

**БУХОРО ДАВЛАТ ТИББИЁТ ИНСТИТУТИ ҲУЗУРИДАГИ ИЛМИЙ
ДАРАЖАЛАР БЕРУВЧИ DSc.04/30.04.2022.Tib.93.01 РАҚАМЛИ
БИР МАРТАЛИК ИЛМИЙ КЕНГАШ**

САМАРҚАНД ДАВЛАТ ТИББИЁТ УНИВЕРСИТЕТИ

УМИРЗАКОВ ЗАКИР БАХРИДДИНОВИЧ

**COVID-19 НИНГ КЛИНИК ИММУНОЛОГИК ХУСУСИЯТЛАРИ ВА
ТИББИЙ ЁРДАМ ТАҚДИМ ЭТИЛИШИНИНГ ТАШКИЛИЙ
ТАМОЙИЛЛАРИ (Самарқанд вилояти мисолида)**

**14.00.36 – Аллергология ва иммунология
14.00.33 – Жамият саломатлиги ва соғлиқни сақлаш менеждменти**

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

Бухоро – 2024

Фалсафа доктори (PhD) диссертацияси автореферати мундарижаси

Оглавление автореферата диссертации доктора философии (PhD)

Content of the abstract of doctor of philosophy (PhD)

Умирзаков Закир Бахриддинович

COVID-19 нинг клиник-иммунологик хусусиятлари ва тиббий ёрдам тақдим этилишининг ташкилий тамойиллари (Самарқанд вилояти мисолида)..... 3

Умирзаков Закир Бахриддинович

Клинико-иммунологическая характеристика COVID-19 и организационные принципы предоставления медицинской помощи (на примере Самаркандской области)..... 21

Umirzakov Zakir Bahriddinovich

Clinical and immunological characteristics of COVID-19 and organizational principles for the provision of medical care (on the example of the Samarkand region)..... 39

Эълон қилинган ишлар рўйхати

Список опубликованных работ

List of published works 45

**БУХОРО ДАВЛАТ ТИББИЁТ ИНСТИТУТИ ҲУЗУРИДАГИ ИЛМИЙ
ДАРАЖАЛАР БЕРУВЧИ DSc.04/30.04.2022.Tib.93.01 РАҚАМЛИ
БИР МАРТАЛИК ИЛМИЙ КЕНГАШ**

САМАРҚАНД ДАВЛАТ ТИББИЁТ УНИВЕРСИТЕТИ

УМИРЗАКОВ ЗАКИР БАХРИДДИНОВИЧ

**COVID-19 НИНГ КЛИНИК ИММУНОЛОГИК ХУСУСИЯТЛАРИ ВА
ТИББИЙ ЁРДАМ ТАҚДИМ ЭТИЛИШИНИНГ ТАШКИЛИЙ
ТАМОЙИЛЛАРИ (Самарқанд вилояти мисолида)**

**14.00.36 – Аллергология ва иммунология
14.00.33 – Жамият саломатлиги ва соғлиқни сақлаш менеждменти**

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

Бухоро – 2024

Фалсафа доктори (PhD) диссертацияси мавзуси Ўзбекистон Республикаси Олий таълим, фан ва инновациялар вазирлиги хузуридаги Олий аттестация комиссиясида B2022.3PhD/Tib1587 рақам билан рўйхатга олинган.

Диссертация Самарқанд давлат тиббиёт университетидида бажарилган.

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

Илмий раҳбарлар:

Зиёдуллаев Шухрат Худойбердиевич
тиббиёт фанлари доктори, профессор

Ризаев Жасур Алимжанович
тиббиёт фанлари доктори, профессор

Расмий оппонентлар:

Хамдамов Бахтиёр Зарифович
тиббиёт фанлари доктори, профессор

Янгиева Нодира Рахимовна
тиббиёт фанлари доктори, профессор

Етакчи ташкилот:

**Саратов давлат тиббиёт институти
(Россия Федерацияси)**

Диссертация химояси Бухоро давлат тиббиёт институти хузуридаги DSc.04/30.04.2022.Tib.93.01 рақамли бир марталик Илмий кенгашнинг 2024 йил «___» _____ куни соат _____ даги мажлисида бўлиб ўтади (Манзил: 200118, Бухоро шаҳри Гиждувон кўчаси, 23-уй. Тел./факс: (+99865) 223-00-50; e-mail: buhme@mail.ru).

Диссертация билан Самарқанд давлат тиббиёт университетининг Ахборот-ресурс марказида танишиш мумкин (616.988-036.362.14:575.171 рақами билан рўйхатга олинган). Манзил: 140100, Самарқанд шаҳри, Амир Темур кўчаси, 18-уй. Тел./Факс: (+99866) 233-77-75.

Диссертация автореферати 2024 йил «___» _____ куни тарқатилди.

(2024 йил «___» _____ даги _____ рақамли реестр баённомаси).

А.Ш. Иноятлов

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

Н.Н. Казакова

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

Б.З. Хамдамов

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

КИРИШ (фалсафа доктори (PhD) аннотацияси)

Диссертация мавзусининг долзарблиги ва зарурати. Сўнги йиллардаги воқеалар (хусусан, COVID-19 инфекциясининг пандемияси), юқумли касалликлар муаммоси долзарблигини эътиборга олмаслик росмана (принципиал) нотўғри стратегик қараш эканлигини ҳамда замонавий шароитда юқумли касалликларнинг тарқалиш жараёнини тўхтатиш ўнғай эмаслигини, аксинча тобора мураккаблашаётганлигини яққол намоён этмоқда. COVID-19 нинг пайдо бўлиши ва оммавий тарқалиши инфекциянинг клиник-иммунологик хусусиятларига доир илмий маълумотлар ҳамда тиббий хизмат ташкиллаштириш долзарб муаммолардан бири бўлиб қолмоқда. Жаҳон Соғлиқни Сақлаш Ташкилоти (ЖССТ) маълумотларига кўра, «...2020 йил 30 январда янги коронавирус инфекциясининг авж олишини, жамоат саломатлигини сақлаш соҳасидаги, халқаро аҳамиятга молик фавқулдда вазият сифатида тан олинди...»¹. Ҳозирги вақтда SARS-CoV-2 келтириб чиқарган янги коронавирус инфекциясининг (COVID-19) эпидемиологик хусусиятлари тўғрисида маълумотлар етарлича эмас ва асосий манба COVID-19 пациентлари ҳисобланади. COVID-19 муносабати билан тиббий ёрдам тақдим этилишининг ташкилий жиҳатлари, бемор организмда кечувчи айрим иммунопатологик жараёнлар, уларнинг касаллик манифестациясидаги ўрни қисман ўрганилган.

Жаҳонда янги коронавирус инфекцияси пайдо бўлиши муносабати билан, касалликка нисбатан мажмуавий тадбирлар борасида Ўзбекистон раҳбарияти томонидан юксак сиёсий хайрихоҳлик намунаси намоён этилди. Шу билан бирга, соғлиқни сақлаш тизими учун батамом янги муаммолиги боис, жаҳонда COVID-19 нинг клиник-иммунологик хусусиятларига доир илмий маълумотлар ҳамда тиббий хизмат ташкиллаштирилишини белгиловчи андоза йўқ эди. SARS-CoV-2 келтириб чиқарадиган иммунологик ўзгаришлар етарлича тушуниб етилмаганлиги сабабли, беморларда коронавирус инфекциясининг асоратлари ривожланишининг олдини олиш ва бартараф этиш муаммоси мураккаб бўлиб қолмоқда.

Ваҳоланки, муайян лаборатория кўрсаткичлари COVID-19 беморларига нисбатан клиник қарорлар қабул қилиниши борасида беназир асос ҳисобланади. COVID-19 нинг пайдо бўлиши ва оммавий тарқалиши аҳолига тиббий хизмат тақдим этилишининг янги шакллари татбиқ этиш, тиббиёт ходимлари ва даволаш-профилактика муассасалари (ДПМ) раҳбарларининг бурч-вазифалари, ташкилий-бошқарув фаолият доираси муайян даражада кенгайтирилишини ва мувофиқлаштирилишини тақозо этади. Аввало, COVID-19 муаммоси асносида тегишли ДПМ нинг ҳам, тиббиёт ходимларининг ҳам фаолияти ижтимоий-иқтисодий жиҳатдан мақсадга мувофиқлик ва рисоладагидек сифат таъминланиши нуқтаи-назаридан таҳрир этилиши зарур. Шуларга кўра, «...COVID-19 нинг тарқалиш

¹ M Patrice Lindsay et al., World Stroke Organization WSO Global Stroke Fact Sheet. 2020.

кўламини, инфекциянинг клиник-иммунологик хусусиятларини ва уларни белгиловчи омилларни ўрганиш асосида касалликни ташхислаш жараёнининг ва беморлар олиб борилишининг ташкилий жиҳатларини такомиллаштириш муҳим илмий-амалий аҳамият касб этади...»². Юқорида келтирилган далиллар танланган мавзунинг долзарблигини, нафақат тиббий, балки ижтимоий йўналтирилганлигини, ҳамда иқтисодий аҳамиятини белгилаб беради.

Ўзбекистон Республикаси Президентининг 2018 йил 7 декабрдаги ПФ-5590-сонли «Ўзбекистон Республикаси соғлиқни сақлаш тизимини тубдан такомиллаштириш бўйича комплекс чора-тадбирлар тўғрисида»ги, 2020 йил 19 мартдаги ПФ-5969-сонли «Коронавирус пандемияси ва глобал инқироз ҳолатларининг иқтисодиёт тармоқларига салбий таъсирини юмшатиш бўйича биринчи навбатдаги чора-тадбирлар тўғрисида», 2022 йил 28 январдаги ПФ-60-сонли «2022-2026 йилларга мўлжалланган Янги Ўзбекистоннинг тараққиёт стратегияси тўғрисида»ги Фармонлари, 2020 йил 26 мартдаги ПҚ-4649-сонли «Ўзбекистон Республикасида коронавирус инфекцияси кенг тарқалишининг олдини олиш бўйича қўшимча чора-тадбирлар тўғрисида», 2020 йил 27 июлдаги ПҚ-4790-сонли «Ўзбекистон Республикаси Санитария-эпидемиологик осойишталик ва жамоат саломатлиги хизмати фаолиятини ташкил қилиш чора-тадбирлари тўғрисида»ги Қарорлари ҳамда мазкур фаолиятга тегишли бошқа меъёрий-ҳуқуқий ҳужжатларда белгиланган устувор вазифаларни амалга оширишга ушбу диссертация тадқиқоти муайян даражада хизмат қилади.

Тадқиқотнинг республика фан ва технологиялари ривожланишининг устувор йўналишларига мослиги. Мазкур тадқиқот республикада фан ва технологияларни ривожлантиришнинг устувор йўналишлари VI «Тиббиёт ва фармакология» бўлими, ДИТД-10 “Одам касалликларининг профилактикаси, ташхисоти, даволаш ва реабилитациясининг янги технологияларини ишлаб чиқиш” бандига мувофиқ бажарилган.

Муаммонинг ўрганилганлик даражаси. ЖССТ 2020 йил январь ойида ХКТ-10 нинг “Фавқулудда вазиятларда фойдаланиш учун кодлар” бўлимига COVID-19 учун махсус код - U07.1 COVID-19 ни қўшиб янгилади (World Health Organization, 2020). ЖССТ 2020 йил 11 февралда янги коронавирус келтириб чиқарган инфекциянинг расмий номини – COVID-19 («Coronavirus disease 2019») сифатида белгилади. Вируслар таксономияси бўйича Халқаро қўмита 2020 йил 11 февралда инфекция кўзгатувчисининг расмий номини – SARS-CoV-2 деб атади (WHO-ICR. Geneva: World Health Organization. 2020).

Эпидемик вазиятнинг одатдан ташқари кескин тус олиши боис ЖССТ томонидан COVID-19 пандемиясини бартараф этиш ва манфаатдор миллий томонларга жавоб чораларини қўллашга доир тизимланган ёндашувни

² Ўзбекистон Республикаси Президентининг 2020 йил 19 мартдаги ПФ-5969-сонли «Коронавирус пандемияси ва глобал инқироз ҳолатларининг иқтисодиёт тармоқларига салбий таъсирини юмшатиш бўйича биринчи навбатдаги чора-тадбирлар тўғрисида»ги Фармони

ишлаб чиқишда кўмаклашиш бўйича стратегик мақсадлар баён этилган «Шайликни ва жавоб чораларини таъминлаш бўйича Стратегик режа» тайёрланди (WHO, IFRC, UNICEF. Geneva: World Health Organization; 2020).

COVID-19 нинг пайдо бўлиши, аввало, тезкор таъхис этиш ва беморларга тиббий ёрдам кўрсатиш билан боғлиқ вазифаларни қўйди (Williams E.J. et al., 2020; Cao B., Wang Y., Wen D. et al., 2020). Дастлабки тадқиқотлар, бемордан бошқа шахсларга инфекциянинг юқиши ҳаво-томчи йўл орқали содир бўлишини кўрсатди (Ortega J.T., 2020; Liu W. et al. 2020). Клиник ва вирусологик тадқиқотлар натижасида, SARS-CoV-2 беморлар юқори нафас йўлларида касалликнинг илк босқичларида (Li G. et al., 2020; Yang Y. et al., 2020; Huang C. et al., 2020), аломатлар пайдо бўлгач дастлабки 3 кун мобайнида жадал ажралиши аниқланди (Paranjpe I. et al., 2020; Tang N. et al., 2020). ЖССТ ва айрим илмий жамоалар томонидан COVID-19 муносабати билан тиббий ёрдам тақдим этилишининг ташкилий жиҳатлари (WHO, 2020; Xu Z. et al., 2020; Tan C. et al., 2020; Zhou L. et al., 2020), бемор организмида кечувчи айрим иммунопатологик жараёнлар, уларнинг касаллик манифестациясидаги ўрни (Liu W. et al., 2020; Caputo V. et al., 2020; Lai C.C. et al., 2020; Kappert K. et al., 2020) қисман ўрганилган.

Шу билан бирга, COVID-19 га хос иммунологик ўзгаришлар, уларнинг прогностик аҳамияти ҳамда кўрсатилаётган тиббий ёрдамнинг ташкилий жиҳатлари борасида илмий изланишлар амалга оширилмаган. Танланган илмий тадқиқот мавзуси айнан ушбу масалаларнинг ечимига қаратилган.

Тадқиқотнинг диссертация бажарилган олий таълим муассасасининг илмий-тадқиқот ишлари режаси билан боғлиқлиги. Диссертация тадқиқоти Самарқанд Давлат тиббиёт университетининг DSc/PhD.04/30.12.2019.Tib.93.01 - сонли илмий тадқиқот ишлари «COVID-19 нинг клиник-иммунологик хусусиятлари ва тиббий ёрдам тақдим этилишининг ташкилий тамойиллари (Самарқанд вилояти мисолида) мавзуси доирасида амалга оширилди.

Тадқиқотнинг мақсади: COVID-19 нинг клиник-иммунологик хусусиятларини ўрганиш асосида тиббий хизмат тақдим этилишининг ташкилий жиҳатларини такомиллаштиришдан иборат бўлган.

Тадқиқотнинг вазифалари:

COVID-19 нинг клиник ва иммунологик кўрсаткичлари орасидаги боғлиқликларни аниқлаш ва баҳолаш;

ретроспектив ва проспектив анализ асосида COVID-19 кечишининг турли оғирлик даражаларида хужайравий иммун жавоб ўзгаришларини ўрганиш ва прогностик қийматини баҳолаш;

COVID-19 да гуморал иммун жавоб динамикасини аниқлаш ва иммунокорректив давога тавсияларни ишлаб чиқиш;

эксперт баҳолаш орқали беморларга тиббий ёрдам тақдим этилишининг ташкилий жиҳатларини баҳолаш ва уни такомиллаштириш (Самарқанд вилояти мисолида).

Тадқиқотнинг объекти Самарқанд вилоятида 2020 йилда қайд этилган COVID-19 пациентлари (2506 нафар), жумладан реанимация ва интенсив

терапия бўлимларида даволанган беморлари (727 нафар) ҳамда касалланган тиббиёт ходимлари (125 нафар) бўлди. Ушбу инфекциянинг оилавий эпидемик ўчоқлари (111 та) ва беморлар билан оилавий мулоқотда бўлишган шахслар (833 нафар) олинган.

Тадқиқотнинг предмети: COVID-19 нинг тарқалиш жадаллиги, динамикаси, таркиби ҳамда уларнинг детерминантлари. Аҳолини SARS-CoV-2 РНК си мавжудлигига текшириш натижалари. COVID-19 беморларини клиник-иммунологик, ускунавий текширув кўрсаткичлари, прогностик предикторлари, COVID-19 беморлари билан оилавий мулоқотда бўлишган шахсларнинг клиник-иммунологик текширув кўрсаткичлари.

Тадқиқотнинг усуллари. Тадқиқотда тиббий-ижтимоий, клиник, иммунологик, эпидемиологик, статистик ва эксперт баҳолаш усуллари қўлланилган.

Тадқиқотнинг илмий янгилиги қуйидагилардан иборат:

COVID-19 вирусининг коагулопатия орқали қон томир эндотелий ҳужайраларига танлаб таъсир этиши сабабли иммун статус кўрсаткичлари ўзгаришига корелляцион боғлиқлиги исботланган;

SARS-CoV-2 га қарши IgM, IgG ва IgA нинг пайдо бўлиши, максимал титрга етиш муддати, IgG нинг касалликнинг оғирлигига мутаносиблиги ва реконвалесцентлар қон зардобининг иммунотерапевтик ($\chi^2=23,332$, нисбий имконият – НИ=4,6857, $p=0,001$, моделнинг аниқлиги 76,74%) хусусиятларига кўра ушбу мезонларнинг прогностик жиҳатлари исботланган;

COVID-19 патогенезида агрессив цитокин бўрони ҳисобига организмда респиратор дистресс синдром, полиорган етишмовчилик оқибатида Т-лимфоцитлар ва цитокинлар мувозанатини бузилиши касаллик оғирлигининг прогностик мезони эканлиги исботланган;

COVID-19 да беморлар ҳолатининг оғирлашиши ва лимфопения даражаси, цитотоксик Т-лимфоцитлар мутлақ сони камайиши вируснинг қон томирлардаги тромбозга олиб келувчи таъсири билан боғлиқлиги асосланган.

Тадқиқотнинг амалий натижалари қуйидагилардан иборат:

COVID-19 пациентларининг клиник ҳолатини баҳолашга қаратилган лаборатор-ускунавий текширувлар амалга оширилиши бўйича тавсиялар ишлаб чиқилган ва амалиётга тавсия этилган;

COVID-19 реконвалесцентлари қон зардоби таркибидаги иммуноглобулинлар фракцияларини клиник амалиётда иммунотерапевтик восита сифатида қўллаш борасида таклифлар ишлаб чиқилган;

COVID-19 тарқалиш табиатига кўра “экзотик”ликдан “эндемик”лик мақомини касб этгач, SARS-CoV-2 РНК си мавжудлигига лаборатория таҳлили учун намуналарнинг олинishi ва касаллик ташхисоти ЖССТ нинг “Инфекциялар билан қарши курашиш” тамойили асосида йўлга қўйилишига қаратилган тавсиялар ишлаб чиқилган;

COVID-19 га доир тиббий хизмат тақдим этилиши борасида жамоат саломатлиги нуқтаи-назаридан ёндашувни, шаклланаётган вазиятга

мувофиқликни, интегративлик ва стандартликни, рақамли технологиялар қўлланилишини, устуворлик амбулатор-поликлиник ёрдамга қаратилишини кўзда тутувчи концептуал ёндашув асосида тавсиялар ишлаб чиқилган.

Тадқиқот натижаларининг ишончлилиги тадқиқотда замонавий усуллар ва ёндашувларнинг қўлланилганлиги, назарий маълумотларнинг олинган натижалар билан мос келиши, олиб борилган текширувларнинг услубий жиҳатдан тўғрилиги, беморлар ва соғлом аҳоли сонининг етарлилиги, ўзаро бир-бирини тўлдирувчи иммунологик, жамоат саломатлиги, эпидемиологик, молекуляр-генетик, умумклиник, биокимёвий ва статистик тадқиқот усуллари асосланганлиги, тадқиқот натижаларининг халқаро ва маҳаллий тадқиқотлар билан таққосланганлиги, хулоса ва олинган натижаларнинг ваколатли тузилмалар томонидан тасдиқланганлиги билан асосланган.

Тадқиқот натижаларининг илмий ва амалий аҳамияти. Тадқиқот натижаларининг илмий аҳамияти COVID-19 тарқалишини белгиловчи детерминантлар, оилавий мулоқотдаги шахслар ўртасидаги иккиламчи ҳолатлар частотаси, “ўчоқлилик” ва клиник-иммунологик кўрсаткичлар, иммунологик кўрсаткичларнинг касаллик кечишидаги ўрни ва прогностик аҳамияти, тиббий ёрдам кўрсатилишининг ташкилий жиҳатлари, касаллик кечишининг манифестация даражасини ва реанимацион пациентлар тавсифини ифодаловчи предикторлар очиб берилиши билан изоҳланади.

Тадқиқот натижаларининг амалий аҳамияти аҳоли диспансеризацияси борасида янги маълумотлар олинishi, COVID-19 беморлари ҳолати оғирлигининг клиник-иммунологик индикаторлари, прогностик предикторлари аниқланиб тегишли тавсиялар ишлаб чиқилиши, аҳолига ва беморларга тиббий хизмат тақдим этилиши ЖССТ нинг “Инфекциялар билан қарши курашиш” тамойили асосида амалга оширилиши ва устуворлик мавқеи амбулатор ва амбулатор-COVID маркази фаолиятига қаратилиши мақсадга мувофиқлиги асосланиб тегишли тавсиялар ишлаб чиқилганлиги, аҳоли ўртасида ва ДПМ ларда COVID-19 профилактикасига доир концептуал ёндашув шакллантирилиши, тақдим этилаётган тиббий-ижтимоий хизмат сифати такомиллаштирилиши, самарадорлигининг оширилиши ва эпидемиологик барқарорлик таъминланиши билан изоҳланади.

Тадқиқот натижаларининг жорий қилиниши. COVID-19 нинг клиник-иммунологик хусусиятларини ва тиббий ёрдам кўрсатилишининг ташкилий жиҳатларини баҳолаш бўйича олинган илмий натижалар асосида:

Илмий янгиликнинг моҳияти: COVID-19 патогенезида вирусли-иммунологик интеграциянинг аҳамиятини, хужайравий иммунологик кўрсаткичларнинг ушбу касаллик оғирлик даражасига мутаносиблиги ва кўламнинг турли оғирлик даражаларида хужайравий иммун жавоб ўзгаришларини прогностик қийматлари аниқланган. *Илмий янгиликнинг аҳамияти:* COVID -19 реконвалесцентлари қон зардоби таркибидаги иммуноглобулинлар фракцияларини клиник амалиётда иммунотерапевтик восита сифатида қўллаш борасида таклифлар ишлаб чиқилган. *Илмий*

янгиликнинг амалиётга жорий қилиниши: Самарқанд вилояти Соғлиқни сақлаш бошқармаси, Санитария-эпидемиологик осойишталик ва жамоат саломатлиги бошқармаси, Самарқанд давлат тиббиёт университети ҳамда юқумли касалликлар шифохонаси амалиётга 2022 йил 16 мартдаги Самарқанд вилоят СЕО ва ЖСБ бошқармасининг 1-сонли жорий қилиш далолатномасига асосан амалиётга жорий этилган. *Илмий янгиликнинг ижтимоий самарадорлиги* қуйидагилардан иборат: таклиф этилган алгоритмлар ва комплекс ёндашувдан фойдаланиш COVID -19 беморларини фаол аниқлаш, лаборатория текшируви учун намуналар олинишини мақсадли йўлга қўйиш ҳисобига таҳлиллар сонини ва эпидемиологик хавфни кескин камайтириш, касалликнинг енгил ва ўртача оғирликдаги шаклларида беморларга амбулатор ёрдам кўрсатиш, ўринлардан рационал фойдаланиш, тиббиёт ходимлари фаолиятини интеграциялаш ва мувофиқлаштириш, хизмат сифатини ва комплаентликни яхшилаш, соғайганлар ҳиссаси ва асраб қолинган ҳаётлар миқдорини ошириш, аҳолининг ўртача умрини узайтириш, ўлим ва ногиронлик кўрсаткичларини пасайтириш, соғлиқни сақлашнинг жамиятдаги мавқеини юксалтирган. *Илмий янгиликнинг иқтисодий самарадорлиги* стационар шароитдаги ўринларга нисбатан эҳтиёжи камайган, тиббиёт ходимлари фаолияти интеграциялашга ва мувофиқлаштиришга эришилган, хизмат сифати ва комплаентлик яхшилانган, иш самарадорлиги оширишга эришилиш орқали даволашга сарфланадиган харажатлари хар бир беморга 285 минг сўмга камайтиришга эришилган. *Хулоса:* COVID-19 кечишининг турли оғирлик даражасидаги беморларда гуморал иммун жавоб кўрсаткичларининг динамикаси ўрганилиб «COVID-19 нинг клиник-иммунологик хусусиятлари ва тиббий ёрдам тақдим этилишининг ташкилий тамойиллари ишлаб чиқилган.

Илмий янгиликнинг моҳияти: COVID-19 нинг клиник-иммунологик хусусиятларини ўрганиш асосида тиббий хизмат тақдим этилишининг ташкилий жиҳатларини такомиллаштиришдан иборат. *Илмий янгиликнинг аҳамияти:* COVID -19 ни барвақт ташхислаш, беморларга ва аҳолига кўрсатиладиган тиббий хизмат сифатини, самарадорлигини ошириш, аҳоли касалланишининг бошқарувини яхшилаш, эпидемиологик барқарорликни таъминлаш борасидаги илмий-амалий ҳамда услубий тайёргарликни такомиллаштирган. *Илмий янгиликнинг амалиётга жорий қилиниши:* Олинган илмий-амалий маълумотлар Самарқанд вилояти санитария - эпидемиологик осойишталик ва жамоат саломатлиги бошқармаси буйруғи (151 У-сонли 2021 йил “8” октябр) билан марказ ва унинг ҳудудий бўлимларида амалиётга жорий этилган. *Илмий янгиликнинг ижтимоий самарадорлиги* қуйидагилардан иборат: Яратилган концепция ва тавсияларнинг амалий натижадорлиги, аввало, соғлиқни сақлаш тизимининг барча даражадаги мутасаддилари, бош мутахассислари томонидан мазкур ишланмага нисбатан барқарор хайрихоҳлик намунасини кўрсатишлари ҳамда ўз йўналишлари доирасида COVID-19 га дахлдор рисоладагидек тиббий хизмат тақдим этилиши, мавжуд муаммолар бартараф этилиши учун

юксак масъулиятни ҳис этишлари билан белгиланган. *Хулоса:* COVID-19 га доир тиббий хизмат тақдим этилиши борасида жамоат саломатлиги нуқтаи-назаридан ёндошувни, шаклланаётган вазиятга мувофиқликни, интегративлик ва стандартликни, рақамли технологиялар қўлланилишини, устуворлик амбулатор-поликlinik ёрдамга қаратилишини кўзда тутувчи концептуал ёндошув асосида тавсиялар ишлаб чиқилган.

Илмий янгиликнинг моҳияти: COVID -19 кечишининг турли оғирлик даражаларида ҳужайравий иммун жавоб ўзгаришларни ўрганиш ва прогностик қийматини баҳоланган. *Илмий янгиликнинг аҳамияти:* Реконвалесцентлар қон зардоби таркибидаги анти САРС-СОВ-2 IgG даражаси беморнинг ёши, жинси, касалликнинг оғирлигига тўғри ва реконвалесценсия муддатига эса тескари боғлиқ ($X^2=23,332$, нисбий имконият $H_1=4\ 6857$, $p=0,001$, моделнинг аниқлиги 76,74%) эканлиги аниқланди шу асосда реконвалесцентларнинг қон зардобида анти- САРС-СОВ-2 нинг тўлиқ йўқолиш муддатларини олдиндан башоратлаш имконини берган. *Илмий янгиликнинг амалиётга жорий қилиниши:* Олинган илмий-амалий маълумотлар Самарқанд вилояти ОИТСга қарши курашиш марказига буйруқ (Соғлиқни сақлаш вазирлигининг 2022 йил 25 январдаги 8н-р/69-сон маълумотномаси 7 У- сонли 2021 - йил “11” октябр) билан марказ ва унинг ҳудудий филиалларида амалиётга жорий этилган.

Илмий янгиликнинг ижтимоий самарадорлиги: клиник амалиётда беморларнинг гуморал ва ҳужайравий иммунитет кўрсаткичлари таҳлили касаллик кечишининг оғирлик даражасини олдиндан аниқлаш прогностик ноҳуш ҳолатлар мавжудлигида иммунотерапевтик восита сифатида даволаш тадбирлари мажмуасидан иборат бўлган. *Илмий янгиликнинг иқтисодий самарадорлиги* қуйидагилардан иборат: ушбу банд назарий аҳамиятга эга ва олинган натижалар ишлаб чиқилган услубий тавсияларда акс этган. *Хулоса:* IgM, IgG ва IgM синфига мансуб антитаналар COVID-19 беморларда касаллик бошланишининг дастлабки 10 кунлигида турли оғирлик даражасида ўрганилган ва касаллик кечишининг оғирлик даражаси ошишига мутаносиб равишда, юқори титрдаги антитаналар частотаси ошиши аниқланган.

Илмий янгиликнинг моҳияти: COVID-19 ни "Онлайн патронаж" орқали аниқлаш тартиби ва кўрсатиладиган тиббий хизматлар алгоритми ишлаб чиқилди. Шу билан тиббий ходимларнинг касалланиши камайишига эришилган. *Илмий янгиликнинг аҳамияти:* COVID-19 муносабати билан тақдим этилган тиббий хизматнинг жамоат саломатлиги нуқтаи-назаридан ташкиллаштиши, интегратив табиати ва стандартлигининг таъминланганлиги ҳамда рақамли технология имкониятларидан самарали фойдаланиши ташкилий ечимини топиш имконини берган. *Илмий янгиликнинг амалиётга жорий қилиниши:* Олинган илмий-амалий маълумотлар Самарқанд вилояти санитария - эпидемиологик осойишталик ва жамоат саломатлиги буйруқ (151 У-сонли 2021 – йил “18” октябр) билан марказ ва унинг ҳудудий бўлимларида амалиётга жорий этилган. Илмий янгиликнинг ижтимоий самарадорлиги қуйидагилардан иборат:

вируснинг тарқалишини секинлаштириш ва тўхтатишга, барча беморлар учун мақбул ёрдамни таъминлашга, эпидемиянинг соғлиқни сақлаш тизимлари, ижтимоий хизматлар ва иқтисодий фаолиятга салбий таъсирини камайтиришга эришилган. *Илмий янгиликнинг иқтисодий самарадорлиги* қуйидагилардан иборат: меҳнат унумдорлигининг ошиши, миллий даромад кўпайиши, воситалардан унумли фойдаланиш ва ишлаб чиқаришни ривожлантириш кабиларда ўз ифодасини топади. *Хулоса:* Тиббий ходимларда таққосланаётган гуруҳлардагига қараганда COVID-19 нинг оғир кечиши, гуруҳлар ўртасидаги инфекциянинг юқиш шароитларидаги ўзига хослик (тафовут) билан изоҳланган. “*Онлайн патронаж*” орқали тиббий ходимларининг инфекция юктириб олиш хавфи камайди. Меҳнат унумдорлиги ошган. «COVID-19 нинг клиник-иммунологик хусусиятлари ва тиббий ёрдам тақдим этилишининг ташкилий тамойиллари (Самарқанд вилояти мисолида)» мавзусида илмий янгиликларни бошқа соғлиқни сақлаш муассасаларига жорий этиш натижасида 1949 400 млн сўм бюджет маблағларидан тежалган.

Умирзаков Закир Бахриддиновичнинг “COVID-19 нинг клиник-иммунологик хусусиятлари ва тиббий ёрдам тақдим этилишининг ташкилий тамойиллари (Самарқанд вилояти мисолида)” мавзусидаги диссертация тадқиқотида олинган юқоридаги 4 та илмий янгиликни бошқа соғлиқни сақлаш муассасаларига жорий этиш бўйича Самарқанд давлат тиббиёт институтининг 2022 йил 28 февралдаги 6-сонли хати Соғлиқни сақлаш вазирлигига тақдим этилган. Илмий янгиликларнинг амалиётга жорий қилиниши натижасида ҳар бир нафар бемор ҳисобига давлат бюджети ҳисобидан 114,300 минг сўм ва бюджетдан ташқари маблағлар ҳисобидан 42.500 сўм иқтисод қилинган.

Тадқиқот натижаларининг апробацияси. Мазкур тадқиқот натижалари жами 5 та, жумладан, 2 та халқаро ва 3 та республика илмий-амалий анжуманларида маъруза қилинган ва муҳокамалардан ўтказилган.

Тадқиқот натижаларининг эълон қилинганлиги. Диссертация мавзуси бўйича жами 13 та илмий иш, жумладан, Ўзбекистон Республикаси Олий аттестация комиссиясининг диссертациялар асосий илмий натижаларини чоп этиш тавсия этилган илмий нашрларда 6 та мақола, жумладан 4 таси республика ва 2 таси хорижий журналларда нашр этилган.

Диссертациянинг тузилиши ва ҳажми. Диссертация таркиби кириш, бешта боб, хулосалар, фойдаланилган адабиётлар рўйхатидан иборат. Диссертациянинг ҳажми 120 саҳифани ташкил этган.

ДИССЕРТАЦИЯНИНГ АСОСИЙ МАЗМУНИ

Кириш қисмида диссертация мавзусининг долзарблиги ва зарурлиги асосланган, тадқиқотнинг мақсади, вазифалари, объекти ва предметлари шакллантирилган, Ўзбекистон Республикасида фан ва технологияларни ривожлантиришнинг устувор йўналишларига мос келиши кўрсатилган, тадқиқотнинг илмий янгилиги ва амалий натижалари ёритиб берилган,

тадқиқот натижаларининг амалиётга татбиқ этилганлиги, нашр этилган ишлар ва диссертация тузилиши ҳақида маълумотлар келтирилган.

Диссертациянинг **«COVID-19 нинг клиник-иммунологик хусусиятлари ва тиббий ёрдам тақдим этилишининг ташкилий жиҳатлари»** деб номланган биринчи бобида, муаммо ҳолатини очиб берувчи маълумотлар келтирилган. COVID-19 кўзгатувчисининг тавсифи, эпидемиологияси, клиникаси ва иммунопатогенетик механизмлари, ташхислаш усуллари, эпидемияга қарши шайликни таъминлаш ва тиббий хизмат тақдим этилишига нисбатан тамойиллар ёритилган. Ўрганилиши тақозо этиладиган масалалар белгиланган ва тадқиқотни амалга ошириш заруриятини асослаш хулосаси билан якунланган.

Диссертациянинг **«Тадқиқот материаллари ва текширув усуллари»** деб номланган иккинчи бобида текширилган беморларнинг ҳамда мулоқотдаги шахсларнинг умумий тавсифи, текшириш усуллари баён этилган. Самарқанд вилояти Соғлиқни сақлаш бошқармаси, вилоят Санитария-эпидемиологик осойишталик ва жамоат саломатлиги бошқармаси, COVID-19 беморларини даволашга ихтисослаштирилган стационарларда касалланишни ва тиббий хизматнинг ташкилий жиҳатларини акс эттирувчи 2020 йилдаги расмий маълумотлари, хос ташхисот билан шуғулланган лабораторияларнинг маълумотлари ҳамда COVID-19 билан касалланган 2506 нафар беморларни, 111 та оилавий эпидемик ўчоқларда яшовчи 833 нафар COVID-19 беморлари билан оилавий мулоқотда бўлишган шахсларни, 727 нафар реанимация ва интенсив терапия бўлимларида даволанган COVID-19 беморларини, 125 нафар COVID-19 билан касалланган тиббиёт ходимларини кузатиш, клиник-лаборатор, иммунологик ва ускунавий текшириш натижасида олинган маълумотлар келтирилган. Иммунологик усуллар ёрдамида иммун тизимининг гуморал иммун жавоб кўрсаткичлари қон зардобини намуналарида IgM, IgG ва IgA синфига мансуб антитаналар текшириш усуллари ёрдамида аниқланган. Тақдим этилаётган тиббий ёрдамнинг ташкилий жиҳатларини баҳолаш ва предикторларни аниқлаш учун тасодифий танлов усулидан фойдаланилган.

Олинган эмпирик маълумотларни қайта ишлаш ва уларнинг статистик аҳамиятлилик даражасини аниқлаш учун Pentium-IV шахсий компьютерида Microsoft Office Excel-2012 дастурий пакетидан фойдаланиб, M, m, t ни ҳисоблаш ҳамда Стъудент жадвали ёрдамида P ни топиш амалга оширилган.

Диссертациядаги **«COVID-19 тарқалганлигини белгиловчи омиллар ва тиббиёт муассасалари шароитида касаллик тарқалишининг ўзига хослиги»** деб номланган учинчи бобида Самарқанд вилоятида COVID-19 тарқалганлиги жадаллиги, таркиби, динамикасини ва уларни белгиловчи омилларни ҳамда тиббиёт ходимлари касалланишининг ўзига хослигини таҳлил этиш ва баҳолаш натижалари келтирилган.

Вилоят бўйича COVID-19 билан касалланишнинг ўртача интенсив кўрсаткичи ҳар 100000 нафар аҳолига нисбатан 62,9 дан иборат. Вилоят кўрсаткичига қараганда юқори кўрсаткич Самарқанд (176,7) ва Каттақўрғон

(109,1) шаҳарларида, ҳамда Самарқанд шаҳрига ёндош Тайлоқ (102,6), Самарқанд (91,5) ва Оқдарё (81,0) туманларида қайд этилган.

COVID-19 билан касалланиш даражаси, эркаклар ўртасида (ҳар 100000 нафарга 75,0) аёллар касалланишига (53,1) нисбатан 1,4 марта юқори. COVID-19 билан касалланиш нуқтаи назаридан эркакларнинг “хавф гуруҳи” га мансублиги, уларнинг ижтимоий фаоллиги сабабли, SARS-CoV-2 юқиш эҳтимоллиги мавжуд вазиятларга кўпроқ дуч келишлари билан изоҳланиши мумкин. Бироқ бу ҳолат иммунопатогенетик механизмлар, преморбид ҳолат, жинсга қараб касалликнинг манифест кечишидаги тафовутлар билан ҳам белгиланиши мумкинлигини эътиборга олиниши жоиз.

Ўртача кўрсаткичга (62,9) нисбатан юқори кўрсаткич 25-29 (109,0), 40-49 (103,0), 30-39 (93,0), 15-17 (91,1) ва 18-24 (91,1) ёш гуруҳларида қайд этилди ва ушбу ёш гуруҳларидаги шахслар “хавф гуруҳи”га мансуб.

Ижтимоий-касбий гуруҳлар бўйича COVID-19 билан касалланишнинг энг паст кўрсаткичи (ҳар 100000 нафарга 11,5) – ўртача кўрсаткичга (62,9) қараганда 5,5 марта паст кўрсаткич мактабгача ёшдаги болалар гуруҳида қайд этилган. Шу билан бирга, мазкур гуруҳдаги уюшган жамоаларга мансуб болаларнинг касалланиши (17,5), уюлмаган болалар касалланишига (6,8) қараганда 2,6 марта юқори ($p < 0,05$). Ўртача кўрсаткичга қараганда, уюшган болаларнинг касалланиши 3,6 марта кам бўлса, уюлмаган болаларнинг касалланиши 9,3 марта камроқ. Ўртачага нисбатан, касалланиш давлат хизматчиларида (86,2) 1,4 марта, мактаб-лицей ўқитувчиларида (90,8) 1,4 марта, коллежлар ва олий ўқув юртлари педагогларида (119,0) 1,9 марта ҳамда тиббиёт ходимларида (167,3) 2,6 марта юқори, яъни “хавф гуруҳи”га мансуб. Қайд этилган 2506 та COVID-19 билан касалланиш ҳолатларидан 125 таси (4,9%) тиббиёт ходимлари ўртасида кузатилган.

COVID-19 клиник оғир ва ўта оғир шаклларининг частотаси тиббиёт ходимларида (тегишлича 26,4% ва 16,8%), 18 ёш дан юқори беморлар гуруҳидагига (22,3% ва 11,8%), ва жами беморлар гуруҳидагига (19,0% ва 10,0%) қараганда сезиларли даражада юқори. Зотилжам ташхис этилиш частотаси COVID-19 билан касалланган тиббиёт ходимларида 91,5%, 18 ёш дан юқори ёшдаги беморлар гуруҳида 69,9% ва умумий беморлар гуруҳида 67,3% ни ташкил этади. Бизнингча, COVID-19 нинг тиббиёт ходимларида таққосланаётган гуруҳлардагига қараганда оғир кечиши, гуруҳлар ўртасидаги инфекциянинг юқиш шароитларидаги ўзига хослик (тафовут) билан изоҳланган.

Тиббиёт ходимларига касалликнинг юқиши ДПМ девори ичида – ёпик муҳитда, бирварақайига касаллик кечишининг продромал ва клиник авж олиш даврларидаги (қўзғатувчи катта миқдорда, юқори частотада ва юксак вирулентликда ажраладиган давр) бир неча беморлардан қайта-қайта юқиш (суперинфекция) кўринишида содир бўлади.

Диссертациянинг «**COVID-19 кечишининг клиник-иммунологик параллеллари**» деб номланган тўртинчи бобида илмий ишнинг асосий вазифалари ҳал этилишини кўзда тутувчи касаллик кечишининг турли клиник шаклларида иммун тизимнинг хужайравий ва гуморал бўғинида

содир бўладиган ўзгаришларни тадқиқ этиш натижалари тақдим этилган. COVID-19 пациентларидан 601 (24,0%) нафарида касалликнинг енгил, 1178 (47,0%) нафарида ўртача оғирликда кечиши кузатилган. Оғир ва ўта оғир ҳолатлар тегишлича 476 (19,0%) ва 251 (10,0%) нафар беморларда қайд этилган.

COVID-19 ўртача оғирликда, оғир ва ўта оғир кечаётган беморларда зотилжамнинг ташхис этилиш частотаси ўртача 67,3% ни ташкил этиб, касаллик кечиши оғирлашувига мутаносиб равишда ошиб борган. 18 ёшгача беморлар гуруҳида касалликнинг ўрта оғир шакли 82 нафар болада қайд этилиб, шулардан 8 (9,7%) нафарида зотилжам ташхис этилган. 18 ёшдан юқори ёшдаги беморлар гуруҳида эса ўртача 69,9% ҳолатда, жумладан касалликнинг ўрта оғир шаклида 55,0%, оғир ва ўта оғир шаклларида тегишлича 88,4% ва 100,0% ҳолатларда зотилжам қайд этилган.

Реанимация ва интенсив терапия бўлимларига (РИТБ) ётқизиш зарурияти 25-29 ёшдаги беморлар гуруҳида 4,2% ҳолатда кузатилган бўлса, 30-39 ёш гуруҳида 25,7%, 40-49 ёш гуруҳида 75,6%, 50-59 ёш гуруҳида 83,3%, 60 ёш ва ундан юқори ёшдаги беморлар гуруҳида 89,3% ҳолатда кузатилган.

РИТБ шароитида даволанган COVID-19 беморларининг жинс таркибида эркекларнинг ҳиссаси (56,5%), аёллар ҳиссасига (43,5%) қараганда 1,3 марта юқори эканлиги аниқланди (1-жадвал). Тегишли жинсдаги ҳар 1000 нафар COVID-19 билан касалланган шахсларга нисбатан РИТБ га ётқизилган беморларнинг жинс бўйича кўрсаткичи мос равишда $306,7 \pm 12,6$ ва $271,0 \pm 13,0$ ни ташкил этган ($p < 0,05$). РИТБ га ётқизилишнинг мутлақ хавфи эркек жинсига мансуб беморлар гуруҳида 0,31 га, аёл жинсига мансуб беморлар гуруҳида 0,27 га тенг эканлигини, нисбий хавфи эса 1,15 дан иборат.

1-жадвал

Реанимация ва интенсив терапия бўлимига госпитализация қилинган COVID-19 пациентларининг жинс таркиби (Самарқанд вилояти, 2020 й.)

Жинс	Умумий COVID-19 пациентлари		РИТБ контингенти		
	мутлоқ	%	мутлоқ	%	Ҳар 1000 нафар беморга
Эркек	1340	53,5±1,0	411	56,5±1,8	306,7±12,6
Аёл	1166	46,5±1,0	316	43,5±1,8	271,0±13,0 $p < 0,05$
Жами	2506	100,0	727	100,0	290,1±9,1

РИТБ га госпитализация қилинган COVID-19 беморлари преморбид фонига кўра таҳлил этилганида, ўртача тана вазни индекси $29,3 \text{ кг/м}^2$ дан иборатлиги, уларнинг аксарияти артериал гипертензия ($43,1 \pm 1,8\%$), юрак ишемик касаллиги ($29,0 \pm 1,7\%$) ва қандли диабет ($28,2 \pm 1,7\%$) каби ёндош касалликлардан азият чекишлари аниқланган.

РИТБ га госпитализация қилинган COVID-19 беморларида, гемоглобин - 121 ± 13 г/л, лейкоцитлар – $7,5 (6,0-9,5) \times 10^9$, тромбоцитлар – $211 \pm 55 \times 10^9$, нейтрофиллар – $5,5 (4,1-7,8) \times 10^9$ дан иборат. Лимфоцитлар миқдори – $0,8 (0,5-1,0) \times 10^9$ бўлиб, меъерий кўрсаткичга (1,2-3,0) қараганда 1,5-3,7 марта пастрок, яъни беморларда сезиларли лимфоцитопения кузатилди. Нейтрофил-лимфоцитар нисбат 6,9 га тенг беморларда С-реактив оксил – 92 (33-111) мг/л ва прокальцитонин – 0,2 (0,1–0,6) нг/мл миқдори кескин ошган. Коагулограмма таҳлилида D-димер – 0,55 (0,38–1,94) мкг/мл миқдорининг сезиларли даражада ошганлиги ва гиперфибриногенемия 4,8 г/л ($\pm 1,2$), яъни яққол коагулопатия аломатлари кузатилган.

Ўпканинг сунъий вентилицияси (ЎСВ) аппарати қўлланилган гуруҳда (143 нафар) ЎСВ қўлланилмаган гуруҳга (584 нафар) қараганда беморларнинг ўртача ёши (тегишлича 66 ёш ва 53 ёш), тана вазни индекси ($29,2 \text{ кг/м}^2$ ва $27,8 \text{ кг/м}^2$), эркактларнинг улуши (68,5% ва 53,6%) юқори. Ёндош патологиялар частотаси ЎСВ қўлланилган гуруҳда ЎСВ қўлланилмаган гуруҳдагига қараганда сезиларли даражада ортиқ.

COVID-19 да хужайравий иммунологик ўзгаришларни тадқиқ этиш мақсадида, енгил (1-гуруҳ), ўртача оғирликдаги (2-гуруҳ) ҳамда РИТБ га ётқизилган – оғир ва ўта оғир (3-гуруҳ) ҳолатдаги беморлар таққосланди. Яққол лимфопения туфайли 3-гуруҳдаги беморларда, 1- ва 2-гуруҳдаги беморларга нисбатан фаоллаштирилган Т-лимфоцитлар, В-лимфоцитлар ва фаоллаштирилган НК-хужайралари, IL-2 рецепторининг α -занжирини экспрессияловчи фаоллаштирилган CD25+Т-лимфоцитларнинг мутлақ қийматларида ишонарли тафовут мавжудлиги аниқланган.

Касаллик енгил, ўртача ва оғир кечаётган беморларнинг қон зардобидаги TNF- α концентрацияси меъерий қийматлар доирасида эканлигини кўрсатди (2-жадвал). IL-6 миқдори 1-гуруҳдаги пациентлар намуналаридагига нисбатан 2- ва 3-гуруҳдаги беморлар намуналарида тегишлича 2 ва 4 марта юқори. IL-6 даражасининг сезиларли ўсиши беморлар ҳолатининг оғирлигига мутаносиб тарзда ошиб борган ($p < 0,05$).

2-жадвал

COVID-19 клиник кечишининг турли шаклларида TNF- α ва ИЛ-6 (нг/мл) миқдори (Самарқанд вилояти, 2020 й., N=2506)

Кўрсаткич	Пациентлар ҳолати			P
	Енгил	Ўртача оғир	Оғир/ўта оғир	
IL-6, нг/мл	11,33	21,77	47,98	$p < 0,05$
TNF- α , нг/мл	2,95	2,50	2,45	

COVID-19 касаллиги бошланишининг дастлабки 10 кунлиги мобайнида (1-марта текширув) турли клиник шакллардаги беморларда гуморал иммунологик кўрсаткичлар – IgM, IgG ва IgA синфига мансуб антитаналар мос равишда 6,3%, 5,5% ва 21,4% ҳолатларда аниқланган (3-жадвал). Касаллик бошланишининг дастлабки ўн кунлиги мобайнида IgM ва IgG синфига мансуб антитаналар пайдо бўлиш частотасида сезиларли тафовут бўлмаган ($p > 0,05$), аксинча, IgA синфига мансуб антитаналарнинг

аниқланиш частотаси IgM ва IgG антитаналар аниқланиш частотасига нисбатан ишонарли тарзда юқори ($p < 0,05$) бўлган.

3-жадвал

COVID-19 кечишининг турли оғирлик даражасидаги пациентларда гуморал иммун жавоб кўрсаткичларининг динамикаси, N=2506

Клин ик кечи ши	Текширувлар кетма-кетлиги ва иммуноглобулинлар аниқланиш частотаси								
	IgM - Мутлоқ (%)			IgG - Мутлоқ (%)			IgA - Мутлоқ (%)		
	1- марта	2- марта	3- марта	1- марта	2- марта	3- марта	1- марта	2- марта	3- марта
Енгил, n=601	31 (5,1)	233 (38,7)	511 (85,0)	25 (4,1)	192 (31,9)	591 (98,3)	97 (16,1)	505 (84,0)	521 (86,7)
Ўртача оғир, n=1178	63 (5,3)	511 (43,3)	1095 (92,9)	55 (4,7)	383 (32,5)	1175 (99,7)	245 (20,8)	1087 (92,3)	1111 (94,3)
Оғир/ ўта оғир, n=727	64 (8,8)	393 (54,1)	719 (98,9)	58 (8,0)	253 (34,8)	727 (100,0)	194 (26,7)	706 (97,1)	723 (99,4)
Жами	158 (6,3)	1137 (45,3)	2325 (92,8)	138 (5,5)	828 (33,0)	2493 (99,5)	536 (21,4)	2298 (91,7)	2355 (93,9)

Касалликнинг 15-21 кунларида 2-марта олинган намуналарда IgM, IgG ва IgA синфига мансуб антитаналарнинг аниқланиш частотаси кескин ошди ҳамда тегишлича 45,3%, 33,0% ва 91,7% дан иборат.

Касалланишнинг 25-30-кунлари мобайнида (3-марта) олинган намуналарда IgM, IgG ва IgA синфига мансуб антитаналарнинг аниқланиш частотаси – сероконверсия кўрсаткичи мос равишда 92,8%, 99,5% ва 93,9% ни ташкил этди. 3-марта олинган қон зардоби намуналарида IgM, IgG ва IgA синфига мансуб антитаналар, тегишлича 181 нафар (7,2%), 13 нафар (0,5%) ва 151 нафар (6,1%) беморда аниқланмади. Беморларни 3-марта текширув натижаларига кўра IgM синфига мансуб антитаналар касалликнинг енгил шаклида 85,0%, ўртача оғирликдаги ва оғир/ўта оғир шаклларида тегишлича 92,9% ва 98,9%, IgG синфига мансуб антитаналар тегишлича 98,3%, 99,7% ва 100,0%, IgA синфига мансуб антитаналар тегишлича 86,7%, 94,3 ва 99,4% ҳолатларда аниқлашга муваффақ бўлинди.

SARS-CoV-2 га нисбатан IgG синфига мансуб антитаналар бўйича (3-марта олинган намуналарда) минимал серопозитивлик кўрсаткичи (1:100) 83 нафар (3,3%), 1:200 кўрсаткич 180 нафар (7,2%), 1:400 кўрсаткич 294 нафар (11,7%), 1:800 кўрсаткич 711 нафар (28,4%), 1:1600 кўрсаткич 1223 нафар (48,8%) ва максимал титр (1:3200) – 2 нафар (0,08%) беморда мавжуд. Минимал (1:100) ва 1:200 серопозитивлик касалликнинг енгил (тегишлича 10,9% ва 18,5%) ҳамда ўртача оғирликдаги (тегишлича 1,4% ва 5,8%) шаклларида кузатилди. Аксинча, РИТБ контингентларида 90,6% ҳолатда IgG синфига мансуб антитаналар 1:1600 кўрсаткичда қайд этилди (4-жадвал).

4-жадвал

COVID-19 кечишининг турли оғирлик даражасида IgG синфига мансуб антитаналар титри, N=2506

Клиник кечишини	IgG аниқланди, мутлок (%±)	IgG синфига мансуб иммуноглобулинлар аниқланиш частотаси ва титри, мутлок (%±)					
		1:100	1:200	1:400	1:800	1:1600	1:3200
Енгил, n=601	10 (1,7±0,5)	66 (10,9±1,3)	111 (18,5±1,6)	133 (22,1±1,7)	99 (16,5±1,5)	182 (30,3±1,9)	0
Ўртача оғир, n=1178	3 (0,3±0,1)	17 (1,4±0,3)	69 (5,8±0,7)	123 (10,4±0,9)	583 (49,66±1,4)	382 (32,4±1,4)	1 (0,08±0,08)
Оғир/ўта оғир, n=727	-	-	-	38 (5,2±0,7)	29 (4,0±0,7)	659 (90,6±1,1)	1 (0,1±0,1)
Жами	13 (0,5±0,1)	83 (3,3±0,3)	180 (7,2±0,5)	294 (11,7±0,6)	711 (28,4±0,9)	1223 (48,8±1,0)	2 (0,08±0,06)

Диссертациянинг «COVID-19 билан боғлиқ тиббий хизмат тақдим этилишининг ва касалланишни бошқаришнинг ташкилий жиҳатлари» деб номланган бешинчи бобида оилавий эпидемик ўчоқларда иккиламчи касалланишларнинг динамикаси ва тиббий хизмат тақдим этилишини ҳамда бошқарилишини такомиллаштириш борасидаги изланишларнинг натижаси келтирилган. COVID-19 нинг эпидемик ўчоқларда мулоқотдагилар ўртасида такрорий касалланиш ҳолатлари жами 352 (42,3%) нафар шахсда қайд этилди. Оилавий эпидемик ўчоқларнинг зарарланганлиги хонадонда истиқомат қилувчи кишилар сони 3 нафар бўлганида 38,5% дан, 4-6 нафарда 61,9% дан, 7-10 нафарда 94,6% дан 11-17 нафарда 100,0% дан иборат (5-жадвал).

5-жадвал

COVID-19 эпидемик ўчоқларида яшовчилар сони ва зарарланганлик ўртасидаги боғлиқлик (Самарқанд вилояти, 2020 й.)

Жами ўчоқ сони	Зарарланган		COVID-19 эпидемик ўчоқларида яшовчилар сони ва зарарланганлик даражаси											
			3		4-6		7-10		11-17					
	Му тл.	%	жами	Зарарланган		жами	Зарарланган		жами	Зарарланган				
				Му тл.	%		Му тл.	%		Му тл.	%	Му тл.	%	
111	92	82,9 ±3,6	13	5	38,5±4,6	21	13	61,9±4,6	56	53	94,6±2,1	21	21	100

COVID-19 қайд этилган хонадон аъзоларига <9 м² дан кам яшаш майдони тўғри келувчи эпидемик ўчоқларда зарарланганлик даражаси 100,0% га тенг (6-жадвал). Хонадон аъзоларига тўғри келувчи яшаш майдонининг ўлчами 9-11 м² дан иборат эпидемик ўчоқларнинг зарарланганлик даражаси 93,9%, 12-14 м² да 78,9% ва ≥15 м² эса 50,0%. эпидемик ўчоқларнинг умумий зарарланганлик даражаси – “ўчоқлилиқ” кўрсаткичи 82,9% дан иборат.

6-жадвал

COVID-19 эпидемик ўчоқларидаги яшаш майдонининг саҳни ва зарарланганлиги ўртасидаги боғлиқлик (Самарқанд вилояти, 2020 й.)

Жами ўчоқ сони	Зарарланган		COVID-19 эпидемик ўчоқларидаги яшаш майдони саҳни ва зарарланганлик даражаси											
			<9 м ²			9-11 м ²			12-14 м ²			≥15 м ²		
	Му тл.	%	жами	Зарарланган		жами	Зарарланган		жами	Зарарланган		жами	Зарарланган	
				Му тл.	%		Му тл.	%		Му тл.	%		Му тл.	%
111	92	82,9±3,6	11	11	100,0	33	31	93,9±2,3	57	45	78,9±3,9	10	5	50,0±4,7

SARS-CoV-2 РНК си таҳлили учун намуналар хонадонларда олинганида аниқланганлик даражаси энг юқори – 1,4% бўлиб, турли ДПМ ларда олинганида 1,13%, COVID-19 стационарларида 1,06%, COVID-19 лабораторияларида 1,07% ва карантин-чеклов муассасаларида олинганида 1,15% ни ташкил этган, яъни намуналарнинг пациент хонадонидида олиниси лаборатор текширув сифатига – аниқланганликка салбий таъсир кўрсатмайди.

ХУЛОСА

1. COVID-19 71,0% ҳолатда енгил ва ўртача оғир, 19,0% оғир ва 10,0% ўта оғир шаклларда намоён бўлиб, ёш ошишига мутаносиб равишда касаллик кечиши оғирлашиб боради. Зотилжам ўрта оғир шаклда 51,8%, оғир ва ўта оғир шаклларда тегишлича 88,4% ва 100,0% беморларда кузатилган. РИТБ га госпитализация қилинган COVID-19 беморларининг ўртача тана вазни индекси 29,3 кг/м², 81,8% ҳолатда турли преморбид патологиялар, жумладан монопатология 36,6%, ≥2 патология 45,2% беморларда мавжуд. Ёндош касаллик сифатида аксарият артериал гипертензия (43,1%), юрак ишемик касаллиги (29,0%) ва қандли диабет (28,2%) кузатилади.

2. COVID-19 нинг оғирлик даражасига қараб, лимфоцитларнинг мутлақ миқдори, умумий Т-лимфоцитлар, CD3+CD4+ ва CD3+CD8+-хужайралар сони тафовутга эга. Беморлар ҳолатининг оғирлашиши ва лимфопения даражаси, цитотоксик Т-лимфоцитлар мутлақ сони камайиши

ва нисбий лимфопения чуқурлашиши ўртасида корреляцион боғлиқлик мавжуд.

3. Яққол лимфопения туфайли оғир/ўта оғир беморлар гуруҳида, енгил ва ўртача оғирликдаги беморлар гуруҳидагига нисбатан фаоллаштирилган Т-лимфоцитлар, В-лимфоцитлар ва фаоллаштирилган НК-хужайралари, IL-2 рецепторининг α -занжирини экспрессияловчи фаоллаштирилган CD25+-Т-лимфоцитларнинг мутлақ қийматларида ишонарли тафовут мавжуд. IL-6 даражасининг ўсиши беморлар ҳолатининг оғирлигига мутаносиб тарзда ошиб борди ($p < 0,05$).

4. IgM, IgG ва IgA синфига мансуб антитаналар COVID-19 беморларида касаллик бошланишининг дастлабки 10 кунлигида мос равишда 6,3%, 5,5% ва 21,4%, 25-30-кунлари мобайнида 92,8%, 99,5% ва 93,9% ҳолатларда аниқланади. Дастлабки ўн кунликда IgA синфига мансуб антитаналарнинг аниқланиш частотаси IgM ва IgG антитаналар аниқланиш частотасига нисбатан ишонарли тарзда юқори ($p < 0,05$). IgG синфига мансуб антитаналарнинг минимал серопозитивлик кўрсаткичи (1:100) 3,3%, 1:200 кўрсаткич 7,2%, 1:400 кўрсаткич 11,7%, 1:800 кўрсаткич 28,4%, 1:1600 кўрсаткич 48,8% ва максимал титр (1:3200) – 0,08% пациентда мавжуд. Касаллик кечишининг оғирлик даражаси ошишига мутаносиб равишда, юқори титрдаги антитаналар частотаси ошади ($p < 0,05$).

5. COVID-19 оилавий ўчоқларида мулоқотдаги шахсларни патронаж кузатиш ва лабораторияда текшириш натижасида такрорий касалланиш ҳолатлари жами 352 (42,3%) нафар шахсда аниқланди. Ўчоқларнинг зарарланганлик даражаси – “ўчоқлилиқ” кўрсаткичи 82,9% дан ва ҳар бир ўчоққа тўғри келадиган пациентлар сони 4,2 дан иборат. Ўчоқда яшовчилар сонининг ошиши ва яшаш майдони ўлчамининг камайиши “ўчоқлилиқ” даражасини белгиловчи “хавф омиллари” ҳисобланади.

6. SARS-CoV-2 РНК си индикацияси учун намуналарнинг пациентлар хонадонларида олиниши аниқланганлик даражасига салбий таъсир кўрсатмайди, аксинча соғлиқни сақлаш муассасаларида олингандагига қараганда юқори – 1,4%, бу ҳолат пациентларга тиббий хизмат тақдим этилишида инобатга олиниши зарур.

**РАЗОВЫЙ НАУЧНЫЙ СОВЕТ DSc.04/30.04.2022.Tib.93.01 ПО
ПРИСУЖДЕНИЮ УЧЕНЫХ СТЕПЕНЕЙ ПРИ БУХАРСКОМ
ГОСУДАРСТВЕННОМ МЕДИЦИНСКОМ ИНСТИТУТЕ**

**САМАРКАНДСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ
УНИВЕРСИТЕТ**

УМИРЗАКОВ ЗАКИР БАХРИДДИНОВИЧ

**КЛИНИКО-ИММУНОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ COVID-19 И
ОРГАНИЗАЦИОННЫЕ ПРИНЦИПЫ ОКАЗАНИЯ МЕДИЦИНСКОЙ
ПОМОЩИ (на примере Самаркандской области)**

**14.00.36 – Аллергология и иммунология
14.00.33 – Общественное здоровье. Менеджмент в здравоохранении**

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

Бухара – 2024

Тема диссертации доктора философии (PhD) зарегистрирована в Высшей аттестационной комиссии при Министерстве высшего образования, науки и инновации Республики Узбекистан за № B2022.3. PhD/Tib1587.

Диссертация выполнена в Самаркандском государственном медицинском университете.

Автореферат диссертации на трех языках (узбекский, русский, английский (резюме)) размещён на веб-странице по адресу www.bsmi.uz и на Информационно-образовательном портале “Ziyonet” по адресу: www.ziyonet.uz.

Научные руководители:	Зиёдуллаев Шухрат Худойбердиевич доктор медицинских наук, доцент Ризаев Жасур Алимжанович доктор медицинских наук, профессор
Официальные оппоненты:	Хамдамов Бахтиёр Зарифович доктор медицинских наук, профессор Янгиева Нодира Рахимовна доктор медицинских наук, профессор
Ведущая организация:	Саратовский государственный медицинский университет (Российская Федерация)

Защита диссертации состоится «___» _____ 2024 г. в _____ часов на заседании разового Научного совета DSc.04/30.04.2022.Tib.93.01 по присуждению ученых степеней при Бухарском государственном медицинском институте (адрес: 200118, Бухара, ул. Гиждуван, 23. Тел./факс: (+99865) 223-00-50; e-mail: buhme@mail.ru).

С диссертацией можно ознакомиться в Информационно-ресурсном центре Самаркандского государственного медицинского университета (зарегистрирована за № 616.988-036.362.14:575.171). Адрес: 200118, Бухара, ул. Гиждуван, 23. Тел./факс: (+99865) 223-00-50; e-mail: buhme@mail.ru.

Автореферат диссертации разослан «___» _____ 2024 года.

(реестр протокола рассылки № ___ от «___» _____ 2024 года).

А.Ш. Иноятов

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

Н.Н. Казакова

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

Б.З. Хамдамов

Председатель разового Научного семинара при разовом Научном совете по присуждению ученых степеней, доктор медицинских наук, профессор

ВВЕДЕНИЕ (аннотация диссертации доктора философии наук (PhD))

Актуальность и востребованность темы диссертации. События последних лет (в частности, пандемия инфекции COVID-19) наглядно демонстрируют, что игнорирование актуальности проблемы инфекционных заболеваний является в корне неверным стратегическим взглядом, и что остановить распространение инфекционных заболеваний в современных условиях представляется не только нелегким, но становится все сложнее. Научные данные о клинико-иммунологических особенностях инфекции и организации медицинского обслуживания остаются одной из актуальных проблем возникновения и массового распространения COVID-19. По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), «...30 января 2020 года вспышка новой коронавирусной инфекции признана чрезвычайной ситуацией в области общественного здравоохранения международного значения...»¹. В настоящее время данных об эпидемиологических характеристиках новой коронавирусной инфекции (COVID-19), вызванной SARS-CoV-2 недостаточно, и основным источником являются больные COVID-19. Организационные аспекты оказания медицинской помощи в связи с COVID-19, некоторые иммунопатологические процессы, происходящие в организме пациента, их роль в проявлении заболевания были частично изучены.

В связи с появлением в мире новой коронавирусной инфекции руководство Узбекистана продемонстрировало высокий уровень политической доброжелательности в отношении коллективных мер против заболевания. Вместе с тем, учитывая, что она является совершенно новой проблемой для системы здравоохранения мира, отсутствовали научные данные о клинико-иммунологических характеристиках COVID-19 и стандарты организации медицинской службы. Поскольку иммунологические изменения, вызванные SARS-CoV-2 недостаточно изучены, проблема профилактики и устранения развития осложнений коронавирусной инфекции у больных остается сложной.

Однако некоторые лабораторные параметры являются незаменимой основой для принятия клинических решений у пациентов с COVID-19. Возникновение и массовое распространение COVID-19 требует внедрения новых форм оказания медицинской службы населению, расширения и координирования обязанностей и ответственности медицинских работников и руководителей лечебно-профилактических учреждений (ЛПУ), объема организационно-управленческих мероприятий в определенной степени. В первую очередь, в контексте проблемы COVID-19 необходимо отредактировать деятельность соответствующих ЛПУ и медицинских работников с точки зрения социально-экономической целесообразности и обеспечения должного качества. Соответственно, «...совершенствование организационных аспектов процесса диагностики заболевания и ведения больных, основанное на изучении распространения COVID-19, клинико-иммунологических особенностей инфекции и определяющих их факторов,

¹ M Patrice Lindsay et al., World Stroke Organization WSO Global Stroke Fact Sheet. 2020.

представляет важное научно-практическое значение...»². Представленные выше доказательства определяют актуальность выбранной темы, не только медицинской, но и социальной ее направленности, а также экономическую значимость.

Данное диссертационное исследование в определенной мере служит выполнению приоритетных задач, предусмотренных в Постановлениях Президента Республики Узбекистан от 7 декабря 2018 года № ПП-5590 «О комплексных мерах по коренному совершенствованию системы здравоохранения Республики Узбекистан», № ПП-5969 от 19 марта 2020 года «Об первоочередных мерах по смягчению негативного воздействия пандемии коронавирусной инфекции и мирового кризиса на отрасли экономики», № ПП-60 от 28 января 2022 года «О стратегии развития Нового Узбекистана на 2022-2026 годы», Указах Президента Республики Узбекистан № УП-4649 от 26 марта 2020 года «О дополнительных мерах по предупреждению распространения коронавирусной инфекции в Республике Узбекистан», № УП-4790 от 27 июля 2020 года «О мерах по организации деятельности службы санитарно-эпидемиологического спокойствия и здравоохранения Республики Узбекистан» и других нормативных документах, связанных с данной деятельностью.

Соответствие исследования приоритетным направлениям развития науки и технологий в республике. Данное исследование выполнено в соответствии с приоритетными направлениями развития науки и технологий Республики Узбекистан: VI «Медицина и фармакология» ДИТД-10 «Разработка новых технологий профилактики, диагностики, лечения и реабилитации заболеваний человека».

Степень изученности проблемы. В январе 2020 года ВОЗ обновила МКБ-10 внесением специального кода для COVID-19, U07.1 COVID-19 в раздел «Коды для использования в чрезвычайных ситуациях» (World Health Organization, 2020). 11 февраля 2020 года ВОЗ определила официальное название инфекции, вызванной новым коронавирусом – COVID-19 («Coronavirus disease 2019»). 11 февраля 2020 года Международным комитетом по таксономии вирусов дано официальное название инфекционному агенту – SARS-CoV-2 (WHO-ICR. Geneva: World Health Organization. 2020).

В связи с чрезвычайной серьезностью эпидемической ситуации ВОЗ подготовила «Стратегический план обеспечения готовности и реагирования», в котором изложены стратегические цели, призванные помочь национальным заинтересованным сторонам разработать системный подход к ликвидации пандемии COVID-19 и реализации мер реагирования (WHO, IFRC, UNICEF. Geneva: World Health Organization; 2020).

Появление COVID-19 поставило на первое место проблемы быстрой диагностики и ухода за пациентами (Williams E.J. et al., 2020; Cao B., Wang Y., Wen D. et al., 2020). Предварительные исследования показали, что передача

² Указ Президента Республики Узбекистан «Об первоочередных мерах по смягчению негативного воздействия пандемии коронавирусной инфекции и мирового кризиса на отрасли экономики» от 19 марта 2020 года № ПП-5969

заражение от пациента другим лицам происходит воздушно-капельным путем (Ortega J.T., 2020; Liu W. et al., 2020). В результате клинико-вирусологических исследований выявлено, что SARS-CoV-2 интенсивно отделяется из верхних дыхательных путей больных на ранних стадиях заболевания (Li G. et al., 2020; Yang Y. et al., 2020; Huang C. et al., 2020), в течение первых 3 дней после появления симптомов (Paranjpe I. et al., 2020; Tang N. et al., 2020). Организационные аспекты оказания медицинской помощи в связи с COVID-19 ВОЗ и некоторыми научными сообществами (WHO, 2020; Xu Z. et al., 2020; Tan C. et al., 2020; Zhou L. et al., 2020), некоторые иммунопатологические процессы, происходящие в организме больного, их роль в манифестации заболевания (Liu W. et al., 2020; Caputo V. et al., 2020; Lai C.C. et al., 2020; Kappert K. et al., 2020) частично изучены.

При этом научных исследований в области специфических для COVID-19 иммунологических изменений, их прогностического значения и организационных аспектов оказания медицинской помощи не проводилось. Выбранная тема научного исследования направлена именно на решение этих вопросов.

Связь диссертационного исследования с планом научно-исследовательских работ высшего образовательного учреждения, где выполнена диссертация. Диссертационное исследование выполнено в соответствии с планом научно-исследовательских работ Самаркандского государственного медицинского университета DSc.04/30.04.2022.Tib.93.01 «Клинико-иммунологическая характеристика COVID-19 и организационные принципы оказания медицинской помощи (на примере Самаркандской области).

Цель исследования: совершенствование организационных аспектов оказания медицинского обслуживания на основе изучения клинико-иммунологических особенностей COVID-19.

Задачи исследования:

выявить и оценить корреляции между клиническими и иммунологическими показателями COVID-19;

изучить изменения клеточного иммунного ответа при различной степени тяжести течения COVID-19 и оценить его прогностическое значение;

определить динамику гуморального иммунного ответа при COVID-19 и разработать иммунокорректирующие рекомендации;

оценить и совершенствовать организационные аспекты оказания медицинской помощи больным COVID-19 (на примере Самаркандской области).

Объектом исследования явились случаи заболевания COVID-19, зарегистрированные в 2020 году в Самаркандской области (2506 человек), в том числе больные COVID-19, находящиеся на лечении в отделениях реанимации и интенсивной терапии (727 человек) и инфицированные COVID-19 медицинские работники (125 человек). Семейные вспышки COVID-19 (111) и лица, находившиеся в семейном контакте с больными (833 человек).

Предмет исследования: скорость распространения, динамика, структура COVID-19 и их детерминанты. Результаты тестирования населения на наличие

РНК SARS-CoV-2. Клинико-иммунологические, инструментальные показатели обследования, прогностические предикторы, факторы риска, демографическая и анамнестическая характеристика больных COVID-19. Показатели клинико-иммунологического обследования лиц, имевших семейный контакт с больными COVID-19.

Методы исследования. В диссертационной работе использованы социально-гигиенические, клинико-иммунологические, эпидемиологические, статистические и экспертные методы оценки.

Научная новизна исследования заключается в следующем:

доказана корреляционная зависимость изменений показателей иммунного статуса вследствие избирательного воздействия вируса COVID-19 на эндотелиальные клетки сосудов посредством коагулопатии;

доказаны прогностические аспекты критериев появления IgM, IgG и IgA по отношению к SARS-CoV-2, продолжительности достижения максимального титра, пропорциональности титра IgG тяжести заболевания и иммунотерапевтического потенциалу сыворотки крови реконвалесцентов ($\chi^2=23,332$, относительный шанс – ОШ=4,6857, $p=0,001$, точность модели 76,74%);

доказано, что нарушение баланса Т-лимфоцитов и цитокинов, вызванное респираторным дистресс-синдромом, полиорганной недостаточностью в организме вследствие агрессивного цитокинового шторма в патогенезе COVID-19, является прогностическим критерием тяжести заболевания;

обоснована связь тяжести состояния пациента, уровня лимфопении, снижения абсолютного количества цитотоксических Т-лимфоцитов при COVID-19 с действием вируса, приводящим к тромбозу в кровеносных сосудах.

Практические результаты исследования заключаются в следующем:

разработаны и рекомендованы к применению на практике рекомендации по проведению лабораторно-инструментальных исследований, направленных на оценку клинического состояния пациентов с COVID-19;

разработаны предложения по использованию фракций иммуноглобулина сыворотки крови, выздоравливающих от COVID-19 в качестве иммунотерапевтического средства в клинической практике;

после приобретения статуса “эндемичного” из “экзотического” по характеру распространения COVID-19 разработаны рекомендации по получению образцов для лабораторного анализа на наличие РНК SARS-CoV-2 и установления диагноза заболевания на основе принципа ВОЗ “Борьба с инфекциями”;

разработаны рекомендации на основе концептуального подхода к оказанию медицинских услуг при COVID-19, который предусматривает подход с точки зрения общественного здравоохранения, соответствие формируемой ситуации, интегративность и стандартизацию, применение цифровых технологий, приоритетную направленность на амбулаторно-поликлиническую помощь.

Достоверность результатов исследования подтверждается использованием современных методов и подходов в исследовании,

совместимости теоретических данных с полученными результатами, методологической корректности проведенных исследований, адекватности количества пациентов и здорового населения, взаимодополняющих иммунологических, санитарно-эпидемиологических, молекулярно-генетических, общеклинических, биохимических и статистических методов исследования, сравнением результатов исследования с международными и местными исследованиями, подтверждением результатов и выводов работы уполномоченными структурами.

Научная и практическая значимость результатов исследования. Научная значимость результатов исследования заключается в выявлении детерминант, определяющих распространение COVID-19, частоты вторичных случаев между лицами в семейном общении, “очаговости” и клинико-иммунологических показателей, роли и прогностической значимости иммунологических показателей в течении заболевания, организационных аспектов оказания медицинской помощи, предикторов, отражающих степень манифестации тяжести заболевания и характеристики реанимационных больных.

Практическая значимость результатов исследования заключается в том, что получены новые данные по диспансеризации населения, выявлены клинико-иммунологические индикаторы и предикторы тяжести состояния пациентов с COVID-19 и разработаны соответствующие рекомендации, осуществлено оказание медицинского обслуживания населению и пациентам на основе принципа ВОЗ “Борьба с инфекциями” и разработаны соответствующие рекомендации с учетом целесообразности приоритетной позиции, сосредоточенной на деятельность амбулаторий и амбулаторно-поликлинических центров COVID, формирования концептуального подхода по профилактике COVID-19 среди населения и ЛПУ, усовершенствованием качества предоставляемых медицинско-социальных услуг, повышением эффективности и обеспечением эпидемиологической стабильности.

Внедрение результатов исследования. На основе научных результатов по оценке клинико-иммунологических характеристик COVID-19 и организационных аспектов оказания медицинской помощи:

Суть научной новизны: Определены значение вирусно-иммунологической интеграции в патогенезе COVID-19, корреляция клеточных иммунологических показателей с тяжестью данного заболевания, прогностическое значение изменений клеточного иммунного ответа на разных уровнях тяжести заболевания. *Важность научной новизны:* Разработаны рекомендации по поводу использования фракций иммуноглобулинов сыворотки крови реконвалесцентов COVID-19 в качестве иммунотерапевтического средства в клинической практике. *Внедрение научной новизны:* На основании акта внедрения УСЭБ и ОЗ от 16 марта 2022 года полученные данные внедрены в сферу практического здравоохранения Самаркандской области, в Департамент санитарно-эпидемиологического благополучия и общественного здравоохранения, в Самаркандский государственный медицинский университет и в областную инфекционную больницу. *Социальная эффективность научной новизны* заключается в

следующем: активное выявление больных COVID-19 с использованием предложенных алгоритмов и комплексного подхода, резкое сокращение количества тестов и эпидемиологического риска за счет целевого отбора проб для лабораторных исследований, оказание амбулаторной помощи больным с легкой и среднетяжелой формами заболевания, рациональное использование койки, интеграция и координация деятельности медицинского персонала, улучшение качества и комплаентности медицинских услуг, увеличение доли реконвалесцентов и количества спасенных жизней, продление средней продолжительности жизни населения, снижение смертности и инвалидности, повышение статуса здравоохранения в обществе. *Экономическая эффективность научной новизны:* снизилась потребность в стационарных койках, достигнута интеграция и координация деятельности медицинского персонала, улучшилось качество обслуживания и комплаентность, за счет повышения эффективности работы стоимость лечения снижена на 285 000 сум на одного пациента. *Заключение:* Изучена динамика гуморальных иммунных реакций у больных с различной степенью тяжести COVID-19, разработаны клинико-иммунологические характеристики «COVID-19» и организационные принципы оказания медицинской помощи.

Суть научной новизны: На основе изучения клинико-иммунологических особенностей COVID-19 совершенствовать организационные аспекты оказания медицинских услуг. *Важность научной новизны:* Совершенствование научно-практической и методической подготовки к ранней диагностике COVID-19, повышению качества и эффективности оказания медицинских услуг пациентам и населению, совершенствованию управления заболеваниями населения, обеспечению эпидемиологической стабильности. *Внедрение научной новизны:* Полученные научно-практические данные внедрены в практическую деятельность центра и его региональные филиалы приказом Управления санитарно - эпидемиологического благополучия и общественного здравоохранения Самаркандской области (приказ № 151-У от 8 октября 2021 года). *Социальная эффективность научной новизны* заключается в следующем: Практическая эффективность созданных концепций и рекомендаций заключается, прежде всего, должностные лица и главные специалисты всех уровней системы здравоохранения всех уровней проявляют пример устойчивой доброжелательности к этому развитию и чувствуют высокую ответственность за оказание медицинских услуг, как в брошюре, связанных с COVID-19 в рамках своих направлений, а также для устранения существующих проблем. *Заключение:* разработаны рекомендации на основе концептуального подхода к оказанию медицинских услуг, связанных с COVID-19, который предусматривает медико-санитарный подход, соответствие складывающейся ситуации, интегративность и стандартизация, использование цифровых технологий, приоритетность амбулаторно-поликлинической помощи.

Суть научной новизны: Изучено изменение клеточного иммунного ответа при различных степенях тяжести течения COVID-19 и проведена оценка прогностической ценности. *Важность научной новизны:* Выявлено, что уровень анти-SARS-COV-2 IgG в сыворотке крови реконвалесцентов

положительно коррелирует с возрастом и полом больных, тяжестью заболевания, а также имеет отрицательную корреляцию с длительностью реконвалесценции ($X^2=23\ 332$, относительная возможность $N1=4\ 6857$, $r=0,001$, точность модели $76,74\%$), что позволяет заранее прогнозировать сроки полного исчезновения анти-SARS-COV-2 в сыворотке крови реконвалесцентов. *Внедрение научной новизны в практическую деятельность:* Полученные научно-практические данные внедрены в практическую деятельность центра борьбы со СПИДом Самаркандской области и его региональные филиалы (Заключение Министерства здравоохранения Республики Узбекистан №8н-р /69 от 25.01.2022 г.). *Социальная эффективность научной новизны:* в клинической практике анализ показателей гуморального и клеточного иммунитета больных представлял собой комплекс лечебных мероприятий как иммунотерапевтическое средство при наличии неблагоприятных прогностических условий, предопределяющих тяжесть течения заболевания. *Экономическая эффективность научной новизны:* имеет теоретическое значение и полученные результаты отражены в разработанных методических рекомендациях. *Заключение.* В первые 10 дней от начала заболевания исследованы антитела класса IgM и IgG у пациентов COVID-19 разной степени тяжести и обнаружено увеличение частоты антител с высоким титром пропорционально нарастанию тяжести течения заболевания.

Суть научной новизны: Разработан порядок выявления COVID-19 посредством «Онлайн-патронажа» и алгоритм оказания медицинских услуг, в связи с чем снизилась заболеваемость медицинского персонала. *Важность научной новизны:* Организация предоставленных медицинских услуг с точки зрения общественного здравоохранения в связи COVID-19, обеспечение его интегративности и стандартизации, а также эффективное использование возможностей цифровых технологий позволило найти организационное решение. *Внедрение научной новизны:* Полученные научно-практические данные внедрены в практическую деятельность центра и его региональные филиалы приказом Управления санитарно - эпидемиологического благополучия и общественного здравоохранения Самаркандской области (приказ № 151-У от 18 октября 2021 года). *Социальная эффективность научной новизны:* достигнуто уменьшение и приостановление распространения вируса, обеспечение оказания оптимальной помощи всем пациентам, а также снижено негативное влияние эпидемии на деятельность систем здравоохранения, социальных услуг и экономики. *Экономическая эффективность научной новизны:* выражается в повышении производительности труда, увеличении национального дохода, эффективном использовании средств и развитии производства. *Заключение:* Более тяжелое течение COVID-19 у медицинских работников, чем в группах сравнения, объяснялось спецификой (разницей) условий передачи инфекции между группами. Благодаря «онлайн-патронажу» снизился риск заражения медперсонала, повысилась производительность труда персонала. В результате внедрения научной новизны в другие учреждения здравоохранения по теме «Клинико-иммунологическая характеристика COVID-19 и организационные принципы оказания медицинской помощи (на примере Самаркандской

области)» из бюджетных средств сэкономлено 1949 400 млн сумов. Министерству здравоохранения РУз представлено письмо №6 Самаркандского государственного медицинского университета от 28 февраля 2022 года о внедрении выше указанных 4 научных новизны в другие учреждения здравоохранения, полученных в ходе диссертационного исследования Умирзаковым Закиром Бахриддиновичом на тему «Клинико-иммунологическая характеристика COVID-19 и организационные принципы оказания медицинской помощи» (на примере Самаркандской области)». В результате внедрения научной новизны в практическую деятельность здравоохранения на каждого пациента сэкономлено 114,3 тыс. сумов из государственного бюджета и 42,5 тыс. сумов из внебюджетных фондов.

Апробация результатов исследования. Результаты исследования были представлены и обсуждены на 5, в том числе на 2 международной и 3 республиканских научно-практических конференциях.

Публикация результатов исследования. По теме диссертации опубликованы 13 научных работ, в том числе 6 статей в журналах, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией Республики Узбекистан для публикации основных научных результатов докторских диссертаций, из них 4 в республиканских и 2 в зарубежных журналах.

Структура и объем диссертации. Диссертация состоит из введения, пяти глав, выводов, списка использованной литературы. Объем диссертации составляет 120 страниц.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ ДИССЕРТАЦИИ

Во **введении** обосновывается актуальность и необходимость проведенного исследования, описываются цель, задачи, объект и предметы исследования, показана соответствие данного исследования приоритетным направлениям развития науки и технологий в Республике, описываются научная новизна и практические результаты исследования, раскрывается научная и практическая значимость полученных результатов, внедрение результатов исследования в практику, опубликованность результатов, структура и объем диссертации.

В первой главе диссертации «**Клинико-иммунологические особенности COVID-19 и организационные аспекты оказания медицинской помощи**», представлена информация, раскрывающая состояние проблемы. Рассматриваются описание возбудителя COVID-19, его эпидемиология, клиника и иммунопатогенетические механизмы, методы диагностики, обеспечение противоэпидемической готовности и принципы предоставления медицинского обслуживания. Вопросы, подлежащие изучению определяются и завершаются заключением с обоснованием необходимости проведения исследования.

Во второй главе диссертации «**Материалы и методы исследования**» дается общая характеристика обследованных пациентов и лиц, имевших с ним общение, методы исследования. Приведены официальные данные за 2020 год Управления здравоохранения Самаркандской области, Областного управления санитарно-эпидемиологического благополучия и общественного

здравоохранения, отражающие заболеваемость на стационарах, специализированных на лечение больных COVID-19 и организационные аспекты медицинского обслуживания, данные лабораторий, занимающихся специфической диагностикой, а также 2506 пациентов с COVID-19, 833 лиц, проживающих в 111 семейных очагах эпидемии, данные, полученные в результате мониторинга 727 пациентов с COVID-19, проходивших лечение в отделениях реанимации и интенсивной терапии, 125 медицинских работников с COVID-19, их клинико-лабораторного, иммунологического и инструментального обследования. Показатели гуморального иммунного ответа иммунной системы с использованием иммунологических методов были проанализированы в образцах сыворотки крови с использованием методов исследования антител, относящихся к классу IgM, IgG и IgA. Метод случайного отбора был использован для оценки организационных аспектов предлагаемой медицинской помощи и выявления предикторов.

Для обработки полученных эмпирических данных и определения степени их статистической значимости на персональном компьютере Pentium-IV с использованием программного комплекса Microsoft Office Excel-2012 проведено вычисление M, m, t, а также расчет P с использованием таблицы Стьюдента.

В третьей главе диссертации **«Факторы, определяющие распространение COVID-19 и специфика распространения заболевания в условиях медицинских учреждений»** представлены результаты анализа и оценки скорости распространения, состава, динамики COVID-19 в Самаркандской области, факторы, их определяющие, а также специфика заболевания медицинских работников.

Средний интенсивный показатель заражения COVID-19 в регионе составляет 62,9 на 100000 населения. Более высокий показатель по сравнению с областным показателем зафиксирован в городах Самарканд (176,7) и Каттакурган (109,1), а также в прилегающих к г. Самарканду районах Тайлок (102,6), Самарканд (91,5) и Окдаря (81,0).

Уровень заболеваемости COVID-19 в 1,4 раза выше среди мужчин (75,0 на 100 000), чем у женщин (53,1). С точки зрения заболеваемости COVID-19 принадлежность мужчин к “группе риска” может быть объяснена тем фактом, что из-за их социальной активности вероятность передачи SARS-CoV-2 выше в существующих ситуациях. Однако стоит отметить, что это состояние также может определяться различиями в манифестном течении заболевания, в зависимости от иммунопатогенетических механизмов, преморбидного состояния, пола.

Выше среднего (62,9) показатели были зарегистрированы в возрастных группах 25-29 (109,0), 40-49 (103,0), 30-39 (93,0), 15-17 (91,1) и 18-24 года (91,1), и лица в этих возрастных группах относятся к “группе риска”.

Самая низкая заболеваемость COVID-19 в социально-профессиональных группах (11,5 на 100000) в 5,5 раза ниже среднего показателя (62,9) – была зарегистрирована в группе дошкольного возраста. В то же время заболеваемость детей, принадлежащих к организованным сообществам, в этой группе (17,5) в 2,6 раза выше, чем у неорганизованных детей (6,8) ($p < 0,05$).

Заболееваемость организованных детей в 3,6 раза меньше среднего показателя, в то время как заболееваемость неорганизованных детей в 9,3 раза меньше. Заболееваемость относительно среднего в 1,4 раза выше у государственных служащих (86,2), в 1,4 раза выше у учителей средних школ и лицеев (90,8), в 1,9 раза выше у преподавателей колледжей и высших учебных заведений (119,0) и в 2,6 раза выше у медицинских работников (167,3), т.е. у относящихся к к “группе риска”. Из 2506 зарегистрированных случаев COVID-19 125 (4,9%) были среди медицинского персонала.

Частота клинически тяжелых и острых форм COVID-19 значительно выше у медицинских работников (26,4% и 16,8% соответственно), в группе пациентов старше 18 лет (22,3% и 11,8%) и в группе общего числа пациентов (19,0% и 10,0%). Частота диагностики пневмонии составляет 91,5% у медицинских работников с COVID-19, 69,9% в группе пациентов старше 18 лет и 67,3% в группе пациентов общего профиля. По нашему мнению, более тяжелое течение COVID-19 у медицинского персонала, чем в сопоставимых группах, объяснялось специфичностью (несоответствием) условий заражения между группами.

Передача заболевания медицинскому персоналу происходит в виде повторной передачи (суперинфекции) от нескольких пациентов внутри стен ЛПУ – в закрытой среде, в периоды продромального и клинического обострения заболевания (период, в течение которого возбудитель выделяется в больших количествах, в высокой частоте и сильной вирулентности).

В четвертой главе диссертации **«Клинико-иммунологические параллели течения COVID-19»** представлены результаты исследований изменений, происходящих в клеточном и гуморальном звене иммунной системы при различных клинических формах течения заболевания, что предусматривает решение основных задач научной работы. Из пациентов с COVID-19 у 601 (24,0%) были случаи легкой степени тяжести течения, а у 1178 (47,0%) – средней степени тяжести. Тяжелые и крайне тяжелые случаи были зарегистрированы у 476 (19,0%) и 251 (10,0%) пациентов соответственно.

У пациентов со средней степенью тяжести, тяжелым и крайне тяжелым течением COVID-19 частота диагностики пневмонии составила в среднем 67,3%, увеличиваясь пропорционально тяжести течения заболевания. В группе пациентов в возрасте до 18 лет среднетяжелая форма заболевания была зарегистрирована у 82 детей, из которых у 8 (9,7%) была диагностирована пневмония. В группе пациентов старше 18 лет в среднем пневмония отмечалась в 69,9% случаев, в том числе в 55,0% – при среднетяжелой форме заболевания, в 88,4% и 100,0% – при тяжелой и крайне тяжелой формах соответственно.

Необходимость госпитализации в отделения реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) наблюдалась в 4,2% случаев в возрастной группе 25-29 лет, 25,7% – в возрастной группе 30-39 лет, 75,6% – в возрастной группе 40-49 лет, 83,3% – в возрастной группе 50-59 лет и 89,3% – в возрастной группе 60 лет и старше.

Установлено, что доля мужчин (56,5%) в гендерной структуре больных COVID-19, пролеченных в условиях ОРИТ, в 1,3 раза превышала долю женщин (43,5%) (табл. 1). Показатель госпитализированных в ОРИТ на 1000 инфицированных COVID-19 лиц соответствующего пола составляет $306,7 \pm 12,6$ и $271,0 \pm 13,0$ соответственно ($p < 0,05$). Абсолютный риск госпитализации в ОРИТ был равен 0,31 в группе пациентов мужского пола и 0,27 в группе больных женского пола, а относительный риск равен 1,15.

Таблица 1

Гендерный состав больных COVID-19, госпитализированных в отделения реанимации и интенсивной терапии (Самаркандская область, 2020 г.)

Пол	Общее количество пациентов COVID-19		Контингент ОРИТ		
	абс	%	абс	%	На каждые 1000 пациентов
Мужчина	1340	$53,5 \pm 1,0$	411	$56,5 \pm 1,8$	$306,7 \pm 12,6$
Женщина	1166	$46,5 \pm 1,0$	316	$43,5 \pm 1,8$	$271,0 \pm 13,0$ $p < 0,05$
Всего	2506	100,0	727	100,0	$290,1 \pm 9,1$

При анализе преморбидного фона больных COVID-19, госпитализированных в ОРИТ, средний индекс массы тела составил $29,3 \text{ кг/м}^2$, большинства из них страдают сопутствующими заболеваниями, такими как, артериальная гипертензия ($43,1 \pm 1,8\%$), ишемическая болезнь сердца ($29,0 \pm 1,7\%$) и сахарный диабет ($28,2 \pm 1,7\%$).

У пациентов с COVID-19, госпитализированных в ОРИТ гемоглобин составил 121 ± 13 г/л, лейкоциты – $7,5 (6,0-9,5) \times 10^9$, тромбоциты – $211 \pm 55 \times 10^9$, нейтрофилы – $5,5 (4,1-7,8) \times 10^9$. Уровень лимфоцитов составил 0,8 ($0,5-1,0$) $\times 10^9$, что 1,5-3,7 раза ниже нормы (1,2-3,0), т.е. у пациентов наблюдалась значительная лимфоцитопения. У пациентов с соотношением нейтрофилов и лимфоцитов 6,9 резко повышены уровни С-реактивного белка – 92 (33-111) мг/л и прокальцитонина – 0,2 (0,1-0,6) нг/мл. Анализ коагулограммы показал значительное повышение уровня D-димера – 0,55 (0,38-1,94) мкг/мл и гиперфибриногеномию – 4,8 г/л ($\pm 1,2$), т.е. симптомы явной коагулопатии.

В группе, примененной искусственную вентиляцию легких (ИВЛ) (143 человека) относительно группы без применения ИВЛ (584 человека) были высокими средний возраст пациентов (66 лет и 53 года соответственно), индекс массы тела ($29,2 \text{ кг/м}^2$ и $27,8 \text{ кг/м}^2$), доля мужчин (68,5% и 53,6%). Частота сопутствующих патологий значительно была выше в группе с применением ИВЛ, чем в группе, в которой ИВЛ не применялось.

С целью исследования клеточных иммунологических изменений при COVID-19 были сопоставлены пациенты с легким (1-я группа), среднетяжелым (2-я группа) и тяжелым и особо тяжелым состоянием, госпитализированных в ОРИТ (3-я группа). В связи с выраженной лимфопенией у больных 3-й группы по сравнению с больными 1-й и 2-й групп отмечалась достоверная разница в абсолютных значениях Т-лимфоцитов, В-

лимфоцитов и NK-клеток, активированных CD25⁺-Т-лимфоцитов, экспрессирующих α -цепь рецептора ИЛ-2 ($p < 0,05$).

Показано, что концентрация TNF- α в сыворотке крови у больных с легким, среднетяжелым и тяжелым течением заболевания находилась в пределах нормальных значений (табл. 2). Уровни ИЛ-6 в образцах пациентов 2-й и 3-й групп были выше в 2 и 4 раза соответственно, чем в образцах пациентов 1-й группы. Значительное повышение уровня ИЛ-6 проявлялось пропорционально тяжести состояния пациента ($p < 0,05$).

Таблица 2

Количество TNF- α и ИЛ-6 (пг/мл) при разных формах течения COVID-19 (Самаркандская область, 2020 г., N=2506)

Показатель	Состояние пациента			p
	Легкое	Среднетяжелое	Тяжелое/ крайне тяжелое	
ИЛ-6, пг/мл	11,33	21,77	47,98	$p < 0,05$
TNF- α , пг/мл	2,95	2,50	2,45	

В течение первых 10 дней от начала заболевания COVID-19 (1-е обследование) у пациентов с различными клиническими формами были выявлены гуморальные иммунологические показатели – антитела, относящиеся к классу IgM, IgG и IgA в 6,3%, 5,5% и 21,4% случаев соответственно (табл. 3). В течение первых десяти дней от начала заболевания не наблюдалось существенной разницы в частоте появления антител, относящихся к классу IgM и IgG ($p > 0,05$), напротив, частота выявления антител, относящихся к классу IgA, была убедительно выше ($p < 0,05$), чем частота выявления антител IgM и IgG.

Таблица 3

Динамика показателей гуморального иммунного ответа у больных с различной степенью тяжести течения COVID-19, N=2506

Клиническое течение	Последовательность обследований и частота выявления иммуноглобулинов								
	IgM - Абс (%)			IgG - Абс (%)			IgA - Абс (%)		
	1-раз	2-раз	3-раз	1-раз	2-раз	3-раз	1-раз	2-раз	3-раз
Легкое, n=601	31 (5,1)	233 (38,7)	511 (85,0)	25 (4,1)	192 (31,9)	591 (98,3)	97 (16,1)	505 (84,0)	521 (86,7)
Среднетяжелое, n=1178	63 (5,3)	511 (43,3)	1095 (92,9)	55 (4,7)	383 (32,5)	1175 (99,7)	245 (20,8)	1087 (92,3)	1111 (94,3)
Тяжелое/ крайне тяжелое, n=727	64 (8,8)	393 (54,1)	719 (98,9)	58 (8,0)	253 (34,8)	727 (100,0)	194 (26,7)	706 (97,1)	723 (99,4)
Всего	158 (6,3)	1137 (45,3)	2325 (92,8)	138 (5,5)	828 (33,0)	2493 (99,5)	536 (21,4)	2298 (91,7)	2355 (93,9)

Частота выявления антител, относящихся к классу IgM, IgG и IgA в 2-х пробах, взятых на 15-21-й день заболевания, резко возросла и составила 45,3%, 33,0% и 91,7% соответственно.

Частота обнаружения антител IgM, IgG и IgA в пробах, взятых на 25-30-й день болезни (3-й раз) – уровень сероконверсии составил 92,8%, 99,5% и 93,9% соответственно. В образцах сыворотки, взятых в 3-й раз антител, относящихся к классам IgM, IgG и IgA не выявлено у 181 пациента (7,2%), 13 пациентов (0,5%) и 151 пациента (6,1%) соответственно. По результатам 3-го обследования больных антитела класса IgM были выявлены при легкой форме заболевания в 85,0% случаях, при среднетяжелой и тяжелой/крайне тяжелой формах заболевания – 92,9% и 98,9% случаях соответственно, антитела, принадлежащие к классу IgG – 98,3%, 99,7% и 100,0% случаях соответственно, антитела класса IgA – 86,7%, 94,3 и 99,4% случаях соответственно.

Минимальная частота серопозитивности (1:100) на антитела класса IgG к SARS-CoV-2 (в 3-й пробе) присутствовала у 83 больных (3,3%), показатель 1:200 – у 180 (7,2%), показатель 1:400 – у 294 (11,7%), показатель 1:800 – у 711 (28,4%), показатель 1:1600 – у 1223 (48,8%), а максимальный титр (1:3200) – у 2 (0,08%) больных. Минимальная (1:100) и 1:200 серопозитивность наблюдалась при легкой (10,9% и 18,5% соответственно) и среднетяжелой (1,4% и 5,8% соответственно) формах заболевания. Напротив, у 90,6% контингента ОРВИ антитела, относящиеся к классу IgG, зарегистрированы в соотношении 1:1600 ($p < 0,05$).

Таблица 4

Титр антител класса IgG при различной степени тяжести течения COVID-19, N=2506

Клиническое течение	IgG не выявлено, Абс (%±)	Частота обнаружения и титр иммуноглобулинов класса IgG, абсолютные (%±)					
		1:100	1:200	1:400	1:800	1:1600	1:3200
Легкое, n=601	10 (1,7±0,5)	66 (10,9±1,3)	111 (18,5±1,6)	133 (22,1±1,7)	99 (16,5±1,5)	182 (30,3±1,9)	0
Среднетяжелое, n=1178	3 (0,3±0,1)	17 (1,4±0,3)	69 (5,8±0,7)	123 (10,4±0,9)	583 (49,66±1,4)	382 (32,4±1,4)	1 (0,08±0,08)
Тяжелое/крайне тяжелое, n=727	-	-	-	38 (5,2±0,7)	29 (4,0±0,7)	659 (90,6±1,1)	1 (0,1±0,1)
Всего	13 (0,5±0,1)	83 (3,3±0,3)	180 (7,2±0,5)	294 (11,7±0,6)	711 (28,4±0,9)	1223 (48,8±1,0)	2 (0,08±0,06)

В пятой главе диссертации «**Организационные аспекты оказания медицинских услуг и ведения заболеваний, связанных с COVID-19**» представлены результаты исследования динамики вторичных заболеваний в семейных эпидемических очагах, а также совершенствования предоставления и управления медицинского обслуживания. Всего зарегистрировано 352 (42,3%) случая повторного заражения COVID-19 среди контактирующих в эпидемических очагах. Заболеваемость семейного эпидемического очага составляет 38,5% при количестве проживающих в доме 3 человек, 61,9% – при 4-6 человек, 94,6% – при 7-10 человек и 100,0% – при 11-17 человек (5-таблица).

Таблица 5

Взаимосвязь между численностью населения, проживающего в эпицентрах эпидемии COVID-19 и уровнем заражения (Самаркандская область, 2020 г.)

Всего очагов	Заражение		Количество людей, проживающих в эпицентрах эпидемии COVID-19 и уровень заражения											
			3			4-6			7-10			11-17		
			всего	Заражение		всего	Заражение		всего	Заражение		всего	Заражение	
				абс	%		абс	%		абс	%		абс	%
111	92	82,9 ±3,6	13	5	38,5±4,6	21	13	61,9±4,6	56	53	94,6±2,1	21	21	100

В помещениях площадью, соответствующей каждому члену семьи <9 м², уровень заражения COVID-19 составляет 100,0% (табл. 6). В помещениях с жилой площадью, соответствующей члену семьи 9-11 м² уровень заражения составляет 93,9%, 12-14 м² – 78,9% и ≥15 м² – 50,0%. Уровень общего заражения эпидемического очага – показатель “очаговости” составляет 82,9%.

Таблица 6

Взаимосвязь между размерами жилой площади и заражением в очагах эпидемии COVID-19 (Самаркандская область, 2020 г.)

Всего очагов	Заражение		Размеры жилой площади и уровень заражения в очагах эпидемии COVID-19											
			<9 м ²			9-11 м ²			12-14 м ²			≥15 м ²		
			всего	Заражение		всего	Заражение		всего	Заражение		всего	Заражение	
				абс	%		абс	%		абс	%		абс	%
111	92	82,9±3,6	11	11	100,0	33	31	93,9±2,3	57	45	78,9±3,9	10	5	50,0±4,7

Самый высокий уровень обнаружения РНК SARS-CoV-2 составил 1,4% при сборе образцов в домашних условиях, 1,13% – при сборе в различных ЛПУ, 1,06% – в стационарах COVID-19, 1,07% – в лабораториях COVID-19 и 1,15% – в карантинно-ограничительных учреждениях, т.е. взятие проб на дому у больного не оказывает отрицательного влияния на качество лабораторного исследования – выявление вируса.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

1. COVID-19 в 71,0% случаев проявляется в легкой и среднетяжелой, в 19,0% – в тяжелой и в 10,0% – в крайне тяжелой формах, причем течение заболевания ухудшается пропорционально увеличению возраста. Пневмония наблюдается у 51,8% пациентов при среднетяжелой форме, у 88,4% и 100,0% пациентов при тяжелой и крайне тяжелой формах соответственно. Индекс массы тела пациентов с COVID-19, госпитализированных в ОПИТ, составляет 29,3 кг/м², при этом в 81,8% случаев имеются различные преморбидные патологии, включая монопатологию у 36,6%, патологию ≥ 2 – у 45,2% пациентов. В качестве сопутствующих заболеваний чаще всего наблюдаются артериальная гипертензия (43,1%), ишемическая болезнь сердца (29,0%) и сахарный диабет (28,2%).

2. В зависимости от тяжести течения COVID-19 абсолютное количество лимфоцитов, общее количество Т-лимфоцитов, клеток CD3+CD4+ и CD3+CD8+ имеют различия. Отмечается корреляция между тяжестью состояния больного и степенью лимфопении, снижением абсолютного числа цитотоксических Т-лимфоцитов, углублением относительной лимфопении.

3. В группе тяжелых/крайне тяжелых больных вследствие выраженной лимфопении отмечается достоверное различие в абсолютных значениях активированных Т-лимфоцитов, В-лимфоцитов и активированных НК-клеток, активированных CD25+-Т-лимфоцитов, экспрессирующих α -цепь рецептора ИЛ-2. Прирост уровня ИЛ-6 нарастает пропорционально тяжести состояния больного ($p < 0,05$).

4. Антитела класса IgM, IgG и IgA выявлены у больных COVID-19 в 6,3%, 5,5% и 21,4% случаев в первые 10 дней от начала заболевания и в 92,8%, 99,5% и 93,9% случаев – на 25-30-е сутки. В первые десять дней частота обнаружения антител IgA достоверно выше частоты обнаружения антител IgM и IgG ($p < 0,05$). Минимальная серопозитивность антител класса IgG (1:100) присутствует у 3,3%, показатель 1:200 у 7,2%, показатель 1:400 у 11,7%, показатель 1:800 у 28,4%, показатель 1:1600 у 48,8% и максимальный титр (1:3200) у 0,08% больных. Частота высокотитровых антител увеличивается пропорционально нарастанию степени тяжести заболевания ($p < 0,05$).

5. В результате патронажного наблюдения и лабораторного обследования лиц, контактировавших с семейными очагами COVID-19, случаи рецидива заболевания выявлены в общей сложности у 352 (42,3%) человек. Степень инфицирования очагов – показатель «очаговости» составляет 82,9%, а количество больных на каждый очаг – 4,2. Увеличение числа проживающих в очаге и

уменьшение размеров жилой площади являются «факторами риска», определяющими уровень «очаговости».

6. Взятие проб для индикации РНК SARS-CoV-2 на дому у пациентов не оказывает негативного влияния на уровень выявления, наоборот, он выше (1,4%), чем при взятии в учреждениях здравоохранения, что следует учитывать при оказании медицинского обслуживания пациентам.

**ONE-TIME SCIENTIFIC COUNCIL DSc.04/30.04.2022.Tib.93.01
ON AWARDING OF SCIENTIFIC DEGREES
AT BUKHARA STATE MEDICAL INSTITUTE**

SAMARKAND STATE MEDICAL UNIVERSITY

UMIRZAKOV ZAKIR BAKHRIDDINOVICH

**CLINICAL-IMMUNOLOGICAL CHARACTERISTICS OF COVID-19 AND
ORGANIZATIONAL PRINCIPLES OF THE PROVISION OF MEDICAL
AID (in the example of Samarkand region)**

**14.00.36 – Allergology and immunology
14.00.33 – Public health and health management**

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

Bukhara – 2024

The theme of the dissertation of the Doctor of Philosophy (PhD) was registered by the Higher Attestation Commission under the Ministry of Higher Education, Science and Innovation of the Republic of Uzbekistan under No. B2022.3.PhD/Tib1587.

The dissertation was completed at the Samarkand State Medical University.

The abstract of the dissertation in three languages (Uzbek, Russian and English (summary)) is available on the website of the Science Council (www.bsmi.uz) and in the information and educational portal «Ziyonet» (www.ziyonet.uz).

Scientific consultants:	Ziyodullaev Shuhrat Khudoyberdievich Doctor of Medicine, Professor
	Rizaev Jasur Alimzhanovich Doctor of Medicine, Professor
Official opponents:	Khamdamov Bakhtiyor Zarifovich Doctor of Medicine, Professor
	Yangieva Nodira Rakhimovna Doctor of Medicine, Professor
Leading organization:	Saratov State Medical University (Russian Federation)

The defense of the dissertation will be held on « ____ » _____ 2024, at _____ at the meeting of the one-time Science Council DSc.04/30.04.2022.Tib.93.01 at Bukhara State Medical Institute (Address: 1, Gijduvan street 23, 200118, Bukhara. Tel./fax: (+99865) 223-00-50. email: buhme@mail.ru).

The dissertation can be found in the information resource center of the Samarkand State Medical University (registered under No. 616.988-036.362.14:575.171). (Address: 1, Gijduvan street 23, 200118, Bukhara. Tel./fax: (+99865) 223-00-50. email: buhme@mail.ru).

The abstract of the dissertation was distributed on « ____ » _____ 2024.
(Registry record No. _____ dated « ____ » _____ 2024).

A.Sh.Inoyatov

Chairman of the one-time Scientific Council for the award of academic degrees, Doctor of Medical Sciences, Professor

N.N. Kazakova

Scientific Secretary of the one-time Scientific Council for the Award of Academic Degrees, Doctor of Medical Sciences, Associate Professor

B.Z. Khamdamov

Chairperson of the Academic Seminar at the one-time Science Council for awarding academic degrees, Doctor of Medical Sciences, Professor

INTRODUCTION (abstract of the PhD dissertation)

The aim of the research is to improve the organizational aspects of the provision of medical services based on the study of the clinical and immunological features of COVID-19.

The object of the research: infectious process COVID-19. Organizational aspects of the provision of medical services in connection with COVID-19. Activities of laboratories involved in the specific diagnosis of COVID-19. In 2020 number of people diagnosed with COVID-19 in the Samarkand region reached 2506 people. This his number includes those including patients treated in the intensive care units (727 people) and medical workers infected with COVID-19 (125 people), family outbreaks of COVID-19 (111) and family contacts (833).

Scientific novelty of the research consists of the following:

the correlation dependence of changes in immune status indicators due to the selective effect of the COVID-19 virus on vascular endothelial cells through coagulopathy has been proved;

the prognostic aspects of the criteria for the appearance of IgM, IgG and IgA in relation to SARS-CoV-2, the duration of reaching the maximum titer, the proportionality of the IgG titer to the severity of the disease and the immunotherapeutic potential of blood serum convalescents ($X^2=23.332$, relative chance – $OR=4.6857$, $p=0.001$, model accuracy 76.74%) were proved;

it has been proven that the imbalance of T-lymphocytes and cytokines caused by respiratory distress syndrome, multiple organ failure in the body due to an aggressive cytokine storm in the pathogenesis of COVID-19 is a prognostic criterion for the severity of the disease;

the relationship between the severity of the patient's condition, the level of lymphopenia, and a decrease in the absolute number of cytotoxic T-lymphocytes in COVID-19 with the action of the virus leading to thrombosis in blood vessels is substantiated.

Implementation of research results. Based on scientific results assessing the clinical and immunological characteristics of COVID-19 and organizational aspects of medical care:

The essence of scientific novelty: The significance of viral-immunological integration in the pathogenesis of COVID-19, the correlation of cellular immunological parameters with the severity of the disease, the prognostic significance of changes in the cellular immune response at different levels of disease severity have been determined. Importance of scientific novelty: Recommendations have been developed for the use of immunoglobulin fractions from the blood serum of convalescent COVID-19 patients as an immunotherapeutic agent in clinical practice. Introduction of scientific novelty: Based on the act of implementation of USEB and OZ dated March 16, 2022, the obtained data was introduced into the field of practical healthcare of the Samarkand region, into the Department of Sanitary and Epidemiological Welfare and Public Health, into the Samarkand State Medical University and into the regional infectious diseases hospital. The social

effectiveness of scientific novelty is as follows: active identification of COVID-19 patients using the proposed algorithms and an integrated approach, a sharp reduction in the number of tests and epidemiological risk through targeted sampling for laboratory research, provision of outpatient care to patients with mild and moderate forms of the disease, rational use of beds, integration and coordination of medical activities personnel, improving the quality and compliance of medical services, increasing the proportion of convalescents and the number of lives saved, extending the average life expectancy of the population, reducing mortality and disability, increasing the status of healthcare in society. Economic efficiency of scientific novelty: the need for inpatient beds has decreased, integration and coordination of the activities of medical personnel has been achieved, the quality of service and compliance has improved, due to increased efficiency, the cost of treatment has been reduced by 285,000 soums per patient. Conclusion: The dynamics of humoral immune reactions in patients with varying degrees of severity of COVID-19 were studied, clinical and immunological characteristics of COVID-19 and organizational principles for the provision of medical care were developed.

The essence of scientific novelty: Based on the study of the clinical and immunological characteristics of COVID-19, to improve the organizational aspects of the provision of medical services. The importance of scientific novelty: Improving scientific, practical and methodological preparation for the early diagnosis of COVID-19, improving the quality and efficiency of providing medical services to patients and the population, improving the management of diseases of the population, and ensuring epidemiological stability. Introduction of scientific novelty: The obtained scientific and practical data were introduced into the practical activities of the center and its regional branches by order of the Department of Sanitary and Epidemiological Welfare and Public Health of the Samarkand Region (order No. 151-U dated October 8, 2021). The social effectiveness of scientific novelty is as follows: The practical effectiveness of the created concepts and recommendations lies, first of all, in the fact that officials and chief specialists at all levels of the healthcare system at all levels show an example of sustainable goodwill towards this development and feel a high responsibility for the provision of medical services, as in the brochure, related to COVID-19 within their directions, as well as to eliminate existing problems. Conclusion: recommendations have been developed based on a conceptual approach to the provision of medical services related to COVID-19, which includes a medical and sanitary approach, compliance with the current situation, integrability and standardization, the use of digital technologies, and the priority of outpatient care. The essence of scientific novelty: Changes in the cellular immune response with different degrees of severity of COVID-19 were studied and the prognostic value was assessed. Importance of scientific novelty: It was revealed that the level of anti-SARS-COV-2 IgG in the blood serum of convalescents positively correlates with the age and gender of patients, the severity of the disease, and also has a negative correlation with the duration of convalescence ($X^2 = 23,332$, relative probability $N1 = 4\ 6857$, $r=0.001$, model accuracy 76.74%), which makes it possible to predict in advance the timing of the complete disappearance of anti-SARS-COV-2 in the blood serum of convalescents.

Introduction of scientific novelty into practical activities: The obtained scientific and practical data were introduced into the practical activities of the AIDS center of the Samarkand region and its regional branches (Conclusion of the Ministry of Health of the Republic of Uzbekistan No. 8n-r / 69 dated 01/25/2022). Social effectiveness of scientific novelty: in clinical practice, the analysis of indicators of humoral and cellular immunity of patients was a complex of therapeutic measures as an immunotherapeutic agent in the presence of unfavorable prognostic conditions that predetermine the severity of the disease. Economic efficiency of scientific novelty: has theoretical significance and the results obtained are reflected in the developed methodological recommendations. Conclusion. In the first 10 days from the onset of the disease, IgM and IgG antibodies were studied in COVID-19 patients of varying severity and an increase in the frequency of high-titer antibodies was found in proportion to the increase in the severity of the disease.

The essence of scientific novelty: A procedure for identifying COVID-19 through "Online patronage" and an algorithm for the provision of medical services have been developed, and therefore the incidence of illness among medical personnel has decreased. The importance of scientific novelty: Organizing the provision of medical services from the point of view of public health in connection with COVID-19, ensuring its integrability and standardization, as well as the effective use of the capabilities of digital technologies allowed us to find an organizational solution. Introduction of scientific novelty: The obtained scientific and practical data were introduced into the practical activities of the center and its regional branches by order of the Department of Sanitary and Epidemiological Welfare and Public Health of the Samarkand Region (order No. 151-U dated October 18, 2021). Social effectiveness of scientific novelty: reduction and stopping the spread of the virus, ensuring optimal care for all patients, and reducing the negative impact of the epidemic on the functioning of health care systems, social services and the economy. Economic efficiency of scientific novelty: expressed in increased labor productivity, increased national income, efficient use of funds and development of production. Conclusion: The more severe course of COVID-19 in medical workers than in the comparison groups was explained by the specifics (differences) in the conditions of infection transmission between the groups. Thanks to online patronage, the risk of infection among medical staff has decreased and staff productivity has increased. As a result of the introduction of scientific novelty into other healthcare institutions on the topic "Clinical and immunological characteristics of COVID-19 and organizational principles of medical care (using the example of the Samarkand region)," 1949,400 million soums were saved from budget funds. The Ministry of Health of the Republic of Uzbekistan was presented with letter No. 6 of Samarkand State Medical University dated February 28, 2022 on the introduction of the above 4 scientific novelties into other healthcare institutions obtained during the dissertation research by Zakir Bakhriddinovich Umirzakov on the topic "Clinical and immunological characteristics of COVID-19 and organizational principles of providing medical care" (using the example of Samarkand region)." As a result of the introduction of scientific novelty into the practical activities of healthcare, 114.3 thousand soums were saved per patient from

the state budget and 42.5 thousand soums from extra-budgetary funds.

The structure and volume of the dissertation. The dissertation consists of an introduction, five chapters, conclusions, and a list of references. The volume of the dissertation is 120 pages.

ЭЪЛОН ҚИЛИНГАН ИШЛАР РЎЙХАТИ
СПИСОК ОПУБЛИКОВАННЫХ РАБОТ
LIST OF PUBLISHED WORKS

I бўлим (I часть; part I)

1. Умирзаков З.Б., Ризаев Ж.А., Умиров С.Э. COVID-19 нинг эпидемик жараёни курунишлари ва уларнинг етакчи детерминантлари // Биомедицина ва амалиёт журнали. - Ташкент, 2021. — № 6. – С. 286-295. (14.00.00; №24).

2. Умирзаков З.Б., Халдарова Х.М., Умиров С.Э., Юлдашев Т.К. Взаимодействие туберкулёза и ВИЧ- инфекции при коморбидном течении // Doktor Axborotnomasi. – Самарканд, 2021 – № 4 (101). – С. 77-81. (14.00.00; №20).

3. Умиров С.Э., Ризаев Ж.А., Умирзаков З.Б., Зоирова Н.Т. COVID-19 клиник кечишини тавсифловчи айрим предикторлар // Инфекция, иммунитет ва фармакология. –Тошкент, 2022. – №2. – С. 91-98. (14.00.00; №15).

4. J.A.Rizayev, Z.B.Umirzakov, S.E.Umirov. Ways to Optimizi Medical Services for Covid-19 // Specialusis Ugdyimas-Special Education. – Patients, 2022. № 1(43). P. 1217-1224. (SCOPUS).

5. Умиров С.Э., Умирзаков З.Б., Мирзажоннова Д.Б., Мирзакаримова Д.Б., Юлдашев К.Х. Тиббиёт ходимларида COVID-19 кечишининг айрим клиник-эпидемиологик жихатлари //Тошкент тиббиёт ахборотномаси. – Тошкент, 2021. – №5. – С.168-173. (14.00.00; №13).

6. Z.B.Umirzakov. Ways to optimize medical services for Covid patients // American Journal of Medicine and Medical Sciences. - USA, 2023. - №1 (112). – P. 1217 - 1224 (14.00.00; № 2).

II бўлим (II часть; II part)

7. Умирзаков З.Б., Ризаев Ж.А., Умиров С.Э., Рустамова Д.А. COVID-19 ўчоғида тиббий хизматни ташкиллаштириш // Журнал Стоматологии и краниофациальных исследований. – Тошкент, 2021. – № 3. – С 67-73.

8. Умирзаков З.Б., Умиров С.Э., Зиядуллаев Ш.Х. COVID-19 пациентларига хос иммунологик узгаришлар ва уларнинг прогностик киймати // O`zbekiston Respublikasi s Sanitariya-epidemiologik osoyishtalik va jamoat salomatligi xizmatining ilmiy-amaliy jurnali. – Тошкент, 2022. – № 4. – С.103-107.

9. Умиров С.Э., Юсупов Ш.Р., Умирзаков З.Б., Заирова Н.Т., Калниязова И.Б., Рахматов М.М., Авезов Б.Б., Маткурбанов Х.И. Причины отказа от вакцинации. Фармокология ва фармокотерапиянинг долзарб муаммолари. Самарқанд вилоятида COVID-19 билан касалланишнинг худудий таксимланиши. COVID-19 билан касалланиш динамикасига карантин-чеклов тадбирларининг таъсири // Республика илмий анжумани материаллари. – Урганч, 2021. – С. 340-338.

10. Умиров С.Э., Ризаев Ж.А., Умирзаков З.Б., Юлдашев К.Х. COVID-19 пациентларига тиббий хизмат тақдим этилишининг ташкилий жихатларини

такомиллаштириш асослари. Профилактик тиббиёт муаммолари // Республика илмий-амалий анжумани материаллари. – Тошкент, 2021. – С. 124-134.

11. Umirzakov Z.B., Umirov S.E., Ziyadullaev Sh.Kh. Covid-19 пациентларига хос иммунологик ўзгаришлар ва уларнинг прогностик қиймати // International Virtual Conference on Language and Literature Proceeding. Indonesia January March -2023. – С. 45-55.

12. Umirov S.E., Umirzakov Z.B., Mirzajonova D.B., Mirzakarimova D. B., Yuldashev K.Kh. Тиббиёт ходимларида covid-19 кечишининг айрим клиник-эпидемиологик жиҳатлари //European journal of science archives conferences series/ Konferenzreihe der europäischen Zeitschrift für Wissenschaftsarchive <https://doi.org/10.5281/zenodo.7716467> January March 2023. – С. 72-77.

13. Умирзаков З.Б., Ризаев Ж.А., Умиров С.Э. COVID-19 пациентларга тиббий хизмат такдим этилишининг ташкилий алгоритми // Услубий тавсиянома. Самарқанд, 2021. – С. 1-20.

Avtoreferat “Durdoni” nashriyotida tahrirdan o‘tkazildi hamda o‘zbek, rus va ingliz tillaridagi matnlarning mosligi tekshirildi

Bosishga ruxsat etildi: 28.02.2024 yil. Bichimi 60x84 1/16 , «Times New Roman» garniturada raqamli bosma usulida bosildi.

Shartli bosma tabog‘i 2,7. Adadi: 100 nusxa. Buyurtma №80.

Guvohnoma AI №178. 08.12.2010.

“Sadriiddin Salim Buxoriy” MCHJ bosmaxonasida chop etildi.

Buxoro shahri, M.Iqbol ko‘chasi, 11-uy. Tel.: 65 221-26-45

