

ТОШКЕНТ ТИББИЁТ АКАДЕМИЯСИ
ХУЗУРИДАГИ ИЛМИЙ ДАРАЖАЛАР БЕРУВЧИ
DSс.04 / 30.12.2019.Tib.30.02 РАҚАМЛИ ИЛМИЙ КЕНГАШ

ТОШКЕНТ ТИББИЁТ АКАДЕМИЯСИ

ЕРМЕКБАЕВА АКБАЛ УРДАБАЕВНА

**COVID-19 ЎТКАЗГАН БЕМОРЛАРДА КАРДИОРЕСПИРАТОР
ТИЗИМИНИНГ КОМОРБИД КАСАЛЛИКЛАРИ КЕЧИШИНИ ЭРТА
ТАШХИСЛАШ ВА КЕЧИШ ХУСУСИЯТЛАРИНИ ПРОГНОЗЛАШ**

14.00.05 – Ички касалликлар

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

ТОШКЕНТ – 2023

Докторлик (DSc) диссертацияси автореферати мундарижаси

Оглавление автореферата докторской (DSc) диссертации

Contents of the abstract of doctoral (DSc) dissertation

Ермекбаева Акбал Урдабаевна

COVID-19 ўтказган беморларда кардиореспиратор тизимининг коморбид касалликлари кечишини эрта ташхислаш ва кечиш хусусиятларини прогнозлаш 3

Ермекбаева Акбал Урдабаевна

Ранняя диагностика и прогнозирование течения коморбидных заболеваний кардиореспираторной системы у больных перенесших COVID-19 23

Ermekebaeva Akbal Urdabaevna

Early diagnosis and prognosis of the course of comorbid diseases of the cardiorespiratory system in patients after COVID-19..... 43

Эълон қилинган ишлар рўйхати

Список опубликованных работ
List of published work 47

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

ЕРМЕКБАЕВА АКБАЛ УРДАБАЕВНА

**COVID-19 ЎТКАЗГАН БЕМОРЛАРДА КАРДИОРЕСПИРАТОР
ТИЗИМИНИНГ КОМОРБИД КАСАЛЛИКЛАРИ КЕЧИШНИ ЭРТА
ТАШХИСЛАШ ВА КЕЧИШ ХУСУСИЯТЛАРИНИ ПРОГНОЗЛАШ**

14.00.05 – Ички касалликлар

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

ТОШКЕНТ – 2023

Докторлик (DSc) диссертацияси мавзуси Ўзбекистон Республикаси Олий аттестация комиссиясида B2021.3.DSc/Tib594 рақам билан рўйхатга олинган.

Диссертация Тошкент тиббиёт академиясида бажарилган.

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

Илмий маслаҳатчи: **Камилова Умида Кабировна**
тиббиёт фанлари доктори, профессор

Расмий оппонентлар: **Рахимова Дилором Алимовна**
тиббиёт фанлари доктори, профессор

Қурбонов Абдуқодир Кенжаевич
тиббиёт фанлари доктори

Захидова Машкура Зияматовна
тиббиёт фанлари доктори, профессор

Етакчи ташкилот: **Тошкент педиатрия тиббиёт институти**

Диссертация ҳимояси Тошкент тиббиёт академияси ҳузуридаги DSc.04/30.12.2019.Tib.30.02 рақамли Илмий кенгашнинг 2023 йил «___» _____ соат ___ даги мажлисида бўлиб ўтади. (Манзил: 100109 Тошкент шаҳри, Олмазор тумани, Фаробий кўчаси, 2 уй. Тел./Факс: (+99871) 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 шаҳри, Олмазор тумани, Фаробий кўчаси, 2 уй. Тел./Факс: (+99871) 150-78-14.

Диссертация автореферати 2023 йил «___» _____ куни 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, академик

КИРИШ (докторлик (DSc) диссертацияси аннотацияси)

Диссертация мавзусининг долзарблиги ва зарурияти. COVID-19 пандемияси дунёнинг барча соғлиқни сақлаш тизимлари олдида касалликнинг эрта ташхислаш, даволаш, асоратлари, профилактикаси, реабилитация ҳамда вакцинацияни ташкиллаштириш каби глобал муаммоларни қўймоқда. Жаҳон соғлиқни сақлаш ташкилоти (ЖССТ) маълумотларига кўра: «коронавируснинг янги штамми - SARS-CoV-2 сабаб бўлган инфекция пандемияси бутун дунё бўйлаб касалланишлар сонининг тез ўсишига ва ўлимнинг юқори бўлишига олиб келди ...»¹. COVID-19 респиратор аъзоларни зарарлаши билан бир қаторда, беморнинг ёши, юрак қон-томир ва бошқа коморбид касалликлар мавжудлиги унинг кечишининг муҳим прогностик мезони эканлиги аниқланди. Кўп марказли тадқиқотлар маълумотларига кўра COVID-19да юрак қон-томир касалликлари мавжуд беморларда ўлим кўрсаткичи юқори бўлиб, бу уларда клиник-функционал жараёнларни объектив баҳолаш усулларини такомиллаштириш, ҳамда касаллик ривожланишини башоратлаш услубларини ишлаб чиқишни муҳим авазифа қилиб қўяди.

Жаҳонда COVID-19 ўтказган беморларда касалликни клиник кечиши, асоратлари, коморбид ҳолатларнинг ўзига хос клиник-функционал хусусиятларини баҳолаш; специфик биомаркерлар ва молекуляр-генетик омилларни ўрганган ҳолда уларда касаллик турли клиник шакллари этиопатогенезининг янги жиҳатлари ва эрта белгиларини очиб беришга йўналтирилган тадқиқотларга эътибор берилмоқда; касаллик асоратлари ривожланиш хавфини эрта аниқлаш ва прогнозлаш тартибини ишлаб чиқиш бўйича илмий тадқиқотлар олиб борилмоқда. Шу билан бирга, ушбу беморларда клиник жараёнларни объектив баҳолаш усулларини такомиллаштириш, шунингдек, касалликнинг ривожланишини башорат қилишда молекуляр-генетик усулларни ишлаб чиқиш муҳим ҳисобланади.

Мамлакатимизда тиббиёт соҳасини ривожлантириш, тиббий хизмат тизимини жаҳон талабларига мослаштириш, жумладан юрак-қон томир касалликларини эрта ташхислаш орқали унинг асоратларини камайтиришга қаратилган кенг қамровли чора-тадбирлар амалга оширилмоқда. Бу борада соғлиқни сақлаш тизимини тубдан такомиллаштириш бўйича «...мамлакатимизда аҳолига кўрсатилаётган тиббий ёрдамнинг самарадорлиги, сифати ва оммабоплигини ошириш, шунингдек, тиббий стандартлаштириш тизимини шакллантириш, ташхис қўйиш ва даволашнинг юқори технологик усулларини жорий қилиш, патронаж хизмати ва диспансеризациянинг самарали моделларини яратиш орқали, соғлом турмуш тарзини қўллаб-қувватлаш ва касалликларни профилактика қилиш...»². каби вазифалар белгиланган. Ушбу вазифаларни амалга оширишда COVID-19 ўтказган беморларда касалликни клиник кечиши, асоратлари, коморбид ҳолатларнинг ўзига хос клиник-генетик ўзгаришларни

¹ World Health Organization. Coronavirus disease 2019 (COVID-19) situation report – 48. Available at: https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/situation-reports/20200308-sitrep-48-covid19.pdf?sfvrsn=16f7ccef_4. Accessed: March 9, 2020 4

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

ташхислаш ва уларни ривожланиш хавфини прогнозлашни такомиллаштириш юзасидан тадқиқотларни амалга ошириш мақсадга мувофиқ.

Ўзбекистон Республикаси Президентининг 2022 йил 28 январдаги ПФ-60-сон «2022-2026 йилларга мўлжалланган янги Ўзбекистоннинг тараққиёт стратегияси тўғрисида»ги, 2018 йил 7 декабрдаги 5590-сонли «Ўзбекистон Республикаси соғлиқни сақлаш тизимини тубдан такомиллаштириш бўйича комплекс чора-тадбирлар тўғрисида»ги Фармонлари, 2020 йил 26 мартдаги ПҚ-4649-сон «Ўзбекистон Республикасида коронавирус инфекцияси кенг тарқалишининг олдини олишга доир қўшимча чора-тадбирлар тўғрисида», 2021 йил 25 майдаги ПҚ-5124-сон «Соғлиқни сақлаш соҳасини комплекс ривожлантиришга доир қўшимча чора-тадбирлар тўғрисида» ва 2017 йил 20 июндаги ПҚ-3071-сон «Ўзбекистон Республикаси аҳолисига 2017-2021 йилларда ихтисослаштирилган тиббий ёрдам кўрсатишни янада ривожлантириш чора-тадбирлари тўғрисида»ги Қарорлари ҳамда мазкур фаолиятга тегишли бошқа меъерий-ҳуқуқий ҳужжатларда белгиланган вазифаларни амалга оширишга мазкур диссертация тадқиқоти муайян даражада хизмат қилади.

Тадқиқотнинг республика фан ва технологиялари ривожланишининг устувор йўналишларига мослиги. Мазкур тадқиқот республика фан ва технологиялар ривожланишининг VI «Тиббиёт ва фармакология» устувор йўналишига мувофиқ бажарилган.

Диссертациянинг мавзуси бўйича хорижий илмий-тадқиқотлар шарҳи³. COVID-19 ўтказган беморларда касаллик кечиши ва асоратларни юзага келишининг клиник-диагностик асослари ва уларни даволашни такомиллаштиришга қаратилган илмий изланишлар жаҳоннинг етакчи илмий марказлари ва олий таълим муассасалари, жумладан: Нинбо университети қошидаги Лихуили шифохонаси (Хитой), Шарите кардиоваскуляр тадқиқотлар маркази (Германия), Нью-Йорк давлат университетининг кардиология бўлими (АҚШ), Токио университети илмий тадқиқотлар институти (Япония), Чи-Мэй тиббиёт маркази кардиология ва ва интенсив терапия бўлими (Тайвань), Женева университетининг тиббиёт бўлими (Швейцария), Макгилла университети (Канада), Джавахарлала Неру университети биотехнология лабораторияси (Ҳиндистон), Манчестер Геном тиббиёт маркази (Англия), Кардиология Миллий тиббиёт тадқиқот маркази (Россия), Терапия ва профилактик тиббиёт Миллий тиббиёт тадқиқот маркази кардиология бўлими (Россия), В.А.Алмазов номидаги Миллий тиббиёт тадқиқот маркази (Россия), Беларуссия давлат тиббиёт университети (Белоруссия), Республика ихтисослаштирилган терапия ва тиббий реабилитация илмий-амалий тиббиёт маркази ва Тошкент тиббиёт академияси (Ўзбекистон)да олиб борилмоқда.

COVID-19 ўтказган беморларда ўпка, юрак, жигар ва буйрак касалликлари кечишининг клиник-диагностик асослари ва уларни даволаш бўйича олиб борилган илмий тадқиқотлар асосида қатор, жумладан қуйидаги илмий натижалар

³ Диссертация мавзуси бўйича хорижий илмий тадқиқотлар шарҳи:

www.uni-heidelberg.de, www.univ-agadez.edu.ne, www.umb.edu.pl, www.ucl.ac.uk, www.ninds.nih.gov, www.utoronto.ca, www.aub.edu.lb, www.medline.ru, www.medscape.com/ophthalmology, visionscience.com, www.retina.org/retina, elibrary.ru, medlib.ws, www.medlit.ru, www.rmj.ru, mmtk.ru, www.opthal.org, www.retinajournal.com, www.bjophthalmol.com, www.eyeworld.org, www.aoj.org, www.djo.harvard.edu, webofscience.com, pubmed.com, www.dissercat.com, www.elsevier.com.

олинган: коморбид ҳолатларни эрта аниқлаш ва ташхислашда клиник-функционал усулларни қўллашнинг аҳамияти исботланган (Center for Cardiovascular Research Charité, Германия), касаллик ривожланиши ва кечишининг оғирлашишида нейрогуморал тизимда ўзгаришлар юзага келиши исботланган (Institute of Medical Science Tokyo University, Япония), касаллик ривожланиши ва кечишини прогнозлашда молекуляр генетика усулларининг аҳамияти асосланган (School of Biotechnology, Jawaharlal Nehru University, Хиндистон), касаллик прогнозини яхшилашда нейрогуморал омиллар таъсирини тўсиш натижасидаги даволаш ва реабилитация тартибининг аҳамияти исботланган (Республика ихтисослаштирилган терапия ва тиббий реабилитация илмий-амалий тиббиёт маркази, Ўзбекистон).

Дунёда COVID-19 ўтказган беморларда касалликнинг кечиши, асоратлари, ковиддан кейинги синдромнинг клиник-ташхисоти ва даволашни илмий асослаш бўйича қатор, жумладан қуйидаги устувор йўналишларда илмий тадқиқотлар олиб борилмоқда: COVID-19 ўтказган беморларда ўпка ва юрак-қон томир касалликларининг кечиши хусусиятлари, коморбид ҳолатлар ривожланишининг патогенетик сабабларини аниқлаш; нейрогуморал ва генетик омилларни ҳисобга олган ҳолда касаллик асоратларини эрта аниқлаш ва даволашни такомиллаштириш; патологик жараённи ривожланиш хавфини башоратлаш тизимини ишлаб чиқиш; юқори самарали даволаш усулларини яратиш; касалликни оғир кечиши ва асоратларини олдини олиш чора-тадбирларини такомиллаштириш.

Муаммонинг ўрганилганлик даражаси. Қатор тадқиқотлар COVID-19 нинг ўпка ва юрак-қон томир тизимига таъсири ва унинг патогенетик механизмларини ўрганишга бағишланган (Арутюнов Г.П., 2021; Hafiane A. 2020; Nain Z., 2021). COVID-19 ўтказган беморларда кардиореспиратор тизим касалликларининг шаклланиши, клиник кечиши ва прогнозида муҳим бўлган нейрогуморал омилларни баҳолаш даволаш ва профилактика чораларини ишлаб чиқишда муҳим аҳамиятга эга (Wang T., 2020; Rodríguez C., 2021; Бубнова М.Г., 2021).

COVID-19 ўтказган сурункали юрак етишмовчилиги билан касалланган беморларда SARS-CoV-2 нинг бевосита ва билвосита эндотелий хужайраларини шикастланиши ренин-ангиотензин-адъостерон тизими (РААТ) фаоллиги оширади ва бу касаллик кечиши зўрайиши ҳамда нохуш прогноз ривожланиши хавфини кучайтиради (Bourgonje A.R, 2020; Тарловская Е.И., 2021). Бир қатор марказларда ўтказилган когорт тадқиқотларда COVID-19 ўтказган беморларда эндотелий дисфункцияси биомаркерлари, РААТ гормонлари миқдорининг ортиши ўлим хавфи ва нохуш прогноз кўпайишини кўрсатди (Mason R.J. 2021; Young K.A., 2021). COVID-19 ва унинг асоратларини даволашнинг замонавий тамойилларида касаллик асоратлари ва нохуш прогнози шаклланишига таъсир қилувчи омилларни ҳисобга олган ҳолда индивидуал ёндашув зарурати асослаб берилган (Luo J., 2021; Мамедов М.Н., 2021).

Ўзбекистонда COVID-19 ўтказган беморларда касаллик кечишининг хусусиятлари ва патогенетик омилларнинг ролини аниқлашга қаратилган қатор, жумладан, қуйидаги илмий тадқиқотлар амалга оширилган: COVID-19 бўлган беморларда ички аъзолардаги патофизиологик ўзгаришларнинг ўзига хосликларини баҳолаш (Раимкулова Н.Р., 2022), касаллик патогенезида муҳим аҳамиятга эга РААТнинг гуморал омилларини юрак-қон томир касалликлари

шаклланишидаги ролини аниқлаш (Камилова У.К., Рахимов А.Н., 2022) ва бошқалар. Лекин COVID-19 ўтказган беморларда кардиореспиратор тизим коморбид касалликларининг патогенетик механизмларини молекуляр-генетик услубларни қўллаган ҳолда хусусиятларини илмий асослашга қаратилган тадқиқотлар бажарилмаган.

Юқоридагиларни эътиборга олиб, COVID-19 ўтказган беморларда кардиореспиратор касалликлар кечишини башоратлашда гуморал ва молекуляр-генетик омилларни янги тамойилларини асослаб бериш долзарб ва амалий жиҳатдан муҳим ҳисобланади.

Диссертация мавзусини диссертация бажарилаётган олий таълим муассасасининг илмий-тадқиқот ишлари билан боғлиқлиги. Диссертация тадқиқоти MRB-2021-522 «COVID-19 реконвалесцентларида кардиоваскуляр хавфни баҳолаш алгоритми ва мобил иловасини ишлаб чиқиш» амалий гранти доирасида бажарилган (2021–2022йй).

Тадқиқотнинг мақсади COVID-19 ўтказган беморларда клиник-гуморал ва генетик предикторларни ҳисобга олган ҳолда кардиореспиратор тизим касалликларини эрта ташхислаш ва кечиш хусусиятларини прогнозлаш бўйича таклиф ва тавсиялар ишлаб чиқишдан иборат.

Тадқиқотнинг вазифалари:

COVID-19 ўтказган беморларда кардиоваскуляр хавф омиллари учраши ва кардиореспиратор тизим касалликлари коморбид кечиши хусусиятларини баҳолаш;

COVID-19 ўтказган беморларда кардиореспиратор тизим касалликлари коморбид кечиши ва эндотелий дисфункциясини гуморал омиллари – эндотелин-1, оксид азот (NO), фон Виллебранд омили, тромбомодулин билан ўзаро боғлиқлигини ўрганиш;

COVID-19 ўтказган беморларда эндотелиал NO-синтаза гени T786C полиморфизми ва ангиотензин айлантурувчи фермент (ААФ) гени I/D полиморфизми учраш хусусиятлари ва прогностик аҳамиятини аниқлаш;

COVID-19 ўтказган беморларда эндотелий гуморал омиллари ва эндотелиал NO-синтаза гени T786C полиморфизми ва ангиотензин айлантурувчи фермент (ААФ) гени I/D полиморфизми хусусиятларини ҳисобга олган ҳолда касаллик кечиши ва нохуш прогнозининг предикторларини аниқлаш;

COVID-19 ўтказган беморларда клиник-гуморал ва генетик омилларни ҳисобга олган ҳолда кардиореспиратор тизим касалликларини эрта ташхислаш кечишини башоратлаш усулларини ишлаб чиқиш.

Тадқиқотнинг объекти сифатида 2019-2021 йиллар давомида Қорақалпоғистон Республикаси кўп тармоқли тиббиёт марказида даволанган 220 нафар COVID-19 ўтказган беморлар олинди.

Тадқиқотнинг предмети сифатида сўровномалар, клиник ҳолатни баҳолаш шкаласи, функционал, биокимёвий, иммунофермент ва молекуляр-генетик тадқиқотлар натижалари олинган.

Тадқиқотнинг усуллари. Диссертацияда клиник, лаборатор-функционал, молекуляр-генетик ҳамда статистик таҳлил усулларида фойдаланилган.

Тадқиқотнинг илмий янгилиги қуйидагилардан иборат.

COVID-19 ўтказган кардиореспиратор тизим коморбид касалликлари мавжуд беморларда эндотелий дисфункциясини тавсифловчи гуморал омиллар даражасининг ошиши билан уларнинг клиник кечиши, яллиғланиш маркерлари ва гемостаз кўрсаткичлари ўртасидаги корреляцион боғлиқлик асосланган;

COVID-19 ўтказган кардиореспиратор тизим коморбид касалликлари мавжуд беморларда эндотелиал NO-синтаза гени T786C ва ангиотензин айлантирувчи фермент (ААФ) гени I/D полиморфизмининг тарқалиш ва учраш хусусиятлари аниқланган;

COVID-19 ўтказган кардиореспиратор тизим коморбид касалликлари мавжуд беморларда эндотелиал NO-синтаза гени T786C ва ангиотензин айлантирувчи фермент (ААФ) гени I/D полиморфизми касаллик ривожланишининг молекуляр-генетик детерминантлари билан касаллик клиник кечиши ҳамда эндотелий гуморал омиллари бузилишлари орасида ассоциацияси исботланган;

COVID-19 ўтказган беморларда кардиореспиратор тизим коморбид касалликлари ривожланиш хавфини аниқловчи клиник-нейрогуморал, визуализацион ва генетик предикторлар аниқланган.

Тадқиқотнинг амалий натижалари қуйидагилардан иборат:

COVID-19 ўтказган беморларда кардиореспиратор тизим коморбид касалликлари кечишининг клиник, гемодинамик, визуализацион ва иммунофермент солиштирма – ташхисий мезонлари ишлаб чиқилган;

COVID-19 ўтказган беморларда кардиоваскуляр хавф мезонларини эрта баҳолаш усуллари ишлаб чиқилган ва тадбиқ этилган;

клиник-нейрогуморал ва генетик омилларни ҳисобга олган ҳолда COVID-19 ўтказган беморларда кардиореспиратор тизим коморбид касалликларини нохуш кечишини ташхислаш алгоритми ва башоратлаш математик модели ишлаб чиқилган.

Тадқиқот натижаларининг ишончлилиги ишда қўлланилган назарий ёндашув ва усуллар, олиб борилган тадқиқотларнинг услубий жиҳатдан тўғрилиги, етарли даражада материал танланганлиги, беморлар сонининг етарлилиги, қўлланилган усулларнинг замонавийлиги, уларга зарурий клиник, биокимёвий, иммунофермент, асбобий, генетик ҳамда статистик усуллар ёрдамида ишлов берилганлиги, COVID-19 ўтказган беморларда кардиореспиратор тизим коморбид касалликларини ривожланишининг клиник – патогенетик ва генетик жиҳатларини таҳлил қилиш, касалликни эрта ташхислашни муқобиллаштиришга қаратилган тадбирларни изоҳлашда ҳорижий ва маҳаллий тадқиқотлар билан таққослангани, хулоса ҳамда олинган натижаларни ваколатли тузилмалар томонидан тасдиқлаганлиги билан белгиланади.

Тадқиқот натижаларининг илмий ва амалий аҳамияти. Тадқиқот натижаларининг илмий аҳамияти COVID-19 ўтказган беморларда кардиореспиратор тизим коморбид касалликларининг хусусиятларини ўрганиш, касаллик кечишининг клинικο - нейрогуморал ва генетик предикторлари эрта аниқлаш ҳамда ташхислашнинг замонавий ютуқларига катта хисса қўшилганлиги билан изоҳланади.

Тадқиқот натижаларининг амалий аҳамияти замонавий диагностик текширувларга асосланганлиги, COVID-19 ўтказган беморларда кардиореспиратор тизим коморбид касалликларни клиник кечиш, визуализация,

нейрогуморал, генетик мезонларга таяниб эрта ташхислаш алгоритмлари ишлаб чиқилганлиги, беморларни касаллик ривожланиши сабабидан келиб чиққан ҳолда унинг кечишини эрта прогнозлаш натижасида асоратларни камайиши ва беморларнинг ҳаёт сифатини яхшиланиши билан изоҳланади.

Тадқиқот натижаларининг жорий қилиниши. COVID-19 ўтказган беморларда кардиореспиратор тизим коморбид касалликлари кечишини эрта ташхислаш ва прогнозлаш бўйича олинган илмий натижалар асосида:

COVID-19 ўтказган беморларда кардиореспиратор тизим коморбид касалликларини эрта ташхислаш бўйича тадқиқотнинг натижалари асосида ишлаб чиқилган «COVID-19 ўтказган беморларда кардиореспиратор тизим коморбид касалликлари кечишини эрта ташхислаш ва прогнозлаш» услубий тавсиянома тасдиқланган (Соғлиқни сақлаш вазирлигининг 2022 йил 3 октябрдаги 8н-з/515-сон маълумотномаси). Мазкур услубий тавсиянома COVID-19 ўтказган кардиореспиратор тизим коморбид касалликларини эрта ташхислашни самарали амалга ошириш имконини берган;

COVID-19 ўтказган беморларда кардиореспиратор тизим коморбид касалликлари кечиш хусусиятларини прогнозлаш бўйича илмий тадқиқотнинг натижалари асосида ишлаб чиқилган «COVID-19 ўтказган беморларда кардиореспиратор тизим коморбид касалликлари кечиш хусусиятларини прогнозлаш услуби» мавзусида услубий тавсияномаси тасдиқланган (Соғлиқни сақлаш вазирлигининг 2022 йил 3 октябрдаги 8н-з/515-сон маълумотномаси). Мазкур услубий тавсиянома COVID-19 ўтказган кардиореспиратор тизим коморбид касалликларини эрта прогнозлашни самарали амалга ошириш имконини берган;

COVID-19 ўтказган беморларда кардиореспиратор тизим коморбид касалликлари кечиш хусусиятларини клиник-диагностик асосларини эрта ташхислаш ва прогнозлашни такомиллаштиришга қаратилган тадқиқот натижалари соғлиқни сақлаш амалиётига, жумладан, Республика ихтисослаштирилган терапия ва тиббий реабилитация илмий-амалий маркази, Бухоро вилояти кўптармоқли тиббиёт маркази, Хоразм вилояти кўптармоқли тиббиёт маркази, Қорақалпоғистон Республикаси У.Холмурадов номидаги кўптармоқли тиббиёт маркази, Тахиатош туман тиббиёт бирлашмасига жорий этилган (Соғлиқни сақлаш вазирлигининг 2023 йил 22 февралдаги 08-04672-сон маълумотномаси). COVID-19 ўтказган беморларда кардиореспиратор тизим коморбид касалликлари клиник кечишини прогнозлаш, асоратларини олдини олиш имконини берган.

Тадқиқот натижаларининг апробацияси. Мазкур тадқиқот натижалари 7 та, жумладан, 4 та халқаро ва 3 та республика илмий - амалий анжуманларида муҳокама қилинган.

Тадқиқот натижаларининг эълон қилинганлиги. Диссертация мавзуси бўйича жами 40 та илмий иш, шулардан Ўзбекистон Республикаси Олий аттестация комиссиясининг фан доктори диссертациялари асосий илмий натижаларини чоп этиш тавсия этилган илмий нашрларда 11 та мақола, жумладан, 8 таси республика ва 3 таси хорижий журналларда нашр этилган.

Диссертациянинг тузилиши ва ҳажми. Диссертация таркиби кириш, бешта боб, хулоса ва фойдаланилган адабиётлар рўйхатидан иборат. Диссертациянинг ҳажми 171 бетни ташкил этган.

ДИССЕРТАЦИЯНИНГ АСОСИЙ МАЗМУНИ

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

Диссертациянинг «**COVID-19 патогенезининг замонавий аспекти**» деб номланган биринчи бобида COVID-19 патогенезида нейрогуморал омиллар, эндотелий дисфункциясининг гуморал омилларининг ўрни ва уларнинг генетик детерминантлари таҳлил қилинган.

Диссертациянинг «**COVID-19 ўтказган беморларда клиник-гуморал ва генетик тадқиқотлар материал ва услублари**» деб номланган иккинчи бобида тадқиқотга киритилган беморларнинг умумий тавсифи, тадқиқот усуллари ва натижаларини баҳолашда қўлланилган статистик усуллар келтирилган.

220 та COVID-19 ўтказган беморлар тадқиқотга киритилган бўлиб, уларнинг ўртача ёши $54,6 \pm 11,4$ ни ташкил этди. Уларни 103 (46,36%) аёллардан ва 118 (53,63%) эркаклардан иборат бўлди. Тадқиқотга жалб этилганларнинг барчасини COVID пневмония ўтказган беморлар ташкил этди. Уларда С реактив оқсил миқдори биокимёвий усул билан латекс-агглютинация реакцияси орқали «Humateх CRP» (HUMAN, Германия) тўпламини қўллаган ҳолда аниқланди. Фибриноген биокимёвий ва Д димер иммунофермент усули билан «Вектор-Бест» (Россия) реагентлари ёрдамида аниқланди. 152 та беморда эндотелий дисфункциясининг гуморал омиллари ўрганилди ва эндотелин-1, фон Виллебранд омили (VWF) ELISA ангиотензин 2, тромбомодулин миқдори ELISA Elabscience (АҚШ) реагентлари ёрдамида Humareader HS («HUMAN», Германия) иммунофермент анализаторида ўтказилди. Азот оксиди (NO) Assay Kit Abbkine (Германия) реактиви ёрдамида фермент усулида ўрганилди. Назорат гуруҳи 60 та COVID-19 ўтказмаган беморларлар, солиштирилганда ёшга мос эркаклар ва аёллар гуруҳидан иборат эди. Текширишга қандли диабет, мураккаб аритмияли, жигар ва буйрак касалликлари бор беморлар киритилмади.

Молекуляр – генетик текшириш орқали эндотелиал NO-синтаза гени T786C ва ангиотензин айлантирувчи фермент (ААФ) гени I/D полиморфизмининг полимер занжир реакцияси (ПЗР) усули билан Республика ихтисослаштирилган гематология илмий-амалий тиббиёт марказида ўрганилди. Молекуляр -генетик тадқиқотлар 134 беморда ва 102 соғлом шахсларда ўтказилди. Охириги нуқталар уч ва олти ойдан кейин баҳоланди.

Статистик маълумотларни қайта ишлаш учун STATISTICA-13,3 дастури ёрдамида ўрнатилган статистик ишлов бериш функцияларидан фойдаланган ҳолда, Microsoft Office Excel – 2020 дастурий тўплами ишлатилди. Биз ўрганилаётган кўрсаткичнинг ўртача арифметикаси (M), ўртача квадрат оғиш (SD), ўртача стандарт хато (m), нисбий қийматлар (сони,%), ўртача қийматларни

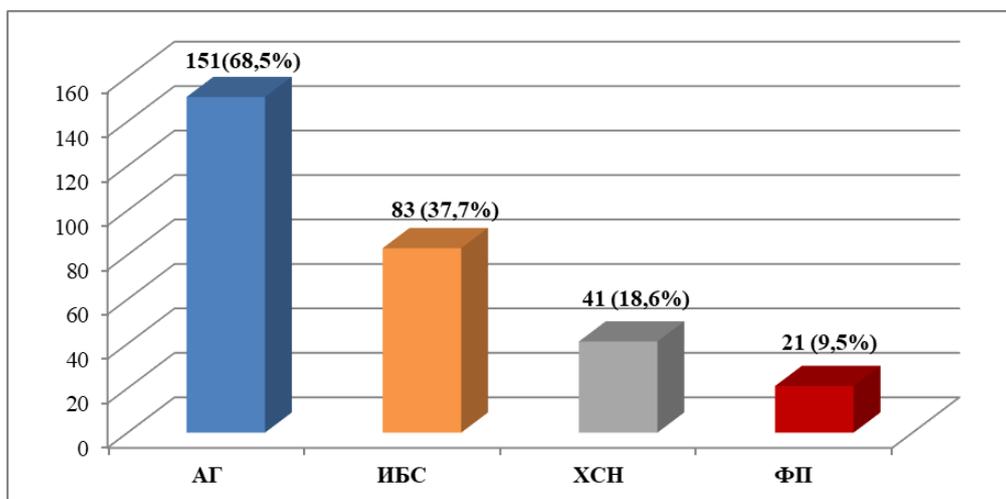
таққослашда олинган ўлчовларнинг статистик аҳамияти Стъюдентнинг (t) мезонидан фойданилди.

Диссертациянинг «COVID-19 ўтказган беморларда кардиореспиратор тизим касалликларининг кечиш хусусиятлари» деб номланган учинчи бобида COVID-19 ўтказган кардиореспиратор тизимининг коморбид касалликлари мавжуд беморларда унинг кечиши таҳлили келтирилган.

Олинган маълумотлар таҳлили шуни кўрсатдики, ковиддан кейинги даврда касалхонага ётқизилган беморларнинг барчаси COVID пневмонияси билан касалланган беморлардир. Касаллик 25 та (11,4%) беморда иситма билан кечган. Магнит- спирал компьютер томография (МСКТ) натижалари бўйича ўпканинг шикастланиш даражасига кўра I даража (0-25%) ўпка шикастланиши бўлган беморлар 120 (54,5%), II даража (25-50%) - 77 (35%) , III даража (50-75%) – 17 (7,3%) ва IV даража 75% дан юқори шикастланиш - 7 (3,2%) ни ташкил этди. Касалхонага ётқизиш пайтида сатурация $90,19 \pm 3,21\%$ ни ташкил қилди. Ковиддан кейинги даврда 72 та (32,7%) бемор кўкрак қафасидаги оғриқларга, 69 та (31,4%) бемор йўталга, 108 та (49,1%) бемор ҳансирашга, 70 та (31,8%) бемор ҳолсизликка шикоят қилган. Асорат сифатида 28 та беморда нафас етишмовчилиги кузатилди.

Текширилган беморларнинг 81 тасида (36,8%) ўпка сурункали обструктив касаллиги (ЎСОК) бўлган. Уларнинг ўртача ёши $56,3 \pm 0,94$ йилни ташкил этди. Беморларнинг 45 та (55,6%) аёллар ва 36 та (44,4%) эркаклар ташкил этади. Касалхонага ётқизиш вақтидаги шикоятлардан 23 та (28,3%) беморда йўтал, 28 тасида (34,6%) беморда кўкрак қафасида оғриқ ва 41 та (50,6%) беморда ҳансираш кузатилди. Сурункали бронхит 92 та (46%) беморда, бронхиал астма эса 33 та (15%) кишида қайд этилди.

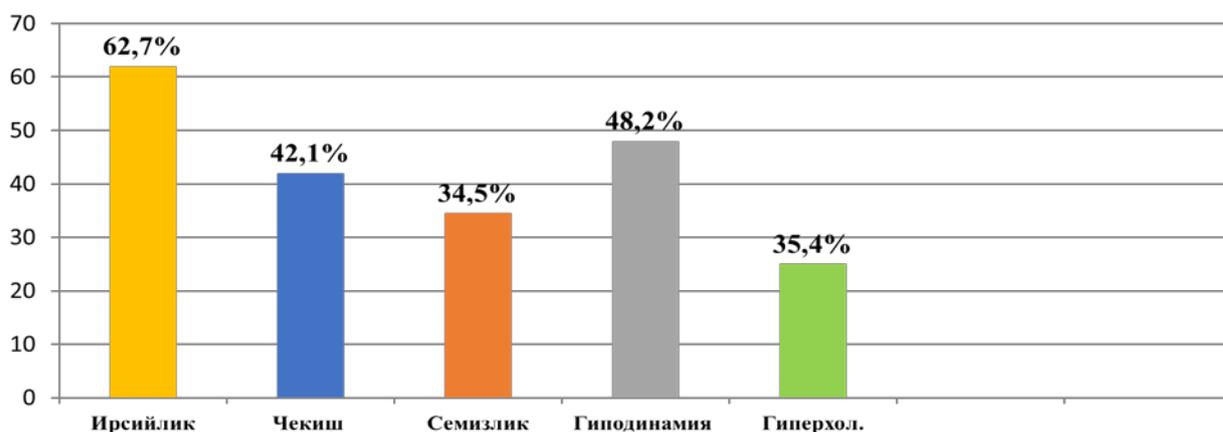
COVID -19 ўтказган беморларда 6 ойлик кузатувдан сўнг юрак-қон томир тизимининг коморбид касалликларининг пайдо бўлиши бўйича тадқиқот натижаларини таҳлил қилганда, 151 та (68,5%) беморларда артериал гипертензия (АГ), уларнинг 1/3 қисмида, яъни 74 та (33,6%) беморда семизлик, 83 та (37,7%) беморда юрак ишемик касаллиги (ЮИК) ва 41 тасида (18,6%) сурункали юрак етишмовчилиги (СЮЕ) борлиги аниқланди (1-расм).



1-расм. COVID-19 ўтказган беморларда касалхонадан кейинги 6 ой даврида кузатилган касалликлар

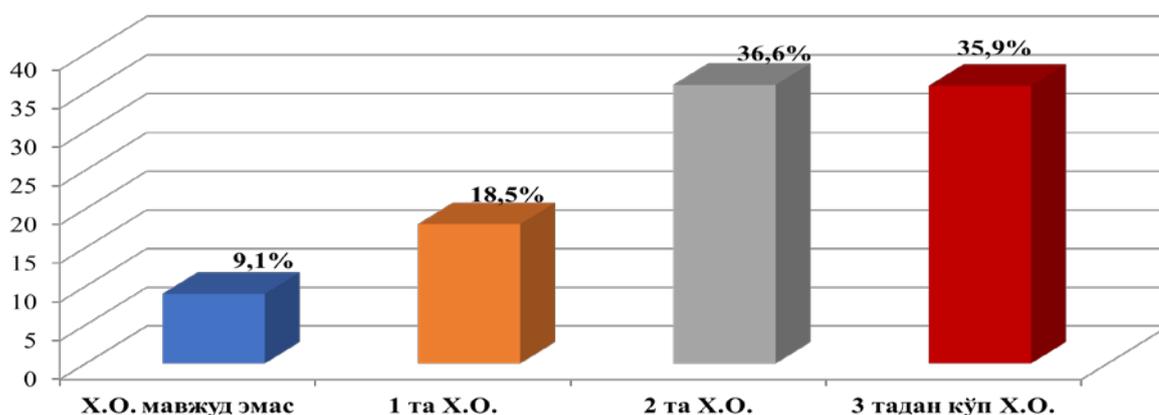
Сурункали буйраклар касаллиги (СБК) биров камроқ тарқалган – 19 та (8,6%) беморда, бўлмачалар фибрилляцияси (БФ) - 21 та (9,5%) тадқиқотга жалб қилинганларда учради.

COVID-19 ўтказган беморларда кардиоваскуляр хавф омиллар (ХО) учраши таҳлили шуни кўрсатдики, ирсийлик - 62%, чекиш - 42%, семизлик - 34,5%, гиподинамия - 48%, гиперхолестеринемия - 25% ни ташкил этди (2-расм).



2 - расм. COVID-19 ўтказган беморларда кардиоваскуляр хавф омиллар учраши

Кардиоваскуляр хавф омилларининг битта беморда учраши таҳлили шуни кўрсатдики 1 та ХО учраган беморлар 18,5% ни, 2 ХО ли беморлар 36,6%, 3 тадан кўп ХО бўлган беморлар 35,9% ни ташкил этдилар (3-расм).



3-расм. Кардиоваскуляр хавф омилларининг битта беморда учрашига қараб беморлар таҳлили

Юрак -қон томир касалликлари (ЮҚТК) билан хасталанишнинг таҳлили шуни кўрсатдики, 49 та (22,27%) беморда битта касаллик мавжуд бўлиб, улардан 19 таси (8,63%) 60 ёшдан ошган беморлар (1-жадвал). 38 та (17,27%) беморда иккита ЮҚТК касаллиги (АГ+ ЮИК) кузатилди, улардан 18 таси (8,18%) 60 ёшдан ошган беморлар, 32 та (12,8%) беморда ≥ 3 ЮҚТК кузатилди, улардан

20 таси (9,1%) 60 ёшдан ошганлар. Шунингдек, таъкидлаш керакки, ≥ 3 ЮҚТК 60 ёшдан ошган беморларда кўпроқ учради.

1-жадвал

COVID-19 ўтказган беморларда кардиоваскуляр коморбидлик

Касалликлар	Беморларнинг ўртача ёши	Беморлар сони (%)
ЮҚТК	58,62±1,29	99/45%
Аёлларда	58,7±1,74	51/23,18%
Эркакларда	58,54±1,93	48/21,81%
1 ЮҚТК умумий	55,36±1,85	49/22,27
Аёллар	56,78±2,48	28/12,72
Эркаклар	53,47±2,83	21/9,54
1 ЮҚТК ≥ 60 ёш умумий	68,41±1,36	19/8,63
2 ЮҚТК (АГ+ ЮИК)	59,18±1,77	38/17,27
Аёллар	58,45±2,4	24/10,9
Эркаклар	60,42±2,63	14/6,36
≥ 60 ёш	67,41±0,7	18/8,18
≥ 3 ЮҚТК	61,93±2,03	32/12,8%
Аёллар	61,92±2,6	13/5,2%
Эркаклар	61,94±2,98	19/7,6%
≥ 60 ёш	68,35±1,12	20/9,1%

Касалхонадан кейинги даврда кўплаб беморлар турли шикоятлар билан муружаат қилишни давом этишди. 3 ойдан кейин кузатишда камида 1 белги беморларнинг 36,6% да давом этди ва 6 ойдан кейин кузатишларда эса - 25,7% ни ташкил этди. Беморларда 3 ва 6 ойгача давом этган энг кўп учрайдиган белгилар бу ҳолсизлик – 70 та (31,8%) ва 51 та (24,1%), шунингдек, ҳансираш - 63та (28,6%) ва 38 та (17,9%) беморда кузатилди. Ушбу белгилар 3 ойдан кейин ҳар учинчи беморда ва 6 ойдан сўнг ҳар бешинчи беморда қайд этилди. Дастлабки 3 ой ичида аввалги самарали антигипертензив терапия негизда 40 та (18,1%) беморда қон босими ортиши, шунингдек, юрак уриб кетиши 26 та (11,6%) беморда шикоятлар қаторида эканлигига эътибор қаратилди (2-жадвал). Камдан кам ҳолларда беморларда узок муддатга сақланган кўкрак қафасидаги оғриқ, таъм ва ҳид билишнинг йўқолиши кузатилди.

2-жадвал

COVID-19 ўтказган беморларда касалхонадан кейинги даврда сақланган симптомлар

Симптомлар	3 ой (n=220)	6 ой.(n=212)
Ҳолсизлик	70 (31,8%)	51 (24,1%)
Ҳансираш	63 (28,6%)	38 (17,9%)
Артериал қон босимни кўтарилиши	40 (18,1%)	39 (18,3%)
Юрак уриб кетиши	26 (11,6%)	11 (5,2%)
Йўтал	18 (8,2%)	8 (3,7%)
Кўкрак қафасида оғриқ	9 (4,1%)	7 (2,8%)
Таъм ва ҳид билиш йўқотиш	5 (2,3%)	1 (0,47%)

Шундай қилиб, COVID-19 ни ўтказган беморларда коморбид касалликларнинг учраши, одатда, худди шу ёшдаги беморлар популяциясидаги касалликларга тўғри келди ва артериал гипертензия уларда энг кўп учрайдиган коморбид касаллик бўлди. Бундан ташқари, 4-6 ой ичида «янги» юрак ишемик касаллиги билан

оғриган беморларнинг нисбати ошди. 3 ойлик 0,45% га нисбатан 1,4%. 4-6 ой давомида биринчи уч ойга қараганда кўпроқ миокард инфаркти (МИ) ҳолатлари кузатилди. Худди шундай динамика СЮЕ нинг янги ҳолатларига ҳам тааллуқли бўлиб, бу ҳолат биринчи 3 ойда 0,9% да ва 4-6 ойда 1,4% да эканлиги аниқланди.

Диссертациянинг «COVID-19 ўтказган кардиореспиратор тизимининг коморбид касалликлари мавжуд беморларда эндотелий дисфункциясининг гуморал омилларини баҳолаш» деб номланган тўртинчи бобида COVID-19 ўтказган кардиореспиратор тизимининг коморбид касалликлари мавжуд беморларда касаллик кечиши ва эндотелий дисфункциясининг гуморал омиллари билан боғлиқлиги таҳлили келтирилган.

Эндотелий кўрсаткичларини баҳолаш, ЮҚТК эндотелин -1 нинг миқдори 94,2±2,36 пг/мл ни ташкил этган бўлса, кардиореспиратор коморбид ҳолатлар бўлган беморларда бу кўрсаткич 17,3% га баланд бўлиб, 110,5±5,2 пг/мл ни ташкил этди (3 – жадвал).

3-жадвал

COVID-19 ўтказган эндотелий функцияси гуморал кўрсаткичлари

Кўрсаткичлар	ЮҚТК	Ўпка касалликлари	Кардиореспиратор коморбид ҳолатлар
Азот оксиди (NO) (нмоль/мл)	98,9±2,4	78,8±2,4*	115,1±3,3*
Эндотелин -1 (пг/мл)	94,2±2,36	85,6±2,9*	110,5±5,2*
фон Виллебранд омили (%)	125,2±1,3	117,2±6,2*	152,9±3,9**
Тромбомодулин (нг/мл)	1412±45,8	1349±63,7	1426,2±59,5*
Ангиотензин 2 (У/л)	79,63±1,52	79,79±1,57	82,15±2,42

Изоҳ: *-p<0,05; **- p<0,001 ЮҚТК гуруҳи кўрсаткичларига нисбатан ишончли

Фон Виллебранд омили ЮҚТК бўлган беморларда 125,2±1,3% ни ташкил этган бўлса, коморбид ҳолатдаги беморларда 22,1 % га ишончли юқори бўлиб, 152,9±3,9% ни ташкил этди. Бу ўз навбатида NO кўрсаткичини коморбид беморлар гуруҳида ЮҚТК бор беморлар гуруҳига нисбатан 16,8% га юқорилиги билан тавсифланди. SARS-CoV-2 патогенезининг бу босқичлари кардиоваскуляр касалликлар ривожланиш механизмининг марказий босқичи билан бир хил кечади.

Эндотелин-1 эндотелий дисфункциясининг асосий маркерларидан бири бўлиб COVID-19 ўтказган беморларда 90,61±2,36 пг/мл ни ташкил этди, 1 ХО мавжуд беморларда бу кўрсаткич 80,76±16,23ни; 2 ХО мавжуд беморларда - 88,87±3,68 пг/мл, 3 ХО да - 89,07±3,34 пг/мл и 4 ХО - 94,3 ±7,49 пг/мл ни ташкил этди, ҳамда ушбу беморлар гуруҳида 1 та ХО бор беморларга нисбатан 29,3% га (p<0,05) юқори бўлди (4-жадвал). NO – кўрсаткичи, COVID-19 ўтказган беморларда 109,78±0,74 нмоль/мл ни ташкил этган бўлса, 1 та ХО мавжуд беморларда ушбу кўрсаткич 105,5±3,05 нмоль/мл ни, 2 та ХО бор беморларда - 111,6±1,40 нмоль/мл, 3 та ХО мавжудлигида - 123,3±1,08 нмоль/мл (p<0,05) ва 4 та ХО бор беморлар гуруҳида - 129,6±1,32 нмоль/мл ни ташкил этди. COVID-19 ўтказган беморларда фон Виллебранд омили 128,67±1,76% ташкил этган бўлса, 1 ХО бор беморларда 117,06±10,8 % ни, 2 та ХО да - 124,1±2,56% ни, 3 ХО бор беморларда - 129,9±3,66 % (p<0,05) ҳамда 4 ва ундан ортиқ ХО мавжуд беморларда - 134±2,67 % ни (p<0,01), ташкил этди. COVID-19 ўтказган беморларда тромбомодулин кўрсаткичи 1388,5±18,2 пг/мл ташкил этган бўлса, 1 ХО бор

беморларда $1351 \pm 69,79$ ни, 2та ХО да - $1365 \pm 38,1$ пг/мл ни, 3 ХО бор беморларда - $1410 \pm 26,14$ ($p < 0,05$) ҳамда 4 ва ундан ортиқ ХО мавжуд беморларда - $1425 \pm 25,5$ пг/мл ни ($p < 0,01$), ташкил этди. COVID-19 ўтказган беморларда Ангиотензин II, $79,63 \pm 1,52$ U/l, 1 ХО бор беморларда $78,83 \pm 2,43$ ни, 2та ХО да - $82,15 \pm 3,52$, 3 ХО бор беморларда - $85,47 \pm 2,35$ ($p < 0,05$) ҳамда 4 ва ундан ортиқ ХО мавжуд беморларда - $87,26 \pm 6,81$ U/l ни ($p < 0,01$) ташкил этди.

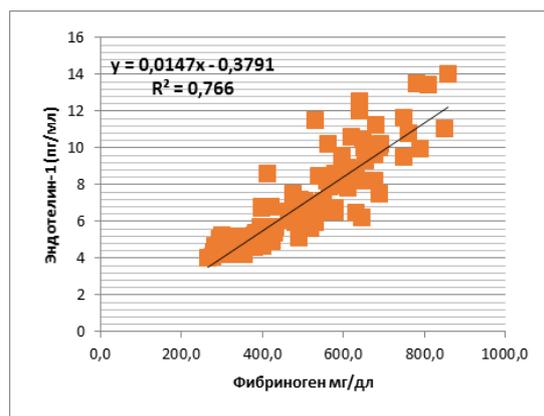
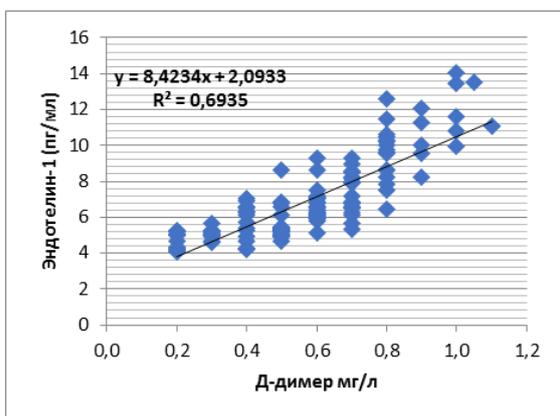
4-жадвал

COVID-19 ўтказган беморларда эндотелий функцияси кўрсаткичларининг кардиоваскуляр хавф омиллари билан боғлиқлиги

№	Кўрсаткичлар	1 ХО (n=5)	2 ХО (n=12)	3 ХО (n=45)	4 и более ХО (n=42)
1	Эндотелин I (пг/мл)	$80,76 \pm 16,23$	$88,87 \pm 3,68$	$89,07 \pm 3,34^*$	$94,3 \pm 7,49^*$
2	Азот оксиди (нмоль/мл)	$105,5 \pm 3,05$	$111,6 \pm 1,40$	$123,3 \pm 1,08$	$129,6 \pm 1,32^*$
3	Фон Виллебранд омили (%)	$117,06 \pm 10,8$	$124,1 \pm 2,56$	$129,9 \pm 3,66^*$	$134 \pm 2,67^{**}$
4	Тромбомодулин (пг/мл)	$1351 \pm 69,79$	$1365 \pm 38,1$	$1410 \pm 26,14^*$	$1425 \pm 25,5^{**}$
5	Ангиотензин 2 (U/l)	$78,83 \pm 2,43$	$82,15 \pm 3,52$	$85,47 \pm 2,35^*$	$87,26 \pm 6,81^{**}$

Изоҳ: ХО – хавф омили; *- $p < 0,05$; **- $p < 0,01$ 1 ХО беморлар гуруҳи кўрсаткичларига нисбатан ишончли

COVID-19 ўтказган беморлар қонидаги СРО, фибриноген, Д-димер миқдори эндотелий дисфункцияси гуморал омиллари билан боғлиқлиги ўрганилганда, улар орасидаги тўғри боғланиш борлиги аниқланди. Бунда Д-димер учун миқдори меъёр даражада бўлган беморларда эндотелин-1 нинг кўрсаткичи $81,11 \pm 0,06$ пг/мл ни, NO - $105,5 \pm 3,05$ нмоль/мл ни, фон Виллебранд омили (vWF) - $117,06 \pm 10,8\%$ ни, тромбомодулин - $1365 \pm 38,1$ пг/мл ни, ангиотензин II - $68,2 \pm 1,47$ пг/мл ни ташкил қилган бўлса, Д-димер учун миқдори меъёрдан баланд беморлар гуруҳида ушбу кўрсаткичлар мос равишда 1,4; 1,3; 1,6; 1,3 ва 1,2 марта баланд кўрсаткичларда бўлди (4-расм).



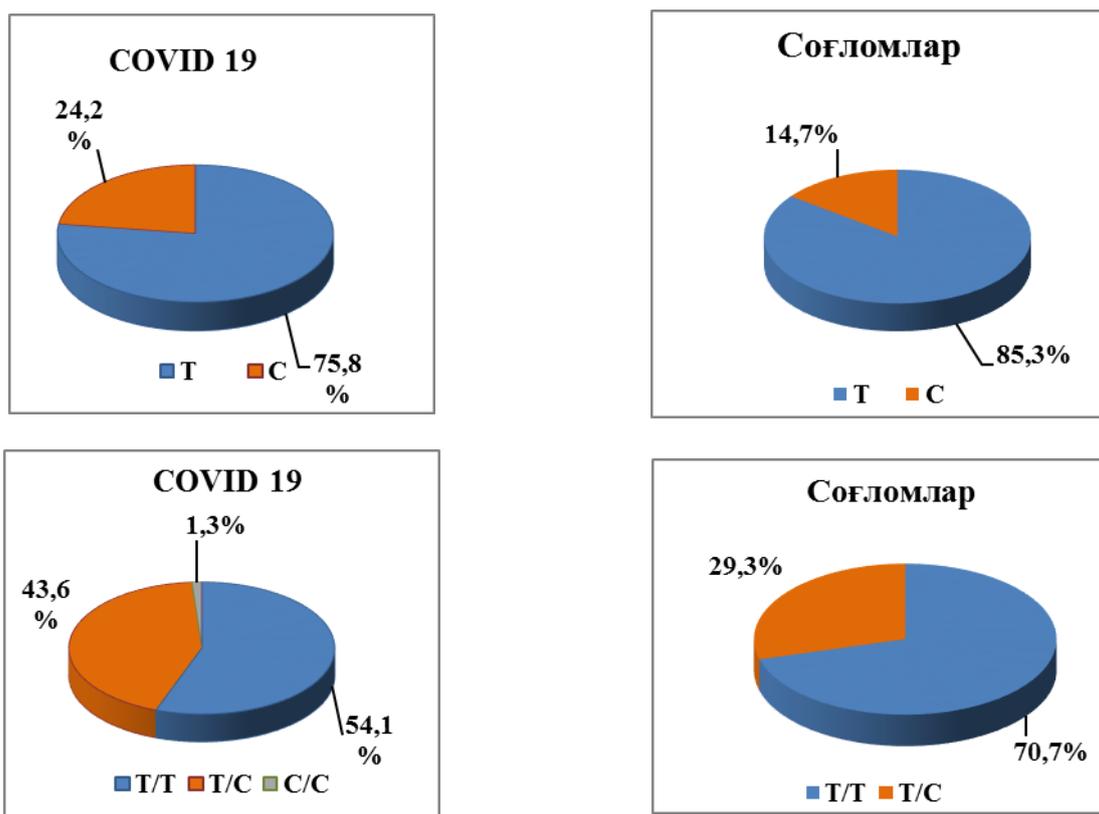
4-расм. COVID-19 ўтказган кардиореспиратор тизимининг коморбид касалликлари мавжуд беморларда эндотелин -1 нинг Д-димер ва фибриноген билан корреляцияси

Фибриноген миқдори меъёр даражада бўлган беморларда эндотелин-1 нинг миқдори $88,87 \pm 3,68$ пг/мл, NO - $111,6 \pm 1,40$ нмоль/мл ни, vWF - $124,1 \pm 2,56$ % ни, тромбомодулин - $1365 \pm 38,1$ пг/мл, ангиотензин II - $68,2 \pm 1,47$ пг/мл ни ташкил қилган бўлса, фибриноген миқдори меъёрдан баланд беморлар гуруҳида ушбу кўрсаткичлар мос равишда эндотелин-1 учун 1,5; NO учун 1,3; vWF учун 1,6;

тромбомодулин учун 1,4 ва ангиотензин II учун 1,5 марта баланд кўрсаткичларни ташкил этди.

Диссертациянинг «COVID-19 ўтказган кардиореспиратор тизимининг коморбид касалликлари мавжуд беморларда NO-синтаза гени T786C ва ангиотензин айланттирувчи фермент (ААФ) гени I/D полиморфизмининг хусусиятлари ва прогностик аҳамияти» деб номланган бешинчи бобида COVID-19 ўтказган кардиореспиратор тизимининг коморбид касалликлари мавжуд беморларда NO-синтаза гени T786C полиморфизмининг тарқалиш хусусиятлари ва уларнинг прогностик роли таҳлили келтирилган.

Эндотелиал NO-синтаза гени эндотелийда NO синтезига жавоб берувчи, кон-томирлар тонуси регуляциясида, томир девори силлиқ мушаклари фаолиятида ва тромб ҳосил бўлиши жараёнларига иштирок этувчи муҳим фермент ҳисобланади. Эндотелий дисфункцияси ривожланишини генетик детерминантлари - эндотелиал NO-синтаза гени T786C полиморфизми COVID-19 ўтказган 118 беморда ўрганилганда олинган натижалар T аллеллар 75,8% ва C аллеллар 24,2% ни ташкил этди. Соғлом шахслар гуруҳида T аллеллар 85,3%ни ва C аллеллар 14,7% га тенг бўлди. COVID-19 ўтказган беморларда T786C промоторнинг T/T генотиби 54,1%, T/C генотиби 43,6% ва C/C генотиби 1,3% беморларда аниқланди (5-расм).



5-расм. COVID-19 ўтказган беморларда эндотелиал NO-синтаза гени T786C полиморфизми генотип ва аллеллари тақсимланиши

Натижалар таҳлили COVID-19 ўтказган беморларда NO-синтаза гени T786C полиморфизмининг T/T генотипининг учраши назорат гуруҳига нисбатан ишончли камайишини кўрсатди (54,1% беморлар гуруҳида ва 70,7% назорат гуруҳида, $\chi^2=4.9$; $P<0,01$; $OR=0.5$; 95% CI 0.289-0.910).

Назорат гуруҳида популяцион сон таҳлили кўрсатишича: Харди Вайнберг генетик мувозанати бўйича аллеллар тақсимланиш сони $T=0.85$; $C=0.15$; назорат гуруҳида Харди Вайнберг мувозанати (ХВМ) бўйича генотиплар кутилаётган сони тақсимланиши: $T/T=0.73$; $T/C=0.24$; $C/C=0.03$ ни, шунингдек генотиплар тақсимланиши кузатилаётган сони: $T/T=0.70$; $T/C=0.30$; $C/C=0.0$. ($\chi^2=2.2$; $P=0.1$ кутилаётган ва кузатилаётган оралиғида) ни ташкил этди. COVID-19 ўтказган беморларида ХВМ бўйича аллеллар тақсимланиш сони $T=0.76$; $C=0.24$ га тенг бўлди. ХВМ бўйича генотиплар тақсимланишининг кутилаётган сони: $T/T=0.58$; $T/C=0.37$; $C/C=0.05$ ни ташкил этди. Беморлар гуруҳида ХВМ бўйича генотиплар тақсимланиши кузатилаётган частотаси: $T/T=0.54$; $T/C=0.45$; $C/C=0.01$ ни ташкил этди (ишончлилик: $\chi^2=3.9$; $P=0.03$ кутилаётган ва кузатилаётган оралиғида). ХВМ бўйича генотиплар тақсимланиши кузатилиши беморлар гуруҳида: $T/T=0.54$; $T/C=0.44$; $C/C=0.02$ ни ташкил этди ($\chi^2=4.9$; $P=0.01$ кутилаётган ва кузатилаётган оралиғида) (5-жадвал).

5 - жадвал

Харди Вайнберг генетик мувозанати бўйича NO-синтаза гени T786C полиморфизмининг тақсимланиши

Аллеллар	Аллеллар учраши				
T	0.76				
C	0.24				
Генотиплар	Генотиплар учраши		χ^2	P	df
	Кузатилаётган	Кутилаётган			
T/T	0.54	0.58	0,365	0.01	1
T/C	0.44	0.37	2,266		
C/C	0.02	0.05	3,518		
Ҳаммаси	1,00	1,00	6,150		

Юқоридаги кўрсаткичларнинг COVID-19 ўтказган беморларда респиратор тизим касалликлари аниқланганда ХВМ бўйича аллеллар тақсимланиши сони: $T=0.82$; $C=0.18$ ни ташкил этди. ХВМ бўйича генотиплар тақсимланиши кутилаётган частотаси беморлар гуруҳида: $T/T=0.68$; $T/C=0.29$; $C/C=0.03$ ни ташкил этди. ХВМ бўйича генотиплар тақсимланиши кузатилаётган сони беморлар гуруҳида: $T/T=0.66$; $T/C=0.32$; $C/C=0.02$ ни ташкил этди ($\chi^2=0.4$; $P=0.5$ кутилаётган ва кузатилаётган оралиғида). COVID-19 ўтказган ЮҚТК аниқланган беморларда ХВМ бўйича аллеллар тақсимланиши сони: $T=0.71$; $C=0.29$ га тенг бўлди. ХВМ бўйича генотиплар тақсимланиши кутилаётган сони беморлар гуруҳида: $T/T=0.53$; $T/C=0.40$; $C/C=0.07$ ни ташкил этди. ХВМ бўйича генотиплар тақсимланиши кузатилаётган беморлар гуруҳида: $T/T=0.49$; $T/C=0.48$; $C/C=0.03$. ($\chi^2=1.5$; $P=0.4$ кутилаётган ва кузатилаётган оралиғида). COVID-19 ўтказган беморларда кардиореспиратор тизим коморбид касалликлари мавжуд беморларда ХВМ бўйича аллеллар тақсимланиши сони: $T=0.77$; $C=0.23$ ни ва генотиплар тақсимланиши кутилаётган беморлар гуруҳида: $T/T=0.60$; $T/C=0.35$; $C/C=0.05$ ни ташкил этди. ХВМ бўйича генотиплар тақсимланиши кузатилаётган частотаси беморлар гуруҳида: $T/T=0.55$; $T/C=0.40$; $C/C=0.06$ ($\chi^2=3.4$; $P=0.04$ кутилаётган ва кузатилаётган оралиғида).

COVID-19 ўтказган беморларда T786C полиморфизми аллель ва генотипларининг коморбид ҳолатлар билан боғлиқ таҳлили, T аллеллар

респиратор тизим касалликлари мавжуд беморларда 81,2% ҳолатда, ЮҚТК мавжуд беморларда 77,8% ва кардиореспиратор тизим коморбид касалликлари мавжуд беморларда 75,4% ҳолларда учрашини кўрсатди. С аллеллар мос равишда 18,8%, 22,2% ва 24,6% ни ташкил этди (5-расм). Т/Т генотип COVID-19 ўтказган беморларида респиратор тизим касалликлари мавжуд беморларда 68,9% ни, ЮҚТК мавжуд беморларда – 56,6% ни ва кардиореспиратор тизим коморбид касалликлари мавжуд беморларда – 51,3% ни ташкил этиши аниқланди. Т/С генотип мос равишда 29,9%, 43,1% ва 48,1% дан иборат бўлди. Назорат гуруҳидаги бу кўрсаткичлар: Т/Т – 69,1% ва Т/С – 29,3% ни ташкил этди.

ААФ генининг I/D полиморфизмининг аллель ва генотипик шакллари учрашини таҳлил қилиш, функционал салбий аллели назорат гуруҳида 40,2% ва беморларда 51,4% ҳолларда учрашини кўрсатди ($\chi^2=2,9$; $p=0,08$, OR=1,7; 95% CI 0.9408, 2.634). COVID-19 ўтказган беморларда ААФ генининг I/D полиморфизми аллель ва генотипларининг коморбид ҳолатлар билан боғлиқ таҳлили, I аллеллар респиратор тизим касалликлари мавжуд беморларда 56,6% ҳолатда, ЮҚТК мавжуд беморларда 38,9% ва кардиореспиратор тизим коморбид касалликлари мавжуд беморларда 35,7 % ҳолларда учрашини кўрсатди. D аллеллар мос равишда 43,4%, 61,1% ва 64,3% ни ташкил этди. I/I генотип COVID-19 ўтказган беморларида респиратор тизим касалликлари мавжуд беморларда 41,9% ни, ЮҚТК мавжуд беморларда – 27,8%ни ва кардиореспиратор тизим коморбид касалликлари мавжуд беморларда – 25,7% ни ташкил этиши аниқланди. I/D генотип мос равишда 31,1 %, 22,2% ва 20% дан иборат бўлди. D/ D генотиби мос равишда 27,9%, 50% ва 54,3% ни ташкил этди. Назорат гуруҳидаги бу кўрсаткичлар: I/I генотиплар – 47,1%, . I/D генотип - 25.5 % ва D/ D – 27,5% ни ташкил этди.

Генотипларнинг учраши қиёсланганда функционал жихатдан салбий I/D ва D/D генотиплар COVID-19 ўтказган беморларда кардиореспиратор коморбид касалликлар шаклланиши учун хавф аҳамиятига эга эканлиги қайд этилди ($\chi^2=1,3$; $p=0,06$, OR=1,6; 95% CI 0.7166, 3.522; $\chi^2=4.3$; $p=0,04$, OR=3,35; 95% CI 0.6141, 2.966 мос равишда) (6-жадвал).

6-жадвал

COVID-19 ўтказган беморларда ААФ генининг I/D полиморфизми учун ХВМ бўйича генотипларни тақсимланишида кутилаётган ва кузатилган сонлар

Генотиплар	COVID-19 ўтказган беморлар				Назорат гуруҳи			
	Генотиплар сони		χ^2	p	Генотиплар сони		χ^2	p
	Кузати-лаётган	Кути-лаётган			Кузати-лаётган	Кути-лаётган		
I/I	0.34	0.22	7,0	<0,05	0.47	0.36	1,819	<0.05
I/D	0.26	0.5	12,7		0.25	0.48	5,412	
D/D	0.39	0.28	5,7		0.27	0.16	4,026	
Жами	1.0	1.0	25,4		1.0	1,0	11,257	

Генетик тадқиқотлар таҳлилинини ҳисобга олган ҳолда, ўрганилаётган ААФ ген полиморфизмининг D аллели ва D/D генотипининг COVID-19 ўтказган беморларда коморбид ҳолатлар ривожланиш хавфини оширишга қўшган прогностик ҳиссаси баҳоланди. ААФ генининг I/D полиморфизмининг функционал

салбий D аллелининг ташувчиларда I аллелини ташувчиларга қараганда COVID-19 ўтказган беморларда коморбид ҳолатлар шаклланиш хавфи 1,6 барабар юқори эканлиги аниқланди ($\chi^2=4,7$; $p=0,04$; OR=1.6; 95% CI 1.03, 2.654) ва бу аллель коморбид касаллик ривожланиш хавфи ортишининг муҳим детерминанти ҳамда касаллик кечишининг салбий прогностик омили эканлиги аниқланди. ААФ генининг I/D полиморфизмининг салбий D/D генотипининг COVID-19 ўтказган беморларда назорат гуруҳига қараганда 1,6 барабар кўпроқ учраши кузатилди.

COVID-19 ўтказган респиратор тизим касалликлари мавжуд беморлар гуруҳида ва назорат гуруҳида ААФ генининг I/D полиморфизмининг аллеллари ва генотипларининг учрашини таҳлил қилиш шуни кўрсатдики, ААФ генининг I/D полиморфизмининг I аллели назорат гуруҳида COVID-19 ўтказган респиратор тизим касалликлари мавжуд беморларга нисбатан статистик жиҳатдан ишончли даражада кўп учради ($\chi^2=4.7$; $p=0.03$). Аллель учун имкониятлар нисбати OR = 2,3 (95% CI: 1.074-5,091) ни ташкил этди, ушбу аллелни ташиш COVID-19 ўтказган беморларда ижобий прогноз омили сифатида кўриб чиқишга имкон берди.

Таdqикотлар натижаси COVID-19 ўтказган ЮQTK ва кардиореспиратор тизим коморбид касалликлари мавжуд беморлар гуруҳларида ААФ генининг I/D полиморфизми аллеллари I ва D орасида ($\chi^2=7,7$; $p=0,005$; OR=2,3; 95% CI 1.278, 4.295) ва ушбу локусдаги D/D генотипининг учраши билан ишончли фарқларни аниқлади ($\chi^2=6,6$; $p=0,01$; OR=3,1; 95% CI 1.289, 7.33). Шундай қилиб, ААФ генининг D аллели ва D/D генотипининг нафақат COVID-19 ўтказган беморларда касалликнинг оғирлик даражаси билан ҳам боғлиқ бўлиб, D аллели учраши касалликнинг салбий кечиши ривожланиш хавфини 2,4 барабар, D/D генотиби учун 2,9 барабар ортишини кўрсатди ва ААФ генининг D аллели ва D/D генотиби COVID-19 ўтказган беморларда касалликнинг салбий кечишининг генетик омили сифатида қайд этилди. Шу сабабли, ААФ генининг I/D полиморфизмининг функционал жиҳатдан салбий D аллели ва D/D генотиби COVID-19 ўтказган беморларда коморбид ҳолатлар ривожланиш хавфининг ортиши ва салбий кечишининг муҳим детерминанти деб ҳисоблаш мумкин.

Диссертациянинг «COVID-19 ўтказган беморларда кардиореспиратор тизим касалликларининг кечишини башоратлаш» деб номланган бешинчи бобида COVID-19 ўтказган беморларда кардиореспиратор тизим касалликларининг кечишини башоратлаш дастури яратилди. COVID-19 ўтказган беморларда коморбид ҳолатлар ривожланиш хавфининг ортиши ва салбий кечишининг олдини олиш мақсадида уларда кардиоваскуляр хавф омиллари, касаллик клиник кечиши ва лаборатор функционал усуллар натижаларидан келиб чиққан ҳолда прогностик матрица яратилди. Бунда беморларнинг ҳар бир кўрсаткичлари алоҳида ҳисобланди. Жумладан ҳар бир кардиоваскуляр хавф омиллари учун яқка тартибда ҳисобланиб, умумий миқдор олинди. Интенсив кўрсаткичларни меъёрлаштириш усулидан фойдаланилган ҳолда прогностик коэффицент (X) аниқланди. У ҳар бир омилнинг биринчи ва иккинчи меъёрлаштирилган интенсив кўрсаткичлардан келиб чиққан ҳолда топилди (мос равишда энг кичиги ва энг каттаси). Бу яратилган матрица 2 та калкулятор программаси яратишга асос бўлиб хизмат қилди (6 ва 7-расмлар).

Ушбу дастурни ишлатиш COVID-19 ўтказган беморларда коморбид ҳолатлар ривожланиш хавфининг ва салбий кечишини баҳолаган ҳолда юқори хавф

гурухига кирувчи беморларни ўз вақтида аниқлаш имконини яратади. Амалий жиҳатдан касаллик прогнозининг индивидуал хавф-стратификациясини аниқлаш шифокор учун даволашни такомиллаштириш, асоратларни камайтириш, касаллик клиник кечишини яхшилаш ва беморлар ҳаёт сифатини яхшилаш имконини яратади.

Программа для определения кардиоваскулярного риска у реконвалесцентов COVID-19

Название медицинского учреждения:
РСНПМЦ ТИР

Пациент:
Фамилия: Валиева
Имя: Дилором
Отчество: Вахобовна
Пол: Мужской Женский
Дата рождения: 15.05.1968

Данные заполняющего:
Дата обследования: 26.04.2021
ФИО врача (анкетирующего): Ермакбаева А.У.

Показатели:

Наследственность: <input type="radio"/> Отсутствует <input checked="" type="radio"/> Имеется	Систолическое АД: <input type="radio"/> < 120 мм.рт.ст. <input checked="" type="radio"/> > 120 мм.рт.ст.	Диастолическое АД: <input type="radio"/> < 80 мм.рт.ст. <input checked="" type="radio"/> > 80 мм.рт.ст.
Вредные привычки: <input type="radio"/> Не курит <input checked="" type="radio"/> Курит	Холестерин: <input type="radio"/> < 5,0 ммоль/л <input checked="" type="radio"/> > 5,0 ммоль/л	ХС ЛПНП: <input type="radio"/> < 3,5 ммоль/л <input checked="" type="radio"/> > 3,5 ммоль/л
Образ жизни: <input type="radio"/> Активный <input checked="" type="radio"/> Малоподвижный	ИМТ: <input type="radio"/> < 25 <input checked="" type="radio"/> > 25	Ожирение: <input type="radio"/> Имеется <input checked="" type="radio"/> Отсутствует
SCORE: <input type="radio"/> < 5% <input checked="" type="radio"/> > 5%	С-реактивный белок: <input type="radio"/> менее 5 мг/л <input checked="" type="radio"/> более 5 мг/л	Фибриноген: <input type="radio"/> < 4 г/л <input checked="" type="radio"/> > 4 г/л

Балл: 24 Кардиоваскулярный риск: высокий.

Данные для сохранения и печати:
Медицинское учреждение: РСНПМЦ ТИР
Данные пациента:
Фамилия: Валиева
Имя: Дилором
Отчество: Вахобовна
Дата рождения: 15.05.1968
Пол: жен
Дата оценки: 26.04.2021
ФИО врача (анкетирующего): Ермакбаева А.У.
Кардиоваскулярный риск: высокий.
Завершено! Не забудьте сохранить и/или распечатать заполненную форму!

Применить | Очистить форму | Сохранить в файл | Загрузить из файла | сброс показателей | Печать | Выход

Сокращения и примечания:
1. Данная программа предназначена для профессионального использования в медицине, а именно в кардиологии.
2. Программа не является основным методом диагностики сердечной патологии и служит лишь для информативных целей.
ИМТ - индекс массы тела
ХС ЛПНП - холестерин, липопротеины низкой плотности

Программа защищена авторским правом ©

6-расм. COVID-19 ўтказган беморларда кардиоваскуляр хавфни аниқлаш калкулятор дастури

Программа для прогнозирования кардиоваскулярного риска у реконвалесцентов COVID-19

Название медицинского учреждения:
РСНПМЦ ТИР

Пациент:
Фамилия: Кариев
Имя: Шукрат
Отчество: Рустамович
Пол: Мужской Женский
Дата рождения: 15.06.1975

Данные заполняющего:
Дата обследования: 15.12.2022
ФИО врача (анкетирующего): Камилова У.К.

Показатели:

Наследственность: <input type="radio"/> Отсутствует <input checked="" type="radio"/> Имеется	Артериальная гипертензия: <input type="radio"/> Отсутствует <input checked="" type="radio"/> Имеется	ИМТ: <input type="radio"/> < 25 <input checked="" type="radio"/> > 25
Вредные привычки: <input type="radio"/> Не курит <input checked="" type="radio"/> Курит	Холестерин: <input type="radio"/> < 5,0 ммоль/л <input checked="" type="radio"/> > 5,0 ммоль/л	
Образ жизни: <input type="radio"/> Активный <input checked="" type="radio"/> Малоподвижный	С-реактивный белок: <input type="radio"/> менее 6 мг/л <input checked="" type="radio"/> более 6 мг/л	Д-димер: <input type="radio"/> < 250 нг/мл <input checked="" type="radio"/> > 250 нг/мл
Ожирение: <input type="radio"/> Отсутствует <input checked="" type="radio"/> Имеется	Фибриноген: <input type="radio"/> < 400 мг/дл <input checked="" type="radio"/> > 400 мг/дл	

Балл: 18 Кардиоваскулярный риск: ВЫСОКИЙ.

Данные для сохранения и печати:
Образ жизни: малоподвижный
Ожирение: Имеется
ИМТ: > 25
Холестерин: < 5,0 ммоль/л
Артериальная гипертензия: отсутствует
Фибриноген: > 400 мг/дл
С-реактивный белок: более 6 мг/л
Д-димер: > 250 нг/мл
Кардиоваскулярный риск у реконвалесцентов COVID-19: **ВЫСОКИЙ!**
Завершено! Не забудьте сохранить и/или распечатать заполненную форму!

Применить | Очистить форму | Сохранить в файл | Загрузить из файла | сброс показателей | Печать | Выход

Сокращения и примечания:
1. Данная программа предназначена для профессионального использования в медицине, а именно в кардиологии.
2. Программа не является основным методом диагностики сердечной патологии и служит лишь для информативных целей.
ИМТ - индекс массы тела

Программа защищена авторским правом ©

7-расм. COVID-19 ўтказган беморларда кардиоваскуляр хавфни башоратлаш калкулятор дастури

ХУЛОСАЛАР

«COVID-19 ўтказган беморларда кардиореспиратор тизимининг коморбид касалликлари кечишини эрта ташхислаш ва кечиш хусусиятларини прогнозлаш» мавзусидаги диссертация иши бўйича олиб борилган тадқиқотлар натижасида қуйидаги хулосалар олинди:

1. COVID-19 ўтказган беморлар кардиореспиратор коморбид касалликлари мавжуд беморларда энг кўп учраган артериал гипертензия, юрак ишемик касаллиги ва ўпканинг сурункали обструктив касаллиги эканлиги ва касалликнинг клиник кечиш хусусиятлари ўпканинг зарарланиш даражасига ва кардиоваскуляр хавф омиллари учраши билан боғлиқлиги аниқланди.

2. COVID-19 ни ўтказган беморларда юрак-қон томир касалликлари учраши таҳлили шуни кўрсатди: 49 та (22,27%) беморда битта касаллик, мавжуд бўлиб, 38 та (17,27%) беморда иккита (АГ+ ЮИК) ва 32 та (12,8%) беморда ≥ 3 ЮҚТК(АГ+ ЮИК+СЮЕ) кузатилди ва сўнги ҳолат 60 ёшдан ошган беморларда кўпроқ учради. 4-6 ойлик кузатув давомида «янги» юрак ишемик касаллиги билан касалланган беморларнинг нисбати ошди: 3 ойдан кейин 0,45% ва 6 ойдан кейин 1,4% янги ҳолатлар қайд этилди.

3. COVID-19 ўтказган кардиореспиратор тизимининг коморбид касалликлари мавжуд беморларда унинг хавф омилларини учраши ҳамда касалликнинг клиник кечиши эндотелий дисфункциясини тавсифловчи гуморал омиллар миқдорининг ошиши билан бирга келган. Эндотелий дисфункциясининг гуморал кўрсаткичлари - эндотелин-1, фон Виллебранд омили миқдори ва кардиореспиратор тизимининг коморбид касалликлари оғирлик даражаси билан тўғри корреляцион боғланишлар аниқланди (мос равишда $r=0,67$ ва $r=0,71$).

4. COVID-19 ўтказган кардиореспиратор тизимининг коморбид касалликлари мавжуд беморларда яллиғланиш ҳамда гемостаз кўрсаткичлари ва эндотелий дисфункциясининг ўрганилган барча гуморал омиллари билан мутаносиблик аниқланди. Кардиореспиратор коморбид касалликлари мавжуд беморларда эндотелин -1, фон Виллебранд омили ва тромбомодулиннинг Д-димер ва фибриноген миқдори билан ассоцирланиши кузатилди.

5. COVID-19 ўтказган беморларда NO–синтаза гени T786C полиморфизми хусусиятларининг касаллик прогнозидаги аҳамиятини баҳолаш натижасида T/C генотип ва касаллик коморбид кечиши ҳамда нохуш прогнози ўртасида боғлиқлик аниқланди: T/C генотип мос равишда респиратор тизим касалликлари мавжуд беморларда 29,9% ни, ЮҚТК мавжуд беморларда 43,1% ва коморбид кардиореспиратор тизим касалликлари мавжуд беморларда 48,1% ни ташкил этди.

6. NO–синтаза гени T786C полиморфизмининг T/C генотиби учраши кардиореспиратор коморбид ҳолатлар ривожланиш хавфини 1,6 марта ошиши билан тавсифланади ($\chi^2=4.3$; $P=0.04$) ҳамда бу генотибни COVID-19 ўтказган беморларда касаллик оғир кечиши билан боғлиқ бўлган мустақил генетик маркер деб ҳисоблаш имконини беради.

7. ААФ генининг D аллел ва D/D генотиби COVID-19 ўтказган беморларда касалликнинг оғирлик даражаси билан ҳам боғлиқ бўлиб, D аллел ва D/D генотип ташувчиларда касалликнинг салбий кечиши ривожланиш хавфи мос равишда 2,4

ва 2,9 бараварга статистик аҳамиятли ортишини кўрсатди. ААФ гени I/D полиморфизмини D аллели ва D/D генотиби COVID-19 ўтказган беморларда коморбид ҳолатлар ривожланиш хавфининг ортиши ва касалликни салбий кечишининг муҳим генетик детерминанти деб ҳисоблаш мумкин.

8. COVID-19 ўтказган беморларни клиник-функционал мониторингга натижаларини комплекс баҳолашга асосланиб, уларда кардиореспиратор тизимнинг коморбид касалликлари ташхислаш ва кечишини башоратлаш алгоритмлари ишлаб чиқилди ва дисперсион таҳлил натижалари асосида 95% спецификлик билан ва 87% сезгирлик билан мавжуд касалликни ноҳуш кечиши ва прогнозни башоратловчи модель яратилди.

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

ТАШКЕНТСКАЯ МЕДИЦИНСКАЯ АКАДЕМИЯ

ЕРМЕКБАЕВА АКБАЛ УРДАБАЕВНА

**РАННЯЯ ДИАГНОСТИКА И ПРОГНОЗИРОВАНИЕ ТЕЧЕНИЯ
КОМОРБИДНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ КАРДИОРЕСПИРАТОРНОЙ
СИСТЕМЫ У БОЛЬНЫХ ПЕРЕНЕСШИХ COVID-19**

14.00.05 – Внутренние болезни

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

ТАШКЕНТ – 2023

Тема докторской диссертации (DSc) по медицинским наукам зарегистрирована в Высшей аттестационной комиссии Республики Узбекистан за № B2021.3.DSc/Tib594.

Диссертация выполнена в Ташкентской медицинской академии.

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

Официальные оппоненты: **Рахимова Дилором Алимовна**
доктор медицинских наук, профессор

Курбонов Абдукодир Кенжаевич
доктор медицинских наук

Захидова Машкура Зияматовна
доктор медицинских наук, профессор

Ведущая организация: **Ташкентский педиатрический медицинский институт**

Защита диссертации состоится «_____» _____ 2023 г. в «_____» часов на заседании Научного совета DSc.04/30.12.2019.Tib.30.02 при Ташкентской медицинской академии. (Адрес: 100109, г.Ташкент, Алмазарский район, ул. Фароби, дом 2. Тел./факс: (+99871) 150-78-25; e-mail: tta2005@mail.ru).

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

Автореферат диссертации разослан «___» _____ 2023 года.

(реестр протокола 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 учёных степеней, доктор медицинских наук, профессор

А.Л.Аляви
Председатель Научного семинара при научном совете по присуждению ученых степеней доктор медицинских наук, академик

ВВЕДЕНИЕ (аннотация докторской диссертации (DSc))

Актуальность и востребованность темы диссертации. Пандемия COVID-19 перед всей системой здравоохранения мира ставит глобальные задачи, такие как ранняя диагностика, лечение, профилактика осложнений, реабилитация и организация вакцинации. По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) «пандемия инфекции, вызванная новым штаммом коронавируса - SARS-CoV-2, привела к стремительному росту числа заболевших и высокой смертности во всем мире...»¹. Наряду с поражением органов дыхания при COVID-19, установлено, что важными прогностическими критериями его течения являются возраст больного, наличие сердечно-сосудистых и других сопутствующих заболеваний. По данным многоцентровых исследований, смертность больных сердечно-сосудистыми заболеваниями при COVID-19 высока, что делает актуальной задачу совершенствования методов объективной оценки клиническо-функциональных процессов у них, а также разработки методов прогнозирования развития болезни.

Оценка клинического течения заболевания, осложнений, особенностей клиническо-функциональных особенностей коморбидных состояний у больных COVID-19 в мире; исследования ориентируются на выявление новых сторон и ранних признаков этиопатогенеза различных клинических форм заболевания путем изучения специфических биомаркеров и молекулярно-генетических факторов; проводятся научные исследования по разработке методики раннего выявления и прогнозирования риска осложнений заболевания. При этом важно совершенствовать методы объективной оценки клинических процессов у этих больных, а также разрабатывать молекулярно-генетические методы прогнозирования развития заболевания.

В нашей стране реализуются комплексные меры, направленные на развитие медицинской сферы, адаптацию системы медицинского обслуживания к мировым требованиям, включая раннюю диагностику сердечно-сосудистых заболеваний, направленную на снижение их осложнений. В связи с этим определены такие задачи как коренное совершенствование системы здравоохранения «...повышение эффективности, качества и популярности медицинской помощи, оказываемой населению в нашей стране, а также формирование системы медицинской стандартизации, внедрение высокотехнологичных методов диагностики и лечения, создания эффективных моделей патронажной службы и диспансеризации, поддержки здорового образа жизни и профилактики заболеваний...»². При реализации этих задач целесообразно проводить исследования по диагностике клиническо-генетических изменений при коморбидных заболеваниях кардиореспираторной системы и совершенствованию прогнозирования риска их развития, а также снижению причин инвалидизации и негативных последствий.

¹ World Health Organization. Coronavirus disease 2019 (COVID-19) situation report – 48. Available at: https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/situation-reports/20200308-sitrep-48-covid19.pdf?sfvrsn=16f7ccef_4. Accessed: March 9, 2020, 4

² Указ Президента Республики Узбекистан, от 07.12.2018 г. № УП-5590 Республики Узбекистан «О комплексных мерах по коренному совершенствованию системы здравоохранения Республики Узбекистан»

Данное диссертационное исследование в известной степени служит выполнению задач, определенных в Указах Президента Республики Узбекистан № УП-60 от 28 января 2022 года «О Стратегии развития Нового Узбекистана на 2022-2026 годы», № УП-5590 от 07 декабря 2018 года «О комплексных мерах по коренному совершенствованию системы здравоохранения Республики Узбекистан», Постановлениях Президента Республики Узбекистан № ПП-4649 от 26 марта 2020 года «О дополнительных мерах по предупреждению широкого распространения коронавирусной инфекции в Республике Узбекистан», № ПП-5124 от 25 мая 2021 года «О дополнительных мерах по комплексному развитию сферы здравоохранения» и № ПП-3071 от 20 июня 2017 года «О мерах по дальнейшему развитию специализированной медицинской помощи населению Республики Узбекистан на 2017–2021 годы» и в других нормативно-правовых документах.

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

Обзор зарубежных научных исследований по теме диссертации³.

Научные исследования, направленные на совершенствование клинко-диагностических основ течения заболевания и возникновения осложнений у больных COVID-19 и их лечение, проводили ведущие мировые научные центры и высшие учебные заведения, в том числе: больница Лихуили (Китай) при университете Нинбо, Центр сердечно-сосудистых исследований Шарите (Германия), Отделение кардиологии Государственного университета Нью-Йорка (США), Научно-исследовательский институт Токийского университета (Япония), Отделение кардиологии и интенсивной терапии, Медицинский центр Чи-Мэй (Тайвань), медицинский факультет Женевского университета (Швейцария), Университет Макгилла (Канада), Лаборатория биотехнологии Университета Джавахарлала Неру (Индия), Манчестерский медицинский центр «Геном» (Англия), Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии (Россия), отделение кардиологии Национального медицинского исследовательского центра терапии и профилактической медицины (Россия), Национальный медицинский исследовательский центр имени В. А. Алмазова (Россия), Белорусский государственный медицинский университет (Беларусь), Республиканский специализированной научно-практической медицинской центр терапии и медицинской реабилитации, Ташкентская медицинская академия (Узбекистан).

На основе научных исследований по клинко-диагностической базе течения заболеваний легких, сердца, печени и почек у больных с COVID-19 и их лечения получен ряд научных результатов, в том числе следующие: доказана важность

³ Обзор зарубежных научных исследований по теме диссертации:

www.uni-heidelberg.de, www.univ-agadez.edu.ne, www.umb.edu.pl, www.ucl.ac.uk, www.ninds.nih.gov, www.utoronto.ca, www.aub.edu.lb, www.medline.ru, www.medscape.com/ophthalmology, visionscience.com, www.retina.org/retina, elibrary.ru, medlib.ws, www.medlit.ru, www.rmj.ru, mmtk.ru, www.opthal.org, www.retinajournal.com, www.bjophthalmol.com, www.eyeworld.org, www.aoj.org, www.djo.harvard.edu, webofscience.com, pubmed.com, www.dissercat.com, www.elsevier.com.

использования клинико-функциональных методов в раннем выявлении и диагностике коморбидных состояний (Center for Cardiovascular Research Charité, Германия), доказаны изменения в нейрогуморальной системе происходящие в развитии и тяжести заболевания (Institute of Medical Science Tokyo University, Япония), обосновано значение методов молекулярной генетики в прогнозировании развития и течения заболевания (School of Biotechnology, Jawaharlal Nehru University, Индия), доказано значение лечебно-реабилитационных процедур на улучшение прогноза заболевания в результате эффекта блокирования влияния нейрогуморальных факторов (Республиканский специализированной научно-практический медицинский центр терапии и медицинской реабилитации, Узбекистан).

В мире проводится ряд научных исследований течения заболевания, осложнений, клинической диагностики и лечения постковидного синдрома у больных COVID-19, в том числе по следующим приоритетным направлениям: особенности течения заболевания легких и сердечно-сосудистых заболеваний у пациентов с COVID-19, определение патогенетических причин развития коморбидных состояний; совершенствование раннего выявления и лечения осложнений заболевания с учетом нейрогуморальных и генетических факторов; разработка системы прогнозирования риска развития патологического процесса; создание высокоэффективных методов лечения; совершенствование мероприятий по предупреждению прогрессирования заболевания и осложнений.

Степень изученности проблемы. Ряд исследований посвящен изучению влияния COVID-19 на дыхательную и сердечно-сосудистую системы и его патогенетические механизмы (Арутюнов Г.П., 2021; Nafiane A. 2020; Nain Z., 2021). Оценка нейрогуморальных факторов, играющих важную роль в формировании, течении, прогнозе и при разработке лечебно-профилактических мероприятий заболеваний кардиореспираторной системы у больных, перенесших COVID-19 (Wang T., 2020; Rodríguez C., 2021; Бубнова М.Г., 2021).

Прямое и не прямое повреждение эндотелиальных клеток SARS-CoV-2 у больных COVID-19, повышает активность ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС), что повышает риск ухудшения течения заболевания и развитие неблагоприятного прогноза (Bourgonje A.R, 2020; Тарловская Е.И., 2021). В многоцентровом когортном исследовании повышенные уровни биомаркеров эндотелиальной дисфункции, гормонов РААС, у больных с COVID-19 были связаны с повышенным риском смерти и неблагоприятным прогнозом (Mason R.J. 2021; Young K.A., 2021). В современных принципах лечения COVID-19 и его осложнений обоснована необходимость индивидуального подхода с учетом факторов, влияющих на формирование осложнений заболевания и неблагоприятный прогноз (Luo J., 2021; Мамедов М.Н., 2021).

В Узбекистане проведен ряд научных исследований, направленных на определение особенностей течения заболевания и роли патогенетических факторов у больных COVID-19, в том числе: оценка особенностей патофизиологических изменений внутренних органов у больных COVID-19 (Раимкулова Н.Р., 2022), роль гуморальных факторов РААС, участвующих в патогенезе сердечно-сосудистых заболеваний (Камилова У.К., Рахимов А.Н., 2022) и другие. Однако исследований по научному обоснованию

патогенетических механизмов коморбидных заболеваний кардиореспираторной системы у больных COVID-19 с использованием молекулярно-генетических методов не проводилось.

Учитывая изложенное, актуально и практически важно обосновать новые принципы гуморальных и молекулярно-генетических факторов в прогнозировании течения кардиореспираторных заболеваний у больных, перенесших COVID-19.

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

Диссертационная работа выполнена в соответствии с планом научно-исследовательских работ в Республиканском научно-практическом медицинском центре специализированной терапии и медицинской реабилитации в рамках прикладного гранта MRB-2021-522 «Разработка алгоритма и мобильного приложения оценки кардиоваскулярного риска у реконвалесцентов COVID-19» (2021-2022 гг.).

Цель исследования разработка предложений и рекомендаций по ранней диагностике заболеваний кардиореспираторной системы и прогнозированию особенностей течения у больных, перенесших COVID-19 с учетом клинико-гуморальных и генетических предикторов.

Задачи исследования:

оценить кардиоваскулярные факторы риска и особенности течения коморбидных заболеваний кардиореспираторной системы у больных, перенесших COVID-19;

изучить взаимосвязь между течением коморбидных заболеваний кардиореспираторной системы и гуморальными факторами дисфункции эндотелия - эндотелином-1, оксидом азота (NO), фактором фон Виллебранда, тромбомодулином у больных, перенесших COVID-19;

изучить особенности и прогностические значения полиморфизма T786C гена эндотелиальной NO-синтазы и I/D полиморфизма гена ангиотензинпревращающего фермента (ACE) у больных, перенесших COVID-19;

определить предикторы тяжести заболевания и неблагоприятного прогноза у больных, перенесших COVID-19 с учетом особенностей эндотелиальных гуморальных факторов и T786C полиморфизма гена эндотелиальной NO-синтазы, а также I/D полиморфизма гена ангиотензинпревращающего фермента (ACE);

разработать методы ранней диагностики и прогнозирования течения заболеваний кардиореспираторной системы у больных, перенесших COVID-19 с учетом клинико-гуморальных и генетических факторов.

Объект исследования. 220 больных, перенесших COVID-19, находившихся на лечении в многопрофильном медицинском центре Республики Каракалпакстан в течение 2020-2021 гг.

Предмет исследования. Опросники, шкала оценки клинического состояния, результаты функциональных, биохимических, иммуноферментных и молекулярно-генетических исследований.

Методы исследования. В работе использованы клинические, лабораторно-функциональные, молекулярно-генетические и статистические методы анализа.

Научная новизна исследования заключается в следующем:

была обоснована корреляционная связь между повышением уровня гуморальных факторов эндотелиальной дисфункции и клиническим течением, маркерами воспаления и показателями гемостаза у больных с коморбидными заболеваниями кардиореспираторной системы, перенесших COVID-19;

выявлены распространенность и частота характеристик T786C полиморфизма гена эндотелиальной NO-синтазы и полиморфизма I/D гена ангиотензин превращающего фермента (ACE) у больных с коморбидными заболеваниями кардиореспираторной системы, перенесших COVID-19;

доказана ассоциация гена эндотелиальной NO-синтазы T786C и полиморфизма I/D гена ангиотензин превращающего фермента (ACE) с молекулярно-генетическими детерминантами развития заболевания, клиническим течением заболевания и нарушением эндотелиальных гуморальных факторов у больных с коморбидными заболеваниями кардиореспираторной системы, перенесших COVID-19;

выявлены клиничко-нейрогуморальные, визуализирующие и генетические предикторы, определяющие риск развития коморбидных заболеваний кардиореспираторной системы у больных, перенесших COVID-19.

Практические результаты исследования состоят в следующем:

разработаны клинические, гемодинамические, визуализационные и иммуноферментные критерии сравнительной диагностики коморбидных заболеваний кардиореспираторной системы у больных, перенесших COVID-19;

разработаны и внедрены методы ранней оценки критериев сердечно-сосудистого риска у больных, перенесших COVID-19;

разработаны диагностический алгоритм и математическая модель прогнозирования, неблагоприятного течения коморбидных заболеваний кардиореспираторной системы у больных, перенесших COVID-19 с учетом клиничко-нейрогуморальных и генетических факторов.

Достоверность результатов исследования заключается в теоретическом подходе и методах, применяемых в работе, методической правильности проведенных исследований, достаточном выборе материала, достаточного числа больных, применения необходимых клинических, биохимических, иммуноферментных, инструментальных, современных генетических методов и статистической обработки, анализе клиничко-патогенетических и генетических аспектов ранней диагностики и прогнозирования коморбидных кардиореспираторных заболеваний у больных, перенесших COVID-19, в сравнении с зарубежными и местными исследованиями при интерпретации данных, направленных на диагностику и прогнозирование течения заболевания, подтвержденных в выводах и полученных результатах исследования.

Научная и практическая значимость результатов исследования.

Научная значимость результатов исследования заключается в изучении особенностей коморбидных заболеваний кардиореспираторной системы у больных, перенесших COVID-19, раннее выявление клиничко-нейрогуморальных и генетических предикторов течения заболевания, и большой вклад в современные достижения в диагностике.

Практическая значимость результатов исследования основана на применении современных диагностических тестах, разработке алгоритмов ранней диагностики

коморбидных заболеваний кардиореспираторной системы у больных, перенесших COVID-19 на основании клинического течения, визуализационных, нейрогуморальных, генетических критериев, исходя из причин развития заболевания, снижение осложнений в результате раннего прогнозирования течения заболевания у больных и улучшением качества жизни больных.

Внедрение результатов исследования. На основании полученных научных результатов по ранней диагностике и прогнозированию коморбидных заболеваний кардиореспираторной системы у больных, перенесших COVID-19 для внедрения в практическое здравоохранение:

утверждена методическая рекомендация «Ранняя диагностика и прогнозирование коморбидных заболеваний кардиореспираторной системы у больных перенесших COVID-19», разработанная по результатам исследований по ранней диагностике коморбидных заболеваний кардиореспираторной системы у больных, перенесших COVID-19 (Справка Министерства здравоохранения № 8н-з/515 от 3 октября 2022 года). Данные методической рекомендации позволили эффективно проводить раннюю диагностику коморбидных заболеваний кардиореспираторной системы, вызванных COVID-19;

утверждена методическая рекомендация на тему «Способ прогнозирования особенностей течения коморбидных заболеваний кардиореспираторной системы у больных перенесших COVID-19», разработанная на основании результатов научного исследования по прогнозированию особенностей течения кардиореспираторной системы коморбидных заболеваний у больных, перенесших COVID-19 (Справка Министерства здравоохранения № 8н-з/515 от 3 октября 2022 года). Данная методическая рекомендация способствует эффективно проводить прогнозирование коморбидных заболеваний кардиореспираторной системы, у больных, перенесших COVID-19;

Результаты исследования по ранней диагностике и прогнозированию коморбидных заболеваний кардиореспираторной системы у больных перенесших COVID-19 внедрены в практику здравоохранения, в том числе в Республиканский научно-практический центр специализированной терапии и медицинской реабилитации, Республиканский многопрофильный медицинский Центр Республики Каракалпакстан, Бухарский областной многопрофильный медицинский центр, Шуманайское районное медицинское объединение (Справка Министерства здравоохранения №08-04672 от 22 февраля 2023 года). Полученные результаты позволили провести раннюю диагностику и коморбидных заболеваний кардиореспираторной системы у больных, перенесших COVID-19.

Апробация результатов исследования. Результаты данного исследования были обсуждены на 7 научно-практических конференциях, в том числе на 4 международных и на 3 Республиканских.

Опубликованность результатов исследования. По теме диссертации опубликовано 40 печатных работ, из них 11 статей, из которых 8 статей в журналах, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией Республики Узбекистан, в том числе 3 в зарубежных научных журналах.

Структура и объем диссертации. Диссертационная работа состоит из введения, пяти глав, заключения, списка использованной литературы. Объем диссертации составляет 165 страниц.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ ДИССЕРТАЦИИ

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

В первой главе диссертации под названием **«Современные аспекты патогенеза COVID-19»** приводится обзор литературы, с анализом результатов по изучению роли нейрогуморальных факторов, гуморальных маркеров эндотелиальной дисфункции и их генетических детерминант в патогенезе COVID-19.

Во второй главе диссертации под названием **«Материалы и методы клиничко-гуморального и генетического исследования больных, перенесших COVID-19»** представлена общая характеристика больных, включенных в исследование, методы исследования и статистические методы, использованные при оценке результатов.

В исследование были включены 220 больных, перенесших COVID-19, их средний возраст составил $54,6 \pm 11,4$ года. Из них 103 (46,36%) женщины и 118 (53,63%) мужчины. Все лица, участвовавшие в исследовании, были больны COVID-пневмонией. Количество С-реактивного белка в них определяли биохимическим методом через реакцию латекс-агглютинации с использованием набора «Humatex CRP» (HUMAN, Германия). Фибриноген определяли биохимическим, а D-димер иммуноферментными методами с использованием реактивов «Вектор-Бест» (Россия). Гуморальные факторы эндотелиальной дисфункции изучены у 152 больных, а количество эндотелина-1, фактора фон Виллебранда (VWF) ангиотензина 2, тромбомодулина определено методом ИФА проведенного с использованием реактивов Elabscience (США) на иммуноферментном анализаторе Humareader HS («HUMAN», Германия). Оксид азота (NO) определяли ферментативным методом с использованием набора Assay Kit Abbkine (Германия). Контрольную группу составили 60 пациентов мужского и женского пола соответствующего возраста, у которых не было COVID-19. В обследование не включались больные с сахарным диабетом, сложными аритмиями, заболеваниями печени и почек.

Ген эндотелиальной NO-синтазы T786C и полиморфизм I/D гена ангиотензин превращающего фермента (ACE) исследовали методом молекулярно-генетического тестирования методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) в Республиканском специализированном научно-практическом медицинском центре гематологии. Молекулярно-генетические исследования проведены у 134 больных и 102 здоровых лиц. Конечные точки оценивали через три и шесть месяцев.

Для статистической обработки данных использован программный пакет Microsoft Office Excel - 2020, включая использование встроенных функций

статистической обработки с помощью программы STATISTICA-13,3. Использовали методы вариационной параметрической и непараметрической статистики с расчетом средней арифметической изучаемого показателя (M), среднего квадратического отклонения (SD), стандартной ошибки среднего (m), относительных величин (частота,%), статистическая значимость полученных измерений при сравнении средних величин определяли по критерию Стьюдента (t).

В третьей главе диссертации «**Особенности течения заболеваний кардиореспираторной системы у больных, перенесших COVID-19**» представлен анализ течения у больных с коморбидными заболеваниями кардиореспираторной системы после перенесенной COVID-19.

Анализ полученных данных показал, что все больные, госпитализированные в постковидный период, были больными с COVID пневмонией. Заболевание сопровождалось лихорадкой у 25 (11,4%) больных. По результатам магнитно-спиральной компьютерной томографии (МСКТ) по степени поражения легких было 120 (54,5%) больных с I степенью (0-25%) поражением легких, II степенью (25-50%) - 77 (35%), III степени (50-75%) – 17 (7,3%) и IV степени свыше 75% повреждений – 7 (3,2%) больных. При госпитализации сатурация составила $90,19 \pm 3,21\%$. В постковидный период на боль в груди жаловались 72 (32,7%) больных, на кашель — 69 (31,4%), на одышку — 108 (49,1%), на слабость — 70 (31,8%) больных. Как осложнение дыхательная недостаточность наблюдалась у 28 больных.

81 из обследованных больных (36,8%) страдали хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ). Их средний возраст составил $56,3 \pm 0,94$ года. Среди больных 45 (55,6%) женщин и 36 (44,4%) мужчин. Среди жалоб при госпитализации кашель отмечался у 23 (28,3%) больных, боли в грудной клетке у 28 (34,6%), одышка у 41 (50,6%). Хронический бронхит отмечен у 92 (46%) больных, бронхиальная астма у 33 (15%) больных.

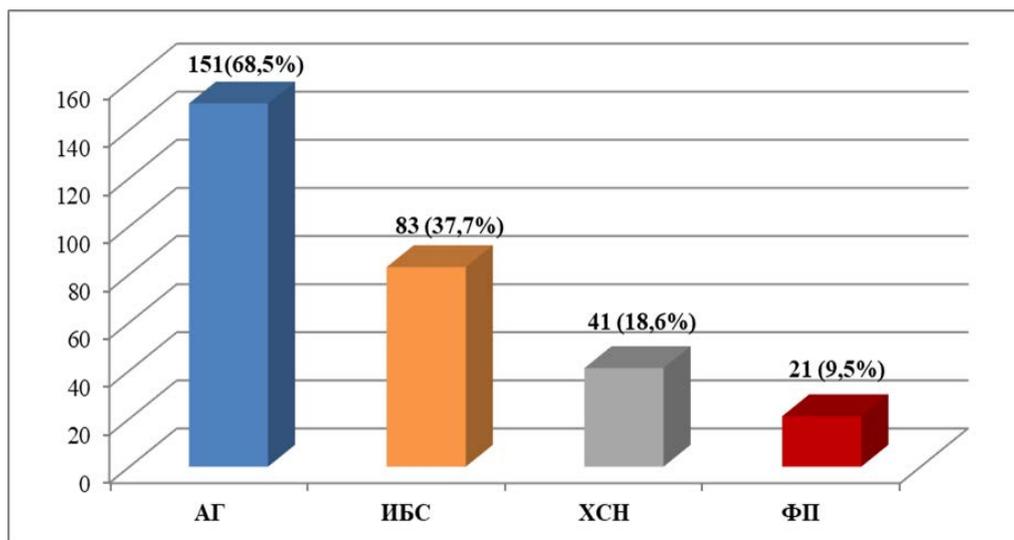


Рисунок 1. Заболевания, наблюдаемые у больных, перенесших COVID-19 в течение 6 месяцев после госпитализации

При анализе результатов исследования частоты коморбидных заболеваний сердечно-сосудистой системы через 6 мес наблюдения у больных, перенесших

COVID -19, артериальная гипертензия (АГ) выявлена у 151 (68,5%) больных, из них 1/3 , то есть 74 (33,6 %) страдали ожирением, 83 (37,7 %) больных были ишемической болезнью сердца (ИБС) и 41 (18,6 %) больных хронической сердечной недостаточностью (ХСН). Хроническая болезнь почек (ХБП) встречалась несколько реже - у 19 (8,6%) пациентов, а фибрилляция предсердий (ФП) - у 21 (9,5%) обследованных.

Анализ кардиоваскулярных факторов риска (ФР) у больных COVID-19 показал, что наследственность встречалась у 62% больных, курение у 42%, ожирение у 34,5%, гиподинамия у 48%, гиперхолестеринемия (ГХС) у 25% (рис.2)

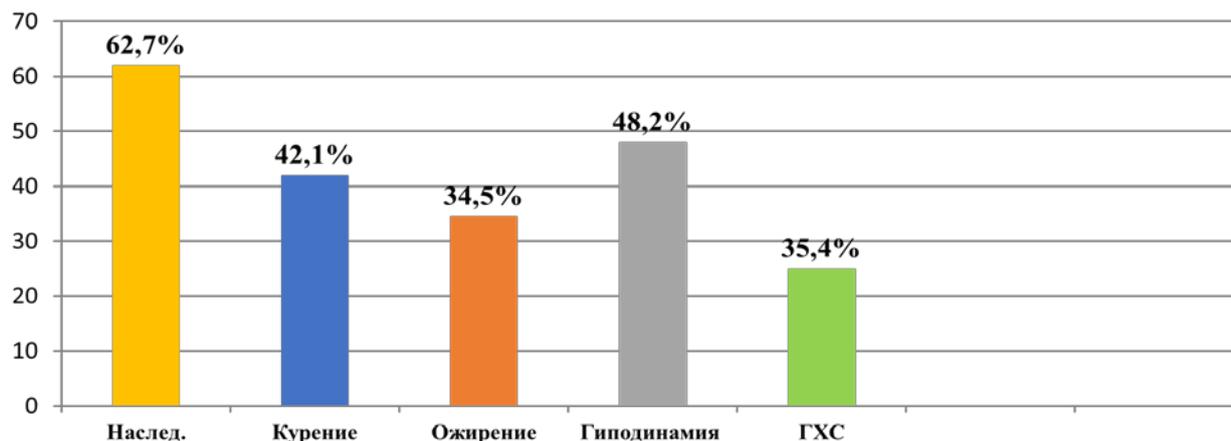


Рисунок 2. Кардиоваскулярные факторы риска у больных, перенесших COVID -19

Анализ встречаемости кардиоваскулярных факторов риска у одного больного показал, что 1 ФР было выявлено 18,5% больных, 2 ФР у 36,6% и 3 и более ФР у 35,9 % больных (рис. 3).

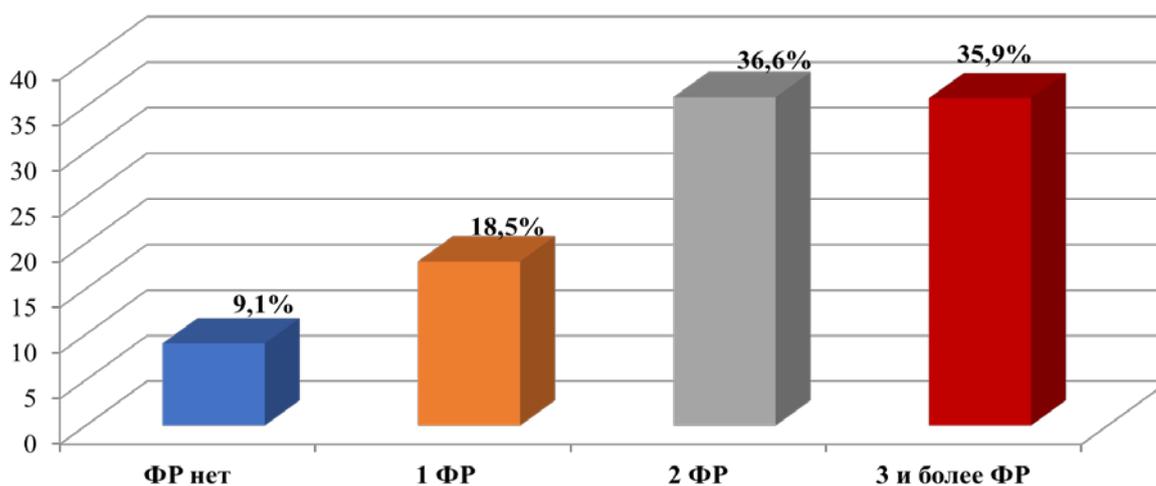


Рисунок 3. Встречаемость кардиоваскулярных факторов риска у одного больного

Анализ заболеваемости сердечно-сосудистыми заболеваниями (ССЗ) показал, что у 49 (22,27%) больных было одно заболевание, из них 19 (8,63%) — лица старше 60 лет (табл. 1). У 38 (17,27 %) больных наблюдались два заболевания ССЗ (АГ+ИБС), из них у 18 (8,18 %) больных старше 60 лет, у 32 (12,8 %) больных наблюдалось ≥ 3 ССЗ, из них 20 (9,1%) старше 60 лет. Следует отметить, что ≥ 3

ССЗ чаще встречался у пациентов старше 60 лет (средний возраст $61,93 \pm 2,03$ года).

Таблица 1

Сердечно-сосудистая коморбидность у больных, перенесших COVID-19

Заболевания	Средний возраст больных	Количество больных (%)
ССЗ	$58,62 \pm 1,29$	99/45%
У женщин	$58,7 \pm 1,74$	51/23,18%
У мужчин	$58,54 \pm 1,93$	48/21,81%
1 ССЗ общее	$55,36 \pm 1,85$	49/22,27
Женщины	$56,78 \pm 2,48$	28/12,72
Мужчины	$53,47 \pm 2,83$	21/9,54
1 ССЗ ≥ 60 лет общее	$68,41 \pm 1,36$	19/8,63
2 ССЗ (АГ+ ИБС)	$59,18 \pm 1,77$	38/17,27
Женщины	$58,45 \pm 2,4$	24/10,9
Мужчины	$60,42 \pm 2,63$	14/6,36
≥ 60 ёш	$67,41 \pm 0,7$	18/8,18
≥ 3 ССЗ	$61,93 \pm 2,03$	32/12,8%
Женщины	$61,92 \pm 2,6$	13/5,2%
Мужчины	$61,94 \pm 2,98$	19/7,6%
≥ 60 лет	$68,35 \pm 1,12$	20/9,1%

В постгоспитальном периоде многие больные продолжали обращаться с различными жалобами. При наблюдении через 3 мес хотя бы 1 симптом сохранялся у 36,6% больных, а через 6 мес - у 25,7%. Наиболее частыми симптомами у больных, продолжавшимися до 3 и 6 мес, были слабость - у 70 (31,8%) и 51 (24,1%) больных, а также одышка – у 63 (28,6%) и 38 (17,9%) % больных. Эти признаки отмечались у каждого третьего больного через 3 мес и у каждого пятого через 6 мес. В первые 3 мес на фоне предшествующей эффективной антигипертензивной терапии отмечено повышение АД у 40 (18,1%) больных, среди жалоб - сердцебиение у 26 (11,6%) больных (табл. 2). В редких случаях у больных наблюдались длительные боли в груди, потеря вкуса и обоняния.

Таким образом, встречаемость коморбидных заболеваний у больных, перенесших COVID-19, в целом соответствовала заболеваниям в популяции больных того же возраста, а артериальная гипертензия была у них наиболее частым коморбидным заболеванием. Кроме того, увеличилась доля больных с «новой» ИБС в течение 4-6 месяца 1,4% против 0,45% за 3 месяца. В течение 4-6 месяцев наблюдалось больше случаев инфаркта миокарда (ИМ), чем в течение первых трех месяцев. Такая же динамика касается и новых случаев ХСН, которые составили 0,9% в первые 3 мес и 1,4% в 4-6 мес.

Таблица 2

Сохраненные симптомы в постгоспитальном период у больных, перенесших COVID-19

Симптомы	3 месяц (n=220)	6 месяц (n=212)
----------	-----------------	-----------------

Слабость	70 (31,8%)	51 (24,1%)
Одышка	63 (28,6%)	38 (17,9%)
Повышение артериального давления	40 (18,1%)	39 (18,3%)
сердцебиение	26 (11,6%)	11 (5,2%)
Кашель	18 (8,2%)	8 (3,7%)
Боль в груди	9 (4,1%)	7 (2,8%)
Потеря вкуса и обоняния	5 (2,3%)	1 (0,47%)

В четвертой главе диссертации «Оценка гуморальных факторов эндотелиальной дисфункции у больных с коморбидными заболеваниями кардиореспираторной системы после COVID-19» представлен анализ течения заболевания и взаимосвязь гуморальных факторов и эндотелиальной дисфункции у больных с коморбидными заболеваниями кардиореспираторной системы после COVID-19.

При оценке показателей гуморальных показателей эндотелиальной дисфункции - уровень эндотелина-1 при ССЗ составило $94,2 \pm 2,36$ пг/мл, в то время как у больных с кардиореспираторной коморбидной патологией этот показатель был выше на 17,3% и составил $110,5 \pm 5,2$ пг/мл (табл. 3).

Таблица 3

Показатели гуморальных факторов эндотелиальной функции у больных, перенесших COVID-19

Показатели	Больные ССЗ	Больные с заболеваниями легких	Больные с кардиореспираторными коморбидными заболеваниями
Оксид азота (NO), нмоль/мл	$98,9 \pm 2,4$	$78,8 \pm 2,4^*$	$115,1 \pm 3,3^*$
Эндотелин -1, пг/мл	$94,2 \pm 2,36$	$85,6 \pm 2,9^*$	$110,5 \pm 5,2^*$
Фактор фон Виллебранда, %	$125,2 \pm 1,3$	$117,2 \pm 6,2^*$	$152,9 \pm 3,9^{**}$
Тромбомодулин, нг/мл	$1412 \pm 45,8$	$1349 \pm 63,7$	$1426,2 \pm 59,5^*$
Ангиотензин 2, U/l	$79,63 \pm 1,52$	$79,79 \pm 1,57$	$82,15 \pm 2,42$

Примечание: $*-p < 0,05$; $** - p < 0,001$ достоверно по сравнению с группой с ССЗ

Фактор фон Виллебранда составил $125,2 \pm 1,3\%$ у больных с ССЗ, тогда как у больных с коморбидными состояниями он был достоверно выше на 22,1% и составил $152,9 \pm 3,9\%$. Это, в свою очередь, характеризовалось более высоким показателем NO на 16,8% в группе коморбидных больных, чем в группе больных с ССЗ. Эти этапы патогенеза SARS-CoV-2 совпадают с центральным этапом механизма развития сердечно-сосудистых заболеваний.

У больных, перенесших COVID-19 эндотелин-1, как один из основных маркеров эндотелиальной дисфункции, составил $90,61 \pm 2,36$ пг/мл и $80,76 \pm 16,23$ у больных с 1 ФР; у больных с 2 ФР - $88,87 \pm 3,68$ пг/мл, с 3 ФР - $89,07 \pm 3,34$ пг/мл и 4 ФР - $94,3 \pm 7,49$ пг/мл и у больных этой группы он был выше на 29,3% ($p < 0,05$) по сравнению с показателями с 1 ФР (табл. 4). Показатель NO составил $109,78 \pm 0,74$ нмоль/мл у больных, перенесших с COVID-19 с 1 ФР этот показатель составил $105,5 \pm 3,05$ нмоль/мл, у больных с 2 ФР - $111,6 \pm 1,40$ нмоль/мл, при наличии 3 ФР - $123,3 \pm 1,08$ нмоль/мл ($p < 0,05$) и в группе больных с 4 ФР - $129,6 \pm 1,32$ нмоль/мл. У

больных, перенесших COVID-19 фактор фон Виллебранда составил $128,67 \pm 1,76\%$, при этом у больных с 1 ФР $117,06 \pm 10,8\%$, с 2 ФР $124,1 \pm 2,56\%$, у больных с ФР $129,9 \pm 3,66\%$ ($p < 0,05$) и 4 и более ФР - $134 \pm 2,67\%$ ($p < 0,01$). У больных, перенесших COVID-19 показатель тромбомодулина составил $1388,5 \pm 18,2$ пг/мл, у больных с 1 ФР - $1351 \pm 69,79$ пг/мл, с 2 ФР - $1365 \pm 38,1$ пг/мл, у больных с 3 ФР - $1410 \pm 26,14$ ($p < 0,05$), а у больных с 4 и более ФР — $1425 \pm 25,5$ пг/мл ($p < 0,01$). Ангиотензин II больных, перенесших COVID-19 составлял - $79,63 \pm 1,52$ U/l, с 1 ФР - $78,83 \pm 2,43$ U/l, с 2 ФР - $82,15 \pm 3,52$ U/l, у больных с 3 ФР - $85,47 \pm 2,35$ U/l ($p < 0,05$), а у больных с 4 и более ФР - $87,26 \pm 6,81$ U/l ($p < 0,01$).

Таблица 4

Взаимосвязь показателей гуморальных факторов эндотелиальной функции с кардиоваскулярными факторами риска у больных, перенесших COVID-19

№	Показатели	1 ФР (n=5)	2 ФР (n=12)	3 ФР (n=45)	4 и более ФР (n=42)
1	Эндотелин I (пг/мл)	$80,76 \pm 16,23$	$88,87 \pm 3,68$	$89,07 \pm 3,34^*$	$94,3 \pm 7,49^*$
2	Оксид азота (нмоль/мл)	$105,5 \pm 3,05$	$111,6 \pm 1,40$	$123,3 \pm 1,08^*$	$129,6 \pm 1,32^*$
3	Фактор фон Виллебранда (%)	$117,06 \pm 10,8$	$124,1 \pm 2,56$	$129,9 \pm 3,66^*$	$134 \pm 2,67^{**}$
4	Тромбомодулин (нг/мл)	$1351 \pm 69,79$	$1365 \pm 38,1$	$1410 \pm 26,14^*$	$1425 \pm 25,5^{**}$
5	Ангиотензин 2 (U/l)	$78,83 \pm 2,43$	$82,15 \pm 3,52$	$85,47 \pm 2,35^*$	$87,26 \pm 6,81^{**}$

*Примечание: ФР-фактор риска; *- $p < 0,05$; **- $p < 0,001$ достоверно по сравнению с группами*

При изучении количества СРБ, фибриногена и D -димера в крови больных COVID-19 во взаимосвязи с гуморальными факторами эндотелиальной дисфункции установлено, что между ними существует прямая связь. У больных с нормальным уровнем D-димера эндотелин-1 составил $81,11 \pm 0,06$ пг/мл, NO - $105,5 \pm 3,05$ нмоль/мл, фактор фон Виллебранда (VWF) - $117,06 \pm 10,8\%$, тромбомодулин - $1365 \pm 38,1$ пг/мл, ангиотензина II - $68,2 \pm 1,47$ пг/мл, а в группе больных с повышенным по сравнению с нормой уровнем D-димера эти показатели были соответственно 1,4; 1,3; 1,6; в 1,3 и 1,2 раза выше (рис. 4).

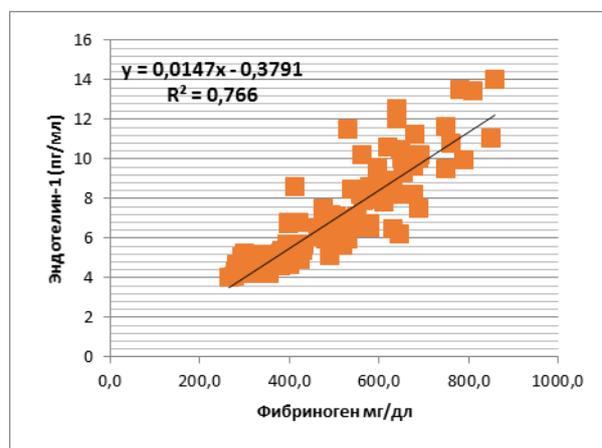
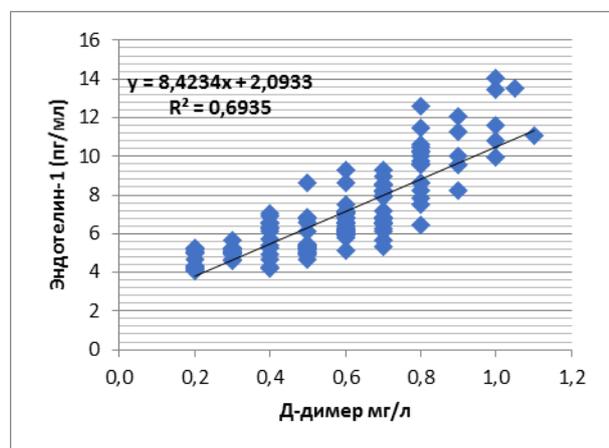
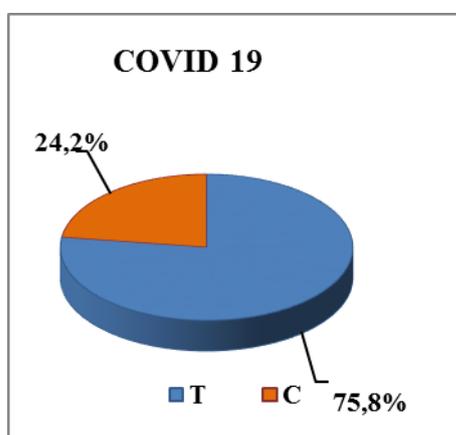


Рисунок 4. Корреляция эндотелина-1 с D -димером и фибриногеном у больных с коморбидными заболеваниями кардиореспираторной системы, перенесших COVID-19

У больных с нормальным уровнем фибриногена количество эндотелина-1 составило $88,87 \pm 3,68$ пг/мл, NO - $111,6 \pm 1,40$ нмоль/мл, фФВ - $124,1 \pm 2,56\%$, тромбомодулина - $1365 \pm 38,1$ пг/мл, а ангиотензина II составил $68,2 \pm 1,47$ пг/мл, а в группе больных с повышенным фибриногеном по сравнению с нормальным уровнем фибриногена эти показатели составили в 1,5 раза для эндотелина-1; в 1,3 раза для NO; в 1,6 раза для фФВ; в 1,4 раза для тромбомодулина и в 1,5 раза выше для ангиотензина II, соответственно.

В пятой главе диссертации «Характеристика и прогностическое значение T786C полиморфизма гена NO-синтазы и I/D полиморфизма гена ангиотензин превращающего фермента (АПФ) у больных с коморбидными заболеваниями кардиореспираторной системы, перенесших COVID-19» приведена характеристика распределения полиморфизма T786C гена NO-синтазы и представлена их прогностическая роль.

Ген эндотелиальной NO-синтазы является важным ферментом, ответственным за синтез NO в эндотелии, участвующим в регуляции тонуса кровеносных сосудов, активности гладкой мускулатуры сосудистой стенки и процессах тромбообразования. Генетические детерминанты развития эндотелиальной дисфункции – по полиморфизму T786C гена эндотелиальной NO-синтазы, у 118 больных перенесших COVID-19 полученные результаты показали, что аллели T составили 75,8%, аллели C - 24,2%. В группе здоровых лиц аллели T составляли 85,3%, аллели C - 14,7%. Генотип T/T промотора T786C был обнаружен у 54,1%, генотип T/C у 43,6% и генотип C/C у 1,3% больных с COVID-19 (рис. 5).



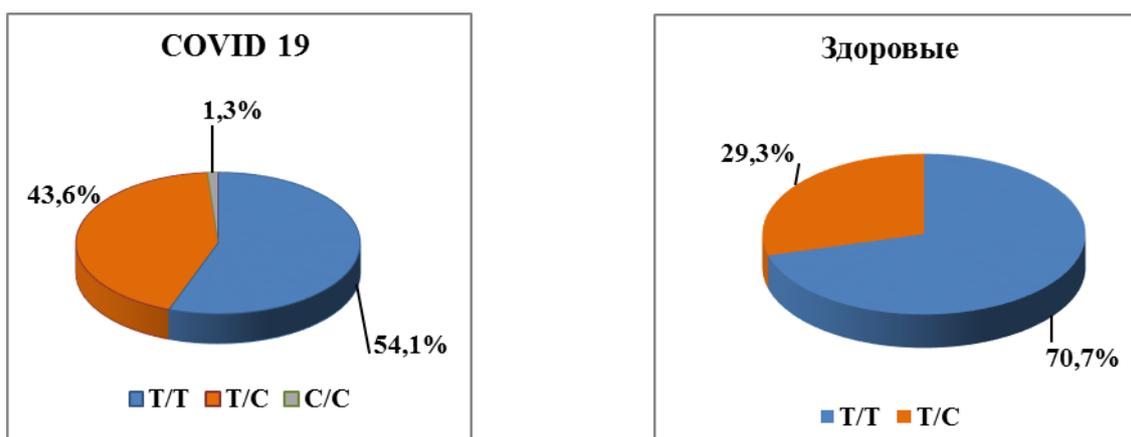


Рисунок 5. Распределение генотипов и аллелей T786C полиморфизма гена эндотелиальной NO-синтазы у больных, перенесших COVID-19

Анализ результатов показал достоверное снижение генотипа T/T полиморфизма T786S гена NO-синтазы у больных перенесших COVID-19 по сравнению с контрольной группой (54,1% в группе больных и 70,7% в группе контроля, $\chi^2=4.9$; $P<0,01$; $OR=0.5$; 95% CI 0.289-0.910).

Анализ численности популяции в контрольной группе показывает: распределение аллелей по генетическому балансу Харди-Вайнберга $T=0,85$; $C=0,15$; распределение ожидаемого числа генотипов по равновесию Харди-Вайнберга (РХВ) в контрольной группе: $T/T=0,73$; $T/C=0,24$; $C/C=0,03$, а также наблюдаемое количество распределения генотипов: $T/T=0,70$; $T/C=0,30$; $C/C=0,0$. ($\chi^2=2.2$; $P=0.1$ между ожидаемым и наблюдаемым). Распределение аллелей у больных перенесших COVID-19 было равно $T=0,76$; $C=0,24$. Ожидаемое число распределения генотипов по РХВ: $T/T = 0,58$; $T/T = 0,37$; Соотношение C/C составляло 0,05. Наблюдаемая частота распределения генотипов по РХВ в группе больных: $T/T=0,54$; $T/C=0,45$; $C/C=0,01$ (достоверность: $\chi^2=3.9$; $P=0.03$ между ожидаемым и наблюдаемым). Наблюдение за распределением генотипов по РХВ в группе больных: $T/T=0,54$; $T/C=0,44$; $C/C=0,02$ ($\chi^2=4.9$; $P=0.01$ между ожидаемым и наблюдаемым) (таблица 5).

Количество распределения аллелей вышеперечисленных показателей по РХВ у больных с заболеваниями органов дыхания, перенесших COVID-19: $T=0,82$; $C=0,18$. Ожидаемая частота распределения генотипов по РХВ в группе больных: $T/T=0,68$; $T/C=0,29$; Соотношение C/C составило 0,03. Распределение генотипов по РХВ наблюдается в группе больных: $T/T=0,66$; $T/C=0,32$; $C/C=0,02$ ($\chi^2=0.4$; $P=0.5$ между ожидаемым и наблюдаемым). Число распределения аллелей по РХВ у больных с ССЗ, перенесших COVID-19: $T=0,71$; Он был равен $C=0,29$. Ожидаемое распределение генотипов по РХВ в группе больных: $T/T=0,53$; $T/C=0,40$; C/C было 0,07. В группе больных, где наблюдается распределение генотипов по РХВ: $T/T=0,49$; $T/C=0,48$; $C/C=0,03$. ($\chi^2=1.5$; $P=0.4$ между ожидаемым и наблюдаемым). Количество распределения аллелей по РХВ у больных с коморбидными заболеваниями кардиореспираторной системы у больных COVID-19: $T=0,77$; $C=0,23$ и в группе больных ожидаемое распределение генотипов: $T/T=0,60$; $T/T = 0,35$; Соотношение C/C составляло 0,05. Наблюдаемая

частота распределения генотипов по РХВ в группе больных: Т/Т=0,55; Т/С=0,40; С/С=0,06 ($\chi^2=3.4$; P=0.04 между ожидаемым и наблюдаемым).

Таблица 5

Распределение Т786С полиморфизма гена NO-синтазы по генетическому равновесию Харди-Вайнберга

Аллели	Частота аллелей				
Т	0.76				
С	0.24				
Генотипы	Частота генотипов		χ^2	P	df
	Наблюдаемые	Ожидаемые			
Т/Т	0.54	0.58	0,365	0.01	1
Т/С	0.44	0.37	2,266		
С/С	0.02	0.05	3,518		
Всего	1,00	1,00	6,150		

Анализ аллелей и генотипов полиморфизма Т786С в отношении коморбидных состояний у больных, перенесших COVID-19 показал, что аллели Т обнаружены у 81,2% больных с заболеваниями органов дыхания, у 77,8% больных с ССЗ и у 75,4% больных с коморбидными заболеваниями с кардиореспираторной системы. Аллели С составляли 18,8%, 22,2% и 24,6% соответственно (рис.5). Установлено, что генотип Т/Т составляет 68,9% у больных с заболеваниями органов дыхания при COVID-19, 56,6% у больных с ССЗ и 51,3% у больных с коморбидными заболеваниями кардиореспираторной системы. Генотип Т/С составил 29,9%, 43,1% и 48,1% соответственно. Эти показатели в контрольной группе составили: Т/Т – 69,1% и Т/С – 29,3%.

Анализ аллельных и генотипических форм полиморфизма I/D гена АПФ показал, что функционально негативный аллель D обнаружен у 40,2% контрольной группы и 51,4% больных ($\chi^2=2,9$; p=0,08, OR=1,7; 95% CI 0.9408, 2.634). Анализ аллелей полиморфизма I/D и генотипов гена АПФ у больных перенесших COVID-19 во взаимосвязи с коморбидными состояниями показал, встречаемость I аллелей у 56,6% больных с заболеваниями респираторной системы, у 38,9% у больных с ССЗ и у 35,7% у больных с кардиореспираторной системой. Аллели D составляли 43,4%, 61,1% и 64,3%, соответственно (рис. 3). Генотип I/I выявлен у 41,9% больных с заболеваниями респираторной системы у больных перенесших COVID-19, у 27,8% у больных с ССЗ и у 25,7% у больных с коморбидными заболеваниями кардиореспираторной системы. Генотип I/D составил 31,1%, 22,2% и 20%, соответственно. Генотип D/D составил 27,9%, 50% и 54,3%, соответственно. Эти показатели в контрольной группе составили - I/I генотипы – 47,1%, генотип I/D - 25,5% и D/D - 27,5%.

При сравнении частоты генотипов отмечено, что функционально негативные генотипы I/D и D/D являются фактором риска формирования кардиореспираторных коморбидных заболеваний у больных, перенесших COVID-19 ($\chi^2=1,3$; p=0,06, OR=1,6; 95% CI 0.7166, 3.522; $\chi^2=4.3$; p=0,04, OR=3,35; 95% CI 0.6141, 2.966 соответственно) (таблица 6).

С учетом анализа генетических исследований оценен прогностический вклад аллеля D и генотипа D/D изучаемого полиморфизма гена АПФ в повышенный риск развития коморбидных состояний у больных, перенесших COVID-19. Установлено, что у носителей функционально отрицательного аллеля D полиморфизма I/D гена АПФ риск развития коморбидных состояний у больных, перенесших COVID-19 в 1,6 раза выше, чем у носителей аллеля I ($\chi^2=4,7$; $p=0,04$; $OR=1.6$; 95% CI 1.03, 2.654), и этот аллель оказался важной детерминантой повышенного риска развития коморбидного заболевания и негативным прогностическим фактором течения заболевания. Встречаемость отрицательного генотипа D/D полиморфизма I/D гена АПФ была в 1,6 раза выше у у больных, перенесших COVID-19, чем в контрольной группе.

Анализ встречаемости аллелей и генотипов полиморфизма I/D гена АПФ в группе больных с заболеваниями органов дыхания и контрольной группе показал, что аллель I полиморфизма I/D гена АПФ в контрольной группе была статистически значимо выше, чем у больных с заболеваниями органов дыхания, которые перенесли COVID-19 ($\chi^2=4.7$; $p=0.03$). Отношение шансов для аллеля составило $OR = 2,3$ (95% CI: 1.074-5,091), что позволяет рассматривать носительство этого аллеля как положительный прогностический фактор у больных, перенесших COVID-19.

Таблица 6

Ожидаемые и наблюдаемые числа в распределении генотипов по РХВ для I/D полиморфизма гена АПФ у больных, перенесших COVID-19

Генотипы	Больные перенесшие COVID-19				Контрольная группа			
	Количество генотипов		χ^2	p	Количество генотипов		χ^2	p
	Наблюдаемые	Наблюдаемые			Наблюдаемые	Наблюдаемые		
I/I	0.34	0.22	7,0	<0,05	0.47	0.36	1,819	<0.05
I/D	0.26	0.5	12,7		0.25	0.48	5,412	
D/D	0.39	0.28	5,7		0.27	0.16	4,026	
Всего	1.0	1.0	25,4		1.0	1,0	11,257	

Результаты исследования показали, что в группах больных с ССЗ и коморбидными заболеваниями кардиореспираторной системы полиморфизм I/D гена АПФ находится между аллелями I и D ($\chi^2=7,7$; $p=0,005$; $OR=2,3$; 95% CI 1.278, 4.295) и обнаружили достоверные различия с встречающимися в этом локусе генотипами D/D ($\chi^2=6,6$; $p=0,01$; $OR=3,1$; 95% CI 1.289, 7.33). Таким образом, аллель D и генотип D/D гена АПФ были не только связаны с тяжестью заболевания у больных, перенесших COVID-19, наличие аллеля D свидетельствовало о повышении риска развития в 2,4 раза отрицательным течением заболевания, а также аллель D и генотип D/D гена АПФ были отмечены в качестве генетических факторов неблагоприятного течения заболевания у больных, перенесших COVID-19. Таким образом, функционально негативный аллель D и генотип D/D полиморфизма I/D гена АПФ можно считать важной детерминантой повышенного риска развития коморбидных состояний и неблагоприятного течения у больных, перенесших COVID-19.

В пятой главе диссертации на тему «Прогнозирование течения заболеваний кардиореспираторной системы у больных, перенесших COVID-19» создана программа прогнозирования течения заболеваний кардиореспираторной системы у больных, перенесших COVID-19. На основании результатов с целью предупреждения повышенного риска развития коморбидных состояний и негативных исходов у больных, перенесших COVID-19 исходя от факторов сердечно-сосудистого риска, клинического течения заболевания и результатов лабораторно-функциональных методов была создана прогностическая матрица. Показатели каждого пациента рассчитывались отдельно. Для каждого сердечно-сосудистого фактора риска сумма рассчитывалась индивидуально. Прогностический коэффициент (X) определяли методом нормализации интенсивных показателей. Он был найден в результате нормирования первого и второго интенсивных показателей каждого фактора (наименьшего и наибольшего, соответственно). Эта созданная матрица послужила основой для создания 2-х программ-калькуляторов (рис.6 и 7).

Использование данной программы позволяет своевременно выявить пациентов группы высокого риска, оценить риск развития коморбидных состояний и неблагоприятного течения у больных COVID-19. На практике определение индивидуальной стратификации риска прогноза заболевания позволяет врачу улучшить лечение, уменьшить осложнения, улучшить клиническое течение заболевания и улучшить качество жизни больных.

Программа для определения кардиоваскулярного риска у реконвалесцентов COVID-19

Название медицинского учреждения: РСНПМЦ ТиР			
Пациент: Фамилия: Валиева Имя: Дилором Отчество: Вахобовна Пол: <input type="radio"/> Мужской <input checked="" type="radio"/> Женский Дата рождения: 15.05.1968			
Данные заполняющего: Дата обследования: 26.04.2021 ФИО врача (анкетирующего): Ермакбаева А.У.			
<input checked="" type="button" value="Применить"/> <input type="button" value="Очистить форму"/>		<input type="button" value="Сохранить в файл"/> <input type="button" value="сброс показателей"/>	
<input type="button" value="Загрузить из файла"/> <input type="button" value="Печать"/>		Сокращения и примечания: 1. Данная программа предназначена для профессионального использования в медицине, а именно в кардиологии. 2. Программа не является основным методом диагностики сердечной патологии и служит лишь для информативных целей. ИМТ - индекс массы тела ХС ЛПНП - холестерин, липопротеины низкой плотности	
Показатели: Наследственность: <input type="radio"/> Отсутствует <input checked="" type="radio"/> Имеется Вредные привычки: <input type="radio"/> Не курит <input checked="" type="radio"/> Курит Образ жизни: <input type="radio"/> Активный <input checked="" type="radio"/> Малоподвижный SCORE: <input type="radio"/> < 5% <input checked="" type="radio"/> > 5%		Систолическое АД: <input type="radio"/> < 120 мм.рт.ст. <input checked="" type="radio"/> > 120 мм.рт.ст. Холестерин: <input type="radio"/> < 5,0 ммоль/л <input checked="" type="radio"/> > 5,0 ммоль/л ИМТ: <input type="radio"/> < 25 <input checked="" type="radio"/> > 25 С-реактивный белок: <input type="radio"/> менее 5 мг/л <input checked="" type="radio"/> более 5 мг/л	
Диастолическое АД: <input type="radio"/> < 80 мм.рт.ст. <input checked="" type="radio"/> > 80 мм.рт.ст. ХС ЛПНП: <input type="radio"/> < 3,5 ммоль/л <input checked="" type="radio"/> > 3,5 ммоль/л Ожирение: <input type="radio"/> Имеется <input checked="" type="radio"/> Отсутствует Фибриноген: <input type="radio"/> < 4 г/л <input checked="" type="radio"/> > 4 г/л		Балл: Кардиоваскулярный риск: 24 высокий.	
Данные для сохранения и печати: Медицинское учреждение: РСНПМЦ ТиР Данные пациента: Фамилия: Валиева Имя: Дилором Отчество: Вахобовна Дата рождения: 15.05.1968 Пол: жен Дата оценки: 26.04.2021 ФИО врача (анкетирующего): Ермакбаева А.У. Кардиоваскулярный риск: высокий. Завершено! Не забудьте сохранить и/или распечатать заполненную форму!			
<input type="button" value="Выход"/>			

Программа защищена авторским правом ©

Рисунок 6. Программа расчета риска сердечно-сосудистых заболеваний у больных, перенесших COVID-19

Программа для прогнозирования кардиоваскулярного риска у реконвалесцентов COVID-19

Название медицинского учреждения:
РСНПМЦ ТИМР

Пациент:
 Фамилия: Кариев
 Имя: Шукрат
 Отчество: Рустамович
 Пол: Мужской Женский
 Дата рождения: 15.06.1975

Данные заполняющего:
 Дата обследования: 15.12.2022
 ФИО врача (анкетирующего): Камилова У.К.

Показатели:

Наследственность: <input type="radio"/> Отсутствует <input checked="" type="radio"/> Имеется	Артериальная гипертензия: <input checked="" type="radio"/> Отсутствует <input type="radio"/> Имеется	ИМТ: <input type="radio"/> < 25 <input checked="" type="radio"/> > 25
Вредные привычки: <input type="radio"/> Не курит <input checked="" type="radio"/> Курит	Холестерин: <input checked="" type="radio"/> < 5,0 ммоль/л <input type="radio"/> > 5,0 ммоль/л	
Образ жизни: <input type="radio"/> Активный <input checked="" type="radio"/> Малоподвижный	С-реактивный белок: <input type="radio"/> менее 6 мг/л <input checked="" type="radio"/> более 6 мг/л	Д-димер: <input type="radio"/> < 250 нг/мл <input checked="" type="radio"/> > 250 нг/мл
Ожирение: <input type="radio"/> Отсутствует <input checked="" type="radio"/> Имеется	Фибриноген: <input type="radio"/> < 400 мг/дл <input checked="" type="radio"/> > 400 мг/дл	

Балл: 18 Кардиоваскулярный риск: **ВЫСОКИЙ.**

Данные для сохранения и печати:
 Образ жизни: малоподвижный
 Ожирение: Имеется
 ИМТ: > 25
 Холестерин: < 5,0 ммоль/л
 Артериальная гипертензия: отсутствует
 Фибриноген: > 400 мг/дл
 С-реактивный белок: более 6 мг/л
 Д-димер: > 250 нг/мл
 Кардиоваскулярный риск у реконвалесцентов COVID-19: **ВЫСОКИЙ.**
 Завершено! Не забудьте сохранить и/или распечатать заполненную форму!

Применить | Очистить форму | Сохранить в файл | сброс показателей | Загрузить из файла | Печать

Сокращения и примечания:
 1. Данная программа предназначена для профессионального использования в медицине, а именно в кардиологии.
 2. Программа не является основным методом диагностики сердечной патологии и служит лишь для информативных целей.
 ИМТ - индекс массы тела

Выход

Программа защищена авторским правом ©

Рисунок 7. Программа-калькулятор для прогнозирования кардиоваскулярного риска у больных, перенесших COVID-19

ВЫВОДЫ

В проведённых исследованиях по диссертационной работе на тему «Ранняя диагностика и прогнозирование течения коморбидных заболеваний кардиореспираторной системы у больных, перенесших COVID-19» были получены следующие выводы:

1. У больных, перенесших COVID-19 с кардиореспираторными коморбидными заболеваниями наиболее часто встречались артериальная гипертензия, ишемическая болезнь сердца и хроническая обструктивная болезнь легких, при этом установлено, что особенности клинического течения заболевания зависели от степени поражения легких и частоты встречаемости кардиоваскулярных факторов риска.

2. Анализ частоты сердечно-сосудистых заболеваний у больных, перенесших COVID-19 показал, что у 49 (22,27%) больных было одно заболевание, у 38 (17,27%) больных было два (АГ+ИБС) и у 32 (12,8%) больных было ≥ 3 ССЗ. (АГ+ИБС+ХСН), причем последнее чаще встречалось у больных старше 60 лет. Доля больных с «новой» ишемической болезнью сердца увеличивалась в течение 4-6 месяцев наблюдения: на 0,45% через 3 мес и на 1,4% через 6 месяцев.

3. У больных с коморбидными заболеваниями кардиореспираторной системы, перенесших COVID-19, частота встречаемости факторов риска и клиническое течение заболевания сопровождалось повышением уровня

гуморальных факторов, характеризующих эндотелиальную дисфункцию. Выявлены прямые корреляционные связи между гуморальными показателями эндотелиальной дисфункции - эндотелина-1, фактора фон Виллебранда и тяжестью коморбидных кардиореспираторных заболеваний ($r=0,67$ и $r= 0,71$, соответственно).

4. У больных с коморбидными заболеваниями кардиореспираторной системы, перенесших COVID-19, определяли взаимосвязь показателями воспаления и гемостаза со всеми изучаемыми гуморальными факторами эндотелиальной дисфункции. У больных с коморбидными заболеваниями кардиореспираторной системы выявлена прямая корреляционная связь высокой степени между эндотелин-1, фактора фон Виллебранда и тромбомодулина с уровнями D-димера и фибриногена.

5. В результате оценки значимости особенностей T786C полиморфизма гена NO-синтазы в прогнозе заболевания у больных, перенесших COVID-19 выявлена взаимосвязь между T/C генотипом и коморбидным течением заболевания, а также с неблагоприятным прогнозом: частота встречаемости генотипа T/C у больных с заболеваниями органов дыхания составил - 29,9%, у больных с ССЗ - 43,1% и у больных с коморбидными заболеваниями кардиореспираторной системы - 48,1%.

6. Встречаемость T/C генотипа T786C полиморфизма гена NO-синтазы характеризуется увеличением риска развития коморбидных кардиоваскулярных состояний в 1,6 раза ($\chi^2=4.3$; $P=0.04$) и можно рассматривать этот генотип в качестве самостоятельного генетического маркера, ассоциируемого с тяжестью течения заболевания у больных, перенесших COVID-19.

7. Аллель D и генотип D/D полиморфизма ID гена АПФ у больных, перенесших COVID-19 ассоциированы тяжестью заболевания, а также у носителей аллеля D и генотипа D/D риск развития неблагоприятного течения статистически значимо выше в 2,4 и 2,9 раза соответственно. Установлено, что аллель D и D/D генотип гена АПФ можно рассматривать как генетический детерминант повышения риска развития коморбидных состояний и неблагоприятного течения заболевания у больных, перенесших COVID-19.

8. На основе комплексной оценки результатов клинико-функционального мониторинга больных, перенесших COVID-19 разработаны алгоритмы диагностики и прогнозирования течения коморбидных заболеваний кардиореспираторной системы, а также по результатам дисперсионного анализа создана модель для прогнозирования неблагоприятного течения и прогноза заболевания со специфичностью 95% и чувствительностью 87%.

**THE RESEARCH COUNCIL DSc.04 / 30.12.2019.Tib.30.02
ON AWARDING DOCTORS OF SCIENCE DEGREES
AT TASHKENT MEDICAL ACADEMY**

TASHKENT MEDICAL ACADEMY

ERMEKBAEVA AKBAL URDABAEVNA

**EARLY DIAGNOSIS AND PROGNOSIS OF THE COURSE
OF COMORBID DISEASES OF THE CARDIORESPIRATORY
SYSTEM IN PATIENTS AFTER COVID-19**

14.00.05 – Internal disease

**ABSTRACT OF THE DOCTORAL (DSc) DISSERTATION
IN MEDICAL SCIENCES**

TASHKENT – 2023

The theme of the doctoral dissertation (DSc) on medical sciences was registered by the Supreme Attestation Commission of the Republic of Uzbekistan under B2021.3.DSc/Tib594.

The dissertation was completed at the Tashkent Medical Academy

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

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

Official opponents: **Rakhimova Diloram Alimova**
Doctor of Medical Sciences, Professor

Qurbanov Abduqodir Kenjaevich
Doctor of Medical Sciences

Zakhidova Mashkura Ziyamatovna
Doctor of Medical Sciences, Professor

Leading organization: **Tashkent Pediatric Medical Institute**

The defense of the dissertation will take place on «_____» _____2023 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 doctoral dissertation can be reviewed at the Information Resource Center of the Tashkent Medical Academy (registered under the number _____). 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 Medicine, professor

D.A. Nabieva
Scientific Secretary of the Scientific Council awarding scientific degrees, Doctor of Medicine, professor

A.L. Alyavi
Chairman of the Scientific Seminar of the Scientific Council for Award of academic degrees Doctor of Medical Sciences

INTRODUCTION (abstract of the PhD dissertation)

The aim of the study is to development of proposals and recommendations for the early diagnosis of diseases of the cardiorespiratory system and the prediction of course features in patients who have undergone COVID-19, taking into account clinical, humoral and genetic predictors.

The object of the study was 220 patients who underwent COVID-19 were treated in a multidisciplinary medical center of the Republic of Karakalpakstan during 2019-2021.

The scientific novelty of the research is as follows:

the cardiorespiratory system conducted by COVID-19 is based on the correlation relationship between their clinical course, inflammatory markers and indications of hemostasis with an increase in the level of humoral factors that characterize endothelial dysfunction in patients with comorbid diseases;

COVID-19 transferred cardiorespiratory system in patients with comorbid diseases, the distribution and occurrence characteristics of endothelial non-synthase gene T786C and angiotensin converting enzyme (AAF) gene I/D polymorphism have been identified;

the polymorphism of endothelial non-synthase gene T786C and angiotensin converting enzyme (AAF) gene I/D in patients with covid-19-mediated cardiorespiratory system comorbid disorders has been shown to associate between disease clinical course and endothelial humoral factor disorders with molecular-genetic determinants of disease progression;

clinical-neurohumoral, visualization and genetic predictors have been identified that determine the risk of developing comorbid diseases of the cardiorespiratory system in patients who have undergone COVID-19.

Implementation of research results.

Based on the obtained scientific results on early diagnosis and prognosis of comorbid diseases of the cardiorespiratory system in patients who have undergone COVID-19 for implementation in practical healthcare:

approved methodological recommendations «Early diagnosis and prognosis of comorbid diseases of the cardiorespiratory system in patients with a history of COVID-19», developed based on the results of studies on the early diagnosis of comorbid diseases of the cardiorespiratory system in patients with a history of COVID-19 (Reference of the Ministry of Health for 8n-z / No. 515 dated October 03, 2022). These guidelines made it possible to effectively carry out early diagnosis of comorbid diseases of the cardiorespiratory system caused by COVID-19;

approved methodological recommendations on the topic «Method for predicting the features of the course of comorbid diseases of the cardiorespiratory system in patients who have undergone COVID-19», developed on the basis of the results of a scientific study on predicting the features of the course of the cardiorespiratory system of comorbid diseases in patients who have undergone COVID-19 (Certificate of the Ministry of Health for 8n-z /No. 515 dated October 03, 2022). This program allowed to effectively implement the algorithm for diagnosing changes in diastolic dysfunction of the heart;

Clinical and diagnostic bases for changes in diastolic heart function in patients with chronic heart failure and the results of studies aimed at improving their treatment have been introduced into healthcare practice, including the Republican Scientific and Practical Center for Specialized Therapy and Medical Rehabilitation, Karakalpak Republican Multidisciplinary Medical Center, Bukhara Regional Multidisciplinary Medical Center, Bukhara Cardiology Dispensary (Certificate of the Ministry of Health for No. 08-04672 dated February 22, 2023). The results obtained made it possible to carry out early diagnosis of chronic heart failure, predict the clinical course of the disease and prevent its complications.

Structure and the scope of the dissertation. The dissertation consists of an introduction, 5 main chapters, a conclusion and bibliography. a list of references. The scope of the dissertation is 171 pages.

ЭЪЛОН ҚИЛИНГАН ИШЛАР РЎЙХАТИ
СПИСОК ОПУБЛИКОВАННЫХ РАБОТ
LIST OF PUBLISHED WORKS

I бўлим (I часть, I part)

1. Камилова А.У., Рахимов А.Н., Раджабов Г.М., Мирзаев АМ., Ермекбаева А.У. Эндотелиальная дисфункция при COVID-19 // Терапевтический вестник Узбекистана. Т., 2020. № 4., С. 209-216. (14.00.00, №7)
2. Ермекбаева А.У. Cleanliness is the main guarantee to prevent COVID-19. // EPRA International Journal of Multidisciplinary Research (IJMR) 2020. Vol. 6. – P. 176-178. (SJIF Impact Factor: 7.032)
3. Ермекбаева А.У., Камилова А.У. Изучение коморбидных заболевания у больных перенесших COVID -19. // Терапевтический вестник Узбекистана. 2021. № 4. С. 30-32. (14.00.00, №7)
4. Ермекбаева А.У., Назаров Н.Н., Камилова А.У. Постковидный синдром. Патогенез. Клинические проявления //Терапевтический вестник Узбекистана. 2022. № 1. С. 214-222. (14.00.00, №7)
5. Камилова У.К., Ермекбаева А.У. COVID-19 ўтказган кардиореспиратор тизим касалликлари бор беморларда эндотелий функциясини баҳолаш //Бюллетень Ассоциации врачей Узбекистана. – 2022. № 4(109). – С 97-99. (14.00.00, №17)
6. Ермекбаева А.У., Камилова У.К Особенности течения коморбидных заболеваний кардиореспираторной системы у больных после перенесенной COVID-19 // Тошкент тиббиёт академияси ахборотномаси. 2022. № 7. С. 81-83.
7. Ермекбаева А.У., Камилова У.К COVID-19 ўтказган кардиореспиратор тизим касалликлари бор беморларда эндотелий функциясини ўрганиш // Тиббиётдаянги кун. 2022. № 11(49). С. 643-646. (14.00.00, №22)
8. Камилова У.К., Ермекбаева А.У COVID-19 ўтказган беморларда кардиореспиратор тизим коморбид касалликлари // Cardiorespiratory research. 2022 №3.С.51-53.
9. Ermekbaeva A.U., Kamilova U.K. Comorbid Diseases in Patients after COVID-19 // American Journal of Medicine and Medical Sciences. – 2022. – № 12(2): P. 75-77 (14.00.00 № 2)
10. Ермекбаева А.У., Камилова А.У. COVID-19 ўтказган беморларда кардиореспиратор тизим касалликларининг кечиш хусусиятлари // Ўзбекистон терапия ахборотномаси. 2022. № 4. С. 232-237. (14.00.00, №7)
11. Ermekbaeva A.U., Kamilova U.K. Prognostic Value of NO-Synthase Gene T786C Polymorphism and Angiotensin-Converting Enzyme (ACE) Gene I/D Polymorphism in Patients with Comorbid Diseases of the Cardiorespiratory System Who Underwent COVID-19// American Journal of Medicine and Medical Sciences. – 2023. – № 13(3): P. 300-303 (14.00.00 № 2)

II бўлим (II часть, II part)

12. Ермекбаева А.У. Тазалық Covid-19 дан сақтанудың негізгі кепілі // Ұллы дала ұстазы. – Астана, 2020. - №6(14). – Б. 16-18.

13. Ермекбаева А.У., Камилова У.К. Ранняя диагностика и прогнозирование особенностей течения коморбидных заболеваний кардиореспираторной системы у больных после перенесенной COVID-19 // Методические рекомендации. – Тошкент. - 2022. С.15.

14. Камилова У.К., Ермекбаева А.У. Способ прогнозирования особенностей течения коморбидных заболеваний кардиореспираторной системы у больных пересенной COVID -19// Методические рекомендации. – Тошкент. - 2022. – С.22.

15. Камилова У. К., Ермекбаева А.У., Хамраев А.А., Нуритдинов Н.А. COVID-19 реконвалесцентларида кардиоваскуляр хавфни аниқлаш учун дастур //№ DGU 15287. 07.02.2022 й.

16. Камилова У. К., Ермекбаева А.У., Хамраев А.А., Абдуллаева Ч.А., Рахимов А.Н. COVID - 19 ўтказган беморларда кардиореспиратор тизим коморбид касалликлари кечишини прогнозлаш учун дастур //№ DGU 20051. 07.12.2022 г.

17. Ермекбаева А.У., Камилова А.У. Оценка кардиоваскулярного риска у реконвалесцентов COVID-19 //Сборник тезисов XIII конференции Евразийской Ассоциации терапевтов «Терапевтические аспекты кардиологической практики». М., 26-27- ноябрь 2021, – С. 60-61.

18. Ермекбаева А.У., Камилова А.У. Изучение кардиоваскулярного риска у реконвалесцентов COVID-19 // Замонавий тиббиётнинг долзарб муаммолари ва уларнинг ечими: Бухоро вилоят кўп тармоқли тиббиёт марказининг 130 йиллигига бағишланган илмий-амалий анжуман. Бухоро, 2021. – Б.82.

19. Ермекбаева А.У., Камилова А.У., Тошов С.С. Кардиоваскулярный риск у больных перенесших COVID -19. // Национальный конгресс терапевтов: Сборник тезисов. - М, - 2021. – С. 24.

20. Камилова А.У., Юсупова М.Ш., Ермекбаева А., Хайдарова Ф.А. Изучение особенности процессов ремоделирования сердца у больных хронической сердечной недостаточностью с фибрилляцией предсердия // Национальный конгресс терапевтов: Сборник тезисов. – М., - 2021. – С. 28.

21. Камилова А.У., Ермекбаева А.У. Тошов С.С. Кардиоваскулярные факторы риска у больных хронической обструктивной болезнью легких // Съезд терапевтов Южного федерального округа. М, 2021. – С. 44.

22. Ермекбаева А.У., Камилова А.У. Оценка кардиоваскулярного риска у реконвалесцентов COVID–19 // Кардиология Узбекистана. 2021. №3 (61). С. 20.

23. Ермекбаева А.У. COVID-19 дан тузалган беморларда юрак-қон томир хавфини баҳолаш // Ўзбекистон терапия ахборотномаси, 2021. № 3. – Б. 25.

24. Ермекбаева А.У., Камилова А.У., Хамраев А.А. Коморбидность у реконвалесцентов COVID-19 // Артериальная гипертензия 2022: диагностика и лечение в пандемию COVID-19: XVIII Всероссийский конгресс. М., 2022. - С. 25-26.

25. Камилова У.К., Ермекбаева А.У., Закирова Г.А. Коморбидные состояния у больных, перенесших COVID 19 и подходы к реабилитации больных с сердечно сосудистыми заболеваниями // V Съезд терапевтов Республики Татарстан. Сборник тезисов. М., 2022. - С. 17-18.

26. Ермекбаева А.У., Камилова У.К., Закирова Г.А., Хамраев А.А., Нуриддинов Н.А. Изучение коморбидных состояний у больных, перенесенных COVID 19 // Сборник научных трудов XI Международного форума кардиологов и терапевтов. М., 2022. -С.22.

27. Ермекбаева А.У., Камилова У.К., Закирова Г.А., Нуриддинов Н.А. Изучение особенностей течения постковидного синдрома // Сборник тезисов международной научно-практической конференции «Актуальные проблемы диагностики и лечения заболеваний внутренних органов» 17 мая 2022 года, Ташкент. - С.58.

28. Камилова У.К., Ермекбаева А.У., Хамраев А.А., Закирова Г.А., Нуриддинов Н.А. Изучение особенностей течения постковидного синдрома // «Профилактик тиббиётда юқори инновацион технологияларни қўллаш» Республика илмий-амалий анжумани материаллари, Андижон, 10-11 июнь 2022 йил. - Б. 289.

29. Ермекбаева А.У., Камилова У.К., Хамраев А.А., Закирова Г.А., Нуриддинов Н.А., Мамадалиев Х.У. Особенности течения постковидного синдрома у реконвалесцентов COVID 19 // Материалы научно-практической конференции «Инновационные технологии в здравоохранении: новые возможности для внутренней медицины», Самарканд 22 апреля, 2022 г., Journal of cardiorespiratory research, 2022. Том 2. special issue 1.1. - С. 189.

30. Камилова У.К., Ермекбаева А.У., Закирова Г.А., Нуриддинов Н.А., Назаров Н.Н. Течение постковидного синдрома у реконвалесцентов COVID-19 // Сборник тезисов Российского национального конгресса кардиологов, 29 сентября – 1 октября 2022 года. Казань, Россия. - С. 420.

31. Камилова У.К., Ермекбаева А.У., Закирова Г.А., Машарипова Д.Р., Нуриддинов Н.А., Алиева М.Ю. Особенности течения постковидного синдрома у реконвалесцентов COVID-19 // Терапия. 2022, 8(7S). Сборник тезисов 17 Национального конгресса терапевтов, Москва, 12-14 октября. - С. 40-41.

32. Ермекбаева А.К., Камилова У.К., Хамраев А.А., Нуриддинов Н.А., Закирова Г.А. Особенности течения постковидного синдрома // Тезисы международной конференции «Спорные и нерешённые вопросы кардиологии 2022» Москва. 19–20 октября 2022 г. - С. 7.

33. Камилова У. К., Рахимов А.Н., Закирова Г.А., Ермекбаева А.У., Назаров Н.Н., Икрамова Ф.А. Определение нейрогуморальных факторов ренин-ангиотензин-альдостероновой системы у пациентов с хронической сердечной недостаточностью, перенесших COVID-19 //Тезисы докладов Республиканского кардиологического форума с Международным участием «РНПЦ «Кардиология» - 45 лет достижений». Минск. 2022 год 22-23 сентября. Кардиология в Беларуси. приложение. -2022. Том 14. №4. - С. 51.

34. Камилова У. К., Ермекбаева А.У., Хамраев А.А., Закирова Г.А., Нуриддинов Н.А. Особенности течения постковидного синдрома у пациентов с

хронической сердечной недостаточностью //Тезисы докладов Республиканского кардиологического форума с Международным участием «РНПЦ «Кардиология» - 45 лет достижений». Минск. 2022 год 22-23 сентября. Кардиология в Беларуси. 2022. Том 14. №4 приложение. - С. 52.

35. Камилова У.К., Ермекбаева А.У., Закирова Г. А., Хамраев А.А., Нуриддинов Н.А., Машарипова Д.Р. Коморбидные состояния у реконвалесцентов COVID 19 //Тезисы X Евразийского конгресса кардиологов. 2022 года 16-17 мая. Москва, Россия. - С. 18.

36. Ермекбаева А.У., Камилова У. К., Рахимов А.Н., Машарипова Д.Р., Назаров Н.Н., Закирова Г.А., Алиева М. Ю. Изучение нейрогуморальных факторов ренин-ангиотензин-альдостероновой системы у больных хронической сердечной недостаточностью, перенесших COVID-19 // Тезисы X Евразийского конгресса кардиологов. 2022 года 16-17 мая. Москва, Россия. - С. 35.

37. Ермекбаева А. У., Камилова У.К. Особенности клинических проявлений постковидного синдрома // Сборник тезисов VI Съезда терапевтов Уральского федерального округа, Екатеринбург. 23–24 июня 2022 г. - С. 9.

38. Ермекбаева А.У., Камилова У.К., Хамраев А.А., Закирова Г.А., Нуриддинов Н.А. Ковиддан кейинги синдромнинг кечиб хусусиятлари // Сборник тезисов международного форума терапевтов «Актуальные проблемы заболеваний внутренних органов» Ташкент Терапевтический вестник Узбекистана. 2022. № 3.- С. 13.

39. Ермекбаева А.У., Камилова У.К., Рахимов А.Н., Хамраев А.А., Назаров Н.Н., Хусанов Р.А. Сурункали юрак етишмовчилиги билан касалланган COVID–19 ўтказган беморларда эндотелий функциясини ўрганиш // Сборник тезисов международного форума терапевтов «Актуальные проблемы заболеваний внутренних органов» Ташкент, 23–24 сентября 2022 г. Терапевтический вестник Узбекистана. 2022, № 3. - С. 14.

40. Kamilova U.K., Yermekbaeva A.U., Hamraev A.A., Zakirova G., Nuritdinov N.A. Comorbid diseases in patients after COVID-19 // The 33 Great Wall International Congress of Cardiology Asian Heart Society Congress 2022. China, 24-23-October 2022 y. P. 73.

Автореферат «Ўзбекистон терапия ахборотномаси» журнали таҳририятида
таҳрирдан ўтказилди (23.03.2023 йил).

Босишга рухсат этилди: 25.03.2023 йил.
Бичими 60x84 ¹/₁₆, «Times New Roman»
гарнитура рақамли босма усулида босилди.
Шартли босма табоғи. Адади: 100. Буюртма: № _____.

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

«АКАДЕМИЯ НОШИРЛИК МАРКАЗИ»
Давлат унитар корхонасида чоп этилди.