг ретроспектив таҳлили ўтказилди.

Тадқиқотга қўшилиш вақтидаги беморлар гуруҳлари периферик қон зардобиди юқори ЛДГ фаоллиги билан ажралиб турарди ($p < 0,001$ F-гуруҳи билан фарқ ишончлилиги), бу апоптоз жараёнлари фаоллигини акс эттиради. Шунингдек, ушбу гуруҳда F-гуруҳи билан солиштирганда, эластография пайтида жигар қаттиқлигининг 2 ва 3 даражалари тадқиқотга киритилганда

сезиларли даражада тез-тез учрайди ($p < 0,001$ - гуруҳлар орасидаги фарқ ишончилиги). Реабилитация ойининг охирига келиб, гуруҳлар ўртасидаги фарқлар янада ошди ($p < 0,001$ - гуруҳлар ўртасидаги фарқ ишончилиги): F+ гуруҳида ой давомида сезиларли ўзгаришлар кузатилмади, - F гуруҳида турли даражадаги қаттиқлик нисбати 0 ва 1 даража фойдасига силжиш кузатилди ($p < 0,001$ - F-гуруҳидаги дастлабки маълумотлар билан фарқ ишончилиги).

F + гуруҳида анамнезида аутоиммун гепатит ташхиси қўйилган (14,29% га нисбатан 2,79%, $p < 0,01$). Ушбу беморларда фибротик ўзгаришлар 40% (10 тадан 4 та бемор), аутоиммун гепатит анамнезида бўлмаган беморларда - 9,87% (233 та бемордан 23 таси, Хи квадрат = 6,90) аниқланди. Шундай қилиб, анамнезида аутоиммун гепатит бўлган беморларда фиброз ривожланиши ва авж олиши учун нисбий хавф (НХ) 4,05 ($p < 0,01$) га тенг бўлди. Бундан ташқари, F+ гуруҳида гепатитнинг УТТ белгилари мавжуд беморлар сезиларли даражада кўп бўлиб (67,86% аниқланган ва 46,05% аниқланмаган) статистик аҳамиятли бўлмади (16,10 % га нисбатан 9,28% $X^2 = 2,27$, н.д.). Беморларнинг анамнестик ва COVID-19 ва пост- COVID-19 синдромининг кечишини тавсифловчи бошқа хусусиятлар сонида F+ ва F- гуруҳлар орасида фарқ аниқланмади.

Кузатиш даврининг охирига келиб, F+ гуруҳида F- билан солиштирилганда, ЛДГ ва АСТ фаоллигининг нисбий динамикаси сезиларли даражада паст бўлди ($p < 0,001$, уларда ҳар иккала фермент динамикаси ўртасидаги нисбий фарқ ишончли) ва бевосита билирубин концентрацияси ($p < 0,05$ F+ ва F- гуруҳлар ўртасидаги динамикадаги нисбий фарқ ишончилиги, 5-жадвал). Камроқ аниқланган ижобий динамика F+ гуруҳида кузатув даврининг охирига келиб ЛДГ, АЛТ, АСТ ва билирубин концентрациясининг F-дан юқори фаоллиги сақланиб қолишига олиб келди (барча кўрсатилган кўрсаткичлар учун кузатиш даврининг охирида гуруҳлараро фарқ ишончилиги $p < 0,001$). Портал гипертензия кўрсаткичларида F-гуруҳида кузатув даврида жигар ва талоқ веналари диаметрининг камайиши кузатилди ($p < 0,001$, ҳар иккала диаметрнинг F-гуруҳи дастлабки кўрсаткичлари билан фарқ ишончилиги), F+ гуруҳида эса, аксинча, иккала венанинг диаметрлари катталашган (асосий чизиқдан сезиларли фарқ портал вена учун $p < 0,01$, талоқ венаси учун $p < 0,001$).

Олинган маълумотларга асосланиб, ривожланиш ва авж олиш хавфи нуқтаи назаридан, COVID-19 билан касалланган беморларда ЛДГ фаоллигининг прогноз қилувчи аҳамияти (ўртача арифметик = 472,33 бирлик / л) ва жигар паренхимасининг қаттиқлик даражаси яъни фибрози таҳлил қилинди. ЛДГ концентрациясининг 472,33 Б/л дан юқори бўлган комбинациясининг диагностик аҳамияти ва жигар қаттиқлигининг F2-3 даражаси 95,88%, НХ = 25,11 ($p < 0,001$) эканлиги аниқланди.

Тадқиқот асосида жигарнинг структуравий ва функционал ҳолатини кузатиш нуқтаи назаридан COVID-19 ўтказган беморларни инфекциядан кейинги даволаш алгоритми ишлаб чиқилди (1-расм). Барча беморлар пост-ковид синдромининг турли таркибий қисмларининг яққоллиги ва мавжудлиги аниқлаш билан бир қаторда цитолитик, холестатик, оксил синтезловчи,

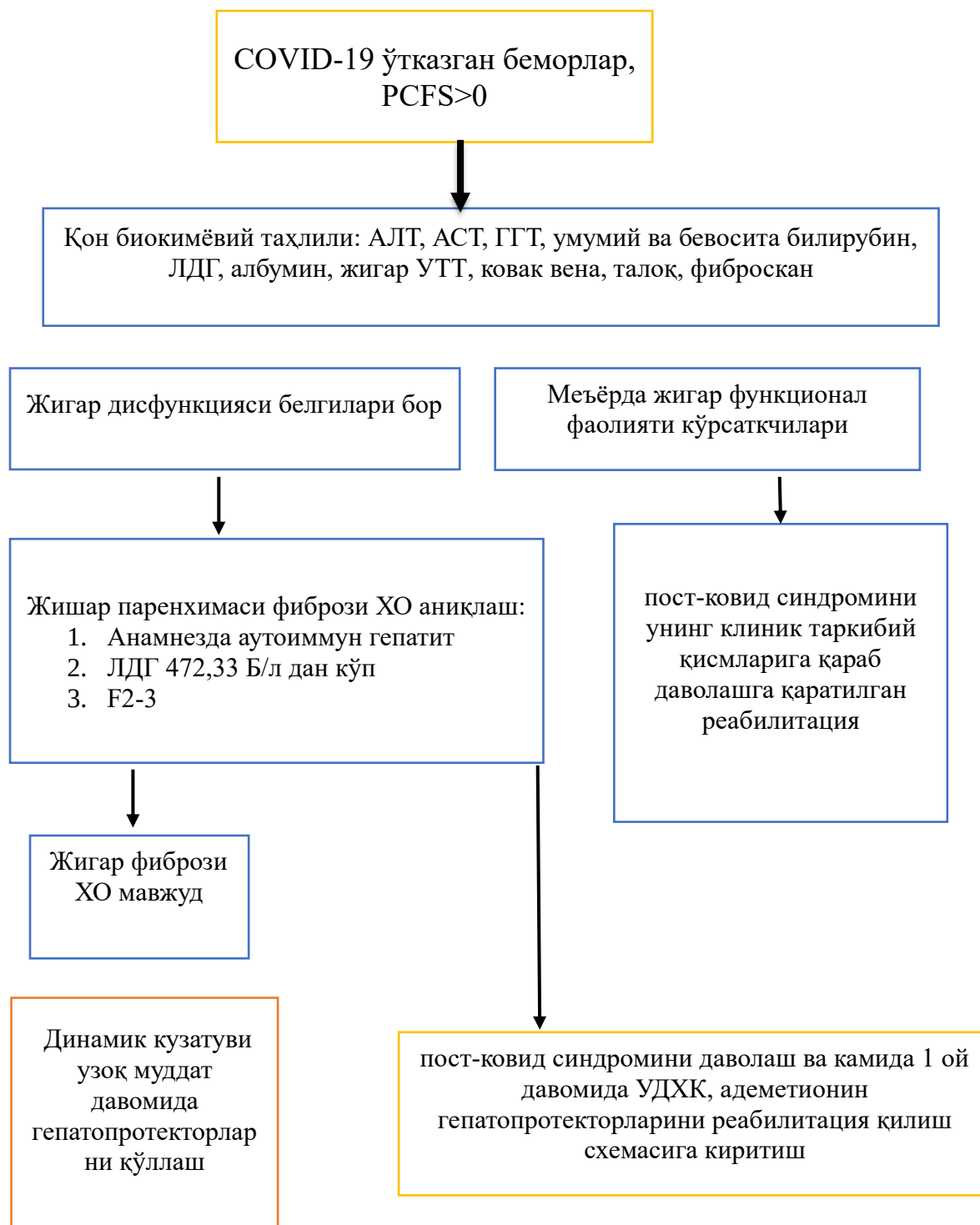
мезенхимал яллиғланиш синдромларининг яққоллигини аниқлаш учун лаборатор текшируви, шунингдек, фон гепатобилиар патологиянинг мавжудлиги анамнестик маълумотларини йиғиш тавсия этилади.

5-жадвал

COVID-19 билан оғриган беморларда лактатдегидрогеназа концентрациясининг прогнозли аҳамияти ва жигар паренхимаси қаттиқлигининг даражаси (жигар фибрози ривожланиши нуқтаи назаридан).

Мезон	Гуруҳлар	F+ (n=28)	F- (n=215)	Сезгирлик	Хослик	Ташхисий қиймати	Нисбий хавф
Анамнезда аутоиммун Гепатит	АГ (n=10)	4	6	14,29%	97,21%	87,65%	40%
	АГ йўқ (n=233)	24	209				9,87%
	Ишончли	Хи квадрат=6,90, p<0,01					НХ-4,05
Лактатде- гидро- геназа	ЛДГ 472,33ед/л дан кўп (n=38)	28	10	100%	95,35%	95,88%	73,68%
	ЛДГ 472,33ед/л дан кам (n=205)	0	205				0%
	Ишончли	Хи квадрат=166,98, p<0,001					
F	F2-3 (n=49)	20	49	71,43%	90,23%	88,07%	40,82%
	F0-1 (n=194)	8	194				4,12%
	Ишончли	Хи квадрат=50,07, p<0,001					НХ-9,90
ЛДГ+F	ЛДГ 472,33 дан кўп ед/л+F2-3 (n=22)	20	2	71,43%	99,07%	95,88%	90,91%
	ЛДГ 472,33 ед/л дан кам ва/ёки F0-1 (n=221)	8	213				3,62%
	Ишончли	Хи квадрат=144,26, p<0,001					НХ-25,11

Патологик лаборатор ўзгаришлар аниқланса, беморларни реабилитация дастурига гепатопротекторларни, УДХК ва адеметионинни қўшиш тавсия этилади. Иккинчи даражали дорилар глицирризин кислотаси, фосфолипидлар ва ўсимлик гепатопротекторлари бўлиб ҳисобланади. Шу билан бирга, жигар паренхимаси фиброзининг ривожланиш ва авж олиш хавфи баҳоланади. Хавф омиллари мавжуд бўлганда, диққат билан динамик мониторинг талаб қилинади ва профилактик даволашни танлаш кейинги тадқиқотлар вазифаси бўлиб ҳисобланади.



1-расм SARS-CoV2 инфекциясидан сўнг беморларни у билан боғлиқ жигар зарарланиши нуқтаи назаридан олиб бориш алгоритми

ХУЛОСАЛАР

Тиббиёт фанлари бўйича фалсафа доктори (PhD)нинг «SARS-CoV2 инфекциясининг эрта реабилитация даврида жигар шикастланиши» мавзусидаги диссертацияси иши бўйича олиб борилган тадқиқотлар асосида қуйидаги хулосалар чиқариш мумкин:

1. SARS-CoV2 инфекцияси билан касалланган ва жигарнинг функционал ҳолатининг бузилиши белгилари бўлган беморларда PCFS шкаласи бўйича паст функционал ҳолат ($2,30 \pm 0,05$ балл), шунингдек қайта тақсимловчи анемия ва тромбоцитопения белгилари мавжуд доимий мезенхимал-яллиғланиш фаоллиги (CPO даражаси $12,78 \pm 0,38$ мг/л, ЭЧТ $22,00 \pm 0,46$ мм/соатга нисбатан $2,60 \pm 0,24$ мг/л ва $9,00 \pm 0,78$ НГ, $p < 0,001$) ва коагулопатия синдромида Д-димер концентрацияси $0,05$ мг/л га НГ нисбатан $0,26 \pm 0,03$ мг/л га, $p < 0,001$) ўзгарди. Реабилитация терапияси режимида гепатопротекторларни қўшганда ўрганилган кўрсаткичларда ижобий томонга ўзгариш кузатилди.

2. SARS-COV2 инфекциясининг эрта реабилитация давридаги беморларда цитолитик синдром билан жигарнинг функционал ҳолатини бузилишининг биокимёвий белгилари мавжуд (АЛТ $254,67 \pm 7,99$ Б/л ва АСТ $83,07 \pm 2,04$ Б/л НГда нисбатан $26,00 \pm 1,82$ Б/л ва $24,85 \pm 1,09$ Б/л, $p < 0,001$), холестатик синдром (бевосита билирубин $14,65 \pm 0,35$ ммол/л ва ГГТ фаоллиги $88,32 \pm 0,93$ Б /л га нисбатан $1,80 \pm 0,22$ ммол/л ва НГда $2,33$ бирлик/л, $p < 0,001$) ва жигарнинг оксил синтезловчи функциясининг пасайиши (албумин кўрсаткичлари $33,70 \pm 0,48$ г/л 50 га, НГда $20 \pm 1,77$ г/л, $p < 0,001$) кузатилди.

3. Жигар паренхимасидаги структурвий ўзгаришлар ультратовуш текширувида ҚВЎ ($p < 0,01$) ва портал ($p < 0,001$) ҳамда талоқ веналари ($p < 0,001$) диаметрларининг ошиши билан намоён бўлди. Беморларнинг $47,33$ % жигар паренхимаси қаттиқлиги, шу жумладан F2-3 да $20,16$ % беморларда юқорилиги аниқланган.

4. Корреляция таҳлили шуни кўрсатдики, АЛТ фаоллиги тизимли яллиғланиш фаоллиги (ЭЧТ қиймати $r = +0,30$, CPO $r = +0,60$, ферритин концентрацияси $r = +0,89$, $p < 0,01$), гиперкоагуляция ва гиперагрегация мойиллиги Д-димер ҳамда ($r = +0,24$), тромбоцитлар сони билан $r = +0,48$, $p < 0,01$) сезиларли даражада мусбат боғлиқликка эга.

5. Реабилитация тадбирлари негизда жигар паренхимасининг шикастланиш белгиларининг яққоллиги (АЛТ, ГГТ нинг пасайиши, қонда албумин концентрациясининг ошиши $p < 0,001$) сезиларли даражада пасаяди. Реабилитациянинг цитолитик, холестатик синдромлар ва портал гипертензия белгиларининг оғирлигига ижобий таъсири гепатопротекторлардан фойдаланиш зарурлигини кўрсатади, жумладан ишончли ижобий таъсир УДХК (АЛТ фаоллиги ва умумий ва бевосита билирубин концентрациясига нисбатан) ва адеметионинда (ЛДГ ва ишқорий фосфатазага нисбатан) кузатилади.

6. COVID-19 билан касалланган беморларнинг 28 нафарида ($11,52\%$) жигар паренхимаси фибрози ривожланишига мойиллик аниқланади. Фиброз хавфини прогноз қилишда аутоиммун гепатит анамнези (диагностик қиймати $87,65\%$, $p < 0,01$), периферик қон зардобиди ЛДГ концентрацияси ($472,33$ Б/л, диагностик қиймати $95,88\%$, $p < 0,001$), COVID-19дан кейинги даврда эрта F2-3 (диагностик қиймати $88,07\%$, $p < 0,001$) муҳим ҳисобланади. Қўлланиладиган гепатопротекторлар ушбу беморларда фибрознинг ривожланиш ва авж олиш хавфи нуктаи назаридан превинтив самара кўрсатмади.

7. COVID-19 билан касалланган беморларни кузатиш учун ишлаб чиқилган алгоритмни қўллаш гепатобилиар дисфункцияни ташхислаш, реабилитация чораларини такомиллаштириш ва кейинчалик ихтисослашган муассасаларда даволаш учун жигар фибрози ривожланиши хавфи юқори бўлган беморларни ажратиб олиш имконини беради.

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

ТАШКЕНТСКИЙ ПЕДИАТРИЧЕСКИЙ МЕДИЦИНСКИЙ ИНСТИТУТ

АДЫЛОВА ДУРДОНА ШУХРАТОВНА

**ПОРАЖЕНИЯ ПЕЧЕНИ В РАННЕМ РЕАБИЛИТАЦИОННОМ
ПЕРИОДЕ SARS-COV2 ИНФЕКЦИИ**

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 № В2022.2.PhD/Tib2668.

Диссертация выполнена в Ташкентском педиатрическом медицинском институте.

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:

Даминова Лола Тургунпулатовна
доктор медицинских наук, профессор

Официальные оппоненты:

Каримов Мирвасит Мирвасикович
доктор медицинских наук, профессор

Рустамова Мамалакат Тулабаевна
доктор медицинских наук, профессор

Ведущая организация:

**Центр развития профессиональной
квалификации медицинских работников**

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. 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 «___» _____ 2023 год.
(Протокол рассылки № ____ от «___» _____ 2023 года)

А.Г. Гадаев

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

Д.А. Набиева

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

А..Л. Аляви

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

ВВЕДЕНИЕ (аннотация диссертации доктора философии (PhD))

Актуальность и востребованность темы диссертации. COVID-19, вызванное SARS-CoV-2, определило перед специалистами здравоохранения всего мира задачи, связанные с диагностикой и лечением больным. SARS-CoV2 поражает не только дыхательную систему, но и желудочно-кишечный тракт, сердечно-сосудистую и эндокринную и другие системы. Поражение печени является одним из частых клинических компонентов COVID-19. «...По данным метаанализа до 53% больных COVID-19 демонстрируют ту или степень печеночной дисфункции...»¹. Спектр клинических проявлений варьирует от бессимптомной гиперферментемии до выраженного снижения белок синтезирующей функции печени. Даже бессимптомное увеличение активности АЛТ и АСТ ассоциируется с увеличением длительности госпитализации больных COVID-19, увеличением риска тяжелого течения инфекции.

В мире ведутся научно-исследовательские работы, посвященные клиническим проявлениям, патогенезу и эффективной терапии внелегочных поражений коронавирусной инфекции. В исследованиях последних лет показано, что патогенетическими механизмами повреждения печени при COVID-19 могут быть различные факторы – прямое вирусное повреждение, выраженная системная воспалительная реакция, гипоксия, лекарственное токсическое повреждение, а также активация ранее существующей патологии печени. Степень печеночной дисфункции может варьировать от бессимптомного повышения в сыворотке трансаминаз и/или билирубина до выраженной печеночно-клеточной недостаточности. Воспалительное и токсическое повреждение может развиваться как в остром периоде, так и в постинфекционной фазе на фоне реабилитационного периода. В настоящее время клиническое значение и отдаленные последствия COVID-19 ассоциированного повреждения печени окончательно не ясны. Следовательно, определение выраженности нарушений структурно-функционального состояния печени у больных, перенесших COVID-19, и разработка методов их коррекции является актуальной проблемой современной медицины.

В нашей стране в настоящее время проводится широкомасштабная работа по совершенствованию системы здравоохранения, совершенствованию методов диагностики, лечения и профилактики соматических болезней. Для перехода медицинского обслуживания населения на новый уровень обозначены важные задачи, «...направленные на повышение эффективности, качества и доступности медицинской помощи, поддержку здорового образа жизни и профилактику заболеваний, в том числе путем формирования системы медицинской стандартизации, внедрения высокотехнологичных методов

¹ Mao R, Qiu Y, et al Manifestations and prognosis of gastrointestinal and liver involvement in patients with COVID-19: a systematic review and meta-analysis. Lancet GastroenterolHepatol. 2020

диагностики и лечения, эффективных моделей патронажа и диспансеризации».² В связи с этим за последние годы при переходе здравоохранения на новый уровень особое значение приобретает диагностика постковидного синдрома, COVID-19 ассоциированного поражения печени и разработка принципов медицинской терапии, улучшение качества жизни, уменьшение инвалидности и смертности.

Данное диссертационное исследование в определенной степени служит выполнению задач, предусмотренных в Указах Президента Республики Узбекистан № УП-60 от 28 января 2022 года «О стратегии развития нового

Узбекистана на 2022-2026 годы», № 5969 «О первоочередных мерах по смягчению негативного воздействия на отрасли экономики коронавирусной пандемии и глобальных кризисных явлений» («УП-5969») от 19 марта 2020, Постановлениях Президента Республики Узбекистан №ПП-5124 от 25 мая 2021 года «О дополнительных мерах по комплексному развитию сферы здравоохранения» и №ПП-215 от 25 апреля 2022 года «О дополнительных мерах по приближению к населению первичной медико-санитарной помощи и повышению эффективности медицинских услуг», а также в других нормативно-правовых документах, принятых в данной сфере.

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

Степень изученности проблемы. Согласно международным исследованиям последних лет CoV поражают не только дыхательную систему, но паренхиматозные органы (Jin X et al, 2020; Huang C, et al, 2020). В систематическом обзоре «Coronavirus disease (COVID-19) and the liver, опубликованном в сентябре 2020 году кумулятивное превалирование острого повреждения печени составляет 23,7 случая (16,1-33,1) на 100 больных COVID-19 (Kumar-M P. et al, 2020). В другом метаанализе частота повреждения печени составила от 19% до 53%. При этом частота повреждения печени выше у больных с тяжелым течением заболевания (74,4%) по сравнению с больными со средней тяжестью инфекции (43,0%) и повышенный уровень АЛТ, АСТ, билирубина ассоциируется с длительным периодом госпитализации (Fan J-G., 2020; Wang D. et al, 2019). В ряде исследований было показано, что повреждение печени превалирует у больных с тяжелым течением инфекции по сравнению с умеренным течением (Jiehao C. et al, 2020, Li L. et al, 2020). Эпидемиологические работы продемонстрировали, что повышение уровня АЛТ, гамма-глутамин аминотрансферазы (ГГТ), билирубина ассоциированное с COVID-19, более выражено у мужчин по сравнению с женщинами (Cai Q. et al, 2020) и у молодых больных по сравнению с более возрастными (Phipps MM. et al, 2020). У детей гиперферментемия встречается реже, чем у взрослых, как и поражение легких и тяжелые случаи течения заболевания (Xu Y. et al, 2020).

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

Исследовательские работы по изучению патофизиологии COVID-19-ассоциированного поражения печени показали, что COVID-19 оказывает на гепатобилиарную систему как прямое, так и не прямое действие. Биопсия печени позволила обнаружить в паренхиме вирусную РНК, что подтверждает прямое вирусное поражение печени (Gu J, Han B, Wang J. 2020). Вирусное поражение печени характеризуется гепатомегалией с темно-красной баллонной дегенерацией гепатоцитов, лобулярным некрозом, инфильтрацией нейтрофилами, лимфоцитами и моноцитами портальной системы, дилатацией синусоидов и кровеносным застоем с микротромбозами (Zhang C., et al, 2020; Li J, Fan JG., 2020). Группа исследователей (Zhou Z., et al, 2020; Zhong P, Xu J. et al, 2020; Wrapp D. et al, 2020) продемонстрировала, что SARS-CoV2 инфицирование зависит от связывания S протеина вируса и рецептора АПФ 2 типа по типу «ключ-замок», где S-протеин играет роль ключа, а также что S-протеин SARS-CoV2 обладает в 10-20 раз большей аффинностью к мембранному рецептору АПФ 2 типа по сравнению с SARS-CoV. Присутствие в холангиоцитах рецепторов к ангиотензин-превращающему ферменту 2 (АПФ), выполняющих роль ключевого рецептора SARS-CoV2 частиц подтверждает ретроградную модель повреждения печеночной паренхимы после инвазии билиарного дерева (Galanopoulos M. et al, 2020; Tan Y-J et al, 2004). При этом учеными установлено, что в холангиоцитах экспрессия рецепторов АПФ 2 типа в 20 выше, чем в гепатоцитах (Chai X. et al, 2020 et al, 2020; Guo A-X. et al, 2020; Hamming I et al, 2004). SARS-CoV2 инфекция нарушает барьерную и транспортную функцию (транспорт желчных кислот) холангиоцитов, что приводит к токсическому повреждению холангиоцитов желчными кислотами (Zhao B. et al, 2020). Целый ряд исследований показал, что повреждение печени на фоне COVID-19 вовлекает системный воспалительный ответ, вирусную репликацию и лекарственное повреждение. Продemonстрирована прямая ассоциация между системным воспалением с вовлечением ферритина, ИЛ-2, и С-реактивного белка (СРБ), повреждением печени и гепатотоксичностью (Banks RE. et al, 2020; Gauldie J. et al, 2021), а также строгая ассоциация между уровнем ИЛ-6, острофазовых медиаторов воспаления и активностью АСТ в сыворотке периферической крови (Drexler JF. et al, 2021).

Научные и клинические исследования по своевременной диагностики поражения печени при коронавирусной инфекции значимость определения таких биомаркеров в крови как концентрация альбумина в периферической крови, АЛТ, АСТ, ГГТ, ЛДГ и других (Chai X, Hu L et al, 2020; Gholizadeh P et al, 2020). Ретроспективное исследование, проведенное в США и включившее более 1800 больных COVID-19, выявило при поступлении повышении АЛТ, АСТ и щелочной фосфатазы (ЩФ) у 41,6%, 66,9% и 13,5% и в середине периода госпитализации – у 61,6%, 83,4% и 80% больных, соответственно (Hundt MA et al, 2020). По данным некоторых исследователей концентрация билирубина у больных COVID-19 может увеличиваться до 2-х норм, однако желтуха является редким симптомом (Cai Q. et al, 2020; El Ouali S, Romero-Marrero C et al, 2020; Jaza L. et al, 2020). Установлено, что тяжесть течения

COVID-19 коррелирует с увеличением активности в сыворотке периферической крови АЛТ, АСТ, ЩФ и снижением концентрации альбумина (Cai Q, Huang D. et al, 2020; Hundt MA, Deng Y. et al, 2020; Mantovani A, Beatrice G. et al, 2020).

В последние годы в Узбекистане проводятся научные исследования Каримовым М.М., Муминовым Д.К., Даминовым Б.Т., Аляви А.Л., Гадаевым А.Г., направленные на раннюю диагностику и оптимизацию терапии больных с различными клиническими вариантами постковидного синдрома. Анализ изученности проблемы показал, что нарушение структурно-функционального состояния печени у больных COVID-19 является широко распространенным и потенциально неблагоприятным в отдаленном, постинфекционном периоде. Дальнейшее изучение выраженности нарушений, определение факторов прогрессирования поражения печени и разработка методов их коррекции являются актуальной проблемой. Эти вышеуказанные обстоятельства послужили основанием для проведения настоящей работы.

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

Цель исследования: изучить функционально-структурное состояние печени у больных, перенесших COVID-19, в раннем реабилитационном периоде и определить пути коррекции выявленных нарушений

Задачи исследования

изучить клинические и некоторые биохимические показатели крови у больных с COVID-19 ассоциированным поражением печени;

выявить особенности нарушения структурно-функционального состояния печени у больных, перенесших COVID-19

изучить влияние различных схем терапии в зависимости от применения гепатопротекторов на функционально-структурное состояние печени у больных в постковидном периоде;

определить риск развития и прогрессирования структурных изменений паренхимы печени у больных, перенесших COVID-19 и оценить диагностическую ценность маркеров повышенного риска;

определить тактику ведения больных с поражением печени, в раннем реабилитационном периоде COVID-19.

Объект исследования составили 243 больных, перенесших SARS-CoV2 инфекцию и имеющие клинико-лабораторные и/или инструментальные признаки поражения гепатобилиарной системы, 20 практически здоровых лиц.

Предмет исследования. Венозная кровь, капиллярная кровь, Результаты УЗИ печени эластография печени.

Методы исследования. Исследования проведены с использованием клинических, биохимических, ультразвуковых и статистических методов.

Научная новизна.

показано, что у больных, в раннем реабилитационном периоде COVID-19 наблюдаются биохимические признаки нарушения функционального состояния печени с наличием цитолитического, холестатического синдрома и снижением белок синтезирующей функции печени;

доказано выраженность биохимических показателей печени коррелировала с активностью мезенхимально-воспалительного и гиперкоагуляционного синдромов;

доказано у больных, перенесших COVID-19, предикторами риска развития фиброза печеночной паренхимы являются аутоиммунный гепатит в анамнезе, повышение концентрации ЛДГ в сыворотке периферической крови, степень жесткости печеночной паренхимы по данным эластографии;

установлено, что применение гепатопротекторов позволяет увеличить положительный эффект на нормализацию маркеров цитолитического, холестатического синдромов и портальной гипертензии на протяжении реабилитации.

Практические результаты исследования заключаются в следующем:

доказана практическая значимость определения маркеров цитолитического, холестатического синдромов, уровень альбумина в крови, УЗИ почек с целью раннего выявления структурно-функционального состояния печени у больных, перенесших SARS-CoV2 инфекцию;

установлена практическая значимость проведения эластографии печени с определением показателя жесткости у больных с функциональными нарушениями функции печени в постковидном периоде с целью прогноза риска развития фиброза;

показана целесообразность применения гепатопротекторов у больных, с COVID-19 ассоциированным поражением печени с целью увеличения положительный эффект реабилитации на выраженность маркеров цитолитического, холестатического синдромов и портальной гипертензии.

Достоверность результатов исследования подтверждается современными клиническими, лабораторными, инструментальными и статистическими методами, использованными в работе, достаточным количеством больных, соответствием полученных результатов теоретическим и практическим выкладкам, сопоставлением полученных результатов исследования с данными зарубежных и отечественных исследованиями, заключением, подтверждением полученных результатов полномочными структурами.

Научно-практическая значимость результатов исследования.

Научная значимость результатов исследования заключается в изучении функционально-структурного состояния печени, определении диагностической значимости маркеров прогрессирования фиброза печеночной паренхимы у больных с COVID-19 ассоциированным поражением, а также определения положительного эффекта гепатопротекторов на реабилитацию больных в постковидном периоде.

Практическая ценность работы заключается в том, что внедрение практических рекомендаций, сформулированных на основании полученных результатов, позволит оптимизировать ведение больных с нарушением печени в реабилитационном периоде COVID-19, определить риск развития и прогрессирования фиброза, улучшить прогноз заболевания и выживаемость больных.

Внедрение результатов исследования. По результатам научного исследования по изучению функционально-структурного состояния печени у больных, перенесших COVID-19, в раннем реабилитационном периоде и определению путей коррекции выявленных нарушений:

утверждены методические рекомендации «Алгоритм ведения больных с поражениями печени в раннем реабилитационном периоде COVID-19» (Утверждено в Министерстве здравоохранения РУз № 8н-р/577 от 06.06.2022г). Данные методические рекомендации позволяют оптимизировать тактику реабилитационных мероприятий после перенесенного COVID-19 и вычленять больных с высоким риском развития фиброза печени, уменьшить риск развития осложнений, улучшить прогноз заболевания и выживаемость больных;

Полученные научные результаты исследования внедрены в практическую деятельность здравоохранения, в частности в отделение медицинской реабилитации многопрофильной клиники Ташкентской медицинской академии и Самаркандского областного многопрофильного центра (Заключение Министерства здравоохранения РУз от РУз от 13 января 2022 года, № 08/00427). Внедрение результатов исследования даст возможность повысить раннюю диагностику дисфункции гепатобилиарной системы у больных, перенесших COVID-19, в раннем реабилитационном периоде и определение факторов риска прогрессирования фиброза печени и оптимизировать лечение и улучшить прогноз.

Апробация работы. Результаты данного исследования были обсуждены на 4 международных и 5 республиканской научно-практических конференциях.

Опубликованность результатов исследования. По теме диссертации всего опубликовано 19 научных работы, из них 9 научных статей, в том числе 6 в республиканских и 3 в зарубежных журналах, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией Республики Узбекистан для публикаций основных научных результатов диссертаций.

Структура и объем диссертации. Диссертация состоит из введения, 5 глав, заключения, выводов, списка использованной литературы. Объем диссертации составляет 125 страниц.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Во введении обосновывается актуальность и востребованность проведенного исследования, определены цель и задачи исследования, характеризуется объект исследования, показано соответствие исследования

приоритетным направлениям развития науки и технологий республики, приведены научная новизна и практические результаты исследования, их научная и практическая значимость и внедрение в практику, сведения по опубликованным работам и структуре диссертации.

В первой главе диссертации **«Печеночная дисфункция на фоне COVID-19: состояние проблемы»** приведен обзор литературы, состоящий из трех подглав. В данной главе представлен анализ современного состояния проблемы, описаны эпидемиологии, патофизиологии и современные методы диагностики поражения печени при коронавирусной инфекции. Определен круг вопросов, требующих дальнейшего изучения и обоснована актуальность работы.

Во второй главе диссертации **«Материал и методы исследования»** описаны объект, предметы и методы исследования, и примененные статистические методы. В исследование были включены 243 больных, перенесших SARS-CoV2 инфекцию и имеющие клинико-лабораторные и/или инструментальные признаки поражения гепатобилиарной системы. Критериями включения в исследование были: перенесенный не ранее 10 дней до включения в исследование ПЦР-верифицированный COVID-19, ПЦР-верифицированный COVID-19-негативный статус на момент включения в исследование, положительные лабораторные маркеры нарушения структурно-функционального поражения печени (цитолитический и/или холестатический синдромы), отрицательные результаты ПЦР вирусов гепатитов В и С.

Все больные были распределены на 4 группы сравнения в зависимости от применения гепатопротекторов. Первая группа (группа 0, n=60) – терапевтическая тактика соответственно компонентам постковидного синдрома, с применением витаминов, препаратов растительного происхождения (силимарин, расторопша, артишок и др); вторая группа (группа УДХ, n=61) – в состав терапии дополнительно включена урсодезоксихолевая кислота (УДХ) в виде капсул «урсосан 250мг» в дозе 10мг/кг; третья группа (группа ГФ, n=63) – в состав терапии дополнительно включены глицирризиновая кислота и фосфолипиды в виде таблеток «Фосфоглив 35+65мг», 6 табл в сутки; четвертая группа (группа А, n=59) – в состав терапии дополнительно включен адеметеонин в виде таблеток, покрытых кишечнорастворимой оболочкой «Гептрал 500мг» 2 табл в сутки. Предлагаемая схема терапии применялась в течение 1 месяца.

Всем больным исходно и в динамике через 1 месяц проводились клинико-лабораторные и инструментальные методы исследования для определения функционально-структурного состояния печени.

Общий анализ крови проводили на автоматическом анализаторе автоматическом анализаторе SYSMEX. Концентрация С-реактивного белка (СРБ), ферритина, аланинаминотрансферазы (АЛТ), аспартат аминотрансфераза (АСТ), гамма глутамил аминотрансфераза (ГГТ), лактат дегидрогеназы (ЛДГ), щелочной фосфатазы (ЩФ), амилазы, билирубина (общий и прямой), альбумина, креатинина в крови определяли на автоматическом анализаторе анализаторе BS-200. Анализ коагулограммы

проводилась на автоматическом коагулометре: определяли такие показатели как Д-димер, фибриноген, международное нормализованное отношение (МНО - рассчитывалось по величине протромбинового времени), активированное частичное тромбиновое время (АЧТВ). Ультразвуковое исследование (УЗИ) брюшной полости проводилось на ультразвуковом сканере, оснащенном конвексным пьезоэлектрическим датчиком с частотой 2-5 МГц. Регистрировались следующие данные: косовертикальный размер правой доли печени, структура паренхимы, диаметр внутripеченочных желчных протоков, общего желчного протока, нижней полой вены; состояние желчного пузыря; размеры и состояние паренхимы селезенки, диаметр селезеночной вены; наличие выпота в плевральной и брюшной полости. Эластометрия печени для определения жесткости ткани проводили на аппарате ФиброСкан.

Все данные, полученные в исследовании, заносились в сводные таблицы Excell. После распределения данных по группам сравнения рассчитывались групповые средние и их стандартные ошибки. Динамическое сравнение проводилось с использованием парного критерия Стьюдента Ттест. Межгрупповое сравнение показателей проводилось с использованием непарного критерия Стьюдента. В случае непараметрических величин частотное различие оценивалось с использованием табличного критерия хи квадрат с указанием его достоверности по таблицам в зависимости от количества степеней свободы. Корреляционный анализ проводился с использованием критерия Пирсона и указанием его достоверности по таблицам с учетом количества коррелируемых пар. Для оценки предикторной значимости критерия рассчитывалась чувствительность, специфичность и диагностическая эффективность.

В третьей главе **«Клинико-лабораторная характеристика больных с поражением печени в раннем реабилитационном периоде SARS-COV2 инфекции. Влияние гепатопротекторов на изучаемые показатели»** изучалась клиническая характеристика больных в раннем реабилитационном периоде SARS-COV2 инфекции и динамика биохимические маркеры воспалительного и коагулопатического синдромов на фоне проводимой терапии.

Результаты исследования показали, Результаты исследования по шкале PCFS показали, что больные, перенесшие COVID-19, даже после окончания инфекционного периода сохраняют низкие функциональные способности. Балл PCFS составил $2,30 \pm 0,05$ свидетельствует о наличии легких ограничений функционального статуса. Реабилитационные мероприятия, проводимые в течение месяца способствовали улучшению состояния больных и балл PCFS достоверно снизился на $-61,52 \pm 2,99\%$ и составил $0,72 \pm 0,05$ баллов ($p < 0,001$, достоверность различия с исходными данными). Улучшение функционального статуса больных, перенесших коронавирусную инфекцию сопровождалось уменьшением проявлений компонентов постковидного синдрома.

Результаты лабораторных исследований показали, что у больных, перенесших COVID-19 в раннем реабилитационном периоде, уровень гемоглобина и количество эритроцитов в литре крови периферической крови достоверно ниже, чем в КГ ($p < 0,001$ и $p < 0,05$). Это свидетельствует о гипохромной анемии, вероятно связана с перераспределительным механизмом и использованием запаса железа для функционирования эффекторов воспаления. Количество лейкоцитов в периферической крови было ниже, чем в КГ ($p < 0,001$), хотя и оставалось в пределах нормальных значений. За время реабилитационного периода количество лейкоцитов увеличивается, хотя и остается ниже величины КГ ($p < 0,05$). Количество тромбоцитов также было снижено ($p < 0,001$ достоверность различия с КГ), что является отражением тромбоцитопении потребления. Для COVID-19 характерно поражение эндотелия с нарушением его функциональной активности в сторону экспрессии эндотелинов, активирующих агрегационную активность тромбоцитов. На фоне реабилитационного лечения количество тромбоцитов увеличилось ($p < 0,001$ достоверность различия с исходными данными. Такой «гиперэффект», вероятно связан с чрезмерной стимуляцией гемопоэза и уменьшением количества провоспалительных цитокинов, являющихся «негативными регуляторами гемопоэза».

Показатель СОЭ и концентрация СРБ – неспецифические маркеры воспаления, исходно были достоверно повышены по сравнению с КГ ($p < 0,001$ для обоих показателей). К концу месяца реабилитации оба маркера достоверно снизились ($p < 0,001$ достоверность различия с исходными данными для обоих показателей). При этом СОЭ достигла значений, регистрируемых в КГ, а концентрация СРБ оставалась выше значений КГ, хотя и вошла в границы референтной нормы ($p < 0,001$ достоверность различия с КГ).

Исследования по анализу основных показателей коагулограммы обнаружили, что концентрация Д димера в периферической крови была достоверно увеличена у больных основной группы ($p < 0,001$ достоверность различия с КГ), что свидетельствует о продолжающемся процессе микрососудистого тромбоза. В процессе реабилитации больным с превышением концентрации Д димера верхней границы референтной нормы более, чем в 2 раза (т.е. выше 1 мг/л) продолжали антикоагулянтную терапию. К концу периода наблюдения концентрация Д димера снизилась на 31,61% ($p < 0,001$ достоверность с исходными данными), но оставалась достоверно выше, чем КГ ($p < 0,001$).

Продолжительность АЧТВ при включении в исследование достоверно превышала показатель КГ ($p < 0,001$), что может быть отражением коагулопатии потребления, а также снижением белок синтезирующей функции печени. За время наблюдения продолжительность АЧТВ достоверно уменьшилась ($p < 0,001$ достоверность с исходными данными).

Концентрация фибриногена в периферической крови исходно была увеличена по сравнению с КГ ($p < 0,001$), что является физиологической ролью фибриногена в третьей фазе воспаления. К концу периода наблюдения концентрация фибриногена снизилась ($p < 0,05$ с исходными данными) и

достигла значений, характерных для КГ). Показатель МНО исходно у больных, включенных в исследование, превышал значение в КГ, что может быть связано как с эффектом антикоагулянтов, так и с коагулопатией повреждения и нарушением белок синтезирующей функции печени ($p<0,01$ достоверность различия с КГ). За время наблюдения достоверных Изменений величины МНО не произошло.

Таким образом, у больных, перенесших COVID-19 и имеющих признаки нарушения функционального состояния печени, отмечается признаки перераспределительной анемии и сидеропении, тромбоцитопении и сохраняющаяся активность мезенхимально-воспалительного и коагулопатического синдрома. На фоне реабилитационных мероприятий наблюдается достоверная тенденция к нормализации выявленных нарушений. Включение в схему реабилитационной терапии гепатопротекторов сопоставимо улучшало изучаемые показатели.

В четвертой главе **«Функционально-структурное состояние печени у больных в раннем реабилитационном периоде SARS-COV2 инфекции. Влияние различных гепатопротекторов на состояние печени»** изучены основные показатели функциональной активности и структуры печени в динамике на фоне гепапротекторной терапии у наблюдаемых больных. Активность всех указанных ферментов была значительно повышена по сравнению с представителями КГ ($p<0,001$ достоверность различия с КГ), что объясняется критериями отбора больных в исследование. Проведенные исследования выявили, что наиболее выраженным было повышение АЛТ – почти в 10 раз превышающая средние значения в КГ ($26,00\pm1,82$ ед/л). Увеличение активности АСТ превышало референтную норму (норма- до 32ед/л) почти в 3 раза. Активность ЛДГ – в 3 раза (норма до 230ед/л). На фоне курса реабилитации в целом по всей когорте больных отмечалось снижение активности АЛТ на 65,18%, АСТ – на 35,28% и ЛДГ – на 19,59% ($p<0,001$ достоверность различия с исходными данными). При этом достигнутые значения, несмотря на положительную динамику оставались выше нормальных референтных значений и показателей КГ (табл.1).

Холестатический синдром оценивался по концентрации билирубина в периферической крови, которая достоверно превышала показатель в КГ ($p<0,001$). Увеличение концентрации билирубина отмечалось преимущественно за счет прямой фракции ($p<0,001$), которая составила $34,78\pm0,62\%$ от общего количества билирубина. К концу периода наблюдения концентрация билирубина достоверно снизилась (на $45,39\pm1,29\%$, $p<0,001$ достоверность различия с исходными данными), причем наиболее значительно снижалась концентрация прямой фракции (на $70,40\pm1,19\%$, $p<0,001$ достоверность в исходными данными), в результате относительная доля прямого билирубина также снизилась на $35,94\pm3,48\%$ ($p<0,001$ достоверность различия с исходными данными). Эти закономерности свидетельствуют о выраженном холестатическом синдроме, объясняемом наличием рецепторов АПФ на мембране холенгиоцитов, что делает их мишенью для прямого вирусного поражения при коронавирусной инфекции.

Такие маркеры холестатического синдрома как активность ЩФ и ГГТ, были достоверно выше, чем в КГ ($p<0,001$). За время наблюдения активность ферментов достоверно снизилась на $38,46\pm 1,21\%$ и $38,27\pm 1,02\%$, соответственно ($p<0,001$), но все же оставались достоверно выше показателей в КГ ($p<0,001$ для обоих маркеров).

Таблица 1

Биохимические маркеры функционального состояния печени у больных, перенесших SARS-COV2 инфекцию в динамике реабилитации (числитель – исходные данные, в знаменателе – через 1 месяц).

Показатель	КГ (n=20)	Основная группа (n=243)	Относительн. динамика
АЛТ, ед/л	$26,00\pm 1,82$	$\frac{254,67\pm 7,99^{***}}{76,11\pm 1,63^{***\wedge\wedge\wedge}}$	$-65,18\pm 1,10$
АСТ, ед/л	$24,85\pm 1,09$	$\frac{83,07\pm 2,04^{***}}{44,23\pm 1,00^{***\wedge\wedge\wedge}}$	$-35,28\pm 2,63$
ГГТ, ед/л	$28,10\pm 2,33$	$\frac{88,32\pm 0,93^{***}}{55,05\pm 1,17^{***\wedge\wedge\wedge}}$	$-38,27\pm 1,02$
ЩФ, ед/л	$80,75\pm 4,57$	$\frac{187,84\pm 7,25^{***}}{126,81\pm 7,25^{***\wedge\wedge\wedge}}$	$-38,46\pm 1,21$
ЛДГ, ед/л	$115,70\pm 12,57$	$\frac{472,33\pm 36,46^{***}}{417,78\pm 36,38^{***\wedge\wedge\wedge}}$	$-19,59\pm 0,88$
билирубин общий, ммоль/л	$16,95\pm 0,69$	$\frac{41,78\pm 0,60^{***}}{22,99\pm 0,64^{***\wedge\wedge\wedge}}$	$-45,39\pm 1,29$
билирубин прямой, ммоль/л	$1,80\pm 0,22$	$\frac{14,65\pm 0,35^{***}}{3,63\pm 0,08^{***\wedge\wedge\wedge}}$	$-70,40\pm 1,19$
доля прямого билирубина, %	$11,09\pm 1,53$	$\frac{34,78\pm 0,62^{***}}{20,04\pm 0,89^{***\wedge\wedge\wedge}}$	$-35,94\pm 3,48$
Альбумин, г/л	$50,20\pm 1,77$	$\frac{33,70\pm 0,48^{***}}{53,10\pm 0,50^{\wedge\wedge\wedge}}$	$60,49\pm 1,16$

Примечание: * - достоверность различия с КГ, ^ - достоверность различия с исходными данными. Один знак – $p<0,05$, два знака – $p<0,01$, три знака – $p<0,001$.

Концентрация альбумина в периферической крови у наблюдаемых больных была снижена ($p<0,001$ достоверность различия с КГ), что, вероятно связано с потреблением альбумина в экссудативной фазе воспаления, пропотеванием в межклеточное пространство в связи с увеличением сосудистой проницаемости, связанной с высокой концентрацией провоспалительных медиаторов и эндотелиальной дисфункцией, а также, помимо «гиперальбуминемии потребления» снижение концентрации альбумина может быть патогенетически связано с нарушением белковосинтезирующей функции печени, как компонента печено-клеточной недостаточности. Проводимые реабилитационные мероприятия способствовали увеличению концентрации альбумина на $60,49\pm 1,16\%$ ($p<0,001$ достоверность различия с исходными данными), в результате показатель сравнялся с концентрацией в КГ. Положительная динамика связана как с прогрессирующим снижением активности системного воспаления, так и, возможно, с нормализацией структурно-функционального состояния печени.

Сравнительный анализ динамики показателей функционального состояния печени в выделенных терапевтических группах по применению гепатопротекторов показал, что показателей была в целом однонаправленной, но по некоторым параметрам различалась между группами (табл. 2). Относительная динамика ЛДГ и АСТ в группе больных в изучаемых терапевтических группах изменения были сопоставимыми и к концу периода наблюдения активность этих ферментов в сыворотке периферической крови у больных всех терапевтических групп была сопоставима. Относительная динамика АЛТ у больных в группе 0 была достоверно меньшей, чем в остальных терапевтических группах (достоверность различия с группой УДХ – $p<0,001$, с группами А и ГФ – $p<0,01$). Динамика в группе УДХ достоверно превышала динамику не только в группе 0, но и в группе ГФ ($p<0,05$). В результате к концу периода наблюдения в группе 0 была достигнута максимальная среди всех сравниваемых групп активность фермента ($p<0,001$ достоверность различия со всеми остальными группами). Относительная динамика концентрации альбумина ($58,26\pm 2,31\%$, $60,88\pm 2,51\%$, $60,93\pm 2,18\%$ и $61,88\pm 2,35\%$ в группах 0, УДХ, ГФ и А, соответственно).

Корреляционный анализ показал, что активность АЛТ достоверно положительно коррелирует с активностью системного воспаления (с величиной СОЭ $r=+0,30$, концентрацией ферритина $r=+0,89$, $p<0,01$), тенденцией к гиперкоагуляции и гиперагрегации (с концентрацией д-димера $r=+0,24$, и количеством тромбоцитов $r=+0,48$, $p<0,01$), а также выраженностью других компонентов цитолитического синдрома (с активностью АСТ $r=+0,22$, $p<0,01$) и холестатического синдрома (с концентрацией прямого билирубина $r=+0,20$, $p<0,01$, его относительной долей $r=+0,26$, $p<0,01$, с активностью ГГТ $r=+0,43$, $p<0,01$, и ЩФ $r=+0,87$, $p<0,01$).

Измерение размеров печени при УЗИ обнаружило, признаки гепатомегалии. Так, КВР (косой вертикальный размер) правой доли печени больных, включенных в исследование оказалась достоверно выше, чем в КГ ($p<0,01$) и превышал нормативные значения (150мм). В процессе терапии отмечалось клинически незначимое, но статистически достоверное уменьшение показателя, что, вероятно связано с прогрессирующим снижением активности воспаления, а также нормализацией пищеварения, функции сфинктера Одди и холестаза. Диаметр портальной вены и селезеночной вены также превышали показатели КГ ($p<0,001$ достоверность с КГ для портальной вены и $p<0,01$ для селезеночной вены). На фоне применяемых реабилитационных мероприятий отмечалось клинически незначимое уменьшение диаметров сосудов – маркеров портальной гипертензии (табл.3).

При УЗИ печени у 118 больных (48,56%), включенных в исследование были выявлены УЗ признаки гепатита. К концу периода наблюдения количество больных с признаками гепатита уменьшилось до 69 человек (28,40%, достоверность частотного различия $p<0,001$). Нормализация моторной функции билиарной системы способствовало достоверному уменьшению количества больных с расширенными внутрипеченочных

желчных протоков (с 19,75% до 11,93, $p<0,05$) и с признаками застоя желчи (с 32,92% до 20,99%, $p<0,01$).

Таблица 2

Динамика биохимических маркеров функционального состояния печени у больных, в различных терапевтических группах (в числителе – исходные данные, в знаменателе – данные в конце месяца наблюдения).

Показатель	Гр 0 (n=60)	Гр УДХ (n=61)	Гр ГФ (n=63)	Гр А (n=59)
ЛДГ, ед/л	$\frac{372,80 \pm 56,80}{319,57 \pm 56,82}$ ####\$	$\frac{463,11 \pm 74,18}{409,37 \pm 73,36}$ ####\$	$\frac{557,22 \pm 91,26}{500,65 \pm 91,25}$ ####\$	$\frac{492,44 \pm 61,65}{437,87 \pm 61,96}$ ####\$
АЛТ, ед/л	$\frac{255,58 \pm 15,21}{99,33 \pm 2,75}$ ####\$	$\frac{235,56 \pm 10,33}{58,93 \pm 3,00}$ ***####\$	$\frac{262,79 \pm 17,17}{75,22 \pm 2,39}$ ***^^####\$	$\frac{264,85 \pm 19,91}{71,19 \pm 2,51}$ ***^####\$
АСТ, ед/л	$\frac{86,46 \pm 3,60}{47,48 \pm 2,09}$ ####\$	$\frac{77,71 \pm 4,01}{40,89 \pm 1,99}$ ####\$	$\frac{80,91 \pm 4,46}{43,33 \pm 1,99}$ ####\$	$\frac{87,46 \pm 4,11}{45,36 \pm 1,87}$ ####\$
ГГТ, ед/л	$\frac{88,31 \pm 1,71}{69,48 \pm 2,16}$ ####\$	$\frac{87,22 \pm 1,90}{51,23 \pm 2,26}$ ***####\$	$\frac{88,62 \pm 1,77}{49,61 \pm 1,81}$ ***####\$	$\frac{89,15 \pm 2,09}{50,14 \pm 2,13}$ ***####\$
ЩФ, ед/л	$\frac{195,53 \pm 15,40}{160,93 \pm 15,06}$ ####\$	$\frac{165,82 \pm 9,16}{98,69 \pm 9,36}$ **\$	$\frac{194,27 \pm 15,88}{139,65 \pm 15,50}$ ####\$	$\frac{195,93 \pm 16,37}{107,46 \pm 16,01}$ \$
Амилаза, ед/л	$\frac{122,65 \pm 8,24}{41,51 \pm 4,02}$ ####\$	$\frac{146,21 \pm 9,33}{52,13 \pm 4,73}$ #\$	$\frac{147,10 \pm 9,57}{53,59 \pm 4,58}$ \$	$\frac{145,66 \pm 8,83}{51,92 \pm 4,40}$ #\$
билирубин общий, ммоль/л	$\frac{41,75 \pm 1,21}{25,71 \pm 1,37}$ ####\$	$\frac{41,96 \pm 1,21}{18,81 \pm 1,13}$ **\$	$\frac{41,58 \pm 1,16}{24,30 \pm 1,28}$ ^####\$	$\frac{41,82 \pm 1,22}{23,15 \pm 1,13}$ ^####\$
билирубин прямой, ммоль/л	$\frac{14,45 \pm 0,65}{3,93 \pm 0,15}$ ####\$	$\frac{14,21 \pm 0,73}{3,18 \pm 0,14}$ **####\$	$\frac{14,56 \pm 0,64}{3,78 \pm 0,17}$ ^####\$	$\frac{15,38 \pm 0,76}{3,63 \pm 0,15}$ ####\$

Примечание: * - достоверность различия с группой 0, ^ - достоверность различия с группой УДХ, @ - достоверность различия с группой ГФ, # - достоверность различия с КГ, \$ - достоверность различия с исходными данными. Один знак - $p<0,05$, два знака - $p<0,01$, три знака - $p<0,001$.

Погрупповой анализ динамики частоты встречаемости различных УЗ признаков показал, что в группе 0 к концу периода наблюдения достоверно ($p<0,05$) уменьшилось количество больных с застоем желчи в желчном пузыре. В остальных группах, где больные на фоне реабилитационных мероприятий принимали различные варианты гепатопротекторов, отмечалось достоверно уменьшение количества больных с признаками гепатита ($p<0,01$

достоверность динамики в группе УДХ, $p < 0,05$ в группах ГФ и А. Межгрупповые различия частоты различных УЗИ признаков исходно и в конце периода наблюдения недостоверны.

Таблица 3

Абсолютная и относительная динамика КВР правой доли печени и диаметра портальной и селезеночной вен у больных, включенных в исследование (в числителе – исходные данные, в знаменателе – данные в конце месяца наблюдения).

Показатель	Группа 0 (n=60)	Группа УДХ (n=61)	Группа ГФ (n=63)	Группа А (n=59)
КВР, мм	$\frac{151,93 \pm 1,50}{150,97 \pm 1,40\$}$	$\frac{154,44 \pm 1,68\#}{153,36 \pm 1,64\#\$}$	$\frac{153,41 \pm 1,52\#}{152,54 \pm 1,46\#\$}$	$\frac{155,66 \pm 1,79\#\#}{154,76 \pm 1,76\#\#\$}$
Относител динамика, %	$-0,59 \pm 0,22$	$-0,67 \pm 0,22$	$-0,54 \pm 0,17$	$-0,56 \pm 0,17$
портальная вена, см	$\frac{1,43 \pm 0,03\#\#\#}{1,35 \pm 0,01\#\#\$}$	$\frac{1,42 \pm 0,02\#\#\#}{1,37 \pm 0,01\#\#\$}$	$\frac{1,47 \pm 0,02\#\#\#}{1,36 \pm 0,02\#\#\#\$}$	$\frac{1,40 \pm 0,02\#\#\#}{1,35 \pm 0,01\#\#\$}$
Относител динамика, %	$-2,89 \pm 3,07$	$-2,97 \pm 1,72$	$-6,57 \pm 1,58$	$-2,70 \pm 1,55$
селезеноч вена, см	$\frac{0,62 \pm 0,01\#}{0,62 \pm 0,01\#}$	$\frac{0,64 \pm 0,01\#\#}{0,61 \pm 0,01\#}$	$\frac{0,64 \pm 0,01\#\#}{0,63 \pm 0,01\#}$	$\frac{0,65 \pm 0,01\#\#}{0,63 \pm 0,01\#}$
Относител динамика, %	$1,47 \pm 2,62$	$-2,37 \pm 1,71$	$0,05 \pm 2,02$	$-2,58 \pm 1,71$

Примечание: * - достоверность различия с группой 0, ^ - достоверность различия с группой УДХ, @ - достоверность различия с группой ГФ, # - достоверность различия с КГ, \$ - достоверность различия с исходными данными. Один знак - $p < 0,05$, два знака - $p < 0,01$, три знака - $p < 0,001$.

В процессе эластографии определялась степень жесткости паренхимы. Этот метод позволяет определять выраженность фиброза печени, однако увеличение жесткости может наблюдаться при воспалении и отеке печеночной ткани, в этих ситуациях также регистрируется высокая степень фиброза. В настоящем исследовании у большинства больных регистрировалась F0 (52,67%), реже – F1 (21,16%), F2 (14,81%) и F3 (5,35%), к концу наблюдения уменьшилась частота градаций F3 (1,65%) и F2 (10,70%) в пользу F1 (31,28%) и F0 (56,38%), хотя статистическая достоверность динамики не была достигнута.

Внутри групп сравнения по показателю встречаемости различных степеней жесткости печеночной паренхимы и их динамике сохранялись общие закономерности, без достоверных межгрупповых различий (табл. 4). В то же время подгрупповой анализ позволил выделить больных, у которых к концу периода наблюдения степень жесткости печеночной паренхимы увеличилась или не уменьшилась, сохранив значение F2-3. Таких больных было 28: 7 больных в группе 0, 6 – в группе УДХ, 9 в группе ГФ и 6 в группе А (частотное различие между группами недостоверно). У остальных больных степень

жесткости к концу периода наблюдения составила F0-F1 или отмечалось снижение показателя жесткости в динамике.

Таблица 4

Частота встречаемости различных степеней жесткости печеночной паренхимы по данным эластографии (в числителе – исходные данные, в знаменателе – данные в конце месяца наблюдения).

Степень жесткости	Группа 0 (n=60)	Группа УДХ (n=61)	Группа ГФ (n=63)	Группа А (n=59)
F0	$\frac{33}{36}$	$\frac{35}{37}$	$\frac{30}{31}$	$\frac{30}{33}$
F1	$\frac{16}{17}$	$\frac{15}{18}$	$\frac{16}{21}$	$\frac{19}{20}$
F2	$\frac{8}{6}$	$\frac{8}{5}$	$\frac{12}{10}$	$\frac{8}{5}$
F3	$\frac{3}{1}$	$\frac{3}{1}$	$\frac{5}{1}$	$\frac{2}{1}$

Примечание: межгрупповые различия недостоверны.

В пятой главе «**Факторы риска развития постковидного фиброза печеночной паренхимы. алгоритм ведения больных, перенесших COVID-19, в аспекте гепатобилиарной патологии**» приведены данные исследования по определению факторов риска фиброобразования и их предикторной значимости. Для выявления больных с риском развития и прогрессирования фиброза печеночной паренхимы после SARS-CoV2 инфекции все больные разделены на 2 группы: больные с тенденцией к развитию фиброза печеночной паренхимы - Ф+ (28 человек) и больные с тенденцией к нормальной жесткости печени - Ф- (215 человек) и проведен ретроспективный анализ предрасполагающих к развитию фиброза факторов.

Больные группы Ф+ на момент включения в исследование отличались более высокой активностью ЛДГ в сыворотке периферической крови ($p < 0,001$ достоверность различия с группой Ф-), что является отражением активности процессов апоптоза. Также в этой группе достоверно чаще по сравнению с группой Ф- при включении в исследование встречалась 2 и 3 степень жесткости печени при эластографии ($p < 0,001$ – достоверность различия между группами). К концу месяца реабилитации различия между группами еще больше увеличились ($p < 0,001$ – достоверность различия между группами): в группе Ф+ достоверной динамики в течение месяца не отмечалось, в то время как в групп Ф- отмечалось смещение соотношения различных степеней жесткости в пользу 0 и 1 степени ($p < 0,001$ – достоверность различия с исходными данными в группе Ф-).

Группа Ф+ отличалась большей частотой встречаемости диагностированного аутоиммунного гепатита в анамнезе (14,29% против 2,79%, $p < 0,01$). Частота становления фиброзных изменений у больных с аутоиммунным гепатитом в анамнезе составила 40% (4 больных из 10), у больных без аутоиммунного гепатита в анамнезе – 9,87% (23 больных из 233,

хи квадрат=6,90). Таким образом, относительный риск (ОР) развития и прогрессирования фиброза у больных с аутоиммунным гепатитом в анамнезе составляет 4,05 ($p<0,01$). Кроме того, в группе Ф+ оказалось достоверно больше больных с УЗИ признаками гепатита (67,86% против 46,05%, хи квадрат=4,74, $p<0,05$), однако при расчете ОР развития фиброза у больных с сонографическими признаками гепатита против больных без УЗИ признаков гепатита статистическая достоверность не достигнута (16,10% против 9,28%, хи квадрат=2,27, нд). Остальные частотные характеристики больных, как анамнестические, так и характеризующие течение COVID-19 и постковидного синдрома не отличались между группами Ф+ и Ф-.

К концу периода наблюдения в группе Ф+ по сравнению с Ф- отмечалась достоверно меньшая относительная динамика активности ЛДГ и АСТ ($p<0,001$ достоверность различия относительной динамики между группами Ф+ и Ф-, для обоих ферментов) и концентрации прямого билирубина ($p<0,05$ достоверность различия относительной динамики между группами Ф+ и Ф- табл. 5). Менее выраженная положительная динамика привела к тому, что к концу периода наблюдения в группе Ф+ сохранялись более высокие по сравнению с Ф- активность ЛДГ, АЛТ, АСТ и концентрация билирубина ($p<0,001$ достоверность межгруппового различия по всем указанным показателям в конце периода наблюдения). В отношении показателей портальной гипертензии, в группе Ф- за время наблюдения отмечалось уменьшение диаметров портальной и селезеночной вен ($p<0,001$ достоверность различия с исходными данными обоих диаметров в группе Ф-), в то время как в группе Ф+, напротив, отмечалось увеличение диаметров обеих вен ($p<0,01$ достоверность различия с исходными данными для портальной вены, $p<0,001$ для селезеночной вены).

Исходя из полученных данных был проведен анализ предикторной значимости активности ЛДГ (средняя арифметическая=472,33ед/л) и степени жесткости печеночной паренхимы у больных, перенесших COVID-19, в аспекте риска развития и прогрессирования фиброза печени (табл.5). Обнаружено, что диагностическая значимость сочетания концентрации ЛДГ выше 472,33ед/л и степени жесткости печени F2-3 составляет 95,88%, ОР = 25,11 ($p<0,001$).

На основании проведенного исследования был сформулирован алгоритм ведения в постинфекционном периоде больных, перенесших COVID-19, в аспекте контроля структурно-функционального состояния печени (рис.1). Всем больным рекомендуется наряду с определением выраженности и наличия различных компонентов постковидного синдрома, лабораторное исследование с определением выраженности цитолитического, холестатического, белок синтезирующего, мезенхимально воспалительного синдромов, а также сбор анамнестических данных о наличии фоновой гепатобилиарной патологии.

В случае обнаружения патологических лабораторных сдвигов больным рекомендуется включение в программу реабилитации гепатопротекторов, предпочтительно УДХ и адеметионин. Препаратами второй линии второй

линии являются глицирризиновая кислота, эссенциальные фосфолипиды и растительные гепатопротекторы. Одновременно оценивается риск развития и прогрессирования фиброза печеночной паренхимы. В случае наличия факторов риска (ФР) – требуется тщательное динамическое наблюдение и подбор превентивной терапии – предмет последующих исследований.

Таблица 5

Предикторная значимость концентрации ЛДГ и степени жесткости печеночной паренхимы в аспекте развития фиброза печени у больных, перенесших COVID-19.

Критерий	Группы	Ф+ (n=28)	Ф- (n=215)	чувств	специф	диагн ценност	ОР
АГ в анамнезе	АГ (n=10)	4	6	14,29%	97,21 %	87,65%	40%
	Нет АГ (n=233)	24	209				9,87%
	Достоверн.	Хи квадрат=6,90, p<0,01					ОР- 4,05
ЛДГ	ЛДГ более 472,33ед/л (n=38)	28	10	100%	95,35%	95,88%	73,68%
	ЛДГ менее 472,33ед/л (n=205)	0	205				0%
	Достоверн.	Хи квадрат=166,98, p<0,001					
F	F2-3 (n=49)	20	49	71,43%	90,23%	88,07%	40,82%
	F0-1 (n=194)	8	194				4,12%
	Достоверн.	Хи квадрат=50,07, p<0,001					ОР – 9,90
ЛДГ+F	ЛДГ более 472,33 ед/л+F2-3 (n=22)	20	2	71,43%	99,07%	95,88%	90,91%
	ЛДГ менее 472,33 ед/л и/или F0-1 (n=221)	8	213				3,62%
	Достоверн.	Хи квадрат=144,26, p<0,001					ОР- 25,11

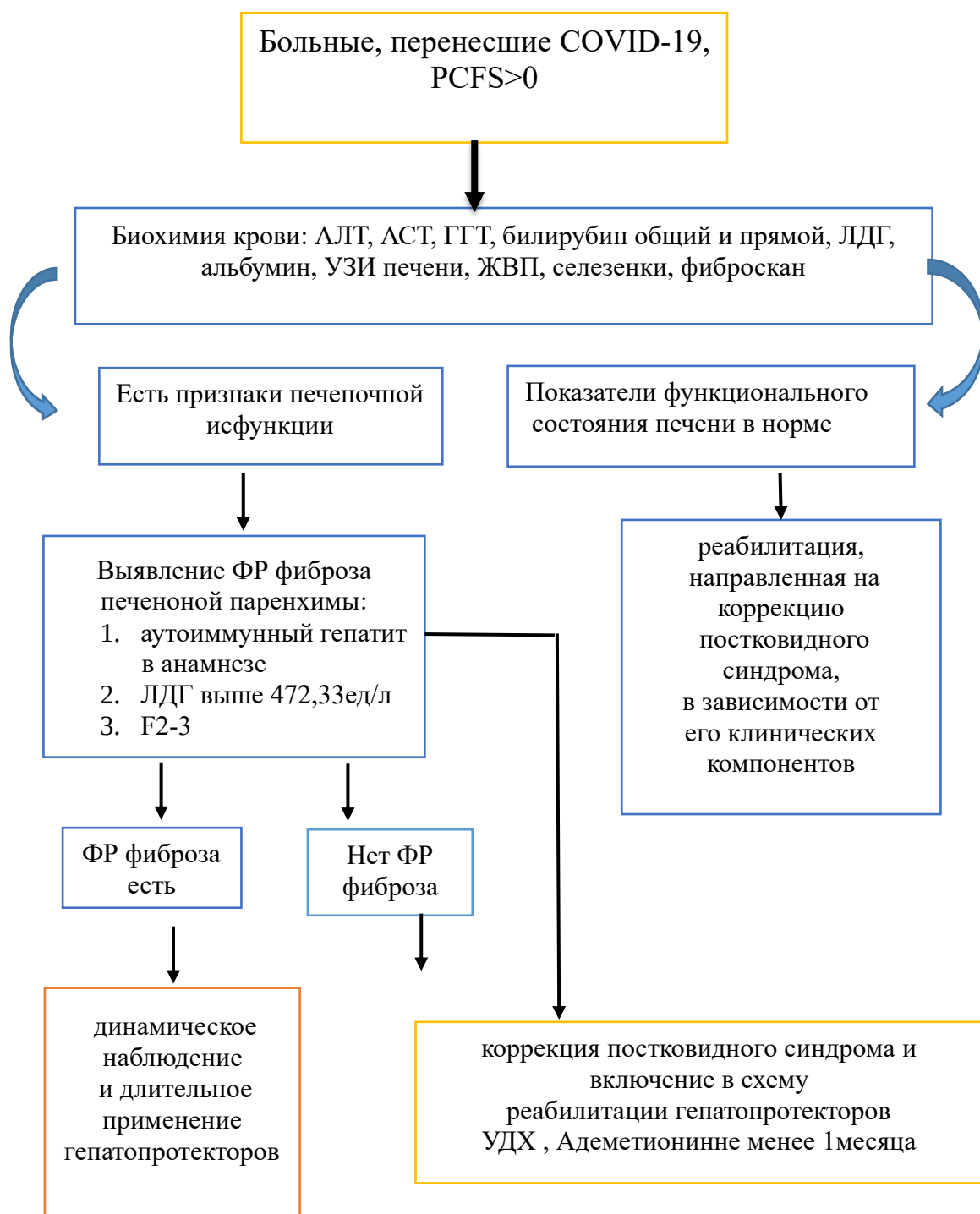


Рисунок 1. Алгоритм ведения больных, перенесших SARS-CoV2 инфекцию в аспекте COVID-19 ассоциированного поражения печени

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

На основе проведенных исследований по диссертации доктора философии (PhD) по медицинским наукам на тему: «Поражения печени в раннем реабилитационном периоде SARS-COV2 инфекции» могут быть сделаны следующие выводы:

1. У больных, перенесших SARS-CoV2 инфекцию и имеющих признаки нарушения функционального состояния печени, отмечается низкий функциональный статус по шкале PCFS ($2,30 \pm 0,05$ баллов), а также признаки перераспределительной анемии, тромбоцитопении. сохраняющаяся активность мезенхимально-воспалительного (концентрация СРБ $12,78 \pm 0,38$ мг/л, СОЭ $22,00 \pm 0,46$ мм/ч против $2,60 \pm 0,24$ мг/л и $9,00 \pm 0,78$ в КГ, $p < 0,001$), и коагулопатического синдрома (концентрация д димера $1,11 \pm 0,05$ мг/л против $0,26 \pm 0,03$ мг/л в КГ, $p < 0,001$). Включение в схему реабилитационной терапии гепатопротекторов сопоставимо улучшало изучаемые показатели.

2. У больных, в раннем реабилитационном периоде SARS-COV2 инфекцию наблюдаются биохимические признаки нарушения функционального состояния печени с наличием цитолитического (АЛТ $254,67 \pm 7,99$ ед/л и АСТ $83,07 \pm 2,04$ ед/л против $26,00 \pm 1,82$ ед/л и $24,85 \pm 1,09$ ед/л в КГ, $p < 0,001$), холестатического синдрома (прямого билирубина $14,65 \pm 0,35$ ммоль/л и активность ГГТ $88,32 \pm 0,93$ ед/л против $1,80 \pm 0,22$ ммоль/л и $28,10 \pm 2,33$ ед/л в КГ, $p < 0,001$) и снижением белок синтезирующей функции печени (концентрация альбумина $33,70 \pm 0,48$ г/л против $50,20 \pm 1,77$ г/л в КГ, $p < 0,001$).

3. Структурные изменения печеночной паренхимы проявлялись увеличением КВР ($p < 0,01$) и диаметров портальной ($p < 0,001$) и селезеночной вены ($p < 0,001$) на УЗИ. У 47,33% больных обнаружено увеличение жесткости печеночной паренхимы, в том числе у 20,16% больных – F2-3.

4. Корреляционный анализ показал, что активность АЛТ достоверно положительно коррелирует с активностью системного воспаления (с величиной СОЭ $r = +0,30$, СРБ $r = +0,60$ концентрацией ферритина $r = +0,89$, $p < 0,01$), тенденцией к гиперкоагуляции и гиперагрегации (с концентрацией д димера $r = +0,24$, и количеством тромбоцитов $r = +0,48$, $p < 0,01$).

5. На фоне реабилитационных мероприятий, выраженность признаков поражения печеночной паренхимы достоверно снижается (уменьшение АЛТ, ГГТ, повышение концентрации альбумина в крови ($p < 0,001$)). Применение гепатопротекторов позволяет увеличить положительный эффект реабилитации на выраженность маркеров цитолитического, холестатического синдромов и портальной гипертензии. Наиболее выраженный эффект оказывает УДХ (в отношении активности АЛТ и концентрации общего и прямого билирубина) и Адеметионин в отношении ЛДГ и ЩФ.

6. У 28 больных (11,52%) больных, перенесших COVID-19, отмечается тенденция к формированию фиброза печеночной паренхимы. Предикторами риска развития фиброза являются аутоиммунный гепатит в анамнезе (диагностическая ценность 87,65%, $p < 0,01$), концентрация ЛДГ в сыворотке периферической крови более ($472,33$ ед/л, диагностическая ценность 95,88%, $p < 0,001$), F2-3 в раннем постковидном периоде (диагностическая ценность 88,07%, $p < 0,001$). Применяемые гепатопротекторы не продемонстрировали превентивного эффекта в аспекте риска различия и прогрессирования фиброза у этих больных.

7. Применение разработанного алгоритма ведения больных, перенесших COVID-19, позволяет диагностировать нарушения гепатобилиарной функции, оптимизировать тактику реабилитационных мероприятий и вычленять больных с высоким риском развития фиброза печени для последующего специализированного ведения.

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

TASHKENT PEDIATRIC MEDICAL INSTITUTE

ADYLOVA DURDONA SHUKHRATOVNA

**LIVER DAMAGES IN THE EARLY REHABILITATION PERIOD OF
SARS-COV2 INFECTION**

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/Tib2668.

The dissertation was prepared at the Tashkent Pediatric Medical Institute.

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:

Daminova Lola Turgunpulatovna
Doctor of Medical Sciences, Professor

Official opponents:

Karimov Mirvosit Mirvasikovich
Doctor of Medical Sciences, Professor

Rustamova Mamlakat Tulabayevna
Doctor of Medical Sciences, Professor

Leading organization:

Center for the development of professional qualification of medical workers

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 «____» _____ 2023 year.

(mailing report №.____ on «____» _____ 2023 year).

A.G. Gadaev

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

D.A. Nabieva

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

A.L. Alyavi

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

INTRODUCTION (abstract of the PhD dissertation)

The aim of the research: to study the functional and structural state of the liver in patients who underwent COVID-19 in the early rehabilitation period and to determine ways to correct the identified disorders.

The object of the study consisted of 243 patients who had undergone SARS-CoV2 infection and had clinical, laboratory and/or instrumental signs of damage to the hepatobiliary system, 20 practically healthy individuals.

The scientific novelty of the study is as follows:

it has been shown that in patients in the early rehabilitation period of COVID-19, biochemical signs of a violation of the functional state of the liver are observed with the presence of a cytolytic, cholestatic syndrome and a decrease in the protein-synthesizing function of the liver;

it was proved that the severity of biochemical parameters of the liver correlated with the activity of mesenchymal-inflammatory and hypercoagulable syndromes;

proven in patients who have undergone COVID-19, predictors of the risk of developing fibrosis of the hepatic parenchyma are a history of autoimmune hepatitis, an increase in the concentration of LDH in the peripheral blood serum, the degree of rigidity of the hepatic parenchyma according to elastography;

it was found that the use of hepatoprotectors allows to increase the positive effect on the normalization of markers of cytolytic, cholestatic syndromes and portal hypertension during rehabilitation.

Implementation of the research results. According to the results of a scientific study on the study of the functional and structural state of the liver in patients who underwent COVID-19 in the early rehabilitation period and the determination of ways to correct the identified violations:

approved methodological recommendations "Algorithm for the management of patients with liver lesions in the early rehabilitation period of COVID-19" (Approved by the Ministry of Health of the Republic of Uzbekistan No. 8n-r / 577 dated 06.06.2022). These guidelines allow you to optimize the tactics of rehabilitation measures after suffering COVID-19 and isolate patients with a high risk of developing liver fibrosis, reduce the risk of complications, improve the prognosis of the disease and the survival of patients;

The obtained scientific results of the study are implemented in the practice of health care, in particular, in the department of medical rehabilitation of the multidisciplinary clinic of the Tashkent Medical Academy and the Samarkand Regional Multidisciplinary Center (Conclusion of the Ministry of Health of the Republic of Uzbekistan dated January 13, 2022, No. 08/00427). The implementation of the results of the study makes it possible to increase the early diagnosis of hepatobiliary system dysfunction in patients who have undergone COVID-19 in the early rehabilitation period and the identification of risk factors for the progression of liver fibrosis and optimize treatment and improve prognosis.

The structure and volume of the dissertation. The dissertation consists of an introduction, five chapters, conclusions and a list of references. The volume of the dissertation is 125 pages.

ЭЪЛОН ҚИЛИНГАН ИШЛАР РЎЙХАТИ
СПИСОК ОПУБЛИКОВАННЫХ РАБОТ
LIST OF PUBLISHED WORKS

I бўлим (I часть; I part)

1. Daminova L.T., Adylova D.Sh. Markers of inflammatory and hypercoagulation syndromes in patients with liver damage in the rehabilitation period of COVID-19 // European international journal of multidisciplinary research and management studies. Berlin, Germany – 2022. - С.111-116. (14.00.00; Impact factor – 5.97)

2. Даминова Л.Т., Адылова Д.Ш. Влияние гепатопротекторов на состояние печени у больных, перенесших COVID-19 // Вестник современной клинической медицины. Москва, Россия – 2022. - №5 - С.22-26 (14.00.00; №24 - scopus)

3. Даминова Л.Т. Адылова Д.Ш. Поражение печени при COVID-19 (патофизиологические аспекты) // Журнал медицина и инновация. Ташкент. Узбекистан – 2022. №3, С.144-152. (14.00.00)

4. Даминова Л.Т., Адылова Д.Ш. Влияние гепатопротекторной терапии на функциональное состояние печени у больных, перенесших COVID-19 // Евразийский вестник педиатрии. Ташкент. Узбекистан – 2022. – №1. – С.63-68. (14.00.00)

5. Даминова Л.Т., Адылова Д.Ш. Функциональное состояние печени у больных, перенесших COVID-19 // Терапевтический вестник Узбекистана. – Ташкент, Узбекистан. – 2022. – №2. – С.84-87. (14.00.00; №7)

6. Даминова Л.Т., Адылова Д.Ш. COVID-19 и лекарственное поражение печени // Терапевтический вестник Узбекистана. – Ташкент, Узбекистан. – 2022. – №2. – С.286-289. (14.00.00; №7)

7. Даминова Л.Т., Адылова Д.Ш., Муминова С.У. Клинико–лабораторная характеристика больных с поражением печени в раннем реабилитационном периоде COVID-19 // Вестник современной клинической медицины. Москва, Россия – 2022. – №6 – С.29-33. (14.00.00; №24 - scopus).

8. Даминова Л.Т., Адылова Д.Ш., Муминова С.У. Факторы риска развития постковидного фиброза печеночной паренхимы // Новый день в медицине – Бухара, Узбекистан. – 2022. – №11(49). – С.17-23. (14.00.00; №22).

9. Даминова Л.Т., Адылова Д.Ш., Муминова С.У. Структурно-функциональные изменения печени в раннем реабилитационном периоде COVID-19 // Журнал биомедицины и Практики. – Ташкент, Узбекистан – 2022. – №2. – С. 57-62 (14.00.00; №24)

II бўлим (II часть; II part)

10. Даминова Л.Т., Адылова Д.Ш. Влияние гепатопротекторной терапии на структурные изменения печени у больных перенесших COVID-19 //

Интернаука. Инновационные подходы в современной науке 5 (113) Москва, Россия. – 2022. – С.7-11. (14.00.00)

11. Daminova L.T., Adylova D.Sh. The effect of hepatoprotectors on the functional state of the liver in patient underwent to COVID-19 // scientific bases of modern investigations Proceedings of the VIII International Scientific and Practical Conference Helsinki, Finland – 2022. March 01 – 04. - pp.96-97.

12. Daminova L.T., Adylova D.Sh. Functional state of the liver in patients post COVID-19 // THEORETICAL AND SCIENCE BASES OF ACTUAL TASKS Proceedings of the XIV International Scientific and Practical Conference Lisbon, Portugal - 2022. April 12 – 15. pp. 227.

13. Адылова Д.Ш. Функциональные изменения печени в раннем реабилитационном периоде COVID-19 // “Ёш олимлар кунлари” республика илмий – амалий анжуман халқаро иштироки билан тезислар тўплами. Тошкент . Узбекистан - 29 апрел 2022. – С.531-533.

14. Даминова Л.Т., Адылова Д.Ш. Влияние гепатопротекторной терапии функцию печени у больных, перенесших COVID-19 // Ички касалликларни диагностикаси ва даволашнинг долзарб муаммолари» халқаро илмий-амалий анжумани тезислар тўплами 17 май 2022, – Тошкент. Узбекистан. – С.53.

15. Даминова Л.Т., Адылова Д.Ш., Муминова С.У. Состояние печени у больных, перенесших COVID-19 // Ички касалликларни диагностикаси ва даволашнинг долзарб муаммолари» халқаро илмий-амалий анжумани тезислар тўплами 17 май 2022, – Тошкент. Узбекистан. – С.54.

16. Адылова Д.Ш. Функциональные изменения печени в раннем реабилитационном периоде COVID-19 // Проблемы инфекционной патологии. Материалы международного симпозиума 27 мая 2022 .- Душанбе. – С.37-38.

17. Даминова Л.Т., Адылова Д.Ш. Функциональное состояние печени у больных в постковидном периоде // «COVID-19 ва унинг реабилитацияси муаммолари» мавзусидаги Республика илмий-амалий анжуман тўплами, 15 октябр. – 2022. – С.30-31.

18. Даминова Л.Т., Адылова Д.Ш. Роль гепатопротекторной терапии у больных перенесших COVID-19 // «COVID-19 ва унинг реабилитацияси муаммолари» мавзусидаги Республика илмий-амалий анжуман тўплами, 15 октябр. – 2022. – С.31-32.

19. Даминова Л.Т., Адылова Д.Ш. Алгоритм ведения больных с поражениями печени в раннем реабилитационном периоде COVID-19 // Методические рекомендации. – Ташкент. Узбекистан. - 2022. – 18с.

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



MUHARRIRIYAT VA NASHRIYOT BO'LIMI

Разрешено к печати: 27 января 2023 года
Объем – 2,0 уч. изд. л. Тираж – 50. Формат 60x84. 1/16. Гарнитура «Times New Roman»
Заказ № СИГ -2023. Отпечатано РИО ТМА
100109. Ул. Фароби 2, тел: (998 71)214-90-64, e-mail: rio-tma@mail.ru