

**ТИББИЁТ ХОДИМЛАРИНИНГ КАСБИЙ МАЛАКАСИНИ
РИВОЖЛАНТИРИШ МАРКАЗИ ҲУЗУРИДАГИ ИЛМИЙ ДАРАЖАЛАР
БЕРУВЧИ DSc.04/30.12.2019.Tib.31.01 РАҚАМЛИ ИЛМИЙ КЕНГАШ**
ТОШКЕНТ ТИББИЁТ АКАДЕМИЯСИ

АЗИМОВ АНВАР ТАИРОВИЧ

**COVID-19 КОМОРБИД БЕМОРЛАРДА ОҒИР КЕЧИШИНИНГ
ЦЕРЕБРОВАСКУЛЯР АСОРАТЛАРИ БИРЛАМЧИ
ПРОФИЛАКТИКАСИ ЁНДАШУВЛАРИНИ ТАКОМИЛЛАШТИРИШ**

14.00.13 – Неврология

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

ТОШКЕНТ – 2023

Фалсафа доктори (PhD) диссертацияси автореферати мундарижаси

Оглавление автореферата диссертации доктора философии (PhD)

Content of dissertation abstract of doctor of philosophy (PhD)

Азимов Анвар Таирович

COVID-19 коморбид беморларда оғир кечишининг цереброваскуляроасоратлари бирламчи профилактикаси ёндашувларини такомиллаштириш 3

Азимов Анвар Таирович

Совершенствование подходов к первичной профилактике цереброваскулярных осложнений при тяжелом течении COVID-19 у коморбидных больных..... 25

Azimov Anvar Tairovich

The approaches of optimization for the primary prevention of cerebrovascular complications in severe COVID-19 among comorbid patients..... 47

Эълон қилинган ишлар рўйхати

Список опубликованных работ
List of published works..... 54

**ТИББИЁТ ХОДИМЛАРИНИНГ КАСБИЙ МАЛАКАСИНИ
РИВОЖЛАНТИРИШ МАРКАЗИ ҲУЗУРИДАГИ ИЛМИЙ ДАРАЖАЛАР
БЕРУВЧИ DSc.04/30.12.2019.Tib.31.01 РАҚАМЛИ ИЛМИЙ КЕНГАШ**
ТОШКЕНТ ТИББИЁТ АКАДЕМИЯСИ

АЗИМОВ АНВАР ТАИРОВИЧ

**COVID-19 КОМОРБИД БЕМОРЛАРДА ОҒИР КЕЧИШИНИНГ
ЦЕРЕБРОВАСКУЛЯР АСОРАТЛАРИ БИРЛАМЧИ
ПРОФИЛАКТИКАСИ ЁНДАШУВЛАРИНИ ТАКОМИЛЛАШТИРИШ**

14.00.13 – Неврология

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

ТОШКЕНТ – 2023

Фалсафа доктори (PhD) диссертацияси мавзуси Ўзбекистон Республикаси Вазирлар Маҳкамаси ҳузуридаги Олий аттестация комиссиясида B2022.1.PhD/Tib2462 рақам билан рўйхатга олинган.

Диссертация Тошкент тиббиёт академиясида бажарилган.

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

Илмий раҳбар:

Рахимбаева Гульнора Саггаровна
тиббиёт фанлари доктори, профессор

Расмий оппонентлар:

Маджидова Якутхон Набиевна
тиббиёт фанлари доктори, профессор

Ковальчук Виталий Владимирович
тиббиёт фанлари доктори, профессор
(Россия Федерацияси)

Етакчи ташкилот:

**С.Д.Асфендияров номидаги Қозоғистон
миллий тиббиёт университети**

Диссертация ҳимояси Тиббиёт ходимларининг касбий малакасини ривожлантириш маркази ҳузуридаги DSc.04/30.12.2019.Tib.31.01 рақамли Илмий кенгашнинг 2023 йил «___» _____ соат _____ даги мажлисида бўлиб ўтади. (Манзил: 100007, Тошкент, Паркент кўчаси 51- уй. Тел./факс: (+99871) 268-17-44, e-mail: info@tipme.uz).

Диссертация билан Тиббиёт ходимларининг касбий малакасини ривожлантириш маркази Ахборот-ресурс марказида танишиш мумкин (___ рақам билан рўйхатга олинган). Манзил: 100007, Тошкент, Паркент кўчаси 51- уй. Тел./факс: (+99871) 268-17-44, e-mail: info@tipme.uz).

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

Х.А. Акилов

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

Н.Н. Убайдуллаева

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

Б.Г. Гафуров

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

КИРИШ (фалсафа доктори (PhD) диссертациясининг аннотацияси)

Диссертация мавзусининг долзарблиги ва зарурати. Жаҳон Соғлиқни сақлаш ташкилоти (ЖССТ) экспертларининг маълумотларига кўра «инсулт ўлим сабаблари орасида дунёда иккинчи ўринда туради ва 2019 йилда 6,5 миллиондан ортиқ беморлар инсултдан вафот этган».¹ Коронавирус пандемияси бошланганидан бери, COVID-19 билан боғлиқ цереброваскуляр асоратлар ҳақида маълумотлар ортиб бормоқда, ва SARS-Cov-2 вируси ўткир респиратор синдромга сабаб бўлса-да, коронавирус касаллиги нафас тизими шикастланиши белгилари билан чекланиб қолмасдан, турли хил неврологик аломатлар жумладан, цереброваскуляр касалликлар, COVID-19 нинг дастлабки намоёни бўлиши ёки нафас олиш тизимининг бузилиши белгилари билан бирга келиши мумкин. Юрак-қон томир континуумининг коморбид касалликлари фонида оғир COVID-19га чалинган беморларда цереброваскуляр асоратларнинг профилактикаси ёндашувларини такомиллаштириш тиббиёт фанининг клиник неврология соҳасида долзарб муаммоларидан бўлиб ҳисобланади.

Жаҳонда коморбид касалликлари фонида оғир COVID-19 билан оғриган беморларда цереброваскуляр асоратларнинг профилактикаси ёндашувларини такомиллаштиришга қаратилган қатор илмий тадқиқотлар амалга оширилмоқда. Бу борада инфекциянинг оғир ҳолатларида цереброваскуляр асоратларнинг бирламчи профилактикасига ёндашувларни такомиллаштириш орқали COVID-19 билан касалланган беморларни даволаш бўйича тавсия ва таклифлар ишлаб чиқиш, жумладан, юрак-қон томир континуумининг коморбид касалликлари фонида оғир COVID-19 билан оғриган беморларда ўткир цереброваскуляр асоратларнинг таркибий таҳлилини ўтказиш, цереброваскуляр асоратлар учун ўзига хос хавф омилларини аниқлаш ва прогностик қийматини баҳолаш, тромبوпрофилактика ёндашувларини қийсий таққослаш ва такомиллаштириш, коагуляция ва яллиғланиш маркерлари цереброваскуляр асоратларнинг ривожланишидаги ролини ўрганишга қаратилган илмий тадқиқотлар муҳим аҳамиятга молик.

Мамлакатимизда аҳолига кўрсатилаётган тиббий хизмат сифатини ошириш, тиббиёт соҳасини ривожлантириш, тиббий тизимни халқаро талабларига мослаштириш, жумладан, COVID-19 оғир кечишида цереброваскуляр асоратлари профилактикасини тўғри мақсадга йўналтирилган ишларни ўтказишга қаратилган ташкилий чора-тадбирлар амалга оширилмоқда. Бу борада Янги Ўзбекистоннинг 2022-2026 йилларга мўлжалланган тараққиёт стратегиясининг еттита устувор йўналишига мувофиқ соғлиқни сақлаш тизимини ривожлантиришда, аҳоли саломатлигини сақлашда «...асосий эътиборни...тиббий профилактикани кучайтиришга қаратиш ва «мақсадли» скрининг ўтказиш чораларини кўриш...»² каби вазифалар белгиланган. Ушбу вазифалардан келиб чиққан

¹ <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/the-top-10-causes-of-death>

² Ўзбекистон Республикаси Президентининг 2022 йил 28 январдаги ПФ-60-сон «2022-2026 йилларга мўлжалланган Янги Ўзбекистоннинг тараққиёт стратегияси тўғрисида» Фармони

ҳолда, жумладан, юрак-қон томир континуумининг коморбид касалликлари фонида оғир COVID-19 билан оғриган беморларда цереброваскуляр асоратларнинг профилактикаси ёндашувларини такомиллаштириш юзасидан илмий изланишларни амалга ошириш мақсадга мувофиқдир.

Ўзбекистон Республикаси Президентининг 2022 йил 28 январдаги ПФ–60-сон «2022-2026 йилларга мўлжалланган Янги Ўзбекистоннинг тараққиёт стратегияси тўғрисида», 2018 йил 7 декабрдаги ПФ–5590-сон «Ўзбекистон Республикаси соғлиқни сақлаш тизимини тубдан такомиллаштириш бўйича комплекс чора-тадбирлар тўғрисида», 2020 йил 12 ноябрдаги ПФ-6110-сон «Бирламчи тиббий-санитария ёрдами муассасалари фаолиятига мутлақо янги механизмларни жорий қилиш ва соғлиқни сақлаш тизимида олиб борилаётган ислохотлар самарадорлигини янада ошириш чора-тадбирлари тўғрисида»ги фармонлари, 2017 йил 20 июндаги ПҚ–3071-сон «Ўзбекистон Республикаси аҳолисига 2017–2021 йилларда ихтисослаштирилган тиббий ёрдам кўрсатишни янада ривожлантириш чора-тадбирлари тўғрисида», 2018 йил 30 августидан ПҚ-3925-сон «Аҳолига неврологик ёрдам кўрсатишни такомиллаштириш чора-тадбирлари тўғрисида», 2020 йил 12 ноябрдаги ПҚ-4891-сон «Тиббий профилактика ишлари самарадорлигини янада ошириш орқали жамоат саломатлигини таъминлашга оид кўшимча чора-тадбирлари тўғрисида» ги қарорлар ҳамда мазкур фаолиятга тегишли бошқа меъёрий-ҳуқуқий ҳужжатларда белгиланган вазифаларни амалга оширишга мазкур диссертация тадқиқоти муайян даражада хизмат қилади.

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

Муаммонинг ўрганилганлик даражаси. Baldini et al. (2021) тадқиқотларида SARS-Cov-2 инфекцияси билан касалхонага ётқизилган беморларда церебрал веноз тромбози билан касалланишнинг тахминий даражаси 0,1% ни ташкил этди ва госпитализация қилинган беморларда цереброваскуляр асоратларнинг структурасида 4,2% ташкил этди. Барча ёшдаги COVID-19 билан касалланган 26691 бемор маълумотларига асосланган тизимли мета-таҳлиллар ҳулосасига кўра COVID-19 инфекцияси бўлган беморларнинг 2,2% ишемик инсултга дучор бўлиши аниқланган (Luo et al., 2021). Цереброваскуляр асоратларни ривожланиш механизмлари аксарияти ангиотензинни ўзгартирувчи фермент-2 (ACE-2), яъни SARS-Cov-2 нинг қон томир эндотелияси билан боғловчи омили ва унинг бир қатор ҳодисаларга олиб келадиган триггер функцияси, вазоконстрикция, гипертензия, ҳамда тромбоз томонга қон коагуляциясининг ўзгаришига олиб келади (Aghayari et al., 2021). COVID-19 да гиперкоагуляцияга олиб келувчи «цитокин шторм», персистирловчи яллиғланиш реакцияси ва гипоксия каби хавф омиллари аниқланган (Верткин А. ва бошқ., 2021). Tang et al. (2020) гепарин билан даволанган беморларда гепарин қўлланилмаган гуруҳга нисбатан ўлимни камайтирмаганлигини маълум қилди. Касалхонага ётқизилган COVID-19 билан касалланган барча беморларга паст молекуляр оғирликдаги

гепариннинг профилактик дозаларини қўлланиши тавсия қилинган (Thachil et al., 2020).

COVID-19 билан касалланган беморларда гемостаз хусусиятлари, антикоагулянт қўлланиши клиник-патогенетик ва терапевтик жиҳатлари таклиф этилган (З.Ч. Курбонова ва бошқ., 2021). Янги коронавирус инфекциясини ва унинг когнитив бузилишлари, цереброастеник синдром, цереброваскуляр асоратлар каби постковид неврологик оқибатлари аниқланди (Л. Н. Туйчиев ва бошқ., 2021). Тромбоэмболик асоратлар асосан COVID-19 оғир ва ўта оғир кечаётган беморларда учраши, энг тарқалган тромботик асоратлар бу юрак ва бош мия қон томирлари тромбозларидир, ва улардан 70% дан ортиқ ҳолатлари ўлим билан тугаши Ш.А.Бабаджанова ва бошқ. (2021) томонидан баҳоланган. COVID-19 билан боғлиқ инсультнинг клиник кечишида характерли хусусиятлари ва унинг иккиламчи профилактикаси Атаниязов М.К. (2021) тадқиқотларида тасвирланган.

Мамлакатимизда COVID-19 тромбоэмболик асоратларини олдини олиш, неврологик асоратларни профилактикаси ва давоси, уларнинг хавф омилларни баҳолаш, COVID-инсультнинг эрта тикланиш даврида неврологик етишмовчилик ва когнитив фаолиятлар динамикаси, реабилитациясини такомиллаштириш борасидаги илмий тадқиқотлар қатор муаллифларнинг ишларида қайд қилинган (Туйчиев Л.Н., 2021, Атаниязов М.К., 2021, Рахимбаева Г.С., 2022, Газиева Ш.Р., 2022) аммо, юрак-қон томир континуумининг коморбид касалликлари фонида оғир COVID-19га чалинган беморларда цереброваскуляр асоратларнинг профилактикаси ёндашувларини такомиллаштириш бўйича изланишлар олиб борилмаган.

Ҳозирги кунда COVID-19 билан касалланган беморларда антикоагулянтларнинг терапевтик ва профилактик дозаларини солиштириш бўйича қатор илмий тадқиқотлар олиб борилмоқда, жумладан цереброваскуляр асоратларни олдини олиш учун COVID-19 билан касалланган беморлар учун оптимал терапияни аниқлаш, антикоагулянт ва антиагрегант терапияси ўтказилган COVID-19 билан касалланган беморларда ишемик инсульт ёки мия веноз тромбозини олдини олиш, юрак-қон томир коморбид ҳолатлари мавжудлиги, тромб ҳосил бўлиш кўрсаткичлари ва яллиғланиш маркерларига қараб, цереброваскуляр асоратларни прогнозлаш ва уларнинг тромбoproфилактикаси ёндашувларини такомиллаштириш зарурияти пайдо бўлди.

Диссертация тадқиқотнинг диссертация бажарилган олий таълим муассасасининг илмий-тадқиқот ишлари режалари билан боғлиқлиги. Диссертация тадқиқоти Тошкент тиббиёт академиясининг илмий-тадқиқот ишлари режасига мувофиқ АСС-2021-112-сон “Далилга таянган тиббиёт асосида COVID-19ни этиотроп ва патогенетик даволаш моделини ишлаб чиқиш” мавзусидаги илмий лойиҳа доирасида бажарилган (2021–2022 йй).

Тадқиқотнинг мақсади касалликнинг оғир ҳолатларида цереброваскуляр асоратларнинг бирламчи профилактикасига ёндашувларни такомиллаштириш орқали COVID-19 билан касалланган беморларни даволаш бўйича тавсия ва таклифлар ишлаб чиқишдан иборат.

Тадқиқотнинг вазифалари:

юррак-қон томир континуумининг коморбид касалликлари фонида оғир COVID-19 билан оғриган беморларда ўткир цереброваскуляр асоратларини аниқлаш;

юррак-қон томир континуумининг коморбид касалликлари фонида оғир COVID-19да инсулт учун ўзига хос хавф омилларини аниқлаш;

оғир COVID-19 билан оғриган беморларда антикоагулянт ва антиагрегант терапиясининг самарадорлиги омил белгиларининг прогностик қийматини аниқлаш;

оғир COVID-19да ўткир цереброваскуляр асоратларнинг олдини олиш алгоритмини ишлаб чиқиш;

беморларнинг репрезентатив намунасида оғир COVID-19 билан оғриган беморларда инсултнинг профилактикаси турли усуллари самарадорлигини таққослаш.

Тадқиқотнинг объекти. 2020-2022-йилларда “Акфа Медлайн” клиникасида даволанган COVID-19 билан касалланган 580 нафар бемор олинган.

Тадқиқотнинг предмети сифатида клиник-анамнестик маълумотлар қон зардоби ва радиологик текширувлар ташкил қилинган.

Тадқиқотнинг усуллари. Клиник-анамнестик маълумотлар (PRIEST COVID-19 score шкаласи, NIHSS шкаласи), лаборатория (Д-Димер, фибриноген, прокальцитонин, ферритин, ИЛ-6, С-реактив протеин, тромбоцитлар сони), инструментал (кўкрак қафаси МСКТси, бош мия МРТси, брахицефал томирлар доплерографияси) ва статистик тадқиқот усулларидадан фойдаланилган.

Тадқиқотнинг илмий янгилиги қуйидагилардан иборат:

юррак-қон томир континуум касалликлари фонида COVID-19 оғир кечишида, узок вақт давомида беморларнинг иммобилизацияси, ўпканинг ноинвазив вентиляцияси фонида септик ҳолат ва пансинуситнинг ривожланиши сабабли мия веноз тромбозлари цереброваскуляр асоратлари структурасида ишемик инсултларга нисбатан устунлик қилиши исботланган;

цереброваскуляр асоратлар ривожланиш хавфини балли баҳолаш орқали цитокин шторм, септик ҳолат, персистивловчи яллиғланиш, тромбоз биомаркерлари даражаси билан тромбопрофилактика режимини танлаш орасида коррелляцион боғлиқлик аниқланган;

юррак қон-томир коморбид касалликлари фонида оғир COVID-19 цереброваскуляр асоратларни ривожланишини прогнозлашда яллиғланиш маркерларининг (прокальцитонин, ферритин ва ИЛ-6) аномал даражаси юқори прогностик кўрсаткич эканлиги аниқланган;

COVID-19 оғир кечишида юрак-қон томир коморбид ҳолатлари, коагуляция ва яллиғланиш маркерлари, тромбопрофилактика ўтказилган беморларда цереброваскуляр асоратлар ривожланишининг мутлақ ва нисбий хавфи аниқланган.

Тадқиқотнинг амалий натижалари қуйидагилардан иборат:

оғир COVID-19да цереброваскуляр асоратлари ривожланишининг хавф даражасига кўра юрак-қон томир коморбид касалликлари фониди рационал ва самарали тромбoproфилактика схемалари ишлаб чиқилган;

юрак-қон томир континуумининг коморбид касалликлари фониди COVID-19 билан цереброваскуляр асоратларни ривожланиши учун хавф омиллари ва уларнинг абсолют ва нисбий хавфини аниқлаш прогностик шкаласи ишлаб чиқилган;

2019-nCov оғир кечишида турли антикоагулянтларни қўллашда қиёсий таққослаш ўтказилиб яллиғланиш ва коагуляция параклиник маркерларнинг ўзгариши, юрак қон томир континуумнинг коморбид касалликлари мавжудлигига кўра цереброваскуляр асоратларнинг медикаментоз профилактикаси тавсия этилган.

Тадқиқот натижаларининг ишончлилиги беморларда қўлланилган коронавирус инфекцияси оғирлигини баҳолаш объектив мезонлари, лаборатория ва инструментал диагностиканинг замонавий усуллари ва услубий ёндашувларни тўғри қўллаш, назарий ёндашувлар ва усуллар, олиб борилган тадқиқотларнинг услубий жиҳатдан тўғрилиги, етарли даражада беморлар сони танланганлиги, уларнинг бири иккинчисини тўлдирадиган клиник, неврологик ва статистик тадқиқот усуллар асосида 2019-nCov оғир кечишида цереброваскуляр асоратлари оптималлаштирилган тромбoproфилактикасининг ўзига хослиги ва прогностик кўрсаткичлари спецификлиги, ҳамда халқаро тажрибалар билан таққослангани, олинган натижалар ва хулосаларнинг ваколатли тузилмалар томонидан тасдиқлаганлиги билан асосланади.

Тадқиқот натижаларининг илмий ва амалий аҳамияти. Тадқиқот натижаларининг илмий аҳамияти ўткир цереброваскуляр асоратларнинг таркибий тузилиши, уларнинг ривожланиши ва улар билан боғлиқ бўлган септик ҳолат, цитокин шторм, персистенловчи яллиғланиш, тромбоз маркерлари каби асосий хавф омилларининг роли, оғир 2019-nCovда цереброваскуляр асоратлар ривожланиши хавфини прогнозлашда муҳимлиги билан изоҳланади.

Тадқиқот натижаларининг амалий аҳамияти оғир 2019-nCov билан оғирган беморларни даволашнинг турли схемалари самарадорлигини таҳлил қилиш, қониқарсиз натижаларнинг асосий сабаблари ва предикторларини аниқлаш, ҳамда цереброваскуляр асоратлари антикоагулянт ва антиагрегант профилактикасининг тактик жиҳатларини оптималлаштириш ва цереброваскуляр асоратларнинг медикаментоз профилактикаси алгоритми оғир 2019-nCov билан касалланган беморларни даволаш натижаларини яхшилаши билан изоҳланади.

Тадқиқот натижаларининг жорий қилиниши. Тошкент тиббиёт академияси эксперт кенгашининг 2023 йил 20 июндаги 06/010-сон хулосасига кўра (илмий янгиликларни бошқа соғлиқни сақлаш муассасаларига жорий этиш бўйича Соғлиқни сақлаш вазирлигига Тошкент тиббиёт академиясининг 2022 йил 1 декабрдаги 03-5114-сонли хати юборилган): биринчи илмий янгилик: юрак-қон томир континуум

касалликлари фонида COVID-19 оғир кечишида, узоқ вақт давомида беморларнинг иммобилизацияси, ўпканинг ноинвазив вентилицияси фонида септик ҳолат ва пансинуситнинг ривожланиши сабабли мия венотромбозлари цереброваскуляр асоратлари структурасида ишемик инсултларга нисбатан устунлик қилиши исботланиб, бу ўз навбатида COVID-19 оғир кечишида коморбид касалликлар фонида цереброваскуляр асоратларни барвақт ташхислаш ва профилатикаси заруриятини юзага келтирганлиги, Республика шошилич тиббий ёрдам илмий маркази Қашқадарё филиалининг реанимация ва интенсив терапия бўлимларида буйруқ (16.11.2022й.; №26-Т) билан ва халқаро JCI аккредитациясидан ўтган «Akfa Medline» кўп тармоқли тиббиёт маркази интенсив терапия ва неврология бўлимларида буйруқ (28.11.2022й.; №19-пр) билан амалиётига жорий этилган. Илмий янгиликнинг ижтимоий самарадорлиги қуйидагилардан иборат: COVID-19 оғир кечишида юрак-қон томир коморбид касалликлар фонида профилактика алгоритмини қўллаш орқали цереброваскуляр асоратлар барвақт ташхисланган ва коронавирус инфекцияси тромботик оқибатлар сонини камайтирган. Илмий янгиликнинг иқтисодий самарадорлиги қуйидагилардан иборат: янги профилактика усулини амалга ошириш ҳажмига нисбатан ўртача йиллик тежаш қиймати: $C_{yil} = ((M_d \times (A_1 - A_2) + K \times (X_1 - X_2)) \times C = ((100000 \times (8-6) + 3000000 \times (14-10))) \times 6 = 73200000$. Бу ерда M_d - антикоагулянт ва антиагрегант профилактикаси ҳажмини танлаш учун диагностика усулининг ўртача нархи; A_1 ва A_2 асосий ва таклиф қилинган вариантларда антикоагулянт ва антиагрегант терапиясини танлашдан олдин текширувлар сони; K - шифохонадаги битта ётоқ-қунининг ўртача нархи; X_1 ва X_2 - асосий ва таклиф қилинган вариантларда беморнинг касалхонада даволанишининг ўртача давомийлиги; C - тавсия этилган M_d ни амалга ошириш ҳажми билан таъминланган тромбопрофилактикани талаб қилувчи прокоагулянт ҳолатларнинг ўртача йиллик сони. Хулоса: таклиф қилинган профилактика усулида кунлик иқтисод қилиш қиймати 200 548 сўм бўлиши аниқланган.

иккинчи илмий янгилик: цереброваскуляр асоратлар ривожланиш хавфини балли баҳолаш орқали цитокин шторм, септик ҳолат, персистив яллиғланиш, тромбоз биомаркерлари даражаси билан тромбопрофилактика режимини танлаш орасида коррелляцион боғлиқлик аниқланганлиги, Республика шошилич тиббий ёрдам илмий маркази Қашқадарё филиалининг реанимация ва интенсив терапия бўлимларида буйруқ (16.11.2022й.; №26-Т) билан ва халқаро JCI аккредитациясидан ўтган «Akfa Medline» кўп тармоқли тиббиёт маркази интенсив терапия ва неврология бўлимларида буйруқ (28.11.2022й.; №19-пр) билан амалиётига жорий этилган. Илмий янгиликнинг ижтимоий самарадорлиги қуйидагилардан иборат: тромбопрофилактика режими яллиғланиш ва тромбоз биомаркерлари билан корреляцион боғлиқлиги антикоагулянт ва антиагрегант терапияси алгоритмини ишлаб чиқиш учун имкон берди, COVID-19 билан касалланган беморларда ногиронлик ва ўлимни камайтиришда рационал ва индивидуал ёндашишга имкон берди. Мазкур алгоритм беморни стационар даволаш

бўйича ва бирламчи тиббий ёрдам шифокорларнинг (УАШ, невропатолог) иш юкини камайтиришга ҳам имкон берди. Илмий янгиликнинг иқтисодий самарадорлиги: оғир COVID-19га чалинган беморларда касалхонада даволаниш муддатини қисқартириш самарадорлигини ҳисоблашда, тромбoproфилактика алгоритми қўлланган гуруҳ ва стандарт даво-диагностик усуллари қўлланилган гуруҳ ўртасида COVID-19 билан касалланган беморларнинг ўртача ётоқ кунлари сонидан сезиларли фарқининг мавжудлиги аниқланган. Тадқиқот ўтказилган клиникада тавсия этилган алгоритм бўйича тромбoproфилактика қўлланилган беморларда тромбoproфилактика алгоритмидан фойдаланилмаган беморларга нисбатан ўртача 3,43 ётоқ кунини тежаш ҳисобига ялғиланиш ва тромбоз маркерларини ўрганиш учун ажратилган маблағлар тежалди. Хулоса: битта оғир кечаётган COVID-19 ҳолатида таклиф қилинган тромбoproфилактика алгоритми стационар давони ўртача 3,43 койко-кунга камайтиради ва 5 145 000 сўмни тежайди.

учинчи илмий янгилик: юрак қон-томир коморбид касалликлари фонидан оғир COVID-19 цереброваскуляр асоратларни ривожланишини прогностлашда ялғиланиш маркерларининг (прокалцитонин, ферритин ва ИЛ-6) аномал даражаси юқори прогностик кўрсаткич эканлиги аниқланиб, Республика шошилинич тиббий ёрдам илмий маркази Қашқадарё филиалининг реанимация ва интенсив терапия бўлимларида буйруқ (16.11.2022й.; №26-Т) билан ва халқаро JCI аккредитациясидан ўтган «Akfa Medline» кўп тармоқли тиббиёт маркази интенсив терапия ва неврология бўлимларида буйруқ (28.11.2022й.; №19-пр) билан амалиётга жорий этилган. Илмий янгиликнинг ижтимоий самарадорлиги қуйидагилардан иборат: COVID-19 ўтказган беморларда гемостаз тизимида, юрак қон-томир коморбид касалликлари фонидан тромботик асоратларни эрта ташхислаш ва адекват антикоагулянт ва антиагрегант терапияси беморларнинг цереброваскуляр асоратларни прогностлаш ва олдини олишга эришилган; таклиф этилган комплекс ёндашувдан фойдаланиш оғир кечаётган коронавирус инфекциясига чалинган пациентларнинг даволаш ва профилактика сифатини яхшилаган. Илмий янгиликнинг иқтисодий самарадорлиги қуйидагилардан иборат: Харажат-самарадорлик коэффициенти (XSK) қуйидагича ифодаланиши мумкин: $XSK = \text{effekt}/\text{xarajat} = \text{Cuil}/Z = 73200000/7430000 = 9,85$. Бу ерда Cuil – амалга ошириш ҳажми учун ҳисобланган диагностика усуллари ўртача йиллик тежаш қиймати; Z - антикоагулянт ва антиагрегант профилактикаси ҳажмини танлаш учун диагностика усулининг жами ишлаб чиқиш, жорий этиш ва амалга ошириш харажатларининг нархи. Хулоса: COVID-19 оғир кечишида таклиф этилаётган усулнинг қўлланилиши натижасида самара (эффект) харажатларга кўра 9,85 баровар афзаллиги аниқланган. Бинобарин хар 1 сўм харажатга 9,85 сўм харажатлари тежалиши кутилади.

тўртинчи илмий янгилик: COVID-19 оғир кечишида юрак-қон томир коморбид ҳолатлари, коагуляция ва ялғиланиш маркерлари асосида тромбoproфилактика ўтказилган беморларда цереброваскуляр асоратлар ривожланишининг мутлақ ва нисбий хавфи аниқланиб, Республика

шошилишчи тиббий ёрдам илмий маркази Қашқадарё филиалининг реанимация ва интенсив терапия бўлимларида буйруқ (16.11.2022й.; №26-Т) билан ва халқаро JCI аккредитациясидан ўтган «Akfa Medline» кўп тармоқли тиббиёт маркази интенсив терапия ва неврология бўлимларида буйруқ (28.11.2022й.; №19-пр) билан амалиётга жорий этилган. Илмий янгиликнинг ижтимоий самарадорлиги қуйидагилардан иборат: госпитализация қилинган SARS-Cov-2 ижобий натижалар беморларни олиб боришда диагностика, профилактика ва прогностик чора-тадбирларини такомиллаштириш, COVID-19нинг ўткир ва эрта реабилитацион даврида ўлим даражасини камайтиришга эришилган. Шунингдек, эрта реабилитацион даврда цереброваскуляр асоратлар ривожланиши хавфи юқори бўлган беморлар орасида 54,4%га касалликдан кейинги реабилитациясига эътибор қаратилган, COVID-19 оғир кечган 91,9% беморларнинг ҳаёт сифати яхшилانган. Илмий янгиликнинг иқтисодий самарадорлиги қуйидагилардан иборат: цитокин шторм, септик ҳолат, персистив яллиғланиш маркерлари ва гемостаз тизимидаги ўзгаришларни тез, кам харажат ва самарали текширув усулларида фойдаланиш ҳисобига тромботик асоратларни барвақт аниқлаш, COVID-19 оғир кечишида кузатилиши мумкин бўлган цереброваскуляр асоратларнинг олдини олиш орқали кўп харажатли ва кўшимча вақт талаб қилувчи текширув ва даволаш усуллари қўллаш сарф харажатларни камайтиради: Д-Димер, тромбоцитлар сони ва фибриноген кузатилган барча беморларда аниқланди, ферритин 41,7% беморда, ИЛ-6 17,1% беморда аниқланиб, бу ўз навбатида даволаш самарадорлигини 80,48% дан 98,65% га оширган. Хулоса: коронавирус инфекцияси ўткир ва эрта реабилитацион давларида COVID-19 ўтказган беморларда юқорида келтирилган текширув усулларида фойдаланиш 1 нафар бемор ҳисобига бюджет маблағларини 118000 сўмга иқтисод қилиш имконини берган.

Тадқиқот натижаларининг апробацияси. Ушбу тадқиқот натижалари 5 та илмий-амалий анжуманларда, жумладан 3та халқаро ва 2та республика миқёсидаги илмий-амалий анжуманларда муҳокама қилинди.

Тадқиқот натижаларининг эълон қилинганлиги. Диссертация мавзуси бўйича жами 12 та илмий иш чоп этилган бўлиб, шулардан Ўзбекистон Республикаси Олий аттестация комиссиясининг диссертациялар асосий илмий натижаларини чоп этиш тавсия этилган илмий нашрларда 5 та мақола, жумладан, 3 таси республика ва 2 таси хорижий журналларда нашр этилган.

Диссертациянинг тузилиши ва ҳажми. Диссертация кириш, беш боб, хотима, хулосалар, амалий тавсиялар ва келтирилган адабиётлар рўйхатидан иборат. Диссертация матн материали ҳажми 116 бетни ташкил қилган.

ДИССЕРТАЦИЯНИНГ АСОСИЙ МАЗМУНИ

Кириш қисмида диссертация мавзусининг долзарблиги ва зарурияти асосланган, тадқиқотнинг мақсади ва вазифалари, объекти ва предметлари тавсифланган, республика фан ва технологиялари ривожланишининг устувор йўналишларига мослиги кўрсатилган, тадқиқотнинг илмий янгилиги ва амалий натижалари баён қилинган, олинган натижаларнинг ишончлилиги асосланган, уларнинг назарий ва амалий аҳамиятлари очиб берилган, тадқиқот натижаларини амалиётга жорий қилиш рўйхати, ишнинг апробацияси натижалари, нашр қилинган ишлар ва диссертациянинг тузилиши бўйича маълумотлар келтирилган.

Диссертациянинг **“COVID-19 ва цереброваскуляр асоратлар (адабиётлар шарҳи)”** деб номланган биринчи бобида ўткир коронавирус инфекциясида ишемик инсульт (ИИ) эҳтимоли 0,4% дан 5,5% гача, геморрагик инсульт (ГИ) 0,9% гача, бош мия веноз томирларининг тромбози (ЦВТ) эҳтимоли 0,1% гача деб кўрсатилади. COVID-га боғлиқ инсультнинг олдини олиш антикоагулянтлар ва антиагрегатлар қўллашга асосланади, уларни тайинлашнинг мақсадга мувофиқлиги касалликнинг оғирлиги ва тромб шаклланишининг биомаркерлари билан белгиланади.

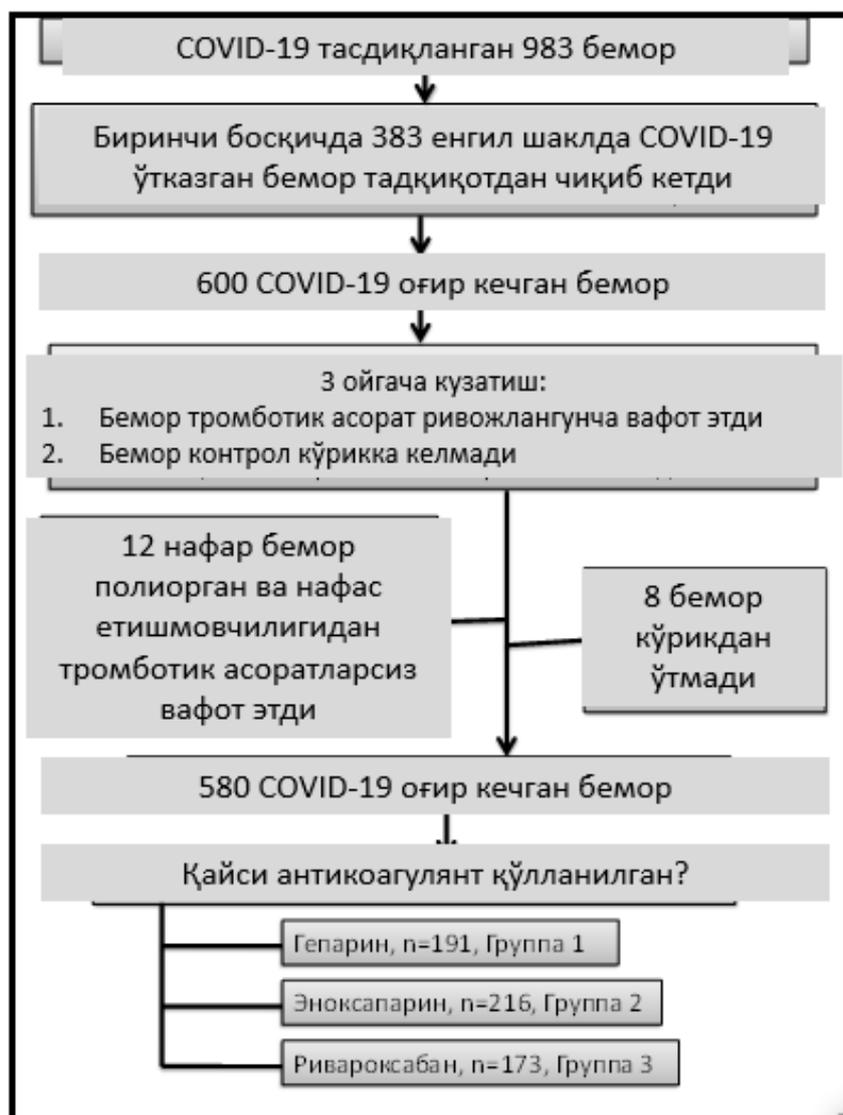
Диссертациянинг **“Беморларнинг клиник хусусиятлари ва амалий тадқиқот усуллари”** деб номланган иккинчи бобида ўрганилаётган материал ва тадқиқот усуллари келтирилган.

Тадқиқот 2020-йил июн ойидан 2022-йил февралигача Акфа Медлайн клиникасида стационар даволанган 580 нафар оғир COVID-19 беморни даволаш натижаларига асосланади.

Проспектив тадқиқот COVID-19 билан касалланган 983 беморда ўтказилди. Тадқиқотлар учун беморни танлаш дизайни 1-расмда кўрсатилган.

Тадқиқотда COVID-19 ташхиси тасдиқланган жами 983 нафар бемор иштирок этди. Шуниси эътиборга лойиқки, ўпка эмболияси (ЎЭ), ДВС, миокард инфаркти (МИ) каби бошқа тромботик асоратларнинг частотаси ҳам ўрганилди. COVID-19нинг барча тромботик асоратлари таркибида цереброваскуляр асоратлар улуши аниқланди. Агар бемор тадқиқот бошланишидан олдин инсульт ривожланган бўлса, бундай ҳолатлардаги бемор тадқиқотдан чиқарилди.

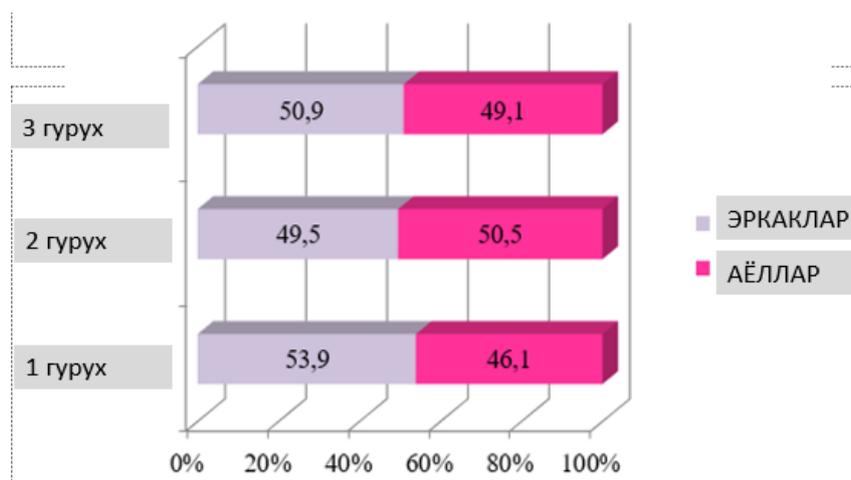
Тадқиқотнинг учинчи йўналиши оғир COVID-19 билан оғриган беморларни даволашда антикоагулянт ва антиагрегант терапиясининг энг самарали схемаларини тромботик профилактика, шу жумладан цереброваскуляр асоратлар контекстида ўрганиш эди.



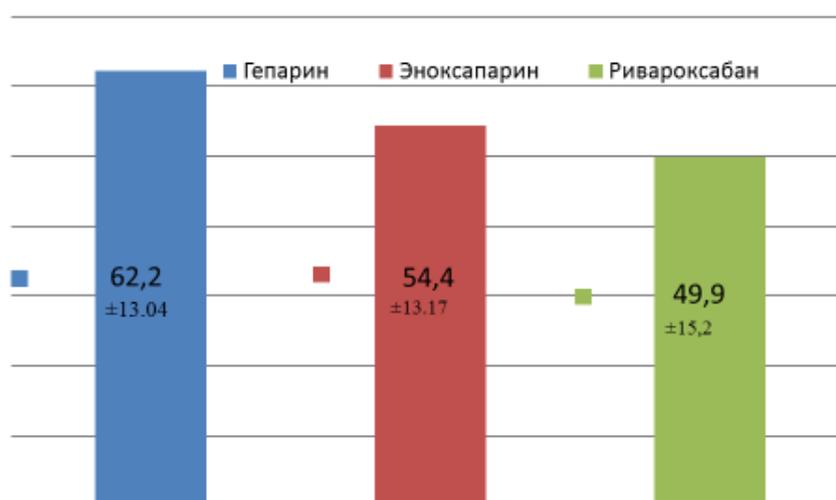
1-расм. Тадқиқот учун беморларни саралаш дизайни

Биринчи гуруҳда 191 бемор гепаринни антикоагулянт сифатида кунига 20 000-36 000 ХЕ дозасида қабул қилишди. Иккинчи гуруҳдаги беморлар кунига тана вазнининг килограммига 0,5-2 мг дозада Эноксапаринни қабул қилишди. Учинчи гуруҳдаги беморлар ривароксабанни антикоагулянт сифатида кунига 5-20 мг дозада қабул қилишди. Ўпка эмболияси, миокард инфаркти, тарқалган интраваскуляр коагуляция, транзитор ишемик атака (ТИА), ишемик инсулт (ИИ), мия веноз тромбози (ЦВТ) каби тромботик асоратларнинг частотаси баҳоланди.

Расм 2 ва расм 3да беморларнинг демографик кўрсаткичлари келтирилган.



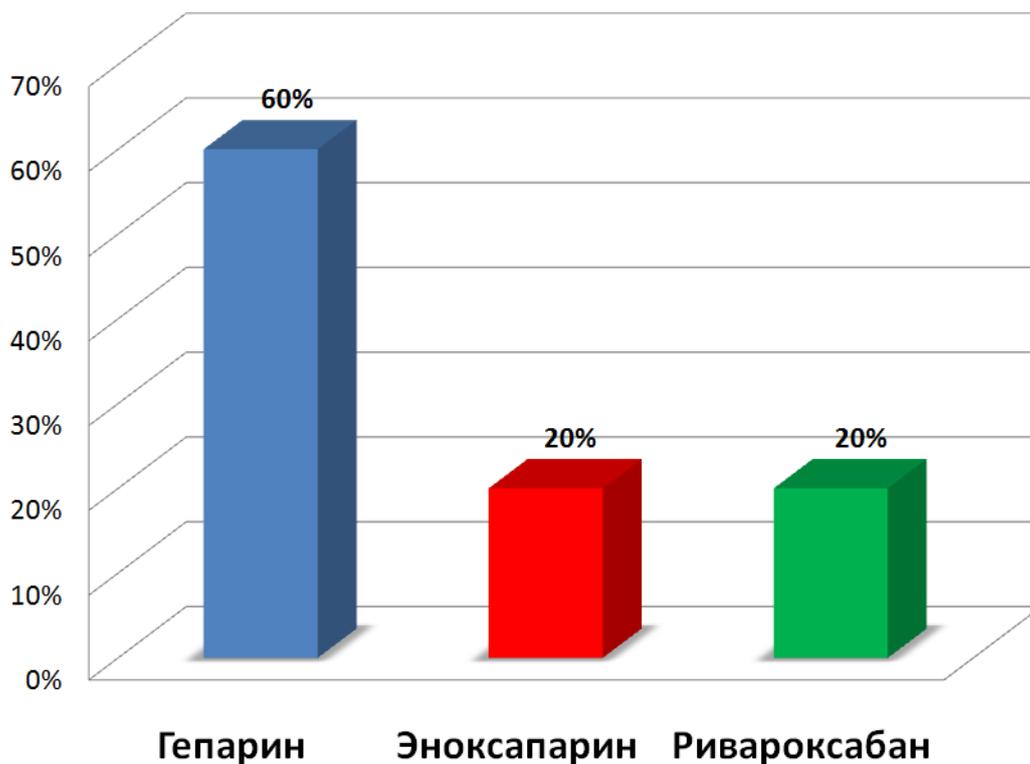
2-расм. Ҳар бир тадқиқот гуруҳида жинсий тақсимот (n=580).



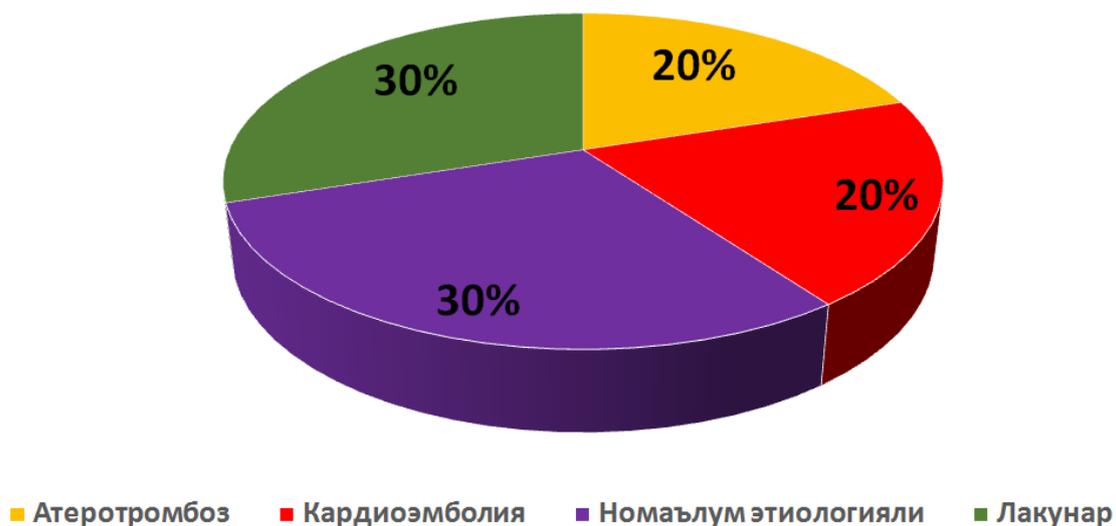
3-расм. Беморларнинг ўртача ёши (йиллар) (n=580).

Диссертациянинг “Оғир COVID-19да цереброваскуляр асоратларни ривожланишидаги сабаб-оқибат муносабатлари” деб номланган учинчи бобида стандартлаштирилган кўрсаткичлар усули тадқиқот давомида тадқиқот гуруҳларидаги ёш фарқлари антикоагулянт терапия самарадорлигини солиштиришда ва цереброваскуляр асоратлар хавф омилларини баҳолашда статистик жиҳатдан аҳамиятга эга эмаслигини исботлайди ($p < 0.01$). Кейинчалик, антикоагулянт терапия самарадорлигини баҳолаш, хавф омилларини баҳолаш (юррак-қон томир континуумининг коморбид ҳолатлари, яллиғланиш белгилари ва коагуляция белгилари) ўтказилади. Бизнинг тадқиқотимизда тромботик асоратлари бўлган 47 беморнинг 20 нафарида цереброваскуляр асоратлар пайдо бўлди. Яъни, бизнинг ишимизда оғир COVID-19 билан касалланган беморлар орасида цереброваскуляр асоратлар тарқалиши 3,45% ни ташкил этди. Цереброваскуляр асоратлар билан касалланган 20 нафар беморнинг 15 нафари эркак ва 5 нафари аёл эди. Битта беморни ўзида ИИ ва ЦВТ деярли бир вақтнинг ўзида пайдо бўлган ҳолат мавжуд бўлганлиги сабабли, бундай беморлар алоҳида тоифага ажратилган. Охиргиси цереброваскуляр асоратлар ҳолатлари сони цереброваскуляр асоратлар билан касалланган

беморлар сонидан кўпроқ эканлигини тушунтиради. Жами 2 та геморрагик инсулт ҳақида хабар берилган ва иккаласи ҳам антикоагулянт терапия даврида ЦВТ ёки ИИ + ЦВТнинг геморрагик трансформацияси деб аниқланган.



4-расм. ИИ билан касалланган беморларда антикоагулянт қўлланилганлиги (n=10).



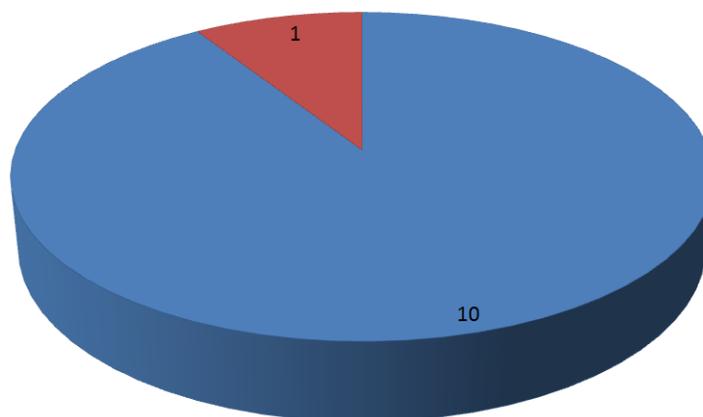
5-расм. TOAST таснифи бўйича ИИ подтипларининг тарқалиши (n=10).

Шунингдек, ушбу тадқиқотда ЦВТнинг 11 та ҳолати кузатилди.

1-жадвал. ЦВТ билан оғриган беморларнинг асосий хусусиятлари, n=11.

Ўртача ёши, йиллар	ЦВТ содир бўлган COVID-19 кунни	Веноз синуслар			
		кавернозн, кортикал веналар	каверноз, кўндаланг, юқори сагиттал	каверноз, юқори сагиттал синус	каверноз, юқори сагиттал синус, кўндаланг, сигмасимон
60,18 ±4,72	12,1 ± 6,31	6	3	1	1

ЦВТнинг 11 та ҳолатидан ҳеч бири омон қолмаган.



■ Гепарин ■ Эноксапарин

6-расм. Оғир COVID-19 билан касалланган ва ЦВТ ривожланган беморларда антикоагулянт ишлатилиши (n=11).

Шу аснода, давом этаётган стандарт даволаш фонида оғир COVID-19да тромботик асоратларнинг тарқалиши 8,1% гача ташкил қилади. Беморларнинг 3,45 фоизиди COVID-19нинг оғир кечиши артериал ишемик ва геморрагикдан веноз вариант устунлик қиладиган инсулт ривожланиши билан мураккаблашади. Бизнинг тадқиқотимизда цереброваскуляр асоратлар улуши барча ташхис қўйилган тромботик асоратларнинг 42,6% ни ташкил этди. Халқаро TOAST таснифига кўра, COVID-19нинг оғир

кечишини мураккаблаштирган ИИда 20% ҳолатларда атеротромбоз, 20% ҳолатларда кардиоэмболия асосий рол ўйнайди, 30% ҳолатларда - лакунар инсульт учрайди, 30% ҳолатларда -инсултнинг сабабчи омилини аниқлаб бўлмайди. Бу эса беморларнинг 30% да цереброваскуляр асоратларнинг асосий сабаби инфекция-токсик омил (васкулит) мавжудлигидан далолат беради. COVID-19ни асоратлантирадиган геморрагик инсултлар ЦВТ ёки ИИ + ЦВТнинг геморрагик трансформацияси сифатида юзага келади ва моҳиятан ятрогеникдир, яъни улар антикоагулянтларнинг терапевтик дозаларини қўллаш фонида юзага келади. COVID-19нинг оғир кечишини мураккаблаштирган барча цереброваскуляр асоратларнинг 4,76 фоизида артериал ва веноз ҳавзаларнинг комбинацияланган шикастланишлари (ИИ + ЦВТ) кузатилади. COVID-19нинг цереброваскуляр асоратлари 20 фоизида оғир инсулт 50 ёшга етмаган, 10 фоизида - 35 ёшга етмаган беморларда учрайди.

Оғир COVID-19да ўткир цереброваскуляр асоратлар ривожланиш хавфини оширадиган омиллар:

1. Паст тромбоцит кўрсаткичлари, $100 \cdot 10^9$ /л дан паст ($p < 0,001$).
2. ИЛ-6 кўрсаткичи 20 пг/мл дан юқори ($p < 0,001$).
3. Ферритин кўрсаткичи 1200 нг/мл дан юқори ($p < 0,001$).
4. Прокальцитонин кўрсаткичи 0,5 нг/мл дан юқори ($p < 0,001$).
5. С-реактив протеин кўрсаткичи 100 мг/мл дан юқори ($p < 0,001$).
6. Д-Димер кўрсаткичи 1000 нг/мл дан юқори ($p < 0,001$).
7. Фибриноген кўрсаткичи 6 г/л дан юқори ($p < 0,001$).
8. МСКТ бўйича ўпка зараланиши 25% юқори ($p < 0,001$).
9. Қандли диабет ($p < 0,001$).
10. Артериал гипертензия ($p < 0,001$).
11. Атеросклероз брахиоцефал артерияларда ($p < 0,001$).
12. Юрак ишемик касаллиги ($p < 0,01$).
13. Бўлмачалар фибрилляция ($p < 0,001$).
14. Чекиш ($p < 0,05$).
15. Дислипидемия ($p < 0,01$).
16. Эркак жинси ($p < 0,05$).

ИИ ва ЦВТга дучор бўлган беморларда бундай хавф омилларининг юқори частотаси профилактикани таъминлаш, ИИ ва ЦВТ билан касалланиш ва ўлимни камайтириш учун жуда муҳимдир.

Диссертациянинг тўртинчи бобида **“Оғир COVID-19да цереброваскуляр асоратларини прогноз қилиш”** деб номланган Баеснинг интенсив кўрсаткичлар ёрдамида оғир COVID-19 билан оғриган беморларда ўткир цереброваскуляр асоратлар мутлақ ва нисбий хавфини ўрганиш маълумотлари тақдим этилади. ТТА Жамоат саломатлиги мактаби (проф. Маматқулов Б. ва бошқалар) томонидан модификациясида, мазкур прогностик кўрсаткич тромботик асоратлар учун ҳам, цереброваскуляр асоратлар учун ҳам тааллуқли ҳисобланган.

**2-жадвал. COVID-19 билан касалланган беморларда
цереброваскуляр асоратлар учун нисбий ва мутлақ хавф
кўрсаткичлари.**

Хавф омили	Хавф омили градиацияси	Соғайганлар	Тромболик асоратлар билан	Абсолют хавф	Нисбий хавф	Прогностик кўрсаткич
Қўлланган антикоагулянт (n=580)	Гепарин	176	15	0,079	6,07 (гепарин vs эноксапарин и ривароксабан)	0,48
	Эноксапарин	213	3	0,014		0,085
	Ривароксабан	171	2	0,012		0,07
Ёши (n=580)	<60	335	9	0,026	1,78	0,05
	>60	225	11	0,047		0,08
Тромбоцитлар кўрсаткичи (n=580)	<=100	13	10	0,435	24,22	10,53
	>=100	547	10	0,018		0,43
МСКТ бўйича ўпка зарарланиши (n=580)	<25%	296	2	0,007	9,12 (<25% vs >25%)	0,06
	25-50%	180	12	0,063		0,58
	50-75%	66	3	0,043		
	>75%	18	3	0,14		
ҚД (n=580)	Бор	117	16	0,12	13,44	1,61
	Йўқ	443	4	0,009		0,12
АГ (n=580)	Бор	129	15	0,104	9,08	0,95
	Йўқ	431	5	0,011		0,10
Семизлик (n=580)	Бор	151	9	0,056	2,15	0,12
	Йўқ	409	11	0,026		0,06
ЮИК (n=580)	Бор	178	12	0,063	3,08	0,19
	Йўқ	382	8	0,021		0,06
БФ (n=580)	Бор	51	8	0,136	5,89	0,80
	Йўқ	509	12	0,023		0,14
ЦАС (n=580)	Бор	113	11	0,089	4,5	0,40
	Йўқ	447	9	0,02		0,09
ДСЛП (n=580)	Бор	100	9	0,083	3,53	0,29
	Йўқ	460	11	0,023		0,08
Чекиш (n=580)	Бор	68	6	0,081	2,93	0,24
	Йўқ	492	14	0,028		0,08
Статин истеъмол	Бор	90	13	0,126	8,6	1,09

қилиш (n=580)	Йўқ	470	7	0,015		0,13
Д-Димер, нг/мл (n=580)	>1000	111	18	0,140	31,47	4,39
	<1000	449	2	0,004		0,14
Прокальцитонин, нг/мл (n=580)	>0,5	56	16	0,222	28,22	6,27
	<0,5	504	4	0,008		0,22
СРП, мг/мл (n=580)	>100	131	13	0,09	5,62	0,51
	<100	429	7	0,016		0,09
ИЛ-6, пг/мл (n=99)	>20	32	7	0,18	10,95	1,97
	<20	60	0	0,016		0,18
Ферритин, нг/мл (n=242)	>1200	73	18	0,198	14,93	2,95
	<1200	149	2	0,013		0,20
Фибриноген, г/л (n=580)	>6	99	18	0,154	35,61	5,48
	<6	461	2	0,004		0,15

Минимал ва максимал прогностик кўрсаткичларни йиғиш йўли билан ҳисобланган $\Sigma \text{Min}=2,45$, $\Sigma \text{Max}=38,93$ ташкил этади. Демак, прогностик кўрсаткичлар йиғиндиси 2,45 га тенг бўлса, цереброваскуляр асоратлар ривожланиш эҳтимоли 1% дан кам бўлади. Прогностик кўрсаткич 38,93 га тенг бўлган ҳолда, цереброваскуляр асоратлар ривожланиш эҳтимоли 100%га яқинлашади.

3-жадвал. Оғир COVID-19да цереброваскуляр асоратлар прогностик шкаласи.

Цереброваскуляр асоратлар ривожланиш хавфи	Хавф диапазони кўрсаткичлари	Хавф гуруҳи
Хавфи паст	2,45-3,89	цереброваскуляр асоратлар бўйича хушёрликни талаб қилмайдиган гуруҳ
Хавфи ўртача	3,9-11,67	цереброваскуляр асоратлар бўйича хушёрликни талаб қиладиган гуруҳ
Хавфи юқори	11,68-38,93	цереброваскуляр асоратлар ривожланиш хавфи юқори бўлган ва алоҳида эътибор талаб қиладиган гуруҳ
Жами	2,45-38,93	

Белгиланган прогностик жадвал асосида беморларни 3 гуруҳга бўлиш мумкин:

1. Асоратланиш хавфи паст бўлган гуруҳ,

2. Диққатга муҳтож беморлар гуруҳи
3. Асоратланиш хавфи юқори бўлган гуруҳ.

Диссертациянинг “Оғир COVID-19га чалинган беморларда цереброваскуляр асоратларнинг антикоагулянт профилактикаси тактикасининг хусусиятлари” деб номланган бешинчи бобида оғир COVID-19га чалинган беморларда антикоагулянт терапиясининг қиёсий таҳлили маълумотлари, шунингдек, беморларнинг цереброваскуляр асоратларнинг олдини олиш учун антикоагулянт ва антиагрегант қўллашнинг оптималлаштирилган схемаси келтирилган.

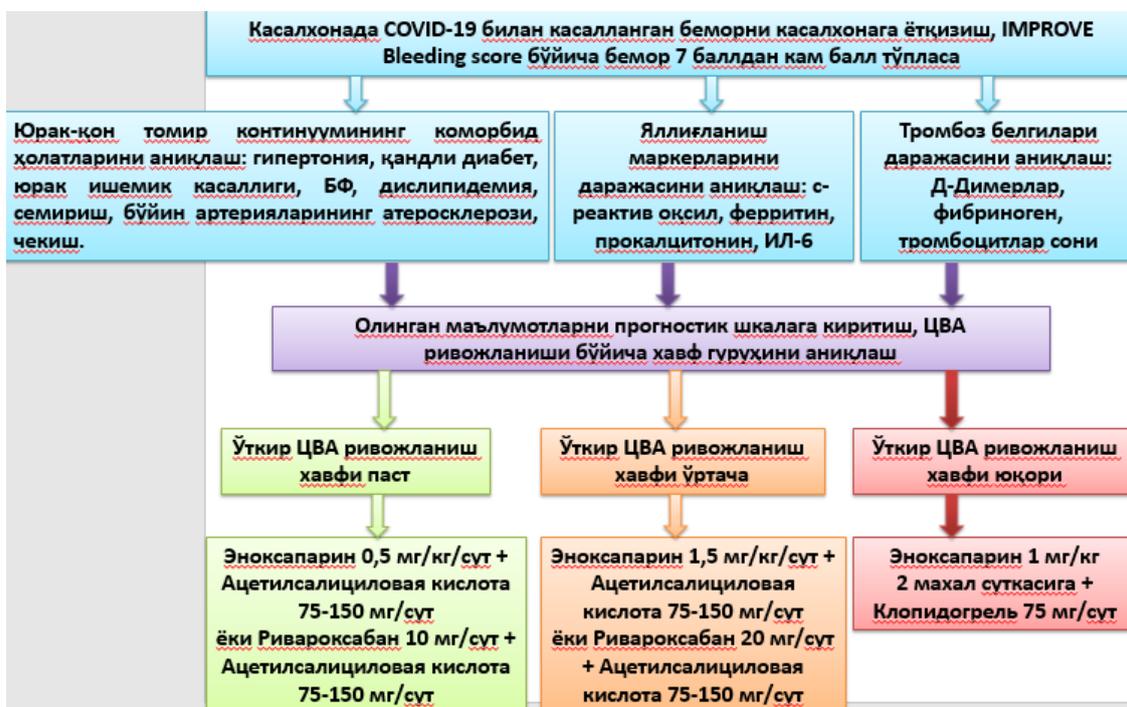
4-жадвал. COVID-19 билан касалланган беморларда антикоагулянт терапия самарадорлигининг қиёсий тавсифи (n=580).

	Гепарин n=191	Эноксапарин n=216	Ривароксабан n=173	Р, Фишер аниқ критерийси, гуруҳ 1 vs гуруҳ 2	Р, Фишер аниқ критерийси, гуруҳ 1 vs гуруҳ 3	Р, Фишер аниқ критерийси, гуруҳ 2 vs гуруҳ 3
Барча тромботик асоратлар Абсолют рақам, (%)	39 (20,4 2)	4 (1,85)	4 (2,31)	P<0,001 φ=6,69	P<0,001 φ=6,03	P>0,05 φ=0,32
ИИ Абсолют рақам, (%)	6 (3,14)	2 (0,93)	2 (1,16)	P<0,05 φ=1,65	P>0,05 φ=1,34	P>0,05 φ=0,22
ЦВТ Абсолют рақам, (%)	10 (5,24)	1 (0,46)	0 (0)	P<0,001 φ=3,28	P<0,001 φ=4,4	P>0,05 φ=1,33

Цереброваскуляр асоратлар профилактикасида турли хил антикоагулянтларни қўллаш натижаларини таққослаганда, ривароксабан ва эноксапаринни қўллаш оғир COVID-19га чалинган беморларда цереброваскуляр асоратлар тромбопрофилактикасида самаралироқ эканлиги аниқланди ($p<0,001$), гепарин ва эноксапарин билан таққослаганда 5 мартадан самаралироқ, гепарин ва ривароксабанни таққослаганда эса 8 марта самаралилиги аниқланган.

Қуйида оғир COVID-19да цереброваскуляр асоратларнинг медикаментоз профилактикаси алгоритми келтирилган. Ушбу алгоритм бизнинг

тадқиқотимизда оғир COVID-19га чалинганан беморларнинг қониқарсиз натижаларини таҳлил қилиш ва COVID-19нинг тромбопрофилактикаси бўйича рандомизацияланган клиник тадқиқотлардаги салбий натижаларни таҳлил қилиш асосида ишлаб чиқилган.



7-расм. Оғир COVID-19 билан оғриган беморларда цереброваскуляр асоратлар тромбопрофилактикаси алгоритми.



8-расм. Оғир COVID-19 билан оғриган беморларда касалхонадан чиқарилгандан кейин ЦВА тромбопрофилактикаси алгоритми

5-жадвал. COVID-19 билан касалланган беморларда тавсия этилган тромбoproфилактика алгоритми самарадорлигининг бошқа схемадан фойдаланган беморларга нисбатан қиёсий тавсифи (n=580)

Асоратлар	Тромбoproфилактика алгоритми ишлатилмаган n=210	Тромбoproфилактика алгоритми ишлатилган n=370	P, Фишер аниқ критерийси
Барча тромботик асоратлар Абсолют рақамлар, (%)	41 (19,52)	6 (1,62)	$\varphi=7,64$ $p<0,001$
ИИ Абсолют рақамлар, (%)	8 (3,81)	2 (0,54)	$\varphi=2,84$ $p<0,01$
ЦВТ Абсолют рақамлар, (%)	10 (4,76)	1 (0,27)	$\varphi=3,89$ $p<0,001$
ГИ Абсолют рақамлар, (%)	1 (0,48)	1 (0,27)	$\varphi=0,39$ $p>0,05$
ЦВТ ва ИИ барча ҳолатлари Абсолют рақамлар, (%)	18 (8,57)	3 (0,81)	$\varphi=4,79$ $p<0,001$

Таклиф этилган алгоритм оғир COVID-19 билан касалланган 370 беморда синовдан ўтказилди. Ушбу алгоритм COVID-19нинг тромботик цереброваскуляр асоратлари билан касалланиш даражасини 5% дан (Ли ва бошқ., 2020) 0,81% гача (Азимов А.Т. ва бошқалар) камайтириш имконини берди. Мазкур алгоритм қўлланилмаганда, тромботик цереброваскуляр асоратлар (ИИ ва ЦВТ) 8,57%, барча тромботик асоратларнинг 19,52% ни ташкил этди. Тавсия этилган тромбoproфилактика алгоритмининг цереброваскуляр асоратларга нисбатан самарадорлиги бизнинг тадқиқотимизда мазкур тромбoproфилактика алгоритми қўлланилмаган беморларнинг когортасига нисбатан 10,6 баравар юқори ($p<0,001$).

ХУЛОСАЛАР

1. Оғир COVID-19га чалинган беморларда цереброваскуляр асоратлар билан касалланиш 3,45% ни ташкил этди (580 тадан 20 таси), яъни инсулт, артериал ишемик вариантга нисбатан веноз вариант (50%; 20 дан 10) устунлик қилади (45%; 9таси 20 дан), шунингдек веноз ва артериал ҳавзаларнинг баровар зарарланиши 1 та ҳолати (5%), улар биргаликда барча ташхис қўйилган тромботик асоратлар ҳолатларининг деярли ярмини (42,6%; 47 дан 20 тасини) ташкил қилади ($p<0,01$). Цереброваскуляр асоратларга дучор бўлган беморларда доминант коморбид фон 75% ҳолатларда артериал гипертензия ва 70% ҳолатларда қандли диабетдан ($p<0,01$) ташкил топган.

Цереброваскуляр асоратларнинг геморрагик инсултга трансформация частотаси 10% ни ташкил этди (20 тадан 2 та).

2. Коморбид беморларда оғир COVID-19да цереброваскуляр асоратларининг намоён бўлиши специфик хавф омиллари бу паст тромбоцитлар $100 \cdot 10^9/\text{л}$ дан кам ($p < 0,001$), ИЛ-6 20 пг/мл дан ортиқ ($p < 0,001$), ферритин 1200 нг/мл дан ортиқ ($p < 0,001$), прокалцитонин 0,5 нг/мл дан ортиқ ($p < 0,001$), С-реактив оксил 100 мг/мл дан ортиқ ($p < 0,001$), Д-димер 1000 нг/мл дан ортиқ ($p < 0,001$), фибриноген кўрстагичи 6 г/л дан ортиқ бўлишидан иборат ($p < 0,001$).

3. COVID-19 учун антикоагулянт ва антиагрегант терапияси фонида цереброваскуляр асоратларни прогноз қилиш натижаларига кўра инсулт ривожланишининг нисбий ва мутлақ хавфини ҳисоблаш шкаласи ишлаб чиқилган бўлиб, унга кўра инсултнинг энг юқори мутлақ хавфи прокалцитонин 0,5 нг/мл дан ортиқ бўлганда (22,2%; прогностик кўрсаткич 6,27, $p < 0,01$), ИЛ-6 20 пг/мл дан ортиқ бўлганда (18%; прогностик кўрсаткич 1,97, $p < 0,01$) ва ферритин 1200 нг/мл дан ортиқ бўлганда (19,8%; прогностик кўрсаткич 2,95, $p < 0,01$) кузатилади. Шунингдек, тромбоцитлар сони $100 \cdot 10^9/\text{л}$ дан паст бўлса, инсултнинг абсолют хавфи 43%ни ташкил қилади (прогностик кўрсаткич 10,53, $p < 0,001$), кўкрак қафасининг КТ да ўпканинг 50-75% зарарланганда 43,5% мутлақ хавф туғдиради (прогностик кўрсаткич 0,58, $p < 0,01$).

4. IMPROVE Bleeding Score ни ҳисобга олган ҳолда цереброваскуляр асоратлар тромбoproфилактикаси алгоритми ишлаб чиқилган бўлиб, у барча тромботик цереброваскуляр асоратлар билан касалланишни 8,57% дан 0,81% гача камайтириш билан касалликнинг асоратланаган ҳолатлари, ногиронлик ва ўлим ҳолатларини камайтиришга имкон беришига ($\phi = 4,79$; $p < 0,001$), шу жумладан ишемик инсулт 3,81% дан 0,54% гача ($\phi = 2,84$; $p < 0,01$) ва ЦВТни 4,76% дан 0,27% гача ($\phi = 3,89$; $p < 0,001$) эришилган.

5. Оғир COVID-19 билан касалланган беморларда инсултнинг олдини олиш натижалари қиёсий таҳлили ривароксабан ва эноксапаринни қўллаш бўйича оптималлаштирилган схемасининг юқори самарадорлигини кўрсатди (гепарин ва эноксапаринни солиштирганда 5 баравардан самаралилиги, ҳамда гепарин ва ривароксабанни солиштирганда 8 баравар самаралилиги аниқланди), ($p < 0,01$).

**НАУЧНЫЙ СОВЕТ DSc.04/03.12.2019.Tib.31.01 ПО
ПРИСУЖДЕНИЮ УЧЕНЫХ СТЕПЕНЕЙ ПРИ
ЦЕНТРЕ РАЗВИТИЯ ПРОФЕССИОНАЛЬНОЙ КВАЛИФИКАЦИИ
МЕДИЦИНСКИХ РАБОТНИКОВ**

ТАШКЕНТСКАЯ МЕДИЦИНСКАЯ АКАДЕМИЯ

АЗИМОВ АНВАР ТАИРОВИЧ

**СОВЕРШЕНСТВОВАНИЕ ПОДХОДОВ К ПЕРВИЧНОЙ
ПРОФИЛАКТИКЕ ЦЕРЕБРОВАСКУЛЯРНЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ ПРИ
ТЯЖЕЛОМ ТЕЧЕНИИ COVID-19 У КОМОРБИДНЫХ БОЛЬНЫХ**

14.00.13 – Неврология

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

ТАШКЕНТ – 2023

Тема диссертации доктора философии (PhD) зарегистрирована в Высшей аттестационной комиссии при Кабинете Министров Республики Узбекистан за B2022.1.PhD/Tib2462.

Диссертация выполнена в Ташкентской медицинской академии.

Автореферат диссертации на трех языках (узбекский, русский, английский (резюме)) размещен на веб-странице Научного совета (www.timpe.uz) и на Информационно-образовательном портале «Ziynet» (www.ziynet.uz).

Научные руководитель:

Рахимбаева Гульнора Сагтаровна
доктор медицинских наук, профессор

Официальные оппоненты:

Маджидова Якутхон Набиевна
доктор медицинских наук, профессор

Ковальчук Виталий Владимирович
доктор медицинских наук, профессор
(Российская Федерация)

Ведущая организация:

Казахский национальный медицинский университет им. С.Д. Асфендиярова

Защита диссертации состоится «___» _____ 2023 г. в _____ часов на заседании Научного совета DSc.04/30.12.2019.Tib.31.01 при Центре развития профессиональной квалификации медицинских работников (Адрес: 100007, Ташкент, Мирзо-Улугбекский район, ул. Паркентская, 51. Тел./Факс: (+99871) 268–17–44, e-mail: info@timpe.uz).

С диссертацией можно ознакомиться в Информационно-ресурсном центре при Центре развития профессиональной квалификации медицинских работников (зарегистрирована за №___). Адрес: 100007, Ташкент, Мирзо-Улугбекский район, ул. Паркентская, 51. Тел./Факс: (+99871) 268–17–44.

Автореферат диссертации разослан «___» _____ 2023 года.
(реестр протокола рассылки № ___ от «___» _____ 2023 года).

Х.А. Акилов

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

Н.Н. Убайдуллаева

Ученый секретарь Научного совета по присуждению ученых степеней, доктор медицинских наук, доцент

Б.Г. Гафуров

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

ВВЕДЕНИЕ (аннотация диссертации доктора философии (PhD))

Актуальность и востребованность темы диссертации. По данным экспертов Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), инсульт является второй по значимости причиной смерти в мире, и в 2019 году от инсульта умерло более 6,5 млн пациентов.¹ С начала пандемии коронавируса появляется все больше сообщений о цереброваскулярных осложнениях, связанных с COVID-19, и, хотя вирус SARS-Cov-2 вызывает острый респираторный синдром, коронавирусная болезнь не ограничивается респираторными симптомами, но также проявляется различными неврологическими проявлениями, в том числе цереброваскулярными заболеваниями, которые могут быть ранним проявлением COVID-19 или же сопровождаться респираторными симптомами. Совершенствование подходов к профилактике цереброваскулярных осложнений у больных с тяжелым течением COVID-19 на фоне коморбидных заболеваний сердечно-сосудистого континуума является одной из актуальных проблем медицинской науки в области клинической неврологии.

В мире проводится ряд научных исследований, направленных на совершенствование подходов к профилактике цереброваскулярных осложнений у пациентов с тяжелым течением COVID-19 на фоне коморбидных заболеваний сердечно-сосудистого континуума. В связи с этим разработана рекомендация и предложены подходы к лечению больных, инфицированных COVID-19, путем совершенствования подходов к первичной профилактике цереброваскулярных осложнений при тяжелом течении инфекции, в том числе проведение структурного анализа острых цереброваскулярных осложнений у больных с тяжелым течением COVID-19 на фоне коморбидных заболеваний сердечно-сосудистого континуума, и научные исследования, направленные на выявление специфических факторов риска цереброваскулярных осложнений и оценку их прогностического значения, сравнительный анализ и совершенствование подходов тромбопрофилактики, оценку роли коагуляционных и воспалительных маркеров в развитии цереброваскулярных осложнений имеют немаловажное значение.

В нашей стране реализуются организационные меры, направленные на повышение качества медицинских услуг, оказываемых населению, развитие медицинской сферы, адаптацию медицинской системы к международным требованиям, в том числе профилактики цереброваскулярных осложнений при тяжелом течении COVID-19. В связи с этим, в соответствии с семью приоритетами Стратегии развития Нового Узбекистана на 2022-2026 годы, в развитии системы здравоохранения, в поддержании здоровья населения делается «...упор на усиление медицинской профилактики и определены меры по проведению «целевого» скрининга...».² Исходя из этих задач целесообразно проведение научных исследований по совершенствованию

¹ <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/the-top-10-causes-of-death>, 2021

² Указ Президента Республики Узбекистан № УП-60 «О стратегии развития Нового Узбекистана на 2022-2026 годы» от 28.01.2022г.

подходов к профилактике цереброваскулярных осложнений у пациентов с тяжелым течением COVID-19 на фоне коморбидных заболеваний сердечно-сосудистого континуума.

Данное диссертационное исследование в определенной степени служит выполнению задач, утвержденных в решениях указов Президента Республики Узбекистан, № УП-60 «О стратегии развития Нового Узбекистана на 2022 — 2026 годы» от 28.01.2022 г., № УП-5590 «О комплексных мерах по коренному совершенствованию системы здравоохранения Республики Узбекистан» от 07.12.2018 г., № УП-6110 «О мерах по внедрению принципиально новых механизмов в деятельность учреждений первичной медико-санитарной помощи и дальнейшему повышению эффективности проводимых в системе здравоохранения реформ» от 12.11.2020 г., постановлений Президента Республики Узбекистан № ПП-3071 «О мерах по дальнейшему развитию специализированной медицинской помощи населению Республики Узбекистан на 2017 — 2021 годы» от 20.06.2017 г., № ПП-3925 «О мерах по совершенствованию неврологической помощи населению» от 30.08.2018 г., № ПП-4891 «О дополнительных мерах по обеспечению общественного здоровья путем дальнейшего повышения эффективности работ по медицинской профилактике» от 12.11.2020 г., а также других нормативно-правовых документов, касающихся данной работы.

Соответствие исследования приоритетным направлениям развития науки и технологий республики. Диссертационное исследование выполнено в соответствии с приоритетным направлением развития науки и технологий республики VI «Медицина и фармакология».

Степень изученности проблемы. Балдини и др. (2021) определили частоту тромбоза церебральных вен у госпитализированных больных с инфекцией SARS-Cov-2 в 0,1%, что составило 4,2% в структуре цереброваскулярных осложнений у госпитализированных больных с новой коронавирусной инфекцией. Систематический метаанализ, основанный на данных 26691 госпитализированного пациента с COVID-19 всех возрастов, показал, что у 2,2% пациентов развился ишемический инсульт (Luo et al., 2021). Большинство патофизиологических механизмов развития цереброваскулярных осложнений связаны с ангиотензинпревращающим ферментом-2 (АПФ-2), который является фактором связывания SARS-Cov-2 с эндотелием сосудов и его триггерной функцией, приводящей к ряду событий, что приводит к изменениям свертывания крови в сторону тромбоза, вазоконстрикции и гипертонии (Aghayari et al., 2021). При COVID-19 выявлены такие факторы риска, как «цитокиновый шторм», персистирующая воспалительная реакция и гипоксия, приводящие к гиперкоагуляции (Верткин А. и др., 2021). Танг и др. (2020) сообщили, что у госпитализированных пациентов, получавших гепарин, смертность не снижалась по сравнению с группой, не получавшей гепарин. Всем госпитализированным пациентам с COVID-19 рекомендовано введение профилактических доз низкомолекулярного гепарина (Tachil et al., 2020, Mao L., 2020).

3.4. Курбоновой (2021) предложены особенности гемостаза, клинико-патогенетические и терапевтические аспекты применения антикоагулянтов у больных COVID-19. Изучение новой коронавирусной инфекции и ее постковидных неврологических последствий, таких как когнитивные расстройства, цереброастенический синдром, цереброваскулярные осложнения отражены в работах Л. Н. Туйчиева (2021). В работах Ш.А. Бабаджановой (2021) тромбозомболические осложнения в основном возникают у больных с тяжелым и крайне-тяжелым течением COVID-19, наиболее частыми тромботическими осложнениями являются тромбозы сердца и сосудов головного мозга, и более 70% из них заканчиваются летальным исходом. Особенности клинического течения инсульта, связанного с COVID-19, и его вторичная профилактика описана в работах М.К. Атаниязова (2021).

В нашей стране проводятся научные исследования по профилактике тромбозомболических осложнений COVID-19, профилактике и лечению неврологических осложнений, оценке факторов их риска, улучшению динамики и реабилитации неврологического дефицита и когнитивной деятельности в ранний восстановительный период COVID-19 в работах ряда авторов (Туйчиев Л.Н., 2021, Атаниязов М.К., 2021, Рахимбаева Г.С., 2022, Газиева Ш.Р., 2022), однако исследования по совершенствованию подходов к профилактике цереброваскулярных осложнений у больных с тяжелым течением COVID-19 на фоне коморбидных заболеваний сердечно-сосудистого континуума остаются актуальными.

В связи с этим в настоящее время проводится ряд научных исследований по сравнению терапевтических и профилактических доз антикоагулянтов у пациентов с COVID-19, и возникает потребность в разработке оптимальной тромбопрофилактики пациентов, инфицированных COVID-19, в целях предупреждения цереброваскулярных осложнений, в частности профилактики ишемического инсульта или тромбоза церебральных вен у больных, инфицированных COVID-19, получавших антикоагулянтную и антиагрегантную терапию, прогнозировании цереброваскулярных осложнений в зависимости от наличия коморбидных заболеваний сердечно-сосудистого континуума, показателей маркеров воспаления и тромбоза. Таким образом, исходя из анализа литературы, отсутствует консенсус касательно профилактики острых цереброваскулярных осложнений при COVID-19.

Связь диссертационного исследования с планами научно-исследовательских работ научно-исследовательского учреждения, где выполнена диссертация. Диссертационное исследование выполнено в соответствии с планом НИР Ташкентской медицинской академии по научному грантовому проекту № А-СС-2021-112 на тему «Разработка модели этиотропного и патогенетического лечения COVID-19 на основе доказательной медицины» (2021-2022).

Целью исследования разработка рекомендаций и предложений по лечению больных с COVID-19, путем совершенствования подходов к

первичной профилактике цереброваскулярных осложнений при тяжелом течении заболевания.

Задачи исследования:

провести исследование острых цереброваскулярных осложнений у больных с тяжелым течением COVID-19 на фоне коморбидных заболеваний сердечно-сосудистого континуума;

выделить специфические факторы риска развития инсультов при тяжелом течении COVID-19 на фоне коморбидных заболеваний сердечно-сосудистого континуума;

определить прогностическое значение факторных признаков на эффективность антикоагулянтной и антитромбоцитарной терапии у больных с тяжелым течением COVID-19;

разработать алгоритм профилактики острых цереброваскулярных осложнений при тяжелом течении COVID-19;

сравнить различные способы профилактики инсульта у больных с тяжелым течением COVID-19 на репрезентативной выборке больных.

Объектом исследования послужили 580 больных с COVID-19, получавших лечение в клинике «Akfa Medline» за период 2020-2022 гг.

Предмет исследования составляют клиничко-anamнестические данные, анализы крови и радиологические исследования.

Методы исследования. Используются следующие методы исследований для достижения цели исследования и решения поставленных задач: общеклинические (шкала PRIEST COVID-19, шкала NIHSS), лабораторные (D-димер, фибриноген, прокальцитонин, ферритин, ИЛ-6, S-реактивный белок, количество тромбоцитов), инструментальные (МРТ головного мозга, доплерография брахицефальных сосудов) и статистические методы исследования.

Научная новизна исследования заключается в следующем:

доказано, что в структуре цереброваскулярных осложнений COVID-19 над ишемическими инсультами преобладают церебральные венозные тромбозы, в развитии которых значимую роль играют длительная иммобилизация пациентов, прогрессирование септического состояния и пансинуситы на фоне неинвазивной вентиляции легких;

установлена корреляционная взаимосвязь путем балльной оценки риска развития цереброваскулярных осложнений между уровнем цитокинового шторма, септическим состоянием, персистирующим воспалением, биомаркерами тромбоза и выбором схемы тромбопрофилактики;

выявлено, что аномальные уровни маркеров воспаления (прокальцитонина, ферритина и ИЛ-6) являются высокими прогностическими показателями развития цереброваскулярных осложнений тяжелого течения COVID-19 на фоне коморбидных сердечно-сосудистых заболеваний;

определен абсолютный и относительный риск развития цереброваскулярных осложнений у пациентов с тяжелым течением COVID-19, коморбидными сердечно-сосудистыми заболеваниями, маркерами

свертывания крови и воспаления на фоне активно проводимой тромбопрофилактики.

Практические результаты исследования заключаются в следующем:

разработаны рациональные и эффективные схемы антикоагулянтной и антитромбоцитарной терапии для различных сценариев развития цереброваскулярных осложнений, позволившие сократить частоту тромботических осложнений в остром и раннем восстановительном периоде COVID-19;

разработана прогностическая шкала для определения факторов риска и расчета абсолютного и относительного риска развития цереброваскулярных осложнений при COVID-19 на фоне коморбидных заболеваний сердечно-сосудистого континуума;

предложены меры медикаментозной профилактики цереброваскулярных осложнений на основании сравнительного исследования использования различных антикоагулянтов при тяжелом течении 2019-nCov, оценки влияния изменений параклинических маркеров воспаления и свертывания крови, наличие коморбидных заболеваний сердечно-сосудистого континуума.

Достоверность результатов исследования. Достоверность результатов основана на объективных критериях оценки тяжести течения коронавирусной инфекции у больных, правильном использовании современных методов и методических подходов лабораторной и инструментальной диагностики, теоретических подходов и методов, методологической правильности проведенного исследования, отбора достаточного количества пациентов, взаимодополняющих клинических, неврологических и статистических методов исследования, уникальности и специфичности оптимизированной тромбопрофилактики цереброваскулярных осложнений при тяжелом течении 2019-nCov и специфичности прогностических предикторов, а также сравнения результатов исследования с международными данными, утверждением компетентными структурами полученных результатов и выводов.

Научная и практическая значимость результатов исследования. Научная значимость результатов исследования определяется структурой острых цереброваскулярных осложнений, ролью основных факторов риска, таких как ассоциированное с ними септическое состояние, цитокиновый шторм, персистирующее воспаление, маркеры тромбоза в развитии цереброваскулярных осложнений, а также важностью прогнозирования риска развития цереброваскулярных осложнений при тяжелом течении 2019-nCov.

Практическая значимость работы заключается в проведенном анализе эффективности различных схем лечения пациентов с тяжелым течением 2019-nCov, выявлении основных причин и предикторов неудовлетворительных результатов, а также в оптимизации тактических аспектов антикоагулянтной и антиагрегантной профилактики цереброваскулярных осложнений, разработке алгоритма медикаментозной

профилактики цереброваскулярных осложнений, улучшившего результаты лечения больных с тяжелым течением 2019-nCov.

Внедрение результатов исследования. Согласно заключению Экспертного совета Ташкентской медицинской академии № 06/010 от 20 июня 2023 года (письмо №03-5114 Ташкентской медицинской академии от 1 декабря 2022 года направлено в Министерство здравоохранения по поводу внедрения научных разработок в другие учреждения здравоохранения): первая научная новизна: доказано, что в структуре цереброваскулярных осложнений преобладают церебральные венозные тромбозы над ишемическими инсультами в связи с развитием септических состояний и пансинуситов на фоне тяжелого течения COVID-19 и коморбидных заболеваний сердечно-сосудистого континуума, длительной иммобилизации больных, неинвазивной вентиляции легких, а это, в свою очередь, создало необходимость ранней диагностики и профилактики цереброваскулярных осложнений, что было внедрено в отделениях реанимации и интенсивной терапии Кашкадарьинского филиала РНЦЭМП, (приказом от 16.11.2022г.; №26-Т), и международной аккредитованной JCI многопрофильной клиники «Акфа Медлайн» в отделениях реанимации и неврологии данного медицинского центра (приказ от 28 ноября 2022г.; №19-пр). Социальная эффективность заключается в том, что за счет применения профилактического алгоритма на фоне сердечно-сосудистых коморбидных заболеваний при тяжелом течении COVID-19 удалось своевременно диагностировать цереброваскулярные осложнения и снизить количество тромботических последствий коронавирусной инфекции. Экономическая эффективность научной новизны определяется следующим образом: среднегодовые затраты экономии по отношению к объему внедрения нового профилактического метода: $S_{y1} = ((M_d \times (A_1 - A_2) + K \times (X_1 - X_2)) \times S = ((100000 \times (8-6) + 3000000 \times (14-10)) \times 6 = 73200000$. Здесь M_d - средняя стоимость метода диагностики для выбора объема антикоагулянтной и антиагрегантной профилактики; количество обследований до выбора антикоагулянтной и антиагрегантной терапии по основному и предлагаемому вариантам A_1 и A_2 ; K - средняя стоимость одного койко-дня в стационаре; X_1 и X_2 - средняя продолжительность стационарного лечения больного по основному и предлагаемому вариантам; S - среднегодовое количество прокоагулянтных случаев, требующих тромбопрофилактики, обеспеченное объемом реализации рекомендованных M_d . Заключение: ежедневная экономия в предлагаемом способе профилактики определена в размере 200 548 сум.

вторая научная новизна: установлена корреляционная взаимосвязь путем балльной оценки риска развития цереброваскулярных осложнений между уровнем цитокинового шторма, септическим состоянием, персистирующим воспалением, биомаркерами тромбоза и выбором схемы тромбопрофилактики, а это, в свою очередь, было внедрено в отделениях реанимации и интенсивной терапии Кашкадарьинского филиала РНЦЭМП, (приказом от 16.11.2022г.; №26-Т), и международной аккредитованной JCI

многопрофильной клиники «Акфа Медлайн» в отделениях реанимации и неврологии данного медицинского центра (приказ от 28 ноября 2022г.; №19-пр). Социальная эффективность научной новизны заключается в следующем: корреляция режима тромбопрофилактики с биомаркерами воспаления и тромбоза позволила разработать алгоритм антикоагулянтной и антиагрегантной терапии, рациональный и индивидуальный подход к снижению инвалидизации и смертности у больных с COVID-19. Этот алгоритм также позволил снизить нагрузку на стационарное лечение больного и врачей первичного звена (ВОП, невропатолог). Экономическая эффективность научной новизны: при расчете эффективности сокращения сроков стационарного лечения пациентов с тяжелым течением COVID-19 установлено, что существует достоверная разница в среднем количестве койко-дней пациентов с COVID-19 между группами применявших алгоритм тромбопрофилактики, и группу, применявшую стандартные лечебно-диагностические методы. В клинике, где проводилось исследование, средства, выделенные на изучение маркеров воспаления и тромбоза, были сэкономлены на сумму эквивалентной в среднем 3,43 койко-дня у больных, получавших тромбопрофилактику по рекомендованному алгоритму, по сравнению с больными, не применявшими алгоритм тромбопрофилактики. Заключение: предложенный алгоритм тромбопрофилактики в одном тяжелом случае COVID-19 позволяет сократить стационарное лечение в среднем на 3,43 койко-дня и сэкономить 5 145 000 сумов.

третья научная новизна: установлено, что аномальные уровни маркеров воспаления (прокальцитонина, ферритина и ИЛ-6) являются высоким прогностическим показателем при прогнозировании развития тяжелых цереброваскулярных осложнений COVID-19 на фоне коморбидных сердечно-сосудистых заболеваний, что внедрено в отделениях реанимации и интенсивной терапии Кашкадарьинского филиала РНЦЭМП, (приказом от 16.11.2022г.; №26-Т), и международной аккредитованной JCI многопрофильной клиники «Акфа Медлайн» в отделениях реанимации и неврологии данного медицинского центра (приказ от 28 ноября 2022г.; №19-пр). Социальная эффективность научной новизны заключается в следующем: достигнуто прогнозирование и профилактика цереброваскулярных осложнений у больных с COVID-19 на основе ранней диагностики и адекватной антикоагулянтной и антиагрегантной терапии тромботических осложнений на фоне изменений системы гемостаза, сопутствующих сердечно-сосудистых заболеваний; применение предложенного комплексного подхода позволило повысить качество лечения и профилактики больных с тяжелым течением коронавирусной инфекции. Экономическая эффективность научной новизны складывается из следующего: Коэффициент экономической эффективности (КЭФ) можно выразить следующим образом: $KЭФ = \frac{\text{эффект}}{\text{стоимость}} = \frac{Cu_{il}}{Z} = \frac{73200000}{7430000} = 9,85$. Здесь Cu_{il} – среднегодовая экономия средств диагностических методов, рассчитанная на объем внедрения; Z - стоимость общих затрат на разработку, внедрение и внедрение метода диагностики

выбора объема антикоагулянтной и антиагрегантной профилактики. Заключение: В результате применения предлагаемого способа при тяжелом течении COVID-19 эффективность превосходит затраты в 9,85 раз. Таким образом, ожидается, что на каждый потраченный 1 сум будет сэкономлено 9,85 сумов.

четвертая научная новизна: определение абсолютного и относительного риска развития цереброваскулярных осложнений у пациентов с тяжелым течением COVID-19, исходя из коморбидных сердечно-сосудистых заболеваний, маркеров свертывания крови и воспаления на фоне активно проводимой тромбопрофилактики внедрено в отделениях реанимации и интенсивной терапии Кашкадарьинского филиала РНЦЭМП, (приказом от 16.11.2022г.; №26-Т), и международной аккредитованной JCI многопрофильной клиники «Акфа Медлайн» в отделениях реанимации и неврологии данного медицинского центра (приказ от 28 ноября 2022г.; №19-пр). Социальная эффективность научной новизны заключается в следующем: совершенствование диагностических, профилактических и прогностических мероприятий в лечении госпитализированных больных с положительными тестами на SARS-Cov-2, снижение уровня летальности в остром и раннем реабилитационном периоде COVID-19. Также 54,4% пациентов с высоким риском развития цереброваскулярных осложнений в раннем реабилитационном периоде были ориентированы на постреабилитацию, у 91,9% пациентов с тяжелым течением COVID-19 улучшилось качество жизни. Экономическая эффективность научной новизны включает: раннее выявление тромботических осложнений за счет применения быстрых, малозатратных и эффективных методов исследования маркеров цитокинового шторма, септического состояния, персистирующего воспаления и изменений в системе гемостаза, что снижает применение дополнительных трудоемких методов обследования и соответственно, снижает затраты: Д-димер, количество тромбоцитов и фибриноген выявлены у всех наблюдаемых больных, ферритин выявлен у 41,7 % больных, ИЛ-6 выявлен у 17,1% больных, что в свою очередь повысило эффективность лечения с 80% до 98,65%. Заключение: применение вышеуказанных методов обследования у больных с COVID-19 в остром и раннем реабилитационном периодах коронавирусной инфекции позволило сэкономить на 1 больного бюджетные средства на сумму 118 000 сум.

Апробация результатов исследования. Результаты данной диссертационной работы были доложены и рассмотрены на 5 научных конференциях, в том числе, на 3 международных и 2 республиканских.

Опубликованность результатов. По теме диссертационного исследования опубликовано 12 научных работ, в том числе 5 журнальных статей, 3 из которых в республиканском и 2 в зарубежных журналах, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией Республики Узбекистан для публикаций основных научных результатов диссертаций.

Структура и объем диссертации. Текст диссертации состоит из введения, пяти глав, заключения, выводов, практических рекомендаций.

Помимо текста диссертации в конце приводятся приложения и список использованной литературы. Объем текстового материала диссертационной работы составляет 116 страниц.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ ДИССЕРТАЦИИ

Во введении обоснованы актуальность и востребованность диссертационной работы, сформулированы цель и задачи, объект и предмет исследования, показано соответствие исследования приоритетным направлениям развития науки и технологий в Республике Узбекистан, изложены научная новизна и научно-практическая значимость результатов, обоснована достоверность полученных результатов. Также приводятся сведения о внедрении в практику результатов исследования, публикации результатов работы, структуре диссертации.

В первой главе диссертации **«COVID-19 и цереброваскулярные осложнения (обзор литературы)»** резюмируется, что вероятность ишемического инсульта при острой коронавирусной инфекции достигает до от 0,4% до 5,5%, геморрагического инсульта до 0,9%, тромбозов церебральных венозных синусов до 0,1%. Профилактика COVID-зависимого инсульта основывается на применении антикоагулянтов и антиагрегантов, целесообразность назначения которых определяется тяжестью заболевания и биомаркерами тромбообразования.

Во второй главе диссертации **«Клиническая характеристика пациентов и примененные методы исследований»** представлен исследуемый материал и методы исследований.

Основой исследования послужили результаты лечения 580 пациентов с тяжелым течением COVID-19, которые получали стационарное лечение в клинике Akfa Medline с июня 2020 года по февраль 2022 года.

Проводилось проспективное исследование с участием 983 пациентов с COVID-19. Дизайн отбора пациентов для исследований приведен на Рисунке 1.

Всего в исследовании приняли участие 983 пациента с подтвержденным диагнозом COVID-19. Стоит отметить, что также изучалась частота других тромботических осложнений, таких как тромбоэмболия легочной артерии (ТЭЛА), диссеминированное внутрисосудистое свертывание (ДВС), инфаркт миокарда (ИМ). Определялась доля цереброваскулярных осложнений (ЦВО) в структуре всех тромботических осложнений COVID-19. Если пациент перенес инсульт до начала исследования, то подобные случаи исключались из исследования.

Еще одним направлением в исследовании было изучение наиболее эффективных схем антикоагулянтной и антиагрегантной терапии в лечении пациентов с тяжелым течением COVID-19 и сопутствующей коморбидностью в контексте профилактики тромботических, в том числе цереброваскулярных осложнений.

На первом этапе выбытия из исследования, если пациент набирал менее или равно 3 баллов по Индексу тяжести COVID-19 и/или менее или равно 5 баллов по PRIEST COVID SCORE.

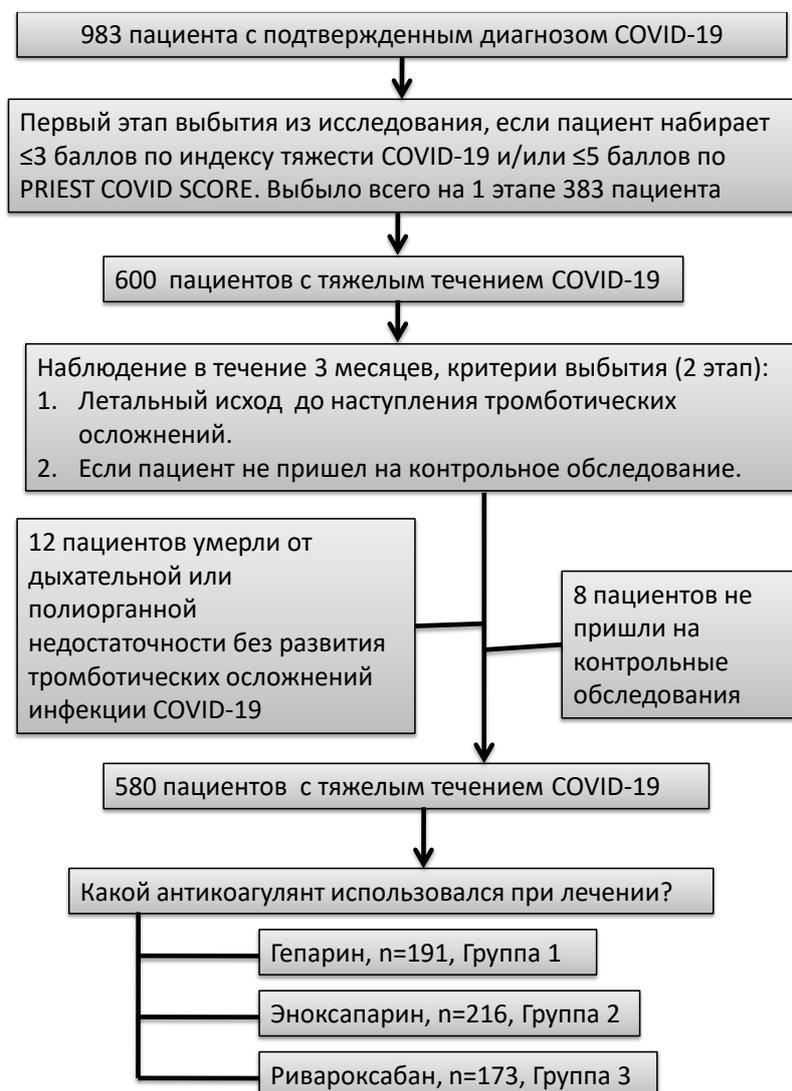


Рис.1. Дизайн отбора пациентов для исследований

Таким образом, на первом этапе 383 пациентов с легким течением COVID-19, которым не требовалась госпитализация в стационар, то есть с легким течением заболевания, выбыли из исследования.

Вторым этапом 600 пациентов с тяжелым течением COVID-19 были под наблюдением в течение 3 месяцев. По ходу исследования 20 пациентов с тяжелым течением COVID-19 выбыли из исследования, а именно 8 пациентов не пришли на контрольные обследования, 12 пациентов умерли от дыхательной и/или полиорганной недостаточности до развития тромботических осложнений. В конечном итоге, 580 пациентов с тяжелым течением COVID-19 были разделены на 3 группы, в зависимости от того, какой антикоагулянт пациент получал в ходе лечения. В первой группе 191 пациент получал в качестве антикоагулянта гепарин в дозировках 20000 – 36000 МЕ в сутки. Во второй группе пациенты получали Эноксапарин в

дозировках 0,5 – 2 мг на килограмм массы тела в сутки. В третьей группе пациенты получали в качестве антикоагулянта Ривароксабан в дозировке 5-20 мг/сутки. Оценивалась частота тромботических осложнений, таких как тромбоэмболия легочной артерии, инфаркт миокарда, диссеминированное внутрисосудистое свертывание, транзиторная ишемическая атака, ишемический инсульт (ИИ), церебральный венозный тромбоз (ЦВТ).

На рисунках 2 и 3 представлены демографические показатели исследуемых групп.

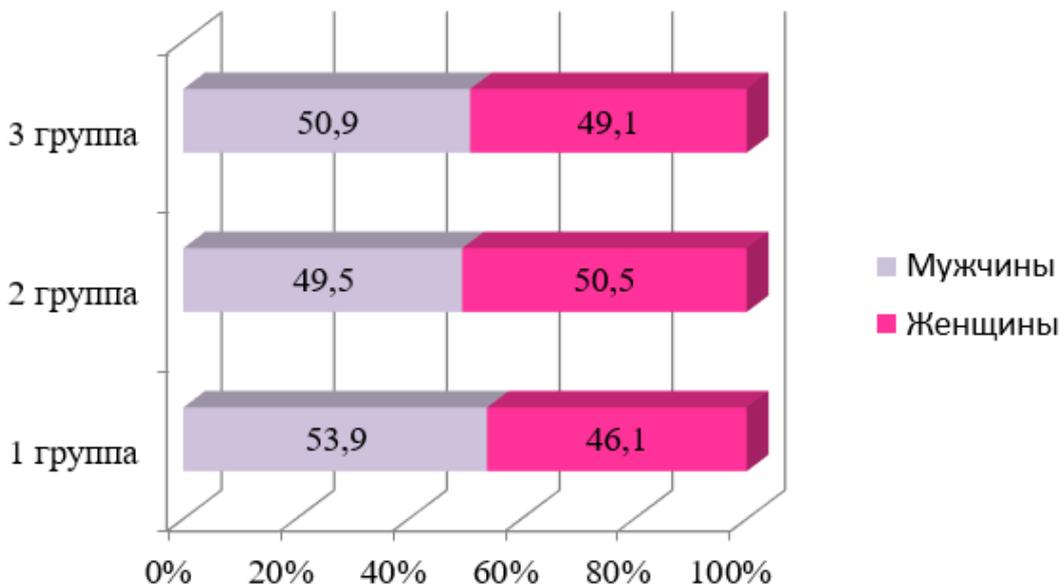


Рис.2. Распределение по полу в каждой исследуемой группе (n=580).

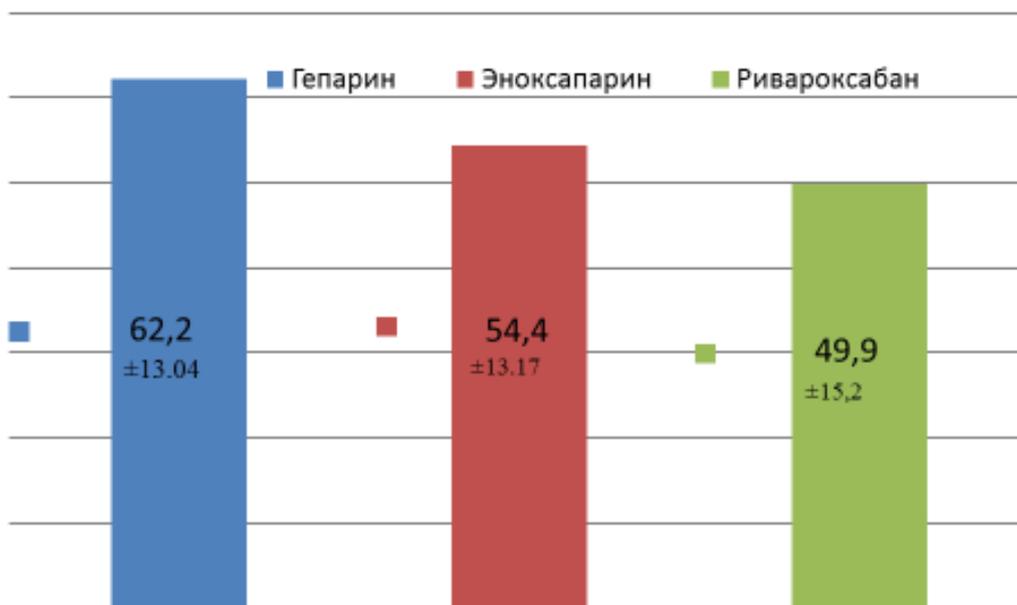


Рис.3. Средний возраст пациентов (годах) (n=580).

В третьей главе диссертации «Причинно-следственные связи в развитии цереброваскулярных осложнений при тяжелом течении COVID-19» в первом параграфе методом стандартизированных показателей доказываем, что возрастные различия в исследуемых группах при исследовании не имели статистически достоверного значения в сравнении

эффективности антикоагулянтной терапии и оценке факторов риска ЦВО ($p < 0,01$). Далее проводится оценка эффективности антикоагулянтной терапии, оценка факторов риска (коморбидных состояний сердечно-сосудистого континуума, маркеров воспаления и коагуляции). Из 47 пациентов с тромботическими осложнениями в нашем исследовании у 20 пациентов развились цереброваскулярные осложнения. То есть, распространенность ЦВО среди пациентов с тяжелым течением COVID-19 в нашей работе составила 3,45%. Среди 20 пациентов с ЦВО 15 были мужского пола, 5 – женского. Ввиду того, что имелись случаи, когда у одного и того же пациента развивался практически одновременно как ИИ, так и ЦВТ, такие пациенты были выделены в отдельную категорию. Последним объясняется, что количество случаев конкретного ЦВО было больше чем количество пациентов с ЦВО. Всего 2 геморрагических инсульта были зарегистрированы и оба были расценены как геморрагическая трансформация ЦВТ или ИИ+ЦВТ на фоне антикоагулянтной терапии.

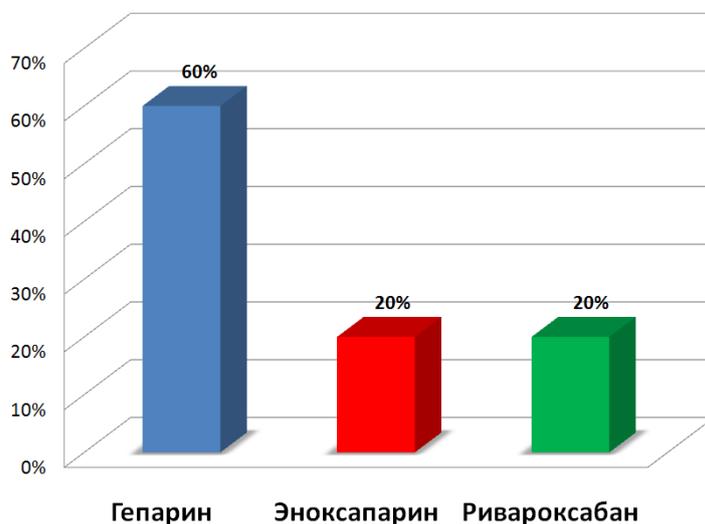


Рис.4. Используемый антикоагулянт у пациентов с ИИ (n=10).

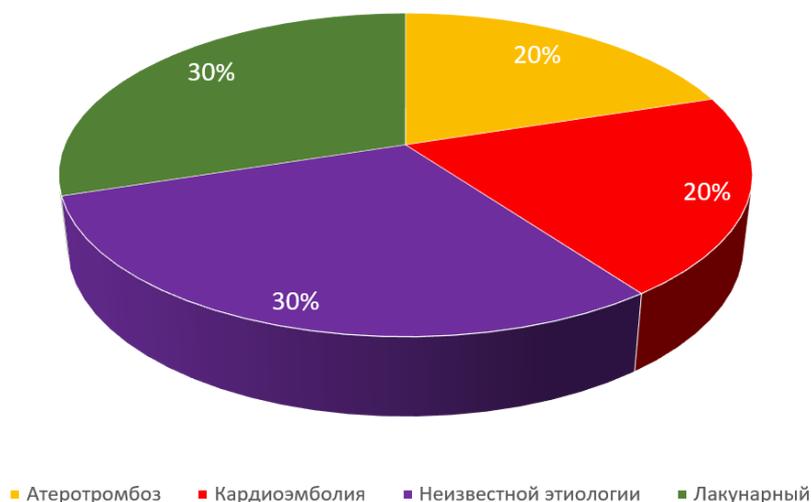


Рис.5. Распространенность подтипов ИИ согласно классификации TOAST (n=10).

Также в представленном исследовании наблюдалось 11 случаев ЦВТ.

Таблица 1. Основные характеристики пациентов с ЦВТ, n=11.

Средний возраст, годы	День заболевания COVID-19, когда наступил	Венозные синусы			
		кавернозный, кортикальные вены	кавернозный, поперечный, верхний сагиттальный	кавернозный, верхний сагиттальный синус	кавернозный, верхний сагиттальный синус, поперечный, сигмовидный
60,18 ±4,72	12,1 ± 6,31	6	3	1	1

Из 11 случаев ЦВТ ни один пациент не выжил.



Рис. 6. Используемый антикоагулянт у пациентов с ЦВТ при тяжелом течении COVID-19 (n=11).

Таким образом, распространенность тромботических осложнений при тяжелом течении COVID-19 на фоне проводимого стандартного лечения достигает до 8,1%. Тяжелое течение COVID-19 у 3,45% пациентов осложняется развитием инсульта с преобладанием венозного варианта над артериальным ишемическим и геморрагическим. Доля ЦВО в нашем исследовании составила 42,6% от всех диагностированных тромботических осложнений. По международной классификации TOAST при ИИ, осложнившим тяжелое течение COVID-19 в 20% случаев главную роль играет атеротромбоз, в 20% - кардиоэмболия, 30% - лакунарный инсульт, 30% - причинный фактор инсульта определить не удастся. Последнее позволяет заключить о том, что у 30% больных причиной ЦВО явился инфекционно-токсический фактор (васкулит). Геморрагические инсульты, осложнившие COVID-19, возникают как геморрагическая трансформация ЦВТ или ИИ+ЦВТ, по сути являются ятрогенными, то есть возникают на фоне использования терапевтических доз антикоагулянтов. В 4,76% случаев всех ЦВО, осложнивших тяжелое течение COVID-19, встречаются

сочетанные поражения как артериальных, так и венозных бассейнов (ИИ+ЦВТ). В 20% случаев ЦВО среди пациентов с тяжелым течением COVID-19 встречаются у лиц моложе 50 лет, в 10% всех случаев ЦВО - у лиц моложе 35 лет.

Факторами, повышающими риск развития острых ЦВО при тяжелом течении COVID-19 являются:

1. Низкий уровень тромбоцитов, менее $100 \cdot 10^9$ /л ($p < 0,001$).
2. Показатель ИЛ-6 более чем 20 пг/мл ($p < 0,001$).
3. Показатель ферритина более чем 1200 нг/мл ($p < 0,001$).
4. Показатель прокальцитонина более чем 0,5 нг/мл ($p < 0,001$).
5. Показатель с-реактивного протеина более чем 100 мг/мл ($p < 0,001$).
6. Показатель Д-Димеров более чем 1000 нг/мл ($p < 0,001$).
7. Показатель фибриногена более чем 6 г/л ($p < 0,001$).
8. Поражение легких по данным МСКТ более 25% ($p < 0,001$).
9. Сахарный диабет ($p < 0,001$).
10. Артериальная гипертензия ($p < 0,001$).
11. Атеросклероз брахиоцефальных артерий ($p < 0,001$).
12. Ишемическая болезнь сердца ($p < 0,01$).
13. Фибрилляция предсердий ($p < 0,001$).
14. Курение ($p < 0,05$).
15. Дислипидемия ($p < 0,01$).
16. Мужской пол ($p < 0,05$).

Высокая частота встречаемости таких факторов риска у пациентов с ИИ и ЦВТ имеет решающее значение для обеспечения профилактики, снижения заболеваемости и смертности от ИИ и ЦВТ.

В четвертой главе диссертации «Прогнозирование цереброваскулярных осложнений при тяжелом течении COVID-19» приводятся данные исследования абсолютного и относительного риска острых ЦВО у пациентов с тяжелым течением COVID-19, используя критерий интенсивных показателей Байеса (теорема Байеса) в модификации Школы общественного здравоохранения ТМА (проф. Маматкулов Б. и др.), где вычислялся прогностический показатель как для тромботических осложнений, а также в отношении ЦВО.

Таблица 2. Показатели относительного и абсолютного риска ЦВО у пациентов с COVID-19

Фактор риска	Градация факторов риска	Без ЦВО	С развитием ЦВО	Абсолютный риск	Относительный риск	Прогностический показатель
Использованный антикоагулянт	Гепарин	176	15	0,079	6,07 (гепарин)	0,48

(n=580)	Эноксапарин	213	3	0,014	vs эноксапарин и ривароксабан)	0,085
	Ривароксабан	171	2	0,012		0,07
Возраст, лет (n=580)	<60	335	9	0,026	1,78	0,05
	>60	225	11	0,047		0,08
Уровень тромбоцитов (n=580)	<=100	13	10	0,435	24,22	10,53
	>=100	547	10	0,018		0,43
Поражение легких на МСКТ ГК (n=580)	<25%	296	2	0,007	9,12 (<25% vs >25%)	0,06
	25-50%	180	12	0,063		0,58
	50-75%	66	3	0,043		
	>75%	18	3	0,14		
СД (n=580)	Есть	117	16	0,12	13,44	1,61
	Нет	443	4	0,009		0,12
АГ (n=580)	Есть	129	15	0,104	9,08	0,95
	Нет	431	5	0,011		0,10
Ожирение (n=580)	Есть	151	9	0,056	2,15	0,12
	Нет	409	11	0,026		0,06
ИБС (n=580)	Есть	178	12	0,063	3,08	0,19
	Нет	382	8	0,021		0,06
ФП (n=580)	Есть	51	8	0,136	5,89	0,80
	Нет	509	12	0,023		0,14
ЦАС (n=580)	Есть	113	11	0,089	4,5	0,40
	Нет	447	9	0,02		0,09
ДСЛП (n=580)	Есть	100	9	0,083	3,53	0,29
	Нет	460	11	0,023		0,08
Курение (n=580)	Есть	68	6	0,081	2,93	0,24
	Нет	492	14	0,028		0,08
Прием статинов (n=580)	Есть	90	13	0,126	8,6	1,09
	Нет	470	7	0,015		0,13
Д-Димеры, нг/мл (n=580)	>1000	111	18	0,140	31,47	4,39
	<1000	449	2	0,004		0,14
Прокальцитонин, нг/мл (n=580)	>0,5	56	16	0,222	28,22	6,27
	<0,5	504	4	0,008		0,22
СРБ, мг/мл (n=580)	>100	131	13	0,09	5,62	0,51
	<100	429	7	0,016		0,09
ИЛ-6, пг/мл (n=99)	>20	32	7	0,18	10,95	1,97
	<20	60	0	0,016		0,18
Ферритин, нг/мл (n=242)	>1200	73	18	0,198	14,93	2,95
	<1200	149	2	0,013		0,20

Фибриноген, г/л (n=580)	>6	99	18	0,154	35,61	5,48
	<6	461	2	0,004		0,15

Расчитанные суммированием минимальных и максимальных прогностических показателей $\Sigma\text{Min}=2,45$, $\Sigma\text{Max}=38,93$, означают, что при сумме прогностических показателей равном 2,45, вероятность развития ЦВО составляет менее 1%. При прогностическом показателе равном 38,93, вероятность развития ЦВО приближается к 100%.

Таблица 3. Прогностическая шкала ЦВО при тяжелом течении COVID-19.

Риск развития ЦВО	Показатели диапазона рисков	Группа риска
Низкий риск	2,45-3,89	Группа не требующая настороженности в развитии ЦВО
Средний риск	3,9-11,67	Группа, требующая настороженности в развитии ЦВО
Высокий риск	11,68-38,93	Группа с высоким риском развития ЦВО и требующая особого внимания
Всего	2,45-38,93	

На основании установленной прогностической таблицы больных можно разделить на 3 группы:

1. Группа с низким риском развития осложнений,
2. Группа пациентов, требующих внимания
3. Группа с высоким риском развития осложнений.

В пятой главе диссертации «**Особенности тактики антикоагулянтной профилактики цереброваскулярных осложнений у пациентов с тяжелым течением COVID-19**» приводятся данные сравнительного анализа антикоагулянтной терапии у пациентов с тяжелым течением COVID-19, а также оптимизированная схема медикаментозной профилактики ЦВО у данной когорты пациентов.

Таблица 4. Сравнительная характеристика эффективности антикоагулянтной терапии у пациентов с COVID-19 (n=580)

	Гепарин n=191	Эноксапарин n=216	Ривароксабан n=173	P, точный критерий Фишера, группа 1 vs группа 2	P, точный критерий Фишера, группа 1 vs группа 3	P, точный критерий Фишера, группа 2 vs группа 3
Все тромботические осложнения Абсолютные значения, (%)	39 (20,42)	4 (1,85)	4 (2,31)	P<0,001 $\phi=6,69$	P<0,001 $\phi=6,03$	P>0,05 $\phi=0,32$

ИИ Абсолютные значения, (%)	6 (3,14)	2 (0,93)	2 (1,16)	P<0,05 φ=1,65	P>0,05 φ=1,34	P>0,05 φ=0,22
ЦВТ Абсолютные значения, (%)	10 (5,24)	1 (0,46)	0 (0)	P<0,001 φ=3,28	P<0,001 φ=4,4	P>0,05 φ=1,33
ЦВТ Абсолютные значения, (%)	10 (5,24)	1 (0,46)	0 (0)	P<0,001 φ=3,28	P<0,001 φ=4,4	P>0,05 φ=1,33

При проведении сравнения результатов применения различных антикоагулянтов в профилактике ЦВО установлено, что использование ривароксабана и эноксапарина более эффективно в тромбопрофилактике ЦВО у пациентов с тяжелым течением COVID-19 ($p<0,001$), более чем в 5 раз при сравнении гепарина и эноксапарина, и 8 раз при сравнении гепарина и ривароксабана.

Ниже представлен собственно **алгоритм медикаментозной профилактики цереброваскулярных осложнений** при тяжелом течении COVID-19. Данный алгоритм был составлен на основании анализа неудовлетворительных исходов лечения пациентов с тяжелым течением COVID-19 в нашем исследовании и анализа неблагоприятных исходов в рандомизированных клинических исследованиях, посвященных медикаментозной профилактике инсультов при тяжелом протекании COVID-19.



Рис.7. Алгоритм тромбопрофилактики ЦВО у пациентов с тяжелым течением COVID-19.



Рис.8. Алгоритм тромбопрофилактики ЦВО у пациентов после выписки из стационара.

Таблица 5. Сравнительная характеристика эффективности предложенного алгоритма тромбопрофилактики у пациентов с COVID-19 по сравнению с пациентами, у которых применялась иная схема (n=580)

Осложнения	Алгоритм профилактики не использовался n=210	Алгоритм профилактики использовался n=370	P, Точный критерий Фишера
Все тромботические осложнения Абсолютные значения , (%)	41 (19,52)	6 (1,62)	$\varphi=7,64$ $p<0,001$
ИИ Абсолютные значения , (%)	8 (3,81)	2 (0,54)	$\varphi=2,84$ $p<0,01$
ЦВТ Абсолютные значения , (%)	10 (4,76)	1 (0,27)	$\varphi=3,89$ $p<0,001$
ГИ Абсолютные значения , (%)	1 (0,48)	1 (0,27)	$\varphi=0,39$ $p>0,05$
Все случаи ЦВТ и ИИ Абсолютные значения , (%)	18 (8,57)	3 (0,81)	$\varphi=4,79$ $p<0,001$

Предложенный алгоритм апробирован на 370 пациентах тяжелым течением COVID-19. Данный алгоритм позволил снизить частоту развития тромботических цереброваскулярных осложнений COVID - 19 с 5 % (Li и др., 2020) до 0,81% (Azimov A.T. et al. 2021), снизить уровень заболеваемости, инвалидизации и летальности больных инсультом,

вызванной новой коронавирусной инфекцией. В отсутствие использования данного алгоритма частота развития тромботических ЦВО (ИИ и ЦВТ) составила 8,57%, всех тромботических осложнений – 19,52%. Эффективность предложенного алгоритма тромбопрофилактики в отношении ЦВО в 10,6 раз выше по сравнению с той когортой пациентов нашего исследования, где данный алгоритм тромбопрофилактики не использовался ($p < 0,001$).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

1. Частота развития ЦВО у больных с тяжелым течением COVID-19 составила 3,45% (20 из 580), а именно инсультов, с преобладанием венозного варианта (50%; 10 из 20) над артериальным ишемическим (45%; 9 из 20), а также 1 случая (5%) сочетанного поражения венозного и артериального бассейнов, что в совокупности приходится на практически половину (42,6%; 20 из 47) случаев всех диагностированных тромботических осложнений ($p < 0,01$). Доминирующий коморбидный фон у пациентов с ЦВО в 75% случаев представлен АГ, в 70% случаев СД ($p < 0,01$). Частота трансформаций ЦВО в геморрагический инсульт составила 10% (2 из 20).

2. Специфическими факторами риска возникновения ЦВО при тяжелом течении COVID-19 у коморбидных больных являются низкий уровень тромбоцитов менее $100 \cdot 10^9/\text{л}$ ($p < 0,001$), показатель ИЛ-6 более чем 20 пг/мл ($p < 0,001$), показатель ферритина более чем 1200 нг/мл ($p < 0,001$), показатель прокальцитонина более чем 0,5 нг/мл ($p < 0,001$), уровень С-реактивного протеина более чем 100 мг/мл ($p < 0,001$), показатель D-димеров более чем 1000 нг/мл ($p < 0,001$), показатель фибриногена более чем 6 г/л ($p < 0,001$).

3. По результатам прогнозирования ЦВО на фоне антикоагулянтной и антитромбоцитарной терапии при COVID-19 была разработана шкала расчета относительного и абсолютного риска развития инсультов, согласно которой самый высокий абсолютный риск развития инсульта отмечается при показателе прокальцитонина более чем 0,5 нг/мл (22,2%; прогностический показатель 6,27, $p < 0,01$), ИЛ-6 более чем 20 пг/мл (18%; прогностический показатель 1,97, $p < 0,01$) и ферритина более чем 1200 нг/мл (19,8%; прогностический показатель 2,95, $p < 0,01$). Также, уровень тромбоцитов ниже $100 \cdot 10^9/\text{л}$ создает 43%-абсолютный риск инсульта (прогностический показатель 10,53, $p < 0,001$), а поражение легких 50-75% по данным КТ грудной клетки создает 43,5%-абсолютный риск (прогностический показатель 0,58, $p < 0,01$).

4. Разработан алгоритм тромбопрофилактики ЦВО с учетом оценки по IMPROVE Bleeding Score, позволяющий снизить частоту развития осложненных случаев заболевания, инвалидизации и летальности с сокращением частоты всех тромботических ЦВО с 8,57% до 0,81% ($\phi = 4,79$; $p < 0,001$), в том числе ишемического инсульта с 3,81% до 0,54% ($\phi = 2,84$; $p < 0,01$) и ЦВТ с 4,76% до 0,27% ($\phi = 3,89$; $p < 0,001$).

5. Сравнительный анализ результатов профилактики инсульта у больных с тяжелым течением COVID-19 показал высокую эффективность

оптимизированной схемы применения ривароксабана и эноксапарина (более чем в 5 раз эффективную при сравнении гепарина и эноксапарина, и 8 раз при сравнении гепарина и ривароксабана), ($p < 0,01$).

**SCIENTIFIC COUNCIL DSc.04/30.12.2019.Tib.31.01 ON AWARD OF
SCIENTIFIC DEGREES AT THE CENTER FOR THE DEVELOPMENT
OF PROFESSIONAL QUALIFICATION OF MEDICAL WORKERS**

TASHKENT MEDICAL ACADEMY

AZIMOV ANVAR TAIROVICH

**THE APPROACHES OF OPTIMIZATION FOR THE PRIMARY
PREVENTION OF CEREBROVASCULAR COMPLICATIONS IN
SEVERE COVID-19 AMONG COMORBID PATIENTS**

14.00.13 – Neurology

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

TASHKENT – 2023

The theme of PhD dissertation was registered by the Supreme Attestation Commition of the Cabinet of Ministers of Republic of Uzbekistan under № B2022.1.PhD/Tib2462.

The PhD dissertation was carried out at Tashkent Medical Academy.

The abstract of the dissertation in three languages (Uzbek, Russian, English (resume)) is published on the website of the Scientific Council (www.tipme.uz) and on the Information educational portal «ZiyoNet» web-site www.ziyo.net.

Scientific supervisor:

Rakhimbayeva Gulnora Sattarovna
Doctor of medical sciences, professor

Official opponents:

Madjidova Yakutkhon Nabiyevna
Doctor of medical sciences, professor

Kovalchuk Vitaliy Vladimirovich
Doctor of medical sciences, professor
(Russian Federation)

Leading organization:

Asfendiyarov Kazakh National Medical University

The defense will be held on " ____ " _____ 2023 y. at ____ o'clock at the meeting of Scientific Council DSc.04/30.12.2019.Tib.31.01 at the Center for the Development of Professional Qualification of Medical Workers (Address: 51 Parkent str., Mirzo Ulugbek district, 100007, Tashkent. Phone/fax: (+99871) 268-17-44), e-mail: info@tipme.uz).

The PhD dissertation can be reviewed at the Information-resource center of Center for the Development of Professional Qualification of Medical Workers (is registered under № ____). Address: 51 Parkent str., Mirzo Ulugbek district, 100007, Tashkent. Phone/fax: (+99871) 268-17-44).

Abstract of dissertation sent out on " ____ " _____ 2023 year.
(Registry record № ____ from " ____ " _____ 2023 year.)

Kh.A. Akilov

Chairman of the Scientific council on award of scientific degrees, Doctor of medical sciences, professor

N.N. Ubaydullaeva

Scientific secretary of the Scientific council on award of scientific degrees, Doctor of medical sciences, docent

B.G. Gafurov

Chairman of the Scientific seminar of the Scientific council on award of scientific degrees, Doctor of medical sciences, professor

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

The aim of the study development of recommendations and proposals for the treatment of patients with COVID-19, by improving approaches to the primary prevention of cerebrovascular complications in severe disease.

The object of the study was 580 patients with severe 2019-nCov hospitalized at the Akfa Medline clinic for the period 2020-2022.

Research objectives:

to define acute cerebrovascular complications in patients with severe COVID-19 against the background of comorbid diseases of the cardiovascular continuum;

to identify specific risk factors for stroke in severe COVID-19 against the background of comorbid diseases of the cardiovascular continuum;

to determine the prognostic value of factor signs on the effectiveness of anticoagulant and antiplatelet therapy in patients with severe COVID-19;

to develop an algorithm for the prevention of acute cerebrovascular complications in severe COVID-19;

to compare the various methods of stroke prevention in patients with severe COVID-19 on a representative sample of patients.

The scientific novelty of the research is as follows:

It was determined that in the structure of cerebrovascular complications of COVID-19, cerebral venous thromboses prevail over ischemic strokes, in the development of which a significant role is played by long-term immobilization of patients, progression of a septic state and pansinusitis against the background of non-invasive ventilation of the lungs;

correlation was established by scoring the risk of developing cerebrovascular complications between the level of cytokine storm, septic state, persistent inflammation, thrombosis biomarkers and the choice of thromboprophylaxis regimen;

it was found that abnormal levels of inflammation markers (procalcitonin, ferritin and IL-6) are high predictive indicators of the development of cerebrovascular complications of severe COVID-19 against the background of comorbid cardiovascular diseases;

the absolute and relative risk of developing cerebrovascular complications in patients with severe COVID-19, concomitant cardiovascular diseases, markers of blood coagulation and inflammation against the background of actively carried out thromboprophylaxis was determined.

Implementation of research results. According to the conclusion of the Expert Council of the Tashkent Medical Academy No. 06/010 dated June 20, 2023 (letter No. 03-5114 of the Tashkent Medical Academy dated December 1, 2022 was sent to the Ministry of Health regarding the introduction of scientific developments in other healthcare institutions): first scientific novelty: proven that in the structure of cerebrovascular complications of COVID-19, cerebral venous thromboses prevail over ischemic strokes, in the development of which a significant role is played by long-term immobilization of patients, progression of a septic state and pansinusitis against the background of non-invasive ventilation of

the lungs, and this, in turn, created the need for early diagnosis and prevention of cerebrovascular complications, which was implemented in the intensive care units of the Kashkadarya branch of the RSCEMC (by order dated November 16, 2022; No.26-T), and the international JCI-accredited multidisciplinary clinic "Akfa Medline" in intensive care and neurology units of this medical center (order dated November 28, 2022; No.19-pr). Social efficiency lies in the fact that due to the use of a preventive algorithm against the background of cardiovascular comorbid diseases in severe COVID-19, it was possible to timely diagnose cerebrovascular complications and reduce the number of thrombotic consequences of coronavirus infection. The economic efficiency of scientific novelty is determined as follows: the average annual savings costs in relation to the volume of introduction of a new preventive method: $S_{yl} = ((M_d \times (A_1 - A_2) + K \times (X_1 - X_2)) \times S = ((100000 \times (8 - 6) + 3000000 \times (14 - 10)) \times 6 = 73200000$. Here M_d is the average cost of the diagnostic method for choosing the volume of anticoagulant and antiplatelet prophylaxis, the number of examinations before choosing anticoagulant and antiplatelet therapy according to the main and proposed options A_1 and A_2 , K - the average cost of one bed-day in the hospital, X_1 and X_2 - the average duration of inpatient treatment of the patient according to the main and proposed options, S - the average annual number of procoagulant cases requiring thromboprophylaxis, provided by the volume of implementation of the recommended MD. Conclusion: daily economy in the proposed method of prevention are determined in the amount of 200 548 UZS.

the second scientific novelty: correlation was established by scoring the risk of developing cerebrovascular complications between the level of cytokine storm, septic condition, persistent inflammation, thrombosis biomarkers and the choice of thromboprophylaxis scheme, and this, in turn, was introduced in the intensive care units of the Kashkadarya branch of the RSCEMC (by order dated November 16, 2022; No.26-T), and the international JCI-accredited multidisciplinary clinic "Akfa Medline" in intensive care and neurology units of this medical center (order dated November 28, 2022; No.19-pr). The social effectiveness of scientific novelty is as follows: the correlation of the thromboprophylaxis regimen with biomarkers of inflammation and thrombosis made it possible to develop an algorithm for anticoagulant and antiplatelet therapy, a rational and individual approach to reducing disability and mortality in patients with COVID-19. This algorithm also made it possible to reduce the burden on inpatient treatment of the patient and primary care physicians (GP, neuropathologist). Economic efficiency of scientific innovation: when calculating the effectiveness of reducing the duration of inpatient treatment of patients with severe COVID-19, it was found that there is a significant difference in the average number of bed-days of patients with COVID-19 between the groups using the thromboprophylaxis algorithm and the group using standard diagnostic and treatment methods. In the clinic where the study was conducted, funds allocated for the study of markers of inflammation and thrombosis were saved by an amount equivalent to an average of 3.43 bed-days in patients who received thromboprophylaxis according to the recommended algorithm, compared with patients who did not use the thromboprophylaxis algorithm. Conclusion: the

proposed thromboprophylaxis algorithm in one severe case of COVID-19 allows to reduce inpatient treatment by an average of 3.43 bed-days and save 5,145,000 UZS.

third scientific novelty: it has been established that abnormal levels of inflammation markers (procalcitonin, ferritin and IL-6) are a high prognostic indicator in predicting the development of severe cerebrovascular complications of COVID-19 against the background of comorbid cardiovascular diseases, which is implemented in the intensive care units of the Kashkadarya branch of the RSCEMC (by order dated November 16, 2022; No.26-T), and the international JCI-accredited multidisciplinary clinic "Akfa Medline" in intensive care and neurology units of this medical center (order dated November 28, 2022; No.19-pr). The social effectiveness of scientific novelty is as follows: early diagnosis of thrombotic complications in the hemostasis system in patients with COVID-19 against the background of concomitant cardiovascular diseases and adequate anticoagulant and antiplatelet therapy for predicting and preventing cerebrovascular complications have been achieved. The use of the proposed integrated approach has improved the quality of treatment and prevention of patients with severe coronavirus infection. The economic efficiency of scientific innovation consists of the following: The coefficient of economic efficiency (CEF) can be expressed as follows: $CEF = \text{effect}/\text{cost} = C_{yil}/Z = 73200000/7430000 = 9.85$. Here, C_{yil} is the average annual savings in diagnostic methods calculated on the volume of implementation; Z - the cost of the total costs for the development, implementation and implementation of a diagnostic method for choosing the volume of anticoagulant and antiplatelet prophylaxis. Conclusion: As a result of the application of the proposed method in severe COVID-19, the efficiency exceeds the costs by 9.85 times. Thus, it is expected that for every 1 UZS spent, 9.85 UZS will be saved.

the fourth scientific novelty: the determination of the absolute and relative risk of developing cerebrovascular complications in patients with severe COVID-19, comorbid cardiovascular diseases, markers of blood coagulation and inflammation against the background of actively carried out thromboprophylaxis, implemented in the intensive care units of the Kashkadarya branch of the RSCEMC (by order dated November 16, 2022; No.26-T), and the international JCI-accredited multidisciplinary clinic "Akfa Medline" in intensive care and neurology units of this medical center (order dated November 28, 2022; No.19-pr). The social effectiveness of scientific novelty is as follows: improving diagnostic, preventive and prognostic measures in the treatment of hospitalized patients with positive tests for SARS-Cov-2, reducing the mortality rate in the acute and early rehabilitation period of COVID-19. Also, 54.4% of patients with a high risk of developing cerebrovascular complications in the early rehabilitation period were focused on post-rehabilitation, the quality of life improved in 91.9% of patients with severe COVID-19. The economic efficiency of scientific novelty includes: early detection of thrombotic complications through the use of fast, low-cost and effective methods for studying markers of cytokine storm, septic condition, persistent inflammation and changes in the hemostasis system, which reduces the

use of additional labor-intensive examination methods and, accordingly, reduces costs: D-dimer, platelet count and fibrinogen were detected in all observed patients, ferritin was detected in 41.7% of patients, IL-6 was detected in 17.1% of patients, which in turn increased the effectiveness of treatment from 80% to 98.65%. Conclusion: the use of the above methods of examination in patients with COVID-19 in the acute and early rehabilitation periods of coronavirus infection allowed saving 118,000 UZS of budget funds for 1 patient.

The structure and scope of the dissertation. The dissertation consists of an introduction, five chapters, a conclusion, conclusions, practical recommendations and a list of cited literature. The volume of the text material of the work is 116 pages.

ЭЪЛОН ҚИЛИНГАН ИШЛАР РЎЙХАТИ
СПИСОК ОПУБЛИКОВАННЫХ РАБОТ
LIST OF PUBLISHED WORKS

I бўлим (Часть I; Part I)

1. Азимов А.Т., Азимов Ф.З., Рахимбаева Г.С. Антикоагулянтная терапия в профилактике инсульта у пациентов с тяжелой формой COVID-19// Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. Москва, ИМА-ПРЕСС, 2021. 13(5):20–25. (3,SCOPUS).

2. Азимов А.Т. Церебральные венозные тромбозы у пациентов с тяжелым течением COVID-19// Журнал неврологии и нейрохирургических исследований, Бухара, 2022, том 3, номер 1, стр. 16-22. (23,Scientific journal impact factor).

3. Азимов А.Т., Рахимбаева Г.С. Аспекты профилактики цереброваскулярных осложнений при COVID-19: литературный обзор// Журнал неврологии и нейрохирургических исследований, Бухара, 2022, том 2, номер 4, стр. 30-36. (23,Scientific journal impact factor).

4. Азимов А.Т., Исмаилова Г.А. Факторный анализ в прогнозировании цереброваскулярных осложнений при тяжелом течении COVID-19// Журнал «Терапевт», Москва, МЕДИЗДАТ, 2023, №3 (190), стр. 11-20. (35,CrossRef).

5. Азимов А.Т. Прогнозирование острых цереброваскулярных осложнений при тяжелом течении COVID-19// Вестник Ташкентской медицинской академии. Ташкент, Ташкентская медицинская академия, №10 2022, стр. 94-98.(14.00.00; №13)

II бўлим (Часть II; Part II)

6. Azimov A.T., Azimov F.Z., Rakhimbayeva G.S. Anticoagulants Usage in Stroke Prevention among Patients with Severe COVID-19// Cerebrovascular Diseases ; 49 (SUPPL 1):92-93, 2020. Karger, Switzerland. (41, SCImago).

7. Azimov A.T., Rakhimbayeva G.S., Azimov F.Z. Anticoagulants Usage in Cerebral Venous Sinuses Thrombosis Prevention Among Patients with Severe COVID-19// Cerebrovascular Diseases 2021;50(suppl 1):1-130, Karger, Switzerland. (41, SCImago).

8. Azimov A.T., Rakhimbayeva G.S., Azimov F.Z. The prevalence and risk of cerebral venous thrombosis in COVID-19// International journal of stroke, 2022. WSO. SAGE, United Kingdom. Vol.17(3S) p. 209. (41, SCImago).

9. Азимов А.Т., Рахимбаева Г.С. Антикоагулянтная профилактика инсульта у пациентов с тяжелой формой COVID-19// Материалы XXIII Конгресса с международным участием «Давиденковские чтения» (Санкт-Петербург, 23–24 сентября, 2021 г.). Санкт-Петербург, «Человек и его здоровье» 2021,с.11.

10. Азимов А.Т., Рахимбаева Г.С., Хуан Л.Б. Использование антикоагулянтов в профилактике инсульта у пациентов с тяжелой формой

COVID-19// Неврология, 3(87), Ташкент, 2021, стр. 62-64, «GLOSSA». (14.00.00; №4)

11. Рахимбаева Г.С., Азимов А.Т. Совершенствование подходов к первичной профилактике цереброваскулярных осложнений при тяжелом течении COVID-19 у коморбидных больных: методические рекомендации// Ташкент, 2022. 28 с. (Утверждено в Министерстве здравоохранения Республики Узбекистан 8н-р/122, 15 февраля 2022 г.).

12. Азимов А.Т., Рахимбаева Г.С. COVID-19 оғир кечаётган беморларда тромботик цереброваскуляр асоратларанинг профилактикаси дастури// ЭҶМ учун яратилган дастурнинг расмий рўйхатдан ўтказилганлиги тўғрисидаги гувоҳнома №DGU 12568. Ўзбекистон Республикаси Адлия Вазирлиги ҳузуридаги интеллектуал мулк агентлиги дастурий маҳсулотлар реестри, 6 октябрь 2021 йил рўхатдан ўтказилган.

Босмахона лицензияси:



9338

Бичими: 84x60 ¹/₁₆. «Times New Roman» гарнитураси.
Рақамли босма усулда босилди.
Шартли босма табағи: 3,5. Адади 100 дона. Буюртма № 42/23.

Гувоҳнома № 851684.
«Тирографф» МЧЖ босмахонасида чоп этилган.
Босмахона манзили: 100011, Тошкент ш., Беруний кўчаси, 83-уй.