

**АНДИЖОН ДАВЛАТ ТИББИЁТ ИНСТИТУТИ
ҲУЗУРИДАГИ ИЛМИЙ ДАРАЖАЛАР БЕРУВЧИ
DSc.04/04.03.2022.Tib.95.02 РАҚАМЛИ ИЛМИЙ КЕНГАШ**

АНДИЖОН ДАВЛАТ ТИББИЁТ ИНСТИТУТИ

ЯҚУБОВ НОДИРБЕК ИЛҲОМЖОН ЎҒЛИ

**COVID-19 ФОНИДА КЕЧГАН ҚАНДЛИ ДИАБЕТДАГИ
ТРОМБОЭМБОЛИК АСОРАТЛАРНИ ОЛДИНИ ОЛИШГА ЯНГИЧА
ЁНДАШУВ**

14.00.43 – Профилактик тиббиёт

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

АНДИЖОН – 2024

Фалсафа доктори(PhD) диссертацияси автореферати мундарижаси

Оглавление автореферата диссертации доктора философии (PhD)

Content of dissertation abstract of doctor of philosophy (PhD)

Якубов Нодирбек Илхомжон ўғли

Covid-19 фонида кечган қандли диабетдаги тромбоэмболик асоратларни олдини олишга янгича ёндашув

3

Якубов Нодирбек Илхомжон угли

Новые подходы к профилактике тромбоэмболических заболеваний при сахарном диабете на фоне Covid 19

35

Yaqubov Nodirbek Ilhomjon ugli

New approaches to the prevention of thromboembolic diseases in diabetes mellitus which occurs the background of Covid 19.....

66

Эълон қилинган ишлар рўйхати

Список опубликованных работ

List of published works.....

71

**АНДИЖОН ДАВЛАТ ТИББИЁТ ИНСТИТУТИ
ҲУЗУРИДАГИ ИЛМИЙ ДАРАЖАЛАР БЕРУВЧИ
DSc.04/04.03.2022.Tib.95.02 РАҚАМЛИ ИЛМИЙ КЕНГАШ**

АНДИЖОН ДАВЛАТ ТИББИЁТ ИНСТИТУТИ

ЯҚУБОВ НОДИРБЕК ИЛҲОМЖОН ЎҒЛИ

**COVID-19 ФОНИДА КЕЧГАН ҚАНДЛИ ДИАБЕТДАГИ
ТРОМБОЭМБОЛИК АСОРАТЛАРНИ ОЛДИНИ ОЛИШГА ЯНГИЧА
ЁНДАШУВ**

14.00.43 – Профилактик тиббиёт

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

АНДИЖОН – 2024

Фалсафа доктори(PhD) диссертацияси мавзуси Ўзбекистон Республикаси Олий таълим,фан ва инновация вазирлиги хузуридаги Олий аттестация комиссиясида В2021.3.PhD/Tib2197 рақам билан рўйхатга олинган.

Диссертация Андижон давлат тиббиёт институтида бажарилган.

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

Илмий раҳбар:

Дадамьянц Наталия Гамлетовна
тиббиёт фанлари доктори, катта илмий ходим

Расмий оппонентлар:

Мамасолиев Зоҳиджон Нейматжонович
тиббиёт фанлари доктори, доцент

Ходжибекова Юлдуз Маратовна
тиббиёт фанлари доктори, доцент

Етакчи ташкилот:

Тошкент тиббиёт академияси

Диссертация ҳимояси Андижон давлат тиббиёт институти хузуридаги илмий даражалар берувчи DSc 04/04/03/2022.Tib.95.02 рақамли Илмий кенгашнинг 2024 йил «___» _____ соат ___ даги мажлисида бўлиб ўтади (Манзил: 170100, Андижон шаҳри, Ю.Отабеков кўчаси, 1-уй; Тел/факс:(+998)74-223-94-50;e-mail:info@adti.uz, Андижон давлат тиббиёт институти мажлислар зали).

Диссертация билан Андижон давлат тиббиёт институтининг Ахборот-ресурс марказида танишиш мумкин (-рақами билан рўйхатга олинган). Манзил: 170100, Андижон шаҳри, Ю.Отабеков кўчаси, 1-уй; Тел/факс: (+998) 74-223-94-50.

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

И.Ю. Маматова

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

Д.З.Мамарасулова

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

З.С.Салохиддинов

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

КИРИШ (фалсафа доктори (PhD) диссертациясининг аннотацияси)

Диссертация мавзусининг долзарблиги ва зарурати. Дунёда COVID-19 коронавирус инфекцияси – жаҳон соғлиқни сақлаш тизимига бўлган чақирик бўлиб, дастлабки 7-8 ой давомида 10 миллиондан ортиқ касалланиш ва 500 мингдан ортиқ ўлим ҳолатларига олиб келди. Касалликнинг комплекс патогенетик каскади оғир ҳолларда ўткир респиратор дистресс-синдром (ОРДС), сепсис ва полиорган етишмовчиликга қадар ривожланадиган интерстициал пневмонияга олиб келади. COVID-19 билан касалланган беморларда касалликнинг оғир кечиши, асоратлар ривожланиши ва ўлимнинг асосий омиллари сифатида кекса ёш ва ортиқча вазн таъкидланади. Яллиғланишнинг ҳаддан ташқари фаоллиги фонидаги гиперкоагуляция муҳим патогенетик механизм ҳисобланади. Коагуляция тизими протромботик ўзгаришлари ва тромбоемболик ҳодасилар COVID-19 нинг клиник кечишини оғирлаштиради, шунингдек «...касаллик оғир ва ўта оғир кечувчи беморларда ўлим ҳолатларининг» сабабчиси бўлади¹. Бундай беморлар орасида ўлим кўрсаткичи 8-26% ни ташкил этади. COVID-19 га чалинган беморларда 1/3 ўлимга олиб келувчи сабаб - массив ўпка артерияси тромбоемболияси (ЎАТЭ) ҳисобланади.

Жаҳондаги илмий тадқиқотларида ўпка артериясининг тромбоемболияси COVID-19га чалинган беморлардаги тромбоемболиясининг катта қисмини ташкил этади, шу билан бир вақтда беморларнинг ушбу тоифасидаги ЎАТЭ нинг чуқур веналар тромбози билан ассоциацияси анамнезида бошқа касалликлар «.....қандли диабет 2 тури, артериал гипертензия» билан боғлиқлик ҳолатига аниқлик киритилмаган. COVID-19 билан касалланган беморлар қонида Д-димернинг даражаси яшовчанлик ва тромбоемболик ҳолатларнинг мустақил предиктори ҳисобланган ва бу кўрсаткичнинг ЎАТЭ га нисбатан прогностик аҳамияти ўрганилиши давом этмоқда.

Мамлакатимизда бугунги кунда аҳолига кўрсатилаётган тиббий ҳизмат сифатини тубдан яхшилаш ва соғлиқни сақлаш тизимини ривожлантиришда кенг қамровли ишлар амалга оширилмоқда. Бу борада «...мамлакатимизда аҳолига кўрсатилаётган тиббий ёрдамнинг самарадорлиги, сифати ва оммабоплигини ошириш, шунингдек, тиббий стандартлаштириш тизимини шакллантириш, касалликларни эрта ташхислаш ва даволашнинг юқори технологик усулларини жорий қилиш, патронаж хизматини ва диспансеризациянинг самарали моделларини яратиш орқали соғлом турмуш тарзини қўллаб қувватлаш ва касалликни олдини олиш...»² каби вазифалар белгиланган. Ушбу вазифаларни амалга ошириш мақсадида COVID-19 аниқланган беморларга тиббий-ижтимоий ёрдам кўрсатиш самарадорлигини ошириш, ногиронлик кўрсаткичларини пасайтириш, ҳаёт сифатини таъминлаш, тиббий хизмат кўрсатишда замонавий технологияларни қўллаш усулларини такомиллаштириш муҳим масалалардан ҳисобланади.

¹Obi AT, Barnes GD, Wakefield TW, Eliason JL, et al. Practical diagnosis and treatment of suspected venous thromboembolism during COVID-19 pandemic.// J Vasc Surg Venous LymphatDisord.- 2020.-8(4).-526–534

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

Ўзбекистон Республикаси Президентининг 2018 йил 7 декабрдаги ПФ-5590-сон «Ўзбекистон Республикаси соғлиқни сақлаш тизимини тубдан такомиллаштириш бўйича комплекс чора-тадбирлари тўғрисида», 2022 йил 28 январдаги ПФ-60-сон «2022-2026 йилларга мўлжалланган янги тараққиёт стратегияси тўғрисида»ги ва 2020 йил 12 ноябрдаги ПҚ-4891-сон «Тиббий профилактика ишлари самарадорлигини янада ошириш орқали жамоат саломатлигини таъминлашга оид қўшимча чора-тадбирлари тўғрисида» ҳамда мазкур соҳага тегишли бошқа меъерий-ҳуқуқий ҳужжатларда белгиланган вазифаларни амалга оширишда ушбу диссертация тадқиқоти муайян даражада хизмат қилади.

Тадқиқотнинг республика фан ва технологиялари ривожланишининг устувор йўналишларига мослиги. Мазкур тадқиқот Республика фан ва технологиялари ривожланишининг VI «Тиббиёт ва фармакология» устувор йўналиши доирасида бажарилган.

Муаммонинг ўрганилганлик даражаси. А. Porfidia ва ҳаммуаллифларига кўра, юқори Д-Димер кўрсаткичлари COVID-19да салбий прогноз ва юқори ўлим кўрсаткичларига олиб келади. Д-димернинг бундай юқори қийматлари I. Leonard-Lorant et al. тадқиқотида COVID-19 билан касалланган беморларда тизимли яллиғланишга жавоб синдроми (SIRS) туфайли иккинчи даражали коагуляцион каскаднинг фаоллашиши билан изоҳланади. Y. Zou et al. Шанхай соғлиқни сақлаш клиник марказига ётқизилган COVID-19 билан касалланган 129 беморда юқори Д-димер даражалари ва касалликнинг оғирлиги ўртасидаги боғлиқликни кўрсатган. Уларнинг натижаларига кўра, енгил ва оғир инфекцияларда Д-димер даражасининг ошиши мос равишда меъернинг юқори чегарасидан <2 (ULN) ва >10 бўлган. P. Demelo-Rodriguez et al. томонидан ўтказилган тадқиқотда COVID-19 билан касалланган 156 беморни ретроспектив таҳлил қилиш орқали Д-димер даражалари ва чуқур веналар тромбози (ЧВТ) хавфи ўртасидаги боғлиқликни тасдиқлади. Улар ЧВТ билан касалланган беморларда Д-димер даражаси (4527 нг / мл) тромбоэмболик асоратлари бўлмаган беморларга (2050 нг / мл) нисбатан юқори бўлишини аниқладилар. Умуман олганда, Д-димер ва тромбоэмболик ўзгаришларни прогнозлашга нисбатан кўплаб илмий тадқиқотлар ўтказилган, бироқ, қандли диабет 2 тури ва артериал гипертензия каби ҳамроҳ касалликлар билан бирга кечувчи COVID-19 касаллигида яллиғланиш фони ва ушбу предиктор аҳамияти, ўзгариш профилактикаси ва анитикоагулянттерапия алгоритмлари ишлаб чиқилмаган.

Н.А. Воробьева 52 та чет адабиётларини ўрганган ва улардан 21 та мақолани танлаб олган. Олинган назарий натижаларни ўз реал клиник натижалари билан таққослаган. Муаллиф тадқиқотида шифохонага ётқизилган 109 нафар SARS-CoV-2 аниқланган беморда қондаги Д-димер кўрсаткичи таҳлилини ўтказган. Унинг ҳулосасига кўра, COVID-19 билан беморларда қондаги Д-димер миқдори ортиши тизимли яллиғланиш фонида гиперкоагуляцияга олиб келади ва таркалган интраваскуляр коагулятция (ДВС) синдроми ривожланади. Бунинг оқибатида беморларда тромбоэмболик ўзгаришлар юзага чиқади.

Ўзбекистонда COVID-19 касаллигининг ўпкадаги кечиши ва асоратларида компьютер томографиянинг ўрни (Ж.Ж. Жонибеков, 2022 й Бухоро), COVID-19 чалинган беморларни пандемия вақтида кўп миқдорда шифохонага қабул қилинганда интенсив даво ва жонлантириш хизматини ташкил қилиш (Г.Ш.Хамраева, 2022 й Тошкент), COVID-19 касаллигига чалинган беморларга стационар махсус тиббий ёрдам хизматини такомиллаштириш (А.М.Хусанов, 2021 й Тошкент) каби илмий ишлар қилинган, лекин ушбу ишларда фақат пандемия давридаги тиббий хизматни такомиллаштириш ҳақида сўз юритилган. Давлатимиз бир неча олимлари (А.О.Орзикулов ва бошқ., 2021 й, А.С.Бабаджанов, 2021 й., М.И. Шамсутдинова, 2021 й, А.С.Маматхужаев, 2021 й., С.Б.Сайдалиев, 2021 й., Ш.А.Орзикулов, 2022 й) COVID-19 касаллигида тромбоэмболик асоратлар ривожланишида D-димер аҳамияти ва тромбоз касаллигининг кечиши ва асоратлари ҳақида тиббиёт журналларида ўз мақолалари билан чиқишган, лекин тромбоэмболиянинг баҳолаш диагностик ва даво шкаласи ҳақида сўз очишмаган.

Диссертация мавзусининг диссертация бажарилаётган олий таълим муассасаси илмий-тадқиқот ишлари режалари билан боғлиқлиги. Диссертация тадқиқоти Андижон давлат тиббиёт институти илмий-тадқиқотлар режасига мувофиқ №002621-рақамли “Covid-19 фонида кечган қандли диабетдаги тромбоэмболик асоратларни олдини олишга янгича ёндашув” мавзуси доирасида бажарилган.

Тадқиқотнинг мақсади. Фарғона водийси моделида қандли диабет 2 тури фонида COVID-19 нинг шифохона давридаги тромбоэмболик асоратлар профилактикасининг самарали усулларини ишлаб чиқишдан иборат.

Тадқиқотнинг вазифалари:

Қандли диабет 2 тури фонида COVID-19 га чалинган беморлардаги тромботик ҳолатларнинг патогенетик, лаборатор-инструментал прогностик маркерлари ва уларнинг прогностик самарадорлигини асослаш;

тромбоэмболик асоратларнинг ривожланиш хавфи жиҳатидан радиологик усулларнинг ташхисий қийматини ўрганиш;

стационар шароитда ЎА тармоқлари тромбози ривожланишининг юқори ва паст хавфи бўлган беморларда ўлим ҳолатлари частотасини аниқлаш ва антикоагулянт терапиянинг шифохонадаги ўлим хавфига таъсирини баҳолаш;

тромбоэмболик асоратларни профилактика қилиш усулларининг самарадорлигини қиёсий баҳолаш ва антикоагулянт терапияга сезувчанлик маркерларини аниқлаш;

тромботик асоратларни профилактика қилишга йўналтирилган ва ишлаб чиқилган даволаш-ташхислаш алгоритмининг қўллашнинг клиник ва эпидемиологик самарадорлигини исботлаш;

Тадқиқотнинг объекти сифатида юқумли касалликлар шифохонасига ётқизилган ҚД 2 тури фонида COVID-19 га чалинган, юқори тромботик хавфга эга 302 нафар беморлар ва ҚД 2 тури фонида COVID-19 га чалинган беморларнинг 90 та касаллик тарихи олинган (ретроспектив таҳлил).

Тадқиқотнинг предмети сифатида клиник, лаборатор ва инструментал (Эхокардиография, периферик томирлар дуплекс ултратовуш текшируви) тадқиқот натижалари олинди.

Тадқиқотнинг усуллари. Тадқиқотда умумий клиник, инструментал (Эхокардиография, периферик томирлар дуплекс ултратовуш текшируви), функционал, биокимёвий ва статистик тадқиқот усулларидан фойдаланилди.

Тадқиқотнинг илмий янгилиги қуйидагилардан иборат:

илк бор Фарғона водийси моделида ҚД 2 тури фонида COVID-19 га чалинган беморлардаги тромботик асоратлар ривожланиши хавфининг прогностик маркерлари сифатида гликемия даражаси, ИЛ-6, яллиғловчи цитокинлар, ферритин, СРО ва Д-димер кўрсаткичлари асосланган;

беморларда ЎА тармоқларининг тромбози предикторлари бўлган ЎАдаги ўртача босим, ЧҚ миокард массасининг индекси, ЎҚ да ички босимнинг кўтарилиш белгилари ва периферик веналар тромбозини аниқлашда бошқа текширувлар (МСКТ, МСКТ-ангиография) га нисбатан ултратовуш текширувининг юқори диагностик ва иқтисодий самарадорлиги исботланган;

ҚД 2 тури фонида COVID-19 га чалинган беморларда тромбоз ривожланишини 91,11% сезгирлик, 80,0% ўзига хослик ва 85,56 % прогностик самарадорлиги асосланган;

COVID-19 аниқланган беморларда узоқ муддатли антикоагулянт терапияни қўллаш шифохонадаги ўлим ҳолатлари хавфини 2,44 марта (13,91% гача) камайтиришга ёрдам берган ва яллиғланишга қарши қиёсий самарасида паст молекулали гепарин периферик қондаги Д-димер тромб ҳосил бўлиш маркерининг концентрациясини ишонarli тарзда камайтириши исботланган;

илк бор беморлардаги антикоагулянт терапияга нисбатан гипергликемия ($10,33 \pm 0,24$ ммоль/л), ўпка паренхимаси шикастланишининг катта ҳажми ($55,31 \pm 1,59\%$) ва ЎҚ дилатацияси ($33,45 \pm 0,56$ мм) сингари резистентлик маркерлари аниқланган;

Тадқиқотнинг амалий натижалари қуйидагилардан иборат:

тадқиқот давомида ҚД 2 тури фонида COVID-19 га чалинган беморлардаги тромботик ҳолатлар хавфини баҳолашнинг биокимёвий патогенетик прогностик маркерлардан ва ЭКГ, ҳамда УТТ маълумотларидан фойдаланувчи хавфни баҳолашнинг комбинациялашган шкаласи ишлаб чиқилган;

статистик ҳисоб-китоблар тромботик асоратлар хавфини баҳолаш учун зарур тадқиқотлар сонини минималлаштириш имконини берди ва хавфнинг инструментал шкаласи ишлаб чиқилди, уларнинг СРО концентрацияси билан комбинацияси ҚД 2 тури фонида COVID-19 га чалинган беморларда тромбоз ривожланишини 91,11% сезгирлик, 80,0% ўзига хослик ва 85,56 % прогностик самарадорлиги асосланган;

тромбозлар хавфини баҳолаш учун ташхисий босқични ва узоқ муддатли юқори дозали антикоагулянт терапияни ўз ичига олувчи терапевтик босқични ўз ичига олувчи тромботик асоратлар нуқтаи назаридан ҚД 2 тури фонида COVID-19 га чалинган беморларни юритиш алгоритми тактикани оптималлаштиришга, ташхисий муолажаларни минималлаштириш, тромботик асоратлар ва шифохонадаги ўлимни камайтириши исботланган.

Тадқиқот натижаларининг ишончлилиги натижаларнинг ҳаққонийлиги беморлар ҳолатини баҳолашнинг объектив мезонларидан фойдаланиш, услубий ёндашувлар ва статистик таҳлил тўпламидан тўғри фойдаланиш билан асосланади. Хулосалар исботли тиббиёт тамойилларига

асосланган ҳолда, статистик ишлов бериш орқали олинган натижаларнинг ҳаққонийлигини тасдиқланиши билан асосланади.

Тадқиқот натижаларининг илмий ва амалий аҳамияти. Тадқиқот натижаларининг илмий аҳамияти коронавирус инфекциясида ўпка артерияси тромбоемболиясини прогнозлашни баҳолашнинг ишлаб чиқилган тизими бошқа шаклларни баҳолаш ва мониторинг қилиш жараёнида касаллик ҳолатини кузатиш учун истиқболли назарий асос яратишни баҳолаш мумкин бўлганлиги билан изоҳланади.

Тадқиқотнинг амалий аҳамияти ишлаб чиқилган COVID-19 фонида кечган қандли диабетдаги тромбоемболик асоратларни олдини олишга янгича ёндашувда ривожланиши мумкин бўлган ДВС синдроми хавфини аниқлаш ва уларни бартараф этиш орқали стационар ўлим кўрсаткичларини яхшилаш; беморларда ривожланиши мумкин бўлган тромбоемболик асоратларни олдини олиш натижасида уларнинг реабилитация даврини қисқартириш ва меҳнатга лаёқатлик кўрсаткичини яхшилаш ва ижобий иқтисодий самарадорлиги билан изоҳланади.

Тадқиқот натижаларининг жорий қилиниши. «ҚД 2 тури фонида COVID-19 билан касалланган беморларда турли даражадаги тромботик асоратлар ривожланиш хавфини прогнозлаш» мавзусида илмий янгиликларни бошқа соғлиқни сақлаш муассасаларига жорий этиш бўйича Соғлиқни сақлаш вазирлигига АДТИ ректори томонидан 2023 йил 22 апрелдаги 96-сон хат юборилган.

1 илмий янгилик. *Илмий янгиликнинг моҳияти:* ҚД 2 тури фонида COVID-19 га чалинган беморлардаги тромботик асоратлар ривожланиши хавфининг прогностик маркерлари сифатида қондаги қанд миқдори, ИЛ-6, яллиғловчи цитокинлар, ферритин, СРО ва Д-димер аҳамияти ўрганилган.

Илмий янгиликнинг аҳамияти: ҚД 2 тури фонида COVID-19 билан касалланган беморларда тромбоемболик ўзгаришлар предикторларини аниқлаш натижасида стационар асоратлар сони камаяди.

Илмий янгиликнинг амалиётга жорий қилиниши COVID-19 фонида кечган қандли диабетдаги тромбоемболик асоратларни олдини олишга янгича ёндашувда олинган илмий тадқиқот натижалари асосида ишлаб чиқилган “Прогнозирование риска развития тромботических осложнений COVID-19 на фоне сахарного диабета 2 типа” номли услубий тавсиянома тасдиқланган (Соғлиқни сақлаш вазирлигининг 2022 йил 7 июльдаги 8н-р /784 маълумотномаси) ва амалиётга жорий қилинган.

Илмий янгиликнинг ижтимоий самарадорлиги қуйидагилардан иборат: • ҚД 2 тури фонида COVID-19 билан касалланган беморларда турли даражадаги тромботик асоратлар хавфини аниқлашда қондаги омилларни аниқлаш ва уларни олдини олиш орқали сурункали нафас етишмовчилиги ва касалликнинг эрта даврида кузатилувчи ўлимни олдини олиш имконини яратади.

Илмий янгиликнинг иқтисодий самарадорлиги қуйидагилардан иборат:

Тромбоемболик ўзгаришлар хавфини аниқлашда янги усулларини жорий этишда вақтинча меҳнатга лаёқатсизлик муддатлари қисқаришининг иқтисодий самараси ҳисоблаб кўрилганда олинган иқтисодий самара:

Э вақ = (90—30) x (26923,1+13333,4) x 40 - 0,15 x 171938400=24178100

Хулоса: хавф омилларини аниқлаш натижасида даво муолажаларини тавсия қилиш ва амалиётга жорий қилиш орқали беморларнинг вақтинчалик меҳнатга лаёқатлигини йўқотиш ҳолатини камайтириш билан 24 178100сўмга иқтисод қилиш имконини берди.

2- илмий янгилик. *Илмий янгиликнинг моҳияти:* Қандли лиабет 2 тури фонида COVID-19 билан касалланган беморларда Ўпка артерияси(ЎА) тармоқларининг тромбози предикторлари бўлган ЎАдаги ўртача босим, ЧҚ миокард массасининг индекси, ЎҚ да ички босимнинг кўтарилиш белгилари ва периферик веналар тромбозини аниқлашда УТТ қониқарли натижа бериши исботланган;

Илмий янгиликнинг аҳамияти: ЎА тромбози предикторларини эрта даврда аниқлаш орқали содир бўлиши мумкин бўлган стационар ўлимни камайтириш ва даво натижалари истиқболини ошириш, асоратларнинг қайтмас босқичларга ўтиб кетиш олдини олиш мумкинлиги тасдиқланди.

Илмий янгиликнинг амалиётга жорий қилиниши COVID-19 фонида кечган қандли диабетдаги тромбоэмболик асоратларни олдини олишга янгича ёндашувда олинган илмий тадқиқот натижалари асосида ишлаб чиқилган “Прогнозирование риска развития тромботических осложнений COVID-19 на фоне сахарного диабета 2 типа” номли услубий тавсиянома тасдиқланган (Соғлиқни сақлаш вазирлигининг 2022 йил 7 июльдаги 8 н-р /784 маълумотномаси) ва амалиётга жорий қилинган.

Илмий янгиликнинг ижтимоий самарадорлиги қуйидагилардан иборат: ЎА тромбози предикторларини аниқлаш орқали даво самарадорлигини ошириш билан нафақат беморлар реабилитация даврини қисқартириш, қолаверса ўлим кўрсаткичларини камайтириш ва меҳнатга лаёқатлигини тиклаш имконини оширади.

Илмий янгиликнинг иқтисодий самарадорлиги: беморларда тромбоз предикторларини аниқлаш натижасида консерватив даво ёрдамида уларни олдини олиш ва госпитализация даврини 8,3 кунга қисқартириш орқали ўртача ҳар бир бемордан (8,3x219 000) 1 817 700 сўм иқтисод қилинди.

Хулоса: беморларга ЎА тромбози предикторларини аниқлаш билан шифохонада ётиб даволаниш даврини қисқартириши ва реабилитацион чора тадбирларга бўлган эҳтиёжни камайтириши бюджет маблағларини иқтисод қилиш имконини берди.

3- илмий янгилик. *Илмий янгиликнинг моҳияти:* Қандли диабет фонида COVID-19 аниқланган беморларда стандарт даво қиёсий ўрганилганда паст молекулали гепарин периферик қондаги Д-димер тромб ҳосил бўлиш маркерининг концентрациясини ишонарли тарзда камайтириши исботланган;

Илмий янгиликнинг аҳамияти қонда Д-димер предикторининг юқори концентрацияда бўлиши ЎА тромбозига олиб келишини ҳисобга олган ҳолда, ушбу предикторни қондаги миқдорини камайтириш ва кузатилиши мумкин бўлган асоратлар частотасини камайтириш имконини беради.

Илмий янгиликнинг амалиётга жорий қилиниши: COVID-19 фонида кечган қандли диабетдаги тромбоэмболик асоратларни олдини олишга янгича ёндашувда олинган илмий тадқиқот натижалари асосида ишлаб чиқилган “Прогнозирование риска развития тромботических осложнений COVID-19 на

фоне сахарного диабета 2 типа” номли услубий тавсиянома тасдиқланган (Соғлиқни сақлаш вазирлигининг 2022 йил 7 июльдаги 8 н-р /784 маълумотномаси) ва амалиётга жорий қилинган.

Илмий янгиликнинг ижтимоий самарадорлиги қуйидагилардан иборат:

- Д-димер концентрациясини камайтириш натижасида стационар ўлим кўрсаткичларининг пасайишига эришилади;
- беморларнинг реабилитация даврини қисқартиришга ва меҳнат қилувчилар сафига кириш даврини қисқартириш имконини беради.

Илмий янгиликнинг иқтисодий самарадорлиги қуйидагилардан иборат: юқорида таъкидланган предикторни аниқлаш ва унинг қондаги концентрациясини камайтириш орқали ЎА тромбози хавфини бартараф қилиш натижасида беморларга керак бўлиши мумкин бўлган бюджет томонидан қопланиладиган реабилитацион чора тадбирларни қисқартириш, меҳнатга лаёқатли хусусиятларини тиклаш имконини беради.

Хулоса: Д-димернинг қондаги миқдорини аниқлаш ва паст молекулали гепарин ёрдамида унинг концентрациясини камайтириш орқали бюджет ва бемор маблағларини иқтисод қилиш имконини берди.

4- илмий янгилик. *Илмий янгиликнинг моҳияти:* ишлаб чиқилган алгоритм асосида юқори хавф гуруҳларида тромботик асоратлар ривожланишини 90% дан юқори сезгирлик билан прогнозлаш ва ташхислашни минималлаштириш, 46,67 % беморларда эса ультратовуш текширувини четлаб ўтиш асослаб берилган.

Илмий янгиликнинг аҳамияти: беморларда қўлланилган алгоритм ЎА тромботик асоратларни юқори дозали антикоагулянт терапия ўтказиш натижасида олдини олиш ва сезиларли даражада ортиқча инструментал текширувлар (УТТ) ни четлаб ўтиш имконини беради.

Илмий янгиликнинг амалиётга жорий қилиниши: Қандли диабет фонида кечган COVID-19 даги тромбоэмболик асоратларни олдини олишга янгича ёндашувда олинган илмий тадқиқот натижалари асосида ишлаб чиқилган “Прогнозирование риска развития тромботических осложнений COVID-19 на фоне сахарного диабета 2 типа” номли услубий тавсиянома тасдиқланган (Соғлиқни сақлаш вазирлигининг 2022 йил 7 июльдаги 8 н-р /784 маълумотномаси) ва амалиётга жорий қилинган.

Илмий янгиликнинг ижтимоий самарадорлиги қуйидагилардан иборат: ўтказилган даво манипуляциясининг юқори дозали антикоагулянт терапиянинг қониқарли натижалар олиншини таъминлайди; УТТ ўтказиш процедураси кескин қисқариши натижасида бемор ва тиббий ходим ўртасида контакт нисбатан камаяди.

Илмий янгиликнинг иқтисодий самарадорлиги қуйидагилардан иборат:

Қандли диабет фонида кечган COVID-19 билан касалланган беморларда ишлаб чиқилган алгоритмни қўллаш орқали тадқиқот мобайнида текширилган беморларнинг 46,67 % да радиологик текширув (ЭхоКГ, доплерография) ўтказиш зарурати йўқлиги исботлаб берилган.

Хулоса: 1 нафар беморга ЭхоКГ текшируви 90 000 сўм атрофида бўлиши, периферик веналар доплерографияси эса 80 000 сўм эканлигидан келиб

чиқилса, алгоритм қўлланилганда хавф гуруҳи юқори бўлган ҳар бир бемор учун умумий олганда 170 000 сўм иқтисод қилиш имконини беради.

Илмий янгиликдан кенгайтирилган ҳолда фойдаланиши: «ҚД 2 тури фонида COVID-19 билан касалланган беморларда турли даражадаги тромботик асоратлар ривожланиш хавфини прогностлаш» мавзусида илмий янгиликларни бошқа соғлиқни сақлаш муассасаларига жорий этиш бўйича Соғлиқни сақлаш вазирлигига АДТИ ректори томонидан 2023 йил 22 апрелдаги 96-сон хат юборилган.

Тадқиқот натижаларининг апробацияси. Тадқиқот натижалари 4 та илмий-амалий анжуманларда, жумладан, 1 та халқаро ва 3 та республика анжуманларида маъруза матни кўринишида муҳокамадан ўтказилган.

Тадқиқот натижаларининг эълон қилинганлиги. Диссертация мавзуси бўйича жами 15 та илмий иш чоп этилган бўлиб, шулардан Ўзбекистон Республикаси Олий аттестация комиссиясининг диссертацияларнинг асосий илмий натижаларини чоп этиш тавсия этилган илмий нашрларда 9 та мақола, жумладан, 3 таси республика ва 6 таси хорижий илмий журналларда нашр этилган. Ўзбекистон Республикаси интеллектуал мулкни химоя қилиш кўмитасидан FAP № 01937-сонли фойдали моделга патент олинган.

Диссертациянинг тузилиши ва ҳажми. Диссертация таркиби кириш, бешта боб, хулоса, фойдаланилган адабиётлар рўйхати ва иловалардан иборат. Диссертациянинг ҳажми 112 бетни ташкил этади.

ДИССЕРТАЦИЯНИНГ АСОСИЙ МАЗМУНИ

Кириш қисмида диссертация ишининг долзарблиги ва зарурати асосланган, тадқиқотнинг мақсадлари ва вазифалари шакллантирилган, илмий янгилиги ва амалий аҳамияти баён этилган, ишнинг апробацияси ва чоп этилган натижалари, диссертациянинг қисқача тузилмаси ҳақида маълумотлар берилган.

Диссертациянинг биринчи боби – «Адабиётлар шарҳи», томир ички тромбозларининг патогенези, эпидемиологияси, диастолик ва даволаш тактикаси ҳақидаги замонавий тасаввурларни акс эттиради. Айниқса, COVID-19 ассоциацияланган тромбозлар, шунингдек, асоратлар ривожланишидаги метаболик бузилишларнинг патогенетик ҳиссаси ҳақида сўз боради.

«Тадқиқот материаллари ва усуллари» номли иккинчи бобда тадқиқотга киритилган беморларнинг клиник тавсифи, тадқиқот дизайни ва текширувлар услубияти баён этилади. Ушбу тадқиқот Фарғона моделида олиб борилди. Тадқиқот икки босқичда олиб борилди: ретроспектив ва проспектив, шунингдек ҚД 2 тури фонида COVID-19 ривожланган 392 нафар беморни ўз ичига олди. Тадқиқотга сурункали антикоагулянт терапияда бўлиб турган, шунингдек анамнезда юрак бўлмачаси фибрилляцияси ва чуқур веналар тромбофлебители мавжуд беморлар, дастурий гемодиализда бўлиб турган ва хавфли янги ҳосилалари мавжуд беморлар киритилмади.

Тадқиқотнинг биринчи босқичи ҚД 2 тури фонида COVID-19 ни бошидан кечирган беморлар иккита гуруҳининг касаллик тарихларини ретроспектив қиёслашдан иборат бўлди: SARS-CoV2 инфекциясининг даврида ўпка артерияси тармоқларининг тромбози кузатилган беморлар (45 нафар бемор, Т+ гуруҳи) ва

SARS-CoV2 инфекциясининг тромботик асоратлари бўлмаган беморлар (45 нафар бемор, Т- гуруҳи) (1-жадвал). Т- гуруҳи «ҳолат-назорат» тамойили бўйича танлаб олинди: биринчи гуруҳнинг ҳар бир касаллик тарихига ўпка паренхимасининг худди шу ҳажмдаги шикастланиши ва инфекция оғирлиги бўлган ва ёши солиштирса бўладиган (± 5 ёш), лекин тромботик асоратларсиз беморларнинг касаллик тарихи танлаб олинди. «Ўпка артерияси тармоқларининг тромбози» ташхисининг верификацияси МСКТ-ангиопульмонография маълумотлари бўйича олиб борилди. Барча беморларнинг даволаш схемасига антикоагулянт терапия сифатида, паст молекулали гепариннинг (ПМГ) 0,6 мл дозада, суткасига бир марта, шифохонага ётқизишнинг биринчи беш суткаси давомида инъекция қилиниши киритилди. Шунингдек, барча беморлар Дипиридамол антиагрегантни 50 мгдан, суткасига икки маҳал ва COVID-19нинг тавсия этилган терапиясини қабул қилишди. Тадқиқот давомида гуруҳлар ЭхоКГ натижаларига кўра тизимли яллиғланиш ва тромб ҳосил бўлиши маркерларининг концентрацияси бўйича қиёсландилар. Тадқиқотнинг ушбу босқичи давомида ҚДнинг 2 турига чалинган беморлардаги SARS-CoV2 тромботик асоратларнинг хавфи шкаласи ишлаб чиқилди.

1- жадвал.

Тадқиқотнинг биринчи босқичига киритилган беморлар

Кўрсаткичлар	Т+ гуруҳи(n=45)	Т- гуруҳи (n=45)	Гуруҳлар ўртасидаги фарқнинг ҳаққонийлиги
Ёш	55,78 \pm 2,85	56,91 \pm 2,89	Нд
Эркаклар (%)	32 (71,11%)	22 (48,89%)	$\chi^2=4,68^*$
Ўпка шикастланишининг ҳажми, %	50,48 \pm 3,01	50,16 \pm 3,01	Нд
Касалликнинг оғирлиги (ўртача/оғир/ўта оғир)	13/20/13	12/21/13	нд
Периферик қондаги ксилороднинг келишдаги сатурацияси, %	86,12 \pm 2,16	88,24 \pm 3,12	Нд
ҚД 2 турининг давомийлиги, йил	6,52 \pm 0,96	7,01 \pm 0,88	нд
Инсулинга муҳтож ҳолат, (%)	18 (40%)	15 (33,33%)	Нд
ГК, (%)	39 (86,67%)	41 (91,11%)	Нд
ЮИК, (%)	16 (35,56%)	15 (33,33%)	Нд
ИККС, (%)	8 (17,78%)	10 (22,22%)	Нд
с/пМҚАЎБ, (%)	3 (6,67%)	2 (4,44%)	Нд
СЮЕНЫНА III-IV, (%)	12 (26,67%)	11 (24,44%)	Нд
БСК С3-4, (%)	7 (15,56%)	5 (11,11%)	Нд

Изоҳ: * - хи квадрат мезонининг ҳаққонийлиги: битта белги $p < 0,05$.

Тадқиқотнинг иккинчи босқичи ўпка артерияси тармоқлари тромбози нуқтаи назаридан терапия турли вариантларининг превентив самарадорлигига бағишланган. Ушбу мақсадда ҚД 2 турига чалинган, ўртача, оғир ва ўта оғир даражали COVID-19 муносабати билан шифохонага ётқизилган, ўпка артерияси тромбозининг юқори хавфига эга беморларнинг учта гуруҳи шакллантирилди (2-жадвал). Барча беморларга COVID-19 ассоциацияланган интерстициал пневмониянинг тавсия этилган терапияси ўтказилди, шу жумладан, антикоагулянт терапия ҳам. Р (102 нафар бемор) гуруҳидаги беморларга терапия таркибида, антикоагулянт сифатида ривароксабан перорал тарзда, суткасига 20 мг, бир маҳалдан қўлланилди, Г (100 нафар бемор) гуруҳидаги беморларга фракцияланмаган гепарин тери ости инъекцияси сифатида, суткасига тўрт маҳал (ҳар 6 соатда), биринчи доза – 5000 бир (1мл), дозани ФҚТВдан келиб чиқиб коррекция қилиш билан; ПМГ (100 нафар бемор) гуруҳидаги беморларга паст молекулали гепарин тери ости инъекцияси сифатида, суткасига икки маҳал (ҳар 12 соатда), 0,1мл дозада, ҳар бир инъекция тананинг 10 кг вазнига ҳисоблаб қилинди. Беморларни кузатиш бир ой давомида амалга оширилди, бу даврда барча қиёлов гуруҳларидаги ўпка артерияси тармоқлари тромбози ҳолатлари қайд этиб борилди. Назорат гуруҳи сифатида 20 нафар соғлом, солиштирса бўладиган ёшдаги, нафас олиш ва юрак-қон томир тизимлари патологияларининг аломатлари йўқ кўнгиллилар текширилди.

2- жадвал.

Тадқиқотнинг иккинчи босқичига киритилган беморлар

Кўрсаткичлар	Р(n=102)	Г (n=100)	ПМГ (n=100)	Гуруҳлараро фарқнинг ҳаққонийлиги
Ёши	53,28±1,61	56,41±1,92	54,87±1,87	нд
Эркаклар (%)	58	47	62	Нд
Ўпка шикастланишининг ҳажми, %	55,82±1,96	53,09±2,00	51,09±1,99	Нд
Касалликнинг оғирлиги (ўртача/оғир/ўта оғир)	27/52/23	26/48/26	28/51/21	нд
Периферик қондаги кислороднинг келишдаги сатурацияси, %	88,14±3,18	86,25±2,21	84,62±2,16	нд
ҚД2 турининг давомийлиги, йил	7,13±0,75	6,72±0,79	7,72±1,08	Нд
Инсулинга муҳтож ҳолат, (%)	35 (34,31%)	33 (33%)	36 (36%)	Нд
ГК, (%)	88 (86,27%)	83 (83%)	84 (84%)	Нд
ЮИК, (%)	36 (35,29%)	32 (32%)	34 (34%)	Нд

ИККС, (%)	14 (13,73%)	13 (13%)	16 (16%)	Нд
с/п МҚАЎБ, (%)	8 (7,84%)	5 (5%)	6 (6%)	Нд
СЮЕ НУНА III-IV, (%)	27 (26,47%)	26 (26%)	24 (24%)	Нд
БСК С3-4, (%)	15 (14,71%)	14 (14%)	18 (18%)	Нд

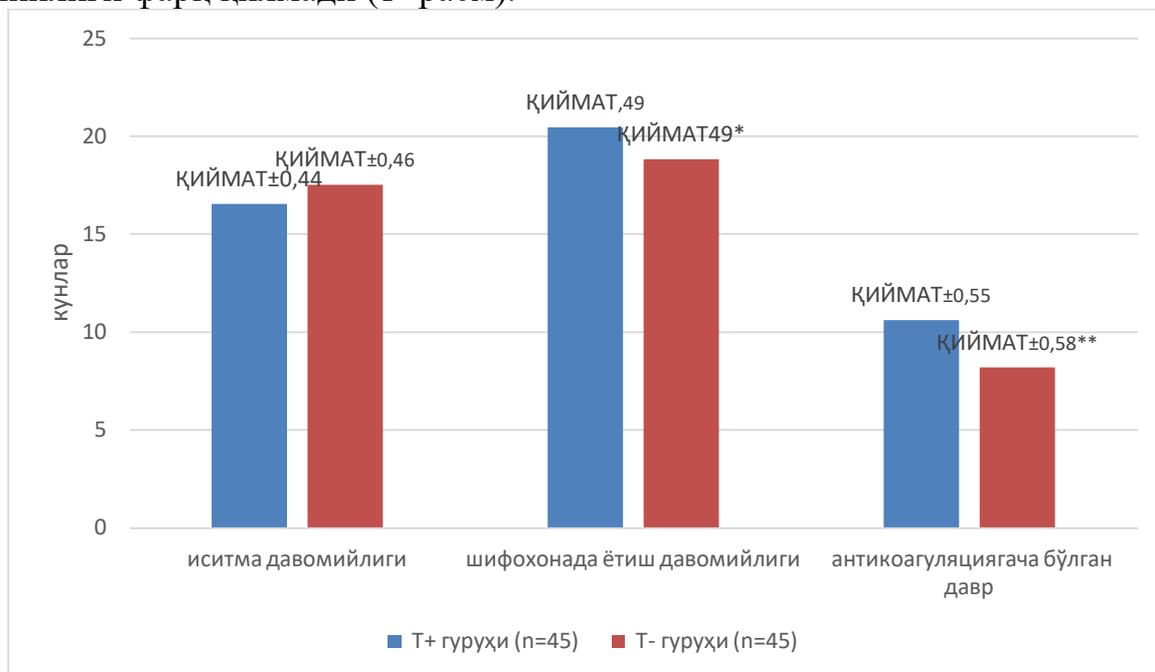
Тадқиқотга киритилган барча беморларда клиник жиҳатдан қалтироқ, ёрқин мускул заифлиги, миалгиялар, торакалгиялар, ҳаво етишмаслиги ҳисси, юрак уриши ҳисси, тахикардия, артериал гипертензия, бурун-томоқ шиллик пардаси соҳасида ва трахея проекциясида нокулайлик (баъзида қуруқшаш каби таърифланадиган) кузатилди. Барча беморларда SARS-CoV2 инфекция интерстициал пневмония, периферик қонда кислороднинг сатурацияси билан намоён бўлди. ЎА тармоқлари тромбозининг ривожланишида беморларда нафас етишмаслигининг кескин ошиши, сатурациянинг камайиши кузатилди. 71,11% беморларда (180 нафардан 128 тасида) тромбоз кўкрак қафасидаги оғриқлар, 45,55% (180 нафардан 82 тасида) – гемофтиз билан бирга кечди. ЎА марказий тармоқларининг тромбози 42,78% (180 тадан 77 тасида) беморда кузатилди, қолганларида эса 57,22% (180 тадан 103 тасида) тромбоз ўрта ва майда тармоқлар даражасида кузатилди. 28,33% беморларда (180 тадан 51 тасида) периферик веналарнинг ўткир тромбози аниқландики, бу ЎА шикастланишининг тромбозэмолик этиологиясини тахмин қилишга имкон беради, қолган ҳолатларда эса *in situ* тромбози тахмин қилинади.

Клиник кўрсаткичлар сифатида қуйидагилардан фойдаланилди: иситма даврининг давомийлиги (тана ҳарорати 39,9 градусдан юқори бўлган кунлар сони), шифохонага ётқизиш давомийлиги, гипертермия бошланишидан то антикоагулянт терапия бошлангунга қадар бўлган давр давомийлиги. Тадқиқотнинг иккинчи босқичи даврида, шунингдек, инфекция кечишининг оғирлиги ва беморларнинг ёши ҳам ҳисобга олинди (тадқиқотнинг биринчи босқичида қиёслов гуруҳларини танлаш услубияти ушбу белгилар бўйича рандомизацияни назарда тутган эди).

Тадқиқот давомида барча беморларга гликемия даражаси, периферик қондаги Д-димер, фибриноген, ферритин, СРО ва ИЛ-6 концентрацияси аниқлаб берилди. Қон олиш эрталабки соатларда, оч қоринга, кубитал венадан, ётган ҳолатда амалга оширилди. Ихтисослаштирилган ва кутайнерлар тўпламидан фойдаланилди. Олингандан кейин қон плазмани ажратиш учун центрифугаланди ва бу ўрганилаётган кўрсаткичлар концентрациясини аниқлаш учун қўлланилди.

Корреляцион таҳлил Пирсон мезонидан фойдаланиб ва унинг ҳаққонийлигини корреляцияланувчи жуфтликлар сонидан келиб чиқиб аниқлаш билан олиб борилди. Прогностик маркерлар сифатида тромботик асоратлари бор ва уларсиз беморлар гуруҳлари ўртасидаги ҳаққоний фарқни намоён қилган кўрсаткичлардан фойдаланилди. Параметрик кўрсаткичлар ҳолатида кўрсаткичлар медианаси ҳисоблаб чиқилди. Кўрсаткичларнинг медианадан ортиб кетувчи қийматлари маркер деб ҳисобланди. Тадқиқ этилаётган барча маркерлар учун предикатор самарадорликни баҳолаш учун маркернинг сезгирлиги (чин ижобий натижаларнинг ҳиссаси), ўзига хослик (ёлғон салбий натижаларнинг ҳиссаси) ва ташхисий самарадорлик (тўғри натижаларнинг ҳиссаси) ҳисоблаб чиқилди.

«Тадқиқотнинг биринчи босқичи» номли учинчи бобда ҚД 2 тури фониди, ЎА тармоқлари тромбозига боғлиқ равишда ривожланган COVID-19 ли беморларни ретроспектив қиёслоғ натижалари баён этилган. COVID-19 туфайли шифохонага ётқизилган ва ЎА тармоқлари тромбозига боғлиқ равишда ретроспектив тақсимланган беморлардаги ҚД2 нинг айрим клиник хусусиятларини ўрганиш тромбоз шифохонада ётишнинг анча узоклиги ($p < 0,05$), антикоагулянт терапиясиз анча узок давр ($p < 0,01$) билан ассоциацияланади, шу билан бир пайтда эса гуруҳлардаги иситма даврининг давомийлиги фарқ қилмади (1 -расм).



1-расм. ҚД 2 тури билан оғриган беморларда COVID-19 нинг ЎА тармоқларининг тромбозига боғлиқ равишда кечишининг хусусиятлари

Изоҳ: * - гуруҳлараро фарқларнинг ҳаққонийлиги: битта белги – $p < 0,05$, иккита белги – $p < 0,01$.

Баён этилган инфекция клиник хусусиятларининг предиктор аҳамиятини ўрганиш беморларда шифохонада ётиш давомийлиги ва антикоагулянт даврнинг медианадан юқори давомийлигида тромбозлар нисбий хавфининг ҳаққоний ўзгаришларини аниқлаб бермади: яъни шифохонада ётиш давомийлигининг 19,45 суткадан кўпроғи 45 нафар беморда кузатилди, улардан 25 тасида (шифохонада ётиш давомийлиги 19,45 суткадан кам беморларда 44,44% га қарши 55,56%, $\chi^2=1,16$, нд) тромбоз ривожланди; 9,25 суткадан ортиқ антикоагулянт даврсиз давомийлик 45 нафар беморда кузатилди, улардан 26 тасида (антикоагулянтсиз озрок даврли беморларда 42,22% га қарши 57,78%, $\chi^2=2,22$, нд) тромбоз ривожланди.

Юқумли касалликлар шифохонасига келганда ЎА тармоқлари тромбози гликемиянинг янада юқори даражаси билан ассоциацияланди ($p < 0,001,1$) (3-жадвал). Фибриногеннинг концентрацияси беморларда тромботик асоратларнинг ривожланишига қараб фарқ қилмади, бу эса эҳтимолан фибриноген коагуляция

эмас, яллиғланиш маркери бўлиб ҳисобланиши билан изоҳланади. Фибриноген прояллиғловчи цитокинлар билан стимуляцияланганда гепатоцитлар томонидан ишлаб чиқарилади, зеро унинг биологик роли чандиқли тўқиманинг репаратив асосини яратишдан иборатдир. Қиёсий тадқиқот COVID-19 ЎА тармоқларининг тромбози билан асоратланган беморларда яллиғланиш ва тромб ҳосил бўлиш маркерлари тромботик асоратлари йўқ беморларга нисбатан ишонарли тарзда ортганини кўрсатди (барча кўрсаткичлар учун гуруҳлараро фарқларнинг ҳаққонийлиги - $p < 0,001$).

Корреляцион таҳлил Д- димернинг периферик қондаги концентрацияси гликемиянинг ифодаланганлиги билан тўғридан-тўғри кучли боғлиқлиги ($r=0,76$, $p < 0,01$) ва ферритин ($r=0,59$, $p < 0,01$), ИЛ-6 ($r=0,59$, $p < 0,01$) ва СРО ($r=0,62$, $p < 0,01$) каби яллиғланиш маркерларининг концентрацияси билан тўғридан-тўғри ўртача куч билан боғлиқлигини аниқлади. Бу натижа вирусли интерстициал пневмониялар билан оғриган беморлардаги тромб ҳосил бўлишининг яллиғловчи индукцияси ҳақидаги гипотезани тасдиқлайди.

Д- димер концентрациясининг иситма даврининг давомийлиги ($r=-0,03$, нд), антикоагулянт даврсиз ($r=0,01$, нд), шифохонада ётиш давомийлиги билан ишонарли корреляцияси аниқланмади.

3- жадвал.

ҚД 2 турига чалинган, COVID-19 муносабати билан шифохонага ётқизилган беморларнинг ЎА тромбозининг ривожланишига боғлиқ равишда қиёсий тавсифи

Кўрсаткичлар	Т+ гуруҳи(n=45)	Т- гуруҳи(n=45)	Гуруҳлар ўртасидаги фарқнинг ҳаққонийлиги	медиа а
Глюкоза, ммоль/л	9,81±0,45	7,35±0,46	P<0,001	8,15
Фибриноген, г/л	8,84±0,10	9,02±0,10	нд	8,95
Д- димер, мг/л	4,76±0,33	2,34±0,32	P<0,001	2,70
Ферритин, нг/мл	1101,04±84,80	628,56±81,70	P<0,001	676,50
ИЛ-6, пг/мл	84,00±6,09	39,07±5,95	P<0,001	45,00
СРО, мг/л	50,84±2,51	28,20±2,36	P<0,001	32,00

Олинган маълумотлардан келиб чиқиб, ЎА тармоқлари тромбози нуқтаи назаридан гуруҳлар ўртасида ишонарли тарзда фарқланувчи лаборатор маркерлар предиктор аҳамиятининг таҳлили ўтказилди(4-жадвал). 8,15м моль/л дан юқори оч қорин гликемияси қуйидагилар билан ассоциацияланади: ўпка артериялари тармоқлари тромбози нисбий хавфининг деярли 2,5 марта ортиши ($p < 0,001$), Д-димер концентрациясининг 2,7 мг/лдан ортиб кетиши, ферритиннинг 676,5нг/млдан юқори ва ИЛ-6 нинг 45пг/млдан юқори – 3,23, 2,45 ва 3,23 марта ортиб кетиши, бинобарин (учала маркер учун $p < 0,001$), энг катта

предиктор аҳамиятини СРО намоиш қилди – даражанинг 32мг/лдан ортиб кетиши,бу тромбозлар нисбий хавфини 6,2 марта ($p<0,001$) оширади.

4- жадвал.

Ўпка артериялари тармоқлари тромбозининг ривожланиш хавфи нуқтаи назаридан ҚД2 га чалинган ва SARS-CoV2 инфекция туфайли шифохонага ётқизилган беморларда яллиғланиш ва тромб ҳосил бўлиши лаборатор маркерларининг предиктор аҳамияти

Кўрсаткич	Предиктор (медиана)	Беморлардаги номақбул ҳолатларнинг предиктор мавжудлигидаги частотаси, ҳолатлар сони/предиктор мавжуд шахслар сони (%)	Беморлардаги номақбул ҳолатларнинг предиктор йўқлигидаги частотаси, ҳолатлар сони/предиктор йўқ шахслар сони (%)	χ^2	предиктор мавжудлигидаги ҳодисанинг НХ
Гликемия, ммоль/л	>8,15	32/45 (71,11%)	13/45 (28,89%)	16,09***	2,46
Д- димер, мг/л	>2,70	34/44	11/46	25,66***	3,23
Ферритин, нг/мл	>676,50	32/45	13/45	16,09***	2,46
ИЛ-6, пг/мл	>45,00	34/44	11/46	25,66***	3,23
СРО, мг/л	>32,00	38/42	7/48	51,65***	6,20

Изоҳ: * - χ^2 мезонининг ҳаққонийлиги: урта белги – $p<0,001$.

ҚД2 га чалинган ва COVID-19 туфайли шифохонага ётқизилган беморларда ўпка артериялари тармоқлари тромбози хавфининг инструментал маркерларини аниқлаш мақсадида барча беморларга ЭхоКГ тадқиқоти ўтказилди. SARS-CoV2нинг юқори контагиозлиги ва эпидемиологик вазият муносабати билан тадқиқот вақти ва алоқани минималлаштириш учун, тадқиқот қисқартирилган баённома бўйича олиб борилди (5-жадвал). Гуруҳлар юрак камералари ўлчамлари бўйича фарқ қилмади, шунингдек, ЧҚ систолик функциясининг ҳолати бўйича ҳам (ЧҚ ХФ). Бироқ ЎА тромбози ривожланган беморларда тромботик асоратларсиз беморларга нисбатан ишонарли тарзда кўп ЧҚММи кузатилди ($p<0,001$). Модомики, ЧҚММ ЧҚ ЯДЎ ва ЧҚ деворларининг қалинлиги ва ЧҚ ЯДЎнинг солиштирма қиймати билан ҳисобга олинар экан (қоринчалараро тўсиқлар ва ЧҚ орқа девори), ЧҚММининг катталашуви деворлар қалинлигининг ортиши билан боғлиқ, эҳтимол миокард шишиши билан. ЧҚММ Д- димернинг периферик қондаги концентрацияси билан кучли ижобий корреляцияда бўлди ($r=0,61$, $p<0,01$),бу эса ЧҚММининг ЎА тромбози хавфи бор беморларда ифодаланган вирусли миокард шикастланишининг тарзидаги намоён бўлишидан далолат беради. Вирусли

инфекциялардаги томир ички тромб ҳосил бўлишларини эндотелийнинг тузилмавий-функционал бузилиши билан боғлашади. Эндотелиал дисфункциянинг намоён бўлишларидан бири томир деворлари ўтказувчанлигининг ортиши ҳисобланади. Бу тромбоз хавфи юқори беморлар гуруҳидаги ЧҚММининг катта ҳажмини изоҳлайди.

ЎАдаги ҳисобланадиган ўртача босим (ЎАўрР) шунингдек, ЎА тармоқлари тромбози билан оғриган беморлар гуруҳида ишонарли юқори бўлди, ҳолбуки, мутлақ меъёр доирасида қолган бўлса ҳам ($p < 0,001$). Гуруҳлараро фарқ ўпка гемодинамикасининг бузилиши билан изоҳланади. Шу билан бирга, тўлик вирусли интерстициал пневмонияда ва қисман SARS-CoV2 инфекцияда ЎА ўрта ва майда шохларининг in-situ тромбози характерли шикастланиш ҳисобланади. ЎАўрР қиймати ва Д- димернинг периферик қондаги концентрациясининг кучли ижобий корреляцияси ($r=0,82$, $p < 0,01$) ушбу патологик механизмларнинг патогенетик боғлиқлигини тасдиқлайди.

5-жадвал

ҚД2 га чалинган ва COVID-19 муносабати билан шифохонага ётқизилган беморлардаги ЎА тармоқлари тромбозига боғлиқликдаги қиёсий ЭхоКГ тавсифи

Кўрсаткич	Гуруҳ Т+ (n=45)	Гуруҳ Т- (n=45)	Ишонарли	медиана
ЧҚЯДЎ, мм	51,44±0,75	52,73±0,78	Нд	52
ЧҚММи, г/м ²	102,29±2,54	80,93±2,39	P<0,001	88,5
ЧҚХФ, %	61,44±0,75	62,73±0,78	нд	62
ЧБ, мм	36,93±0,63	37,53±0,58	Нд	38
ЎК, мм	31,13±1,11	32,16±1,09	нд	31,5
ЎА даги ўрР, мм.сим.уст	19,65±0,88	12,51±0,85	P<0,001	15,15

Изоҳ: * - корреляция коэффициентининг ишончилиги: иккита белги – $p < 0,01$.

ЧҚММи предиктор аҳамиятининг қиймати шуни кўрсатдики, ЧҚММи билан оғриган беморлар орасида ЎА тармоқлари тромбози бор беморлар медианадан юқори ($88,5 \text{ г/м}^2$) 82,22% (45 та бемордан 37 таси) бўлди ЧҚММи медианадан юқори бўлмаган гуруҳдаги 17,78% га қарши (45 тадан 8 таси, $\chi^2=37,42$, $p < 0,001$). Шундай қилиб, ўпка артериялари тармоқлари тромбози ривожланишининг нисбий хавфи ҚД 2 тури фонида COVID-19 га чалинган ЧҚММи $88,5 \text{ г/м}^2$ юқори бўлган беморларда ЧҚММ кам беморларга нисбатан 4,63 ни ташкил этади. ЎА ўр Р га нисбатан медиана 15,15 мм.сим. уст. ни ташкил этди, босими медианадан юқори беморлар ичида ЎА тармоқлари тромбози бор беморлар 77,78% (45 тадан 35 таси), босими анча кам беморлар орасида - 22,22% (45 тадан 10 таси, $\chi^2=27,82$, $p < 0,001$), шундай қилиб, тромбоз ривожланишининг нисбий хавфи ЎА даги босими 15,15 дан юқори бўлган беморларда 3,5 ни ташкил этади.

Тадқиқот давомида тадқиқотнинг инструментал усуллари билан олинадиган айрим сифат кўрсаткичлари ҳам ўрганилди (6-жадвал). Бу ўнг

қоринчага бўлган зўриқишнинг ортиш белгилари, ЭхоКГ жараёнида аниқланадиган белгилар – бу ЎҚ бўшлиғидаги қоринча ички босимининг кўтарилиши, бу ҚАТни ЧҚ тарафга силжишига олиб келади. ЧҚ бўшлиғининг парастернал позицияда ЧҚнинг қисқа ўқи бўйлаб D-симон деформацияси ва/ёки ЎҚ базал қисми нисбий диаметрининг катталашидир. ЎҚ ва ЧҚ базал диаметрларининг 1 ва ундан катта нисбати.

ЎА тармоқлари тромбози мавжуд беморлар орасида бу белги 46,67% беморларда аниқланди Т- гуруҳидаги 6,67% беморларга қарши ($\chi^2=18,47$, $p<0,001$). Шунингдек, ЎҚ ЭКГ электр потенциаллари ортишининг белгилари ҳам тадқиқ этилди. Тадқиқот давомида икки гуруҳдаги аломатлар ажратиб олинди: 1) қўл оёқлардан йўналишда – S_I/Q_{III} паттерн ва(-)Т_{III}; 2) кучайтирилган кўкрак йўналишларида – R'_{V1}/S_{V6} ва юракнинг бўйлама ўқ бўйлаб соат стрелкаси бўйича бурилиши – ўтиш зонасининг чап кўкрак йўналишларига томон силжиши. Биринчи аломатлар Т+ гуруҳидаги 44,44% беморларда ва Т- гуруҳининг фақат 20% беморларида учради ($\chi^2=6,21$, $p<0,05$), шу билан бир вақтда эса иккинчи аломатнинг учраш тезлиги бўйича гуруҳлар фарқ қилмади (22,22% ва 11,11% мос равишда, $\chi^2=2,08$, $p>0,05$).

Периферик веналарни дуплекс сканерлаш Т+ гуруҳидаги 8 нафар беморда тромбозни аниқлаб берди (17,78%) ва Т- гуруҳида бирорта ҳолатда ҳам учрамади ($\chi^2=8,92$, $p<0,01$).

6- жадвал

Т+ ва Т- гуруҳларидаги COVID-19 + ҚД2 га чалинган беморлардаги ўпка артерияси тармоқлари тромбозининг сифат инструментал маркерларининг учраш частотаси (қавс ичида нисбий частота фоизларда).

Ташхислаш усули	Маркер	Т+ (n=45)	Т- (n=45)	χ^2
ЭхоКГ	ЧҚ D-шакли ва/ёки $\frac{ЎҚ}{ЧҚ} > 1$	21 (46,67%)	3 (6,67%)	18,47***
ЭКГ	S_I/Q_{III} паттерн ва(-)Т _{III}	20 (44,44%)	9 (20%)	6,21*
	R'_{V1}/S_{V6} ва соат стрелкаси бўйлаб бурилиш	10 (22,22%)	5 (11,11%)	2,08
Периферик веналар дуплекси	Вена бўшлиғидаги ҳосилалар, венани компрессияда тўлиқ эзилмаслиги	8 (17,78%)	0	8,92**

Изоҳ: * - χ^2 мезонининг ишончилиги: битта белги – $p<0,05$, иккита белги – $p<0,01$, учта белги – $p<0,001$.

Ўпка артерияси тармоқлари тромбозининг сифат инструментал маркерларининг прогностик аҳамияти ўрганилди (7-жадвал). ЎҚда босим ошиши ЭхоКГ белгиларининг мавжудлиги тромбоз хавфининг 2,41 марта ($p<0,001$), ЎҚ электр потенциалининг қўллардан стандарт йўналишлардаги

ортишининг ЭКГ белгиси – 1,68 марта ($p < 0,05$), периферик веналар тромбози сонографик белгилари – 2,22 марта ($p < 0,01$) ортиши билан ассоциацияланади.

7- жадвал.

COVID-19 + ҚД2 га чалинган беморлардаги ўпка артерияси тармоқлари тромбози ривожланишининг хавфи нуқтаи назаридан сифат инструментал маркерларининг предиктор аҳамияти

Тадқиқот усули	Предиктор	Предиктормавжудлигида беморлардаги нохуш ҳолатлар частотаси, ҳолатлар сони / предиктор мавжуд шахслар сони (%)	Предикторйўқлигида беморлардаги нохуш ҳолатлар частотаси, ҳолатлар сони / предиктор йўқ шахслар сони (%)	χ^2	Предиктор мавжудлигида ҳолатнинг НХ
ЭхоКГ	ЧҚ D-шакли ва/ёки $\dot{Y}K/ЧҚ > 1$	21/24 (87,50%)	24/66 (36,36%)	18,47***	2,41
ЭКГ	S_I/Q_{III} паттерн ва (-) T_{III}	20/29 (68,97%)	25/61 (40,98%)	6,21*	1,68
	R'_{V1}/S_{V6} ва соат стрелкаси бўйлаб бурилиш	10/15 (66,67%)	35/75 (46,67%)	2,08	
Периферик веналар дуплекси	Вена бўшлиғидаги ҳосилалар, венани компрессияда тўлиқ эзилмаслиги	8/8 (100%)	37/82 (45,12%)	8,92**	2,22

Изоҳ: * - χ^2 мезонининг ишончилиги: битта белги – $p < 0,05$, иккита белги – $p < 0,01$, учта белги – $p < 0,001$.

Тадқиқот давомида танланган барча маркерларнинг сезгирлиги, ўзига хослиги ва ташхисий самарадорлиги аниқланди.

Келтирилган маълумотлардан кўриниб турибдики, дуплекс сканерлаш жараёнида периферик веналар тромбозини аниқлаш прогностик маркер сифатида энг кўп ўзига хосликка эгадир (100%), шу билан бир вақтда эса энг кўп сезгирликка ва ташхисий самарадорликка—СРОнинг периферик қондаги 32 бир/млдан юқори концентрацияси эгадир (84,44% ва 87,77%, мос равишда).

ҚД 2 тури фонида COVID-19нинг ўртача, оғир ва ўта оғир даражасига чалинган беморлар ўА тармоқлари тромбозининг турли лаборатор-инструментал маркерларида предиктор муҳимлик ва нисбий хавф кўрсаткичини ўрганиш натижалари асосида тромбозлар хавфини баҳолаш шкаласи ишлаб

чиқилди (8-жадвал). Ушбу шкала бўйича максимал балл 31, медиана эса – 13 баллни ташкил этади.

8- жадвал.

ҚД 2 тури фонида COVID-19га чалинган беморларда ЎА тармоқлари тромбозининг хавф шкаласи (тромбозининг юқори хавфи, баллар суммаси 13 дан юқори бўлганда).

№	Тадқиқот усули	Маркер	Балл
1	Лаборатор	Гликемия 8,15 ммоль/лдан юқори	2
2	Лаборатор	Д- димер 2,7 мг/лдан юқори	3
3	Лаборатор	ферритин 676,5 нг/млдан юқори	2
4	Лаборатор	ИЛ-6 45 пг/млдан юқори	3
5	Лаборатор	СРО 32 мг/лдан юқори	6
6	ЭхоКГ	ЧҚММи 88,5 г/м ² дан юқори	5
7	ЭхоКГ	ЎА даги ўрР 15,15 мм.сим.устдан юқори	4
8	ЭхоКГ	ЧҚД-шакли ва/ёки ЎҚ/ЧҚ > 1	2
9	ЭКГ	S _I /Q _{III} паттерн ва (-)T _{III}	2
10	Периферик веналарни дуплекс сканерлаш	Вена бўшлиғидаги ҳосилалар, венани компрессияда тўлиқ эзилмаслиги	2

Ишлаб чиқилган шкалани ретроспектив таҳлил гуруҳларида қўллаш Т+ гуруҳида ўртача балл 21,80±1,11 ни ташкил этганини кўрсатди, Т- гуруҳидаги 5,38±1,22 баллга қарши (p<0,001). Т+ гуруҳидаги бир нафар беморда (2,22%) ишлаб чиқилган шкалада қўлланиладиган ташхисий аҳамиятга эга бирорта маркер (балли баҳоси=0) топилмади, Т- гуруҳидаги 16 нафар беморга қарши (35,56%), ($\chi^2=16,39$, p<0,001). Медианадан ажратувчи белги сифатида фойдаланиш ишлаб чиқилган шкалага мувофиқ 13 баллдан юқори балли баҳо ҚД 2 тури фонида COVID-19га чалинган беморларда ЎА тармоқлари тромбозининг хавфининг 6,20 марта ортиши (p<0,001) билан ассоциацияланади деб постулат ясашга имкон беради.

Т+ гуруҳида хавфнинг 13 баллдан юқори балли баҳосига эга беморлар 42 нафарни (93,33%) ташкил этди, Т- гуруҳидаги 4 нафарга қарши (8,89%, $\chi^2=51,65$, p<0,001). Таклиф этилаётган шкаланинг сезгирлиги 84,44%, ўзига хослиги – 91,11%, ташхисий самарадорлиги – 87,78% ни ташкил этди.

Ўлим ҳолатларининг ретроспектив таҳлили Т+ гуруҳида 15 та (33,33%), ва Т- гуруҳида 7 та ўлим ҳолатини (15,56%, $\chi^2=3,91$, p<0,05) аниқлади. Т+ гуруҳидаги ўлимнинг сабаблари ўпка артериясининг тромбоэмболияси (8 та беморда), ўткир миокард инфаркти (2 та беморда) ва ўткир респиратор дистресс синдром (5 та беморда) бўлди. Т- гуруҳида: ўткир респиратор дистресс синдром (4 та беморда), ўткир юрак-қон томир етишмовчилиги (3 та беморда). Тромботик асоратлар хавфини баҳолашнинг ишлаб чиқилган шкаласидан фойдаланиш беморлар орасида 12,5% (40 та бемордан 5 таси, $\chi^2=5,69$, p<0,05) ўлим хавфи паст

бўлганларга қарши ўлимнинг хавфи юқори бўлганлари 34% (50 та бемордан 17 таси) эканини аниқлади. Шундай қилиб, тадқиқот шуни кўрсатдики, ушбу тадқиқотда ишлаб чиқилган шкала бўйича тромботик ҳолатларнинг юқори хавфи ўлим нисбий хавфининг 2,72 марта ортиши билан ассоциацияланади. Ишлаб чиқилган шкаланинг ўлимни ҳолатини башорат қилишга нисбатан сезгирлиги-77,72%, ўзига хослиги-51,47%, прогностик самарадорлиги -57,78 % ни ташкил этади.

Тадқиқот давомида ЎА тармоқлари тромбозининг ривожланиш хавфини максимал даражада имкони бор инструментал ташхислаш усуллари билан прогнозлаш имконияти ўрганилди. Олинган натижалар ЎА тармоқлари тромбозининг мавжудлиги/ўқклигининг МСКТ-ангиопульмонографик исботлари билан верификация қилинди. Сонографик ва электрокардиографик усуллар комбинациясининг прогностик муҳимлиги ўрганилди. ЎА тармоқлари тромбози ривожланишининг ҳисоблаб чиқилган нисбий хавфи ва хавфни баҳолашнинг ишлаб чиқилган шкаласини ҳисобга олган ҳолда инструментал маркерларнинг ташхисий самарадорлиги баллар суммаси кўринишида, ишлаб чиқилган шкаланинг бир қисми сифатида ўрганилди. Инструментал маркерлар ишлаб чиқилган шкала таркибида максимал равишда 15 баллни, медиана – 5 баллни таъминлайди (9-жадвал).

9- жадвал.

ҚД 2 тури фонида COVID-19га чалинган беморларда ЎА тармоқлари тромбози хавфининг «инструментал» шкаласи (тромбознинг юқори хавфи баллар суммаси 5 ва ундан кўп бўлганда).

№	Тадқиқот усули	Маркер	Балл
1	ЭхоКГ	ЧҚММи 88,5г/м ² дан юқори	5
2	ЭхоКГ	ЎА даги ўрР 15,15мм.сим.устдан юқори	4
3	ЭхоКГ	ЧҚнинг D-шакли ва/ёкиЎҚ/ЧҚ>1	2
4	ЭКГ	S _I /Q _{III} паттерн ва (-)T _{III}	2
5	Периферик веналарни дуплекс сканерлаш	Вена бўшлиғидаги ҳосилалар, венани компрессияда тўлиқ эзилмаслиги	2

Хавфни инструментал маркерлар асосида баҳолашда балли баҳо суммасининг 5 балл ва ундан юқори бўлиши юқори хавф сифатида баҳоланади. Тадқиқотнинг биринчи босқичига киритилган беморларнинг тромбозлар хавфини баҳолашнинг инструментал шкаласи маълумотлари бўйича 50 нафар беморга (55,56%) 5 ва ундан юқори балл берилди. Хавфнинг инструментал шкаласи бўйича 5 ва ундан юқори балли баҳоли беморлар орасида ЎА тармоқлари тромбозига чалинган беморлар 82,00%, балли баҳоси 5 баллдан кам беморлар– 10,00% (хи квадрат=46,13, p<0,001). ҚД 2 тури фонида COVID-19нинг ўртача, оғир ва ўта оғир даражаси билан оғриган беморларда ЎА тармоқлари тромбозининг нисбий хавфи 8,2 ни ташкил этди.

Шкаланинг сезгирлиги 91,11% ни ташкил этди, бу тадқиқотнинг лаборатор ва инструментал усулларининг комбинациясига асосланган балли баҳонинг сезгирлигидан ошади, бироқ, ўзига хослиги (80,00%) ва ташхисий самарадорлик (85,55%), бу комбинациялашган шкаладан бирмунча кам. Бироқ, тромботик асоратларнинг клиник муҳимлигини ҳисобга олган ҳолда, биз танловни COVID-19 га чалинган беморлардаги ЎА тармоқлари тромбози хавфини баҳоланишнинг янада сезгирроқ усули фойдасига қилишни мақсадга мувофиқ деб ҳисоблаймиз, ўзига хосликни қурбон қилган ҳолда.

Қўзғатувчининг юқори контагиозлиги ва эпидемиологик хавфини, шунингдек, ультратовуш тадқиқотини ўтказишда SARS-CoV2 ни юқтирган бемор билан алоқани ва СРО даражаси ортисининг прогностик самарадорлигини ҳисобга олган ҳолда, СРО концентрацияси ва хавфни баҳоланишнинг инструментал шкаласи натижалари бўйича «ЎА тармоқлари хавф тромбозининг юқори хавфини» баҳоланиш учрашининг частотаси таҳлил қилинди. 42 та беморда (46,67%, Т+ гуруҳида 38 та ва Т- гуруҳида 4 та) хавфни баҳоланишнинг қўлланилаётган иккала тизими ҳам юқори хавфни (СРО+/инструменталшкала+), СРО концентрацияси бўйича тромбознинг хавфи паст бўлган 8 та беморда (8,89%, Т+ гуруҳида 38 та ва Т- гуруҳида 5 та), хавфнинг инструментал шкаласи юқори хавфни аниқлади(СРО-/инструментал шкала+), қолган 40 та беморда (44,44%, Т+ гуруҳида 4 та ва Т-гуруҳида 36 та) қўлланилаётган иккала тизим ҳам тромбознинг паст хавфини аниқлади. Ишлаб чиқилган инструментал шкала бўйича тромбоз хавфи паст беморлар ва СРО концентрацияси бўйича (СРО+/инструментал шкала) юқори хавфга эга беморлар бўлмади.

Умуман олганда, ҚД 2 тури фонида COVID-19 га чалинган беморлардаги ЎА тармоқлари тромбози хавфини ишлаб чиқилган инструментал шкала ва СРО концентрациясига кўра баҳоланиш комбинациясининг юқори предиктор самарадорлиги фақатгина хавфни ишлаб чиқилган инструментал шкаладан фойдаланган ҳолда баҳоланишнинг самарадорлигига мос келди(сезгирлик 91,11%, ўзига хослик – 80,00%, предиктор самарадорлик –85,56%), бироқ, 46,67% беморларда ультратовуш контактли тадқиқот ўтказишдан қочишга имкон беради.

Баён этилган натижаларга асосланган ҳолда қуйидаги алгоритм ишлаб чиқилди: ҚД2 чалинган ва SARS-CoV2 нинг ўрта, оғир ва ўта оғир шакли билан шифохонага ётқизилган барча беморларга ЎА тармоқлари тромбози хавфини баҳоланиш учун СРОнинг периферик қондаги концентрациясини аниқлаш тавсия этилади. СРОнинг концентрацияси 32 мг/л бўлганда тромбоз хавфи юқори деб баҳоланади, бошқа беморларга ЭхоКГ, ЭКГ ва хавфни ишлаб чиқилган инструментал шкала бўйича баҳоланиш билан периферик веналарни дуплекс сканерлашни ўз ичига олувчи инструментал тадқиқот ўтказилади (9-жадвал). 5 ва ундан юқори балл суммали беморлар юқори хавф гуруҳига ажратилади.

Диссертациянинг «Тадқиқотнинг иккинчи босқичи» номли тўртинчи бобда патогенетик терапиятурли вариантларининг профилактик самарадорлигини ҚД2 чалинган COVID-19 ли беморлардаги тромботик асоратлар нуқтаи назаридан клиник тадқиқ этишнинг натижалари келтирилган. Тадқиқотнинг иккинчи босқичи давомида ҚД2 фонида COVID-19 нинг ўрта,

оғир ва ўта оғир шакллари билан оғриган 302 нафар бемор тадқиқ этилди, ушбу беморларда тадқиқотнинг биринчи босқичида ишлаб чиқилган алгоритмга мувофиқ ўА тармоқлари тромбозининг юқори хавфи аниқланди. Барча беморлар тасодифий равишда, антикоагулянттерапиянинг режимидан келиб чиқиб 3 та гуруҳга тақсимланди. Беморларнинг юқумли касалликлар шифохонасига келганда ўтказилган бирламчи текширув гуруҳлар ўртасида гликемия, проялливловчи маркерлар ва тромб ҳосил қилиш маркерининг концентрацияси даражаси бўйича фарқларни топмади (10-жадвал). Кўрсатилган барча параметрлар соғлом шахсларга хос қийматлардан ишонарли тарзда ортиқ эди (барча лаборатор маркерлар бўйича $p < 0,001$ КГ билан фарқларнинг ишончилиги).

10 -жадвал.

ҚД 2 тури фонида COVID-19 га чалинган, ўА тармоқлари тромбозининг юқори хавфи бўлган беморлардаги лаборатор патогенетик маркерлар

Кўрсаткич	Ргуруҳи(n=102)	Г гуруҳи (n=100)	ПМГ гуруҳи(n=100)	КГ
Фибриноген, г/л	9,03±0,06	8,88±0,07	8,86±0,07	3,11±0,13***
Глюкоза, ммоль/л	10,31±0,30	10,04±0,30	9,81±0,30	5,26±0,14***
МСКТ, %	55,82±1,96	53,09±2,00	51,09±1,99	
Д- димер, мг/л	4,73±0,21	4,73±0,22	4,70±0,22	0,32±0,03***
Ферритин, нг/мл	1072,44±50,70	1099,11±53,64	1089,44±56,81	73,95±6,15***
ИЛ-6, пг/мл	70,07±3,85	78,90±4,13	81,80±4,14	4,65±0,41***
СРО, мг/л	50,03±1,51	52,07±1,53	52,74±1,49	3,05±0,46***

Изоҳ: COVID-19+ҚД2ли беморлар гуруҳлари ўртасидаги фарқлар ишонарсиз, * - ишончилилик КГ ва COVID-19+ҚД2ли барча беморлар ўртасидаги фарқларнинг ишонарлилиги: учта белги – $p < 0,001$.

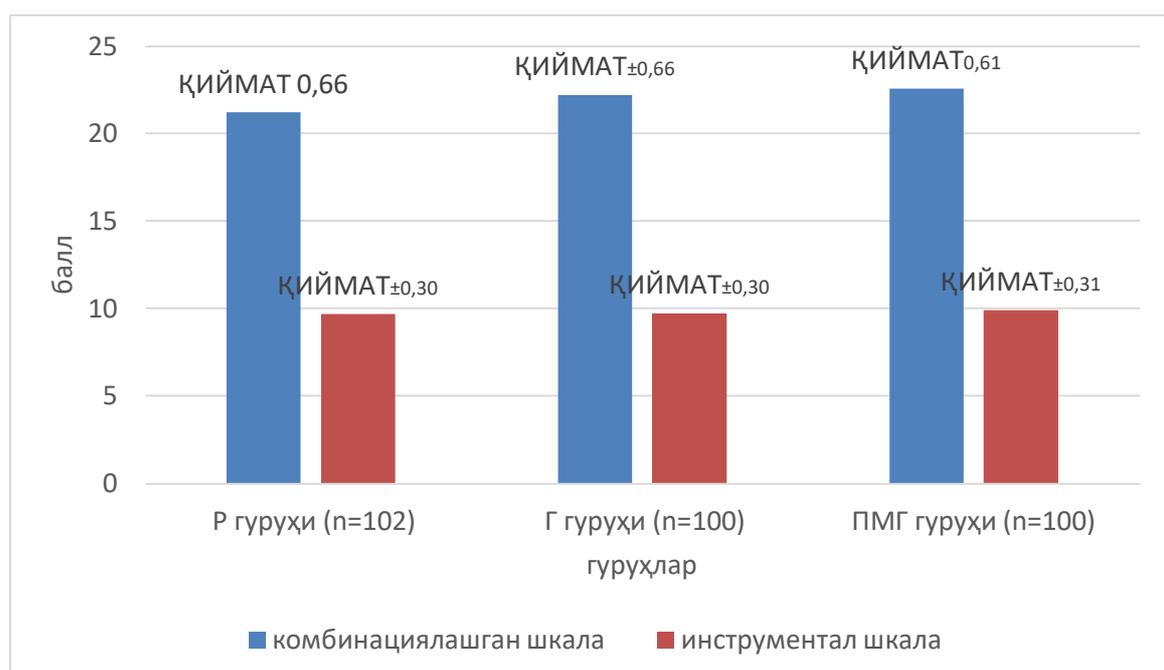
ЭхоКГ тадқиқоти ҚД 2 тури фонида ўА тармоқлари тромбозининг юқори хавфи бўлган, COVID-19 га чалинган беморларда КГ билан қиёслганда юрак чап камералари диаметрларининг ишонарли катталашганини аниқлади: ЧҚ ($p < 0,05$) ва ЧБ ($p < 0,05$), ЧҚнинг қиёслаб бўладиган систолик функциясида (11-жадвал). ЧҚММИ беморлар гуруҳида, КГ билан қиёслганда ($p < 0,001$) ўзининг тромбоз хавфи ва ўБнинг ($p < 0,001$) прогностик маркер сифатидаги ролини тасдиқлаганча, ишонарли тарзда ортган эди (3 бобда баён этилган). ўА ўрР беморларда КГ дагига нисбатан ишонарли тарзда юқори бўлди ($p < 0,001$), бу ўҚ диаметрининг катталашуви билан кузатилди ($p < 0,001$). Беморларнинг ҳар учала гуруҳларида беморлар ЭхоКГси қиёслаб бўладиган бўлди.

ҚД 2тури фонида COVID-19 га чалинган, ЎА тармоқлари тромбозининг юқори хавфи бўлган беморлардаги ЭхоКГ кўрсаткичлари

Кўрсаткич	Р гуруҳи(n=102)	Г гуруҳи (n=100)	ПМГ гуруҳи(n=100)	КГ (n=20)
ЧҚ ЯДЎ, мм	52,87±0,51	51,82±0,53	51,58±0,52	49,15±1,05*
ЧҚММи, г/м ²	102,90±1,44	103,89±1,53	104,32±1,51	88,15±2,50***
ЧҚ ХФ, %	62,87±0,51	61,82±0,53	61,58±0,52	62,80±1,07
ЧБ, мм	37,41±0,42	37,01±0,42	37,03±0,41	34,20±1,05*
ЎҚ, мм	33,84±0,72	32,40±0,78	31,78±0,77	22,00±0,94***
ЎА ўрР, мм.сим.уст	20,05±0,54	19,97±0,55	19,79±0,54	13,35±0,73***
Хавфни баҳолашнинг инструментал шкаласи, балл	9,69±0,30	9,72±0,30	9,90±0,31	
Хавфни баҳолашнинг комбинациялашган шкаласи, балл	21,19±0,66	22,20±0,66	22,57±0,61	

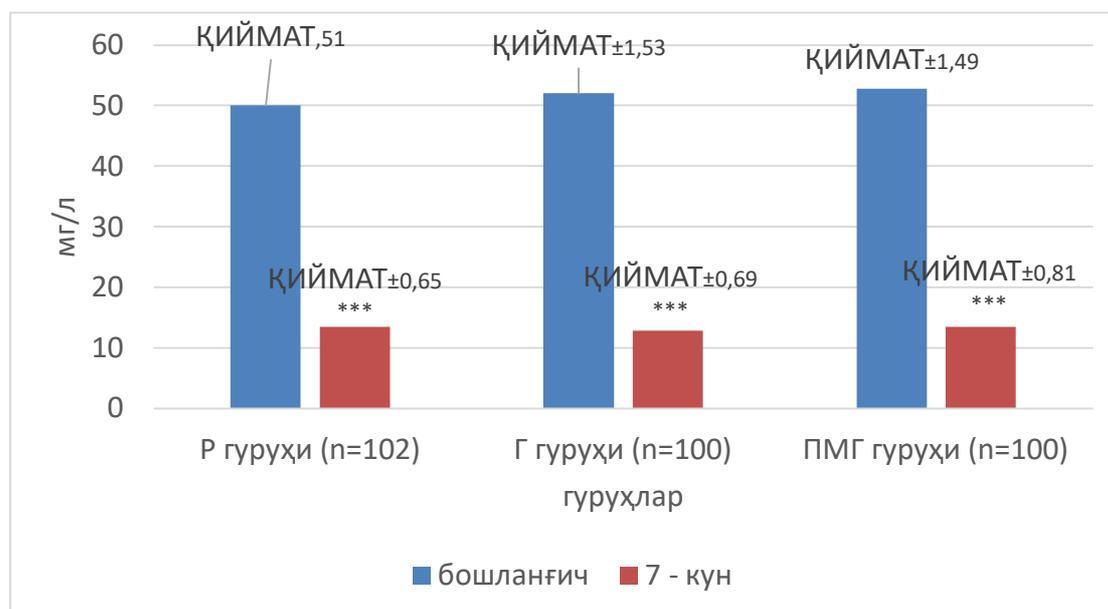
Изоҳ: COVID-19+ҚД2ли беморлар гуруҳлари ўртасидаги фарқ ишончсиздир, * - КГ ва COVID-19+ҚД2 ли барча беморлар ўртасидаги фарқнинг ишончлилиги. Битта белги – $p < 0,05$, учта белги – $p < 0,001$.

ЎА тармоқлари тромбози хавфини балли баҳолаш комбинациялашган ва инструментал шкалаларга мувофиқ қиёслов гуруҳлари билан солиштирса бўладиган эди (2-расм).



2-расм. COVID-19+ҚД2 га чалинган юқори хавфга эга беморларда ЎА тармоқлари тромбози ривожланиши хавфини балли баҳолаш (гурухлараро фарқлар ишонарсиз)

Шифохонага ётқизишнинг 7-10 кунларида терапиянинг антикоагулянт самарасини баҳолаш учун Д-димер концентрациясини назоратли текшириш ва тизимли яллиғланиш фаоллигининг динамикасини баҳолаш учун СРОни назоратли текшириш ўтказилди. Учала гуруҳнинг ҳар бирида СРО концентрациясининг ишонарли қиёслаб бўладиган камайиши аниқланди (3-расм). Умуман олганда СРО концентрацияси 72,69% га камайди ($51,60 \pm 0,87$ мг/лдан $13,24 \pm 0,41$ мг/лгача, динамикадаги фарқлар ишончилиги - $p < 0,001$).

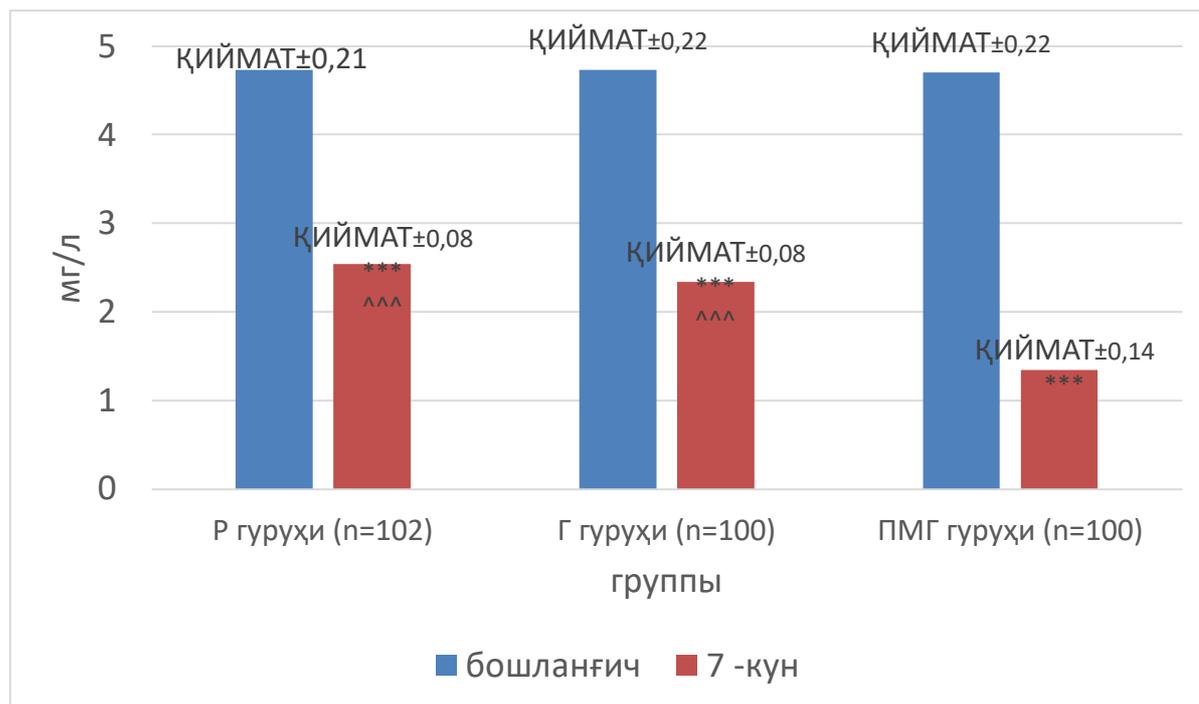


3-расм. ҚД 2 тури фонида COVID-19 га чалинган, ЎА тармоқлари тромбозининг юқори хавфи бўлган беморлар гуруҳларидаги СРО концентрациясининг динамикаси

Изоҳ: * - динамикадаги фарқ ишончилиги. Учта белги – $p < 0,001$.

Периферик қон Д-димери концентрацияси динамикасининг таҳлили шуни кўрсатдики (4-расм), учала терапевтик гуруҳларда Д-димер концентрациясининг камайиши кузатилган бўлса ҳам (барча гуруҳлар бўйича ўртача 34,75% га, бошланғич маълумотлар билан ҳаққонийлиги - $p < 0,001$), ПМГ самараси Г ва Р нинг таъсиридан ишонарли тарзда юқори бўлди (ПМГ ва Р ва ПМГ ва Г гуруҳлари ўртасидаги нисбий динамика фарқининг ишончилиги - $p < 0,05$, Р ва Г гуруҳлари ўртасидаги нисбий динамиканинг фарқлари ишонарсиз). Натижада, Д-димернинг солиштирса бўладиган бошланғич концентрацияларида шифохонага ётқизишнинг 7-кунига келиб ПМГ гуруҳида Г гуруҳига нисбатан маркернинг ишонарли янада паст концентрациясига эришилди ($p < 0,001$) ва Р

($p < 0,001$). Г ва Р гуруҳларида Д- димернинг эришилган концентрацияси қиёслаб бўладиган эди.



4-расм. ҚД 2 тури фонида COVID-19 га чалинган, ЎА тармоқлари тромбозининг юқори хавфи бўлган беморлар гуруҳларида Д димер концентрациясининг динамикаси

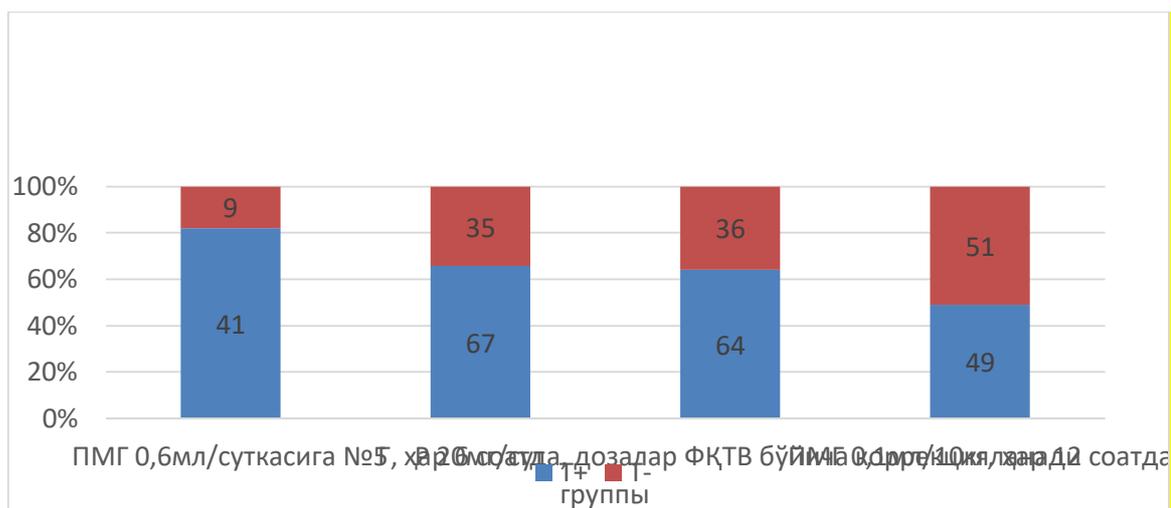
Изоҳ: * - динамикадаги кўрсаткичлар фарқининг ишончлилиги, ^ - ПМГ гуруҳи билан фарқнинг ишончлилиги. Учта белги – $p < 0,001$.

Шундай қилиб, тадқиқот давомида терапиянинг қиёсланаётган барча режимларида ишонарли антикоагулянт самарадорлик аниқланди, бунда ПМГ Г ва Р устидан ҳам абсолют, ҳам нисбий динамикага нисбатан сезиларли устунликка эга бўлди.

Тадқиқотнинг мақсади ҚД2 тури фонида COVID-19 га чалинган, тромботик асоратларнинг юқори хавфи бўлган беморлардаги ЎА тармоқлари тромбози ривожланишини бартараф этишнинг имкониятларини ўрганиш эди. Шу сабабли, тадқиқ этилаётган гуруҳлар ЎА тармоқлари тромбозлари ривожланишининг частотаси бўйича қиёсланди (5-расм). Тадқиқотнинг биринчи босқичида тромбоз хавфи юқори бўлган беморларда тромботик асоратлар хавфи ПМГни шифохонага ётқизишнинг биринчи беш кунлигида, суткасига бир маҳал, 0.6 мл дан қўллаш фонида 82% ни ташкил этади (50та бемордан 41 таси). Терапия таркибида ривароксабани қўллаш тромбоз хавфини 1,25 марта - 65,69% гача (102 та бемордан 67 таси, $\chi^2=4,49$, $p < 0,05$) камайтириш билан ассоциацияланди. Гепаринни ФҚТВ динамикасига боғлиқ равишда титрланадиган дозада қўллаш (мақсад – ФҚТВ ни бошланғич маълумотларга нисбатан икки марта узайтириш), шунингдек, тромбоз хавфини 1,28 марта – 64,00% гача (100 та бемордан 64 таси,

тадқиқотнинг биринчи босқичидаги юқори хавфи бор беморлар гуруҳлари билан фарқнинг ишончлилиги – $\chi^2=5,29$, $p<0,01$) камайтиришга имкон берди.

ПМГ қўллаган беморлар гуруҳида хавфнинг 1,67 марта – 49% гача камайиши кузатилди (100та бемордан 49 таси, тадқиқотнинг биринчи босқичидаги юқори хавфи бор беморлар гуруҳлари билан фарқнинг ишончлилиги– $\chi^2=15,25$, $p<0,001$). Антикоагулянт терапиянинг турли вариантларининг превентив самарадорлигини частотали баҳолаш ПМГни 10 кг вазнга ҳар 12 соатда қўллагандаги очик афзаллигини ишонарли фарқ билан аниқлаб берди.



5-расм. ҚД 2 тури фонида COVID-19 га чалинган ва тромботик асоратларнинг юқори хавфи бўлган беморларда ЎА тармоқлари тромбозининг антикоагулянт терапия режимига боғлиқ равишда ривожланиш частотаси

Шундай қилиб, ушбу тадқиқот антикоагулянт терапиянинг қиёсланаётган режимларининг ҚД2 тури фонида COVID-19 га чалинган, тромботик асоратларнинг юқори хавфи бўлган беморлардаги ЎА тармоқлари тромбози хавфини камайтириш нуқтаи назаридан самарали эканини кўрсатиб берди. ПМГнинг ҳар 12 соатдаги 0,1мл/10 кг дозаси ишонарли тарзда янада ёрқин профилактик самарага эгадир.

Тадқиқот жараёнида интенсив антикоагулянт терапияга қарамасдан ЎА тармоқлари тромбози ривожланган беморлар ажратиб олинди(12-жадвал). ЎА тармоқлари тромбози ривожланган беморларда превентив антикоагуляция самарали бўлган беморларга нисбатан қон гликемиясининг янада юқори даражаси, ўпка паренхимаси шикастланишининг катта ҳажми ва ЎҚнинг янада ёрқинроқ дилатацияси аниқланди (учала кўрсаткич учун гуруҳлараро фарқларнинг ишончлилиги - $p<0,05$). Бироқ ушбу кўрсаткичларнинг предиктор аҳамиятини баҳолашга уриниш (медиянанадан юқорироқ катталаниш) статистик аҳамиятни аниқлаб бермади.

12 -жадвал

ҚД2 тури фонида COVID-19 га чалинган, ЎА тармоқлари тромбозининг юқори хавфи бўлган беморлардаги антикоагулянт терапия

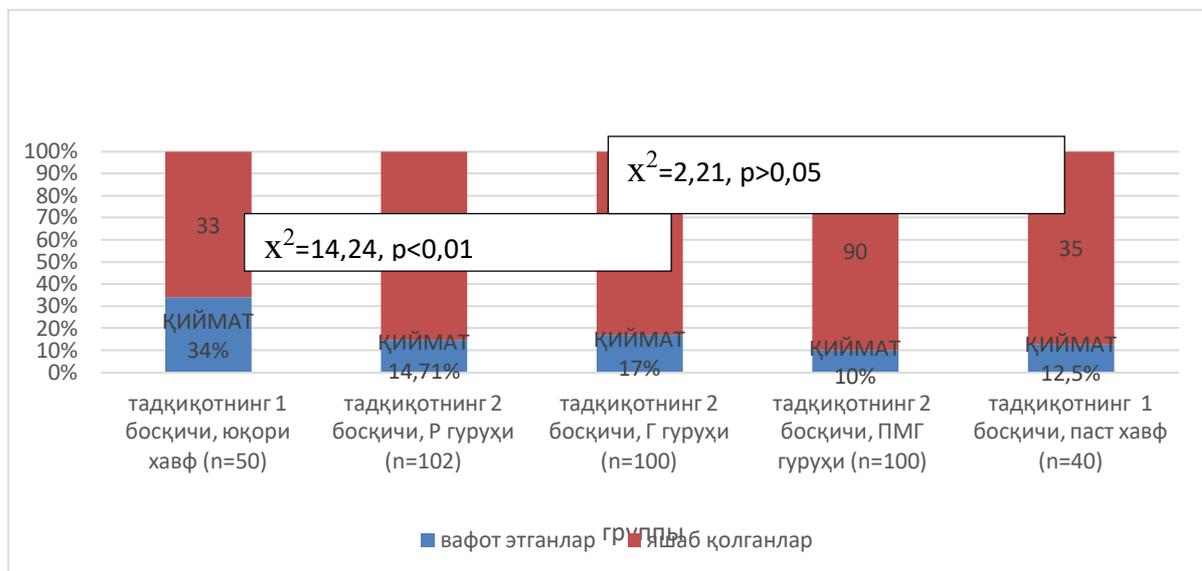
фондаги тромботик асоратлар ривожланишига боғлиқ равишда лаборатор-инструментал параметрлари

Кўрсаткичлар	Гуруҳ Т- (n=123)	Гуруҳ Т+ (n=179)
Ёш	52,47±1,69	56,47±1,32
Фибриноген, г/л	8,84±0,06	8,98±0,05
Глюкоза, ммоль/л	9,65±0,24	10,33±0,24*
КТ, %	50,50±1,60	55,31±1,59*
Д- димер, бир/л	4,60±0,21	4,80±0,16
Ферритин, нг/мл	1033,53±46,56	1123,58±41,33
ИЛ-6, пг/мл	77,72±3,73	76,30±3,04
СРО, бир/мл	52,19±1,40	51,20±1,12
Д- димер 7 кун, бир/л	2,00±0,14	2,13±0,07
СРО 7 кун, бир/мл	12,62±0,62	13,67±0,56
Ддимер, 7 кундаги нисбий динамика, %	-30,12±9,20	-37,94±4,30
СРО, 7 кундаги нисбий динамика, %	-74,39±1,42	-71,53±1,25
ЧҚ ЯДЎ, мм	51,55±0,49	52,47±0,38
ЧҚММи, г/м ²	103,74±1,37	103,67±1,11
ЧҚ ХФ, %	61,55±0,49	62,47±0,38
ЧБ, мм	36,87±0,41	37,35±0,29
ЎҚ, мм	31,56±0,70	33,45±0,56*
ЎА ўрР, мм.сим.уст	19,47±0,47	20,25±0,42
Хавфни баҳолашнинг инструментал шкаласи, балл	9,85±0,27	9,71±0,23
Хавфни баҳолашнинг комбинациялашган шкаласи, балл	22,07±0,56	21,92±0,50

Изоҳ: * - гуруҳлар ўртасидаги фарқнинг ишончилиги. Битта белги – $p < 0,05$.

Шундай қилиб, интенсив антикоагулянт терапия фониди ҚД2 тури фониди COVID-19 га чалинган, тромботик асоратларнинг юқори хавфи бўлган беморлардаги ЎА тармоқлари тромбози ривожланишининг хавфини камайтириш мумкин, бироқ, гликемиянинг ортиши, ўпка паренхимасининг катта ҳажмда шикастланиши ва ЎҚнинг катта ўлчами превентив терапиянинг етарлича самарадор эмаслиги билан ассоциацияланади.

Шифохонадаги ўлимларнинг таҳлили шуни кўрсатдики, антикоагулянт терапиянинг қиёсланаётган барча режимлари ҚД2 тури фониди COVID-19га чалинган беморлар ўртасида ўлим ҳолатлари хавфини сезиларли камайтиришга имкон беради (6-расм). Тадқиқотнинг иккинчи босқичига ўтган, тадқиқ этилаётган барча гуруҳлар ушбу кўрсаткич бўйича солиштирса бўладиган бўлди ва тромботик ҳолатларнинг хавфи кам бўлган беморлардан фарқ қилишмади (Тадқиқотнинг биринчи босқичидаги Т- гуруҳи).



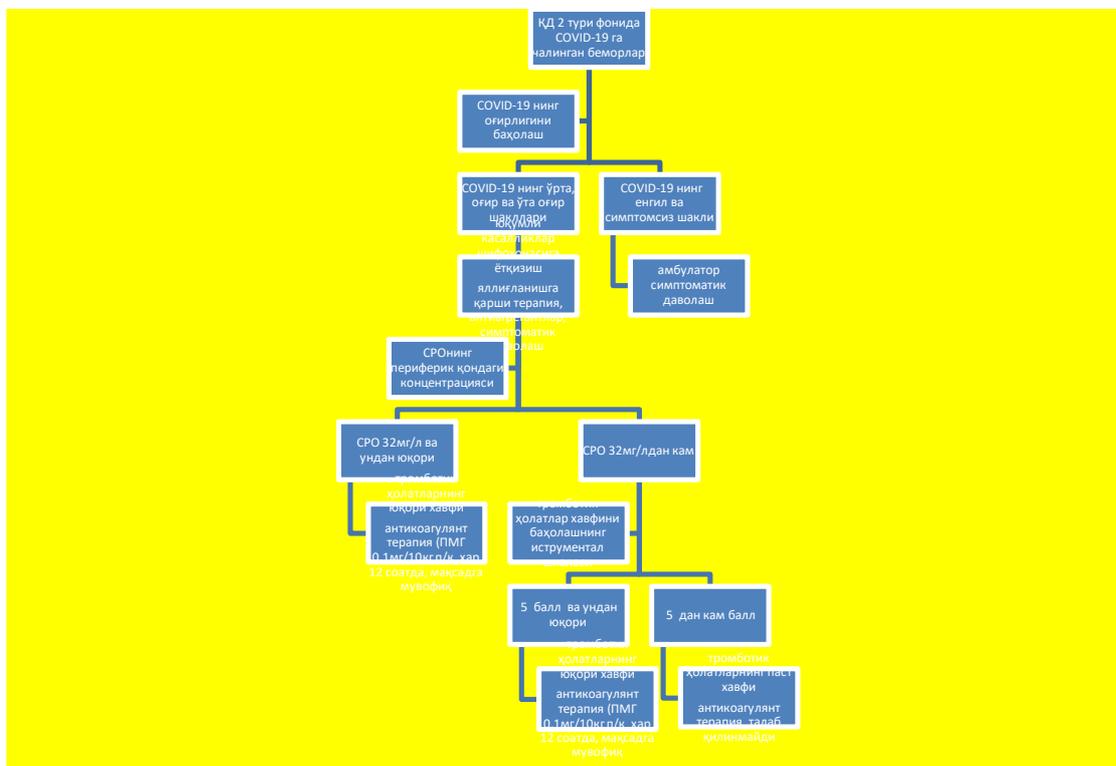
6-расм. ҚД 2 тури фонида COVID-19 га чалинган беморлар ўртасида шифохонадаги ўлим ҳолатлари, тромбоз хавфи ва антикоагулянт терапияга боғлиқ равишда

Умуман олганда, тромботик ҳолатлар хавфи юқори бўлган беморлар орасида, тадқиқотнинг 2 босқичидаги антикоагулянт терапия фонида ўлим ҳолати 13,91% ни (302 та бемордан 42 таси) ташкил этдики, бу тадқиқотнинг биринчи босқичига кирган юқори хавфга эга беморларга нисбатан ишонарли паст бўлди (ПМГнинг қисқа курси, 34%, $\chi^2=11,77$, $p<0,001$). Антикоагулянт терапия ўлимнинг нисбий хавфини 2,44 марта, ПМГни ҳар 12 соатда 0,1мл/10кг дозада қўллаш эса– 3,4 марта (тадқиқот 1-босқичининг юқори хавфга эга беморлар гуруҳи, $\chi^2=12,71$, $p<0,001$) камайтиришга имкон беради.

Тадқиқотнинг иккинчи босқичига кирган беморлар гуруҳларида антикоагулянт терапиянинг уни бекор қилишни талаб этадиган сезиларли асоратлари ва ноўй таъсирлари кузатилмади.

Ушбу тадқиқот натижаларининг асосида ҚД 2 тури фонида COVID-19га чалинган беморларни юритиш тактикасининг алгоритми ишлаб чиқилди (7-расм). Бемор мурожаат қилганда клиник маълумотлар ва тадқиқотнинг ўпка тўқимасининг шикастланиш ҳажмини баҳолашга имкон берадиган визуализацион усулларидадан фойдаланган ҳолда вирусли касалликнинг кечиш оғирлигини баҳолаш зарур. COVID-19нинг енгил даражаси билан оғриган беморларга амбулатор симптоматик даволаш тавсия этилади. Ўрта, оғир ва ўта оғир даражада касалланган беморларга шифохонага ётиш тавсия этилади. Юқумли касалликлар шифохонаси шароитларида беморга яллиғланишга қарши препаратлар, антиагрегантлар ва симптоматик воситаларни ўз ичига олувчи даволаш ўтказилади. Шифохонага ётишнинг биринчи суткаси давомида барча беморларга СРОнинг периферик қондаги концентрациясини аниқлаш тавсия этилади. Кўрсаткич 32мг/л ва ундан юқори бўлганда бемор тромботик асоратлар хавфи юқори бўлган беморлар гуруҳига қўшилади ва шифохонада бўлган бутун давр мобайнида антикоагулянт терапия тайинланади. Мақсадга мувофиқ антикоагулянт препарат бўлиб ҳар 12 соатда 0,1мл/10кг дозадаги ПМГ

ҳисобланади. Ривароксабан ва фракцияланмаган гепарин кам превентив самарадорлиги туфайли иккинчи қатор препаратлари бўлиб қолади. СРО концентрацияси 32мг/л паст бўлган беморларга ЭхоКГ, ЭКГ, периферик веналарни дуплекс сканерлаш ва ишлаб чиқилган ЎА тромбози хавфининг инструментал шкаласи бўйича хавфни баҳолаш тавсия этилади. 5 ва ундан юқори балли беморлар, шунингдек, тромбознинг юқори хавфига эга деб топилади ва уларга антикоагулянт терапия тайинланади. Қолган беморларга тромб ҳисоб бўлишининг паст хавфи туфайли антиагрегант терапия буюрилади.



7-расм. Тромботик ҳолатлар профилактикаси нуқтаи назаридан ҚД 2 тури фонда COVID-19га чалинган беморларни юритиш алгоритми

ХУЛОСАЛАР

1. ҚД 2 тури фонида COVID-19га чалинган беморларда юқумли касалликлар шифохонасига келганда рўйхатга олинадиган тромботик ҳолатларнинг лаборатор предикторлари бўлиб 8,15 ммоль/лдан юқори гликемия, Д-димернинг периферик қондаги 2,70 бир/млдан юқори, ферритиннинг 676,5нг/млдан юқори, ИЛ-6 нинг 45пг/млдан юқори ва СРОнинг 32бир/млдан юқори концентрациялари ҳисобланади. СРО энг катта предиктор самарадорликка эгадир (87,77%).

2. ҚД 2 тури фонида COVID-19га чалинган беморларда ЎА тармоқлари тромбозининг ультратовуш ташхиси билан аниқланадиган предиктор маркерлари бу-ЧҚММи 88,5г/м² дан кўпроқ ортиши, ЎА ўрР нинг 15,15мм.сим.уст.дан юқори бўлиши, қоринча ички босими ортишининг ЭхоКГ сифат белгилари ва периферик веналар тромбозининг аниқланишидир. Ушбу маркерларнинг комбинациясига асосланган шкала ЎҚ потенциалларининг ортиши ЭКГ паттерни билан 91,11% предиктор сезгирлик, 80,0% ўзига хослик ва 85,56% прогностик самарадорликка эгадир.

3. ҚД 2 тури фонида COVID-19га чалинган ва тромботик ҳолатларнинг юқори хавфига эга беморларда ўлим ҳолатларининг частотаси 34% дир, бу тромботик ҳолатларнинг паст хавфига эга беморларга нисбатан 2,72 марта юқоридир. ҚД 2 тури фонида COVID-19га чалинган беморларда тромботик ҳолатлар хавфини баҳолашнинг ишлаб чиқилган комбинациялашган шкаласи шифохонадаги ўлим ҳолатлари хавфига нисбатан 77,72%, прогностик сезгирлик, 51,47%ўзига хослик ва 57,78% прогностик самарадорликка эгадир. Узоқ муддатли антикоагулянт терапияни қўллаш шифохонадаги ўлим ҳолатлари хавфини 2,44 марта (13,91% гача) камайтиришга ёрдам беради.

4. ҚД 2 тури фонида COVID-19га чалинган ва тромботик ҳолатларнинг юқори хавфига эга беморларнинг терапия схемасига узоқ муддатли антикоагулянт терапияни киритиш ЎА тармоқлари тромбози хавфини камайтиришга имкон беради: ривароксабан суткасига 20мг, 82 % дан 65,69 % гача ($\chi^2=4,49$, $p<0,05$); гепарин п/к ҳар 6 соатда, ФҚТВнинг мақсадли даражасига етгунга қадар титрланадиган дозада, 64% гача ($\chi^2=5,29$, $p<0,01$), паст молекуляр гепарин п/к,ҳар 12 соатда, 0,1мл/10кг дозада, 49% гача ($\chi^2=15,25$, $p<0,001$). Тромботик ҳолатлар нуктаи назаридан ривароксабан ва фракцияланмаган гепаринни қўллашга нисбатан паст молекулали гепарин терапияси ($\chi^2=7,04$, $p<0,05$) энг катта превентив самарадорликка эгадир.

5. Узоқ муддатли антикоагулянт терапияни қўллаш ривароксабан (27,53% га камайтириш, $p<0,001$) ва фракцияланмаган гепаринга нисбатан (23,12% га камайтириш, $p<0,001$) Д- димернинг периферик қондаги концентрациясини паст молекуляр гепариннинг энг кўп ёрқин самара билан сезиларли камайтиришга имкон беради (53,75% га камайтириш $p<0,001$ бошланғич маълумотлар билан, $p<0,05$ ривароксабан ва фракцияланмаган гепарин гуруҳлари билан нисбий динамика фарқининг ишончилиги).

6. Антикоагулянт терапияга етарличи сезгир бўлмаган беморлар гликемиянинг анча юқори даражаси ($10,33\pm 0,24$ ммоль/л $9,65\pm 0,24$ ммоль/лга

қарши, $p < 0,05$), ўпка паренхимаси шикастланишининг каттароқ ҳажми ($55,31 \pm 1,59\%$ $50,50 \pm 1,60\%$ га қарши, $p < 0,05$) ва ЎҚнинг каттароқ диастолик диаметри ($33,45 \pm 0,56\text{мм}$ $31,56 \pm 0,70\text{мм}$ га қарши, $p < 0,05$) билан фарқланади.

7. Ишлаб чиқилган, хавфни инструментал шкалага мувофиқ балли баҳолаш ва СРОнинг концентрациясига асосланган ташхис алгоритмини қўллаш ҚД 2 тури фонида COVID-19 чалинган беморлардаги тромботик асоратлар ривожланишини 90% дан юқори сезгирлик билан прогнозлаш ва ташхис процедураларини минималлаштириш, шу жумладан, 46,67 % беморларда ультратовуш текширувлардан қочиш имконини беради.

**НАУЧНЫЙ СОВЕТ ПО ПРИСУЖДЕНИЮ УЧЕНЫХ СТЕПЕНЕЙ
DSC.04/04.03.2022.Tib.95.02 ПРИ АНДИЖАНСКОМ
ГОСУДАРСТВЕННОМ МЕДИЦИНСКОМ ИНСТИТУТЕ**

**АНДИЖАНСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ
МЕДИЦИНСКИЙ ИНСТИТУТ**

ЯҚУБОВ НОДИРБЕК ИЛХОМЖОН УГЛИ

**НОВЫЕ ПОДХОДЫ К ПРОФИЛАКТИКЕ ТРОМБОЭМБОЛИЧЕСКИХ
ЗАБОЛЕВАНИЙ ПРИ САХАРНОМ ДИАБЕТЕ НА ФОНЕ COVID-19**

14.00.43 – Профилактическая медицина

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

АНДИЖАН – 2024

Тема диссертации доктора философии (PhD) по медицинским наукам зарегистрирована в Высшей аттестационной комиссии при Министерстве высшего образования, науки и инновации Республики Узбекистан за № В2021.3.PhD/Tib2197.

Диссертация выполнена в Андижанском государственном медицинском институте.

Автореферат диссертации на трёх языках (узбекский, русский, английский (резюме)) размещен на веб-странице Научного совета (www.tipme.uz) и на Информационно-образовательном портале «Ziyonet» (www.ziyonet.uz).

Научные руководитель:

Дадамянц Наталия Гамлетовна
доктор медицинских наук, старший научный сотрудник

Официальные оппоненты:

Мамасолиев Зоҳиджон Нейматжонович
доктор медицинских наук, доцент

Ходжибекова Юлдуз Маратовна
доктор медицинских наук, доцент

Ведущая организация:

Ташкентская медицинская академия

Защита диссертации состоится «_____» _____ 2024 г. в _____ часов на заседании Научного Совета по присуждению учёных степеней DSc.04/04.03.2022.Tib.95.02 при Андижанском Государственном медицинском институте (Адрес: 170100, город Андижан, ул. Ю.Отабекова, 1. Тел./Факс: (+99874) 223–94–50, e-mail: info@adti.uz).

С диссертацией можно ознакомиться в Информационно-ресурсном центре Андижанского Государственного медицинского института (зарегистрирована № _____). Адрес: 170100, город Андижан, улица Ю.Отабекова, 1. Тел./Факс: (+99874) 223–94–50.

Автореферат диссертации разослан «_____» _____ 2024 года.
(реестр протокола рассылки № _____ от «_____» _____ 2024 года).

И.Ю. Маматова
Председатель Научного совета по
присуждению ученых степеней,
доктор химических наук, профессор

Д.З. Мамарасулова
Ученый секретарь Научного совета по
присуждению ученых степеней, доктор
медицинских наук, профессор

З.С. Салохиддинов
Председатель научного семинара при
ученом совете, доктор медицинских наук,
профессор

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность и востребованность темы диссертации. Новая коронавирусная инфекция COVID-19 – это новый вызов мировой системе здравоохранения, которая за первые 7-8 месяцев привела к более чем 10 млн. случаев заболевания и более 500 тыс. случаев смертей. Комплексный патогенетический каскад заболевания приводит в тяжелых случаях к развитию интерстициальной пневмонии, прогрессирующей до острого респираторного дистресс-синдрома (ОРДС), сепсиса и полиорганной недостаточности. Основные факторы риска тяжелого течения, развития осложнений и смертности больных COVID-19 – пожилой и старческий возраст и ожирение. Важным патогенетическим механизмом является гиперкоагуляция на фоне чрезмерной активации воспаления. Протромботические изменения системы свертывания крови и тромбоэмболические явления усугубляют клиническое течение COVID-19, а также являются причиной смерти пациентов с тяжелым и очень тяжелым течением заболевания¹. Смертность среди таких больных составляет 8-26%. 1/3 причин смерти пациентов с COVID-19 — массивная ТЭЛА.

В мире на тромбоэмболию легочной артерии приходится большая часть тромбоэмболий у пациентов с COVID-19, в то же время связь ТЭЛА с тромбозом глубоких вен и других заболеваний (сахарный диабет 2 типа, артериальная гипертензия) у этой категории пациентов в анамнезе не выяснена. Уровень D-димера в крови пациентов, инфицированных COVID-19, является независимым предиктором выживаемости и тромбоэмболических событий, и необходимо изучить прогностическое значение этого показателя в отношении ТЭЛА.

В нашей стране сегодня проводится большая работа по кардинальному повышению качества медицинских услуг, предоставляемых населению, развитию системы здравоохранения. В связи с этим определены следующие задачи «...поддержание здорового образа жизни и профилактики заболеваний путем повышения эффективности, качества и общедоступности медицинской помощи, оказываемой населению в нашей стране, а также формирование системы медицинской стандартизации, внедрение высокотехнологичных методов ранней диагностики и лечения заболеваний, поддержка здорового образа жизни путем создания эффективных моделей диспансеризации и патронажной службы...»². Для решения этих задач важными вопросами являются повышение эффективности оказания медицинской и социальной помощи пациентам с диагнозом COVID-19, снижение показателей инвалидности, улучшение качества жизни, совершенствование методов использования современных технологий при оказании медицинских услуг.

Данное диссертационное исследование служит в определенной степени реализации задач, описанных в Указах Президента Республики Узбекистан №ПФ-5590 от 7 декабря 2018 года «О комплексных мерах по коренному совершенствованию системы здравоохранения Республики Узбекистан»,

Obi AT, Barnes GD, Wakefield TW, Eliason JL, et al. Practical diagnosis and treatment of suspected venous thromboembolism during COVID-19 pandemic.// J Vasc Surg Venous LymphatDisord.- 2020.-8(4).-526-534

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

постановлении Президента Республики Узбекистан № 4891 от 12 ноября 2020 года «О дополнительных мерах по обеспечению здоровья населения путем дальнейшего повышения эффективности лечебно-профилактической работы», №ПФ-60 от 28 января 2022 года «О новой стратегии развития на 2022-2026 годы», и в других нормативно-правовых документах, связанных с этой отраслью.

Соответствие исследования приоритетным направлениям науки и технологий республики. Данное исследование выполнено в рамках VI приоритетного направления развития республиканской науки и техники «Медицина и фармакология».

Степень изученности проблемы. По данным A.Porfidia и соавторов, повышенные значения D-димера связаны с плохим прогнозом и высокой смертностью при COVID-19. Столь высокие значения D-димера в исследовании I. Leonard-Lorant et al. объясняется вторичной ответной активацией каскада свертывания крови, по отношению к синдрому системного воспалительного ответа (SIRS) у пациентов с COVID-19. Ю. Цзоу и др. показали связь между повышенным уровнем D-димера и тяжестью заболевания у 129 пациентов с COVID-19, поступивших в Шанхайский клинический центр здравоохранения. По их результатам, повышенные уровни D-димера составляли <2 и >10 верхней границы нормы (ULN) при легких и тяжелых инфекциях соответственно. П. Демело-Родригес и др. подтвердили связь между уровнями D-димера и риском тромбоза глубоких вен (ТГВ) в ретроспективном анализе 156 пациентов с COVID-19. Они обнаружили, что уровни D-димера были выше у пациентов с ТГВ (4527 нг/мл), чем у пациентов без тромбоэмболических осложнений (2050 нг/мл). В целом, проведено множество научных исследований относительно прогнозирования D-димера и тромбоэмболических изменений, но при заболевании COVID-19 не разработаны предпосылки воспаления и значение этого предиктора, профилактика изменений и алгоритмы антикоагулянтной терапии при сопутствующих заболеваниях, таких как сахарный диабет 2 типа и артериальная гипертензия.

Н.А.Воробьева изучила 52 зарубежные литературы и отобрала из них 21 статью. Она сравнила полученные теоретические результаты со своими реальными клиническими результатами. В исследовании автора был проанализирован индекс D-димера крови у 109 госпитализированных пациентов с SARS-CoV-2. По ее заключению, увеличение количества D-димера в крови пациентов с COVID-19 приводит к гиперкоагуляции на фоне системного воспаления и развитию синдрома ДВС. В результате у больных возникают тромбоэмболические изменения.

В Узбекистане выполнены несколько научных работ, которые посвящены роли компьютерной томографии в течении и осложнениях заболевания COVID-19 в лёгких (Ж.Ж. Жонибеков, 2022 г. Бухара), организации интенсивной лечебно-реанимационной службы для больных с COVID-19 при массовом поступлении в стационары больных в период пандемии (Г.Ш. Хамраева, 2022 г. Ташкент) совершенствование организации стационарной специальной медицинской помощи больным с COVID-19 (А.М. Хусанов, 2021 г. Ташкент), но

в этих работах говорится лишь об улучшении медицинских услуг во время пандемии. Ряд учёных нашей страны (А.О.Орзикулов и др., 2021г., А.С.Бабаджанов, 2021г., М.И.Шамсутдинова, 2021г., А.С.Мамахужаев, 2021г., С.Б.Сайдалиев, 2021г., Ш.А.Орзикулов, 2022г.) опубликовали свои статьи в медицинских журналах о значении D-димера в развитии тромбоэмболических осложнений при COVID-19, течении и осложнениях тромбозов, но в них не упомянуто о шкале диагностики и лечения тромбоэмболии.

Связь темы диссертации с научно-исследовательскими работами высшего образовательного учреждения, где выполнена диссертация. Диссертационное исследование было выполнено в соответствии с планом исследований Андижанского медицинского института №002621 «Новые подходы к профилактике тромбоэмболических осложнений при сахарном диабете на фоне COVID-19» (2021-2024 гг.).

Цель исследования. Разработка эффективных методов профилактики тромбоэмболических осложнений COVID-19 на фоне СД 2 типа в госпитальном периоде на модели Ферганской долины.

Задачи исследования:

определение патогенетических, лабораторно-инструментальных прогностических маркеров тромботических состояний у больных COVID-19 на фоне сахарного диабета 2 типа и их прогностической эффективности;

изучение диагностической ценности лучевых методов с точки зрения риска развития тромбоэмболических осложнений;

определить частоту смертности у пациентов с высоким и низким риском развития тромбозов легочных артерий в стационарных условиях и оценить влияние антикоагулянтной терапии на риск смерти в стационаре;

сравнительная оценка эффективности методов профилактики тромбоэмболических осложнений и определение маркеров чувствительности к антикоагулянтной терапии;

доказать клинико-эпидемиологическую эффективность применения разработанного лечебно-диагностического алгоритма, направленного на профилактику тромботических осложнений.

Объектом исследования являются 302 госпитализированных в инфекционный стационар больных COVID-19 на фоне СД 2 типа с высоким риском тромботических осложнений и 90 историй больных COVID-19 на фоне СД 2 типа (ретроспективный анализ).

Предметом исследования были получены результаты клинико-лабораторного и инструментального (ЭКО-КГ, дуплексное УЗИ периферических сосудов) исследований.

Методы исследования. В исследовании использовались общеклинические, инструментальные (ЭКОКГ, дуплексное УЗИ периферических сосудов), функциональные, биохимические и статистические методы исследования.

Научная новизна исследования заключается в следующем:

впервые в модели Ферганской долины изучен уровень гликемии, воспалительных цитокинов, IL-6, ферритина, СРБ и D-димер как прогностические

маркеры риска развития тромботических осложнений у пациентов с COVID-19 на фоне СД 2 типа;

была доказана эффективность УЗИ в определении предикторов тромбоза легочных артерий таких, как среднее давление в легочных артериях, индекса массы миокарда ЛЖ сердца, признаки повышения внутреннего давления в артериях и тромбоза периферических вен чем другие методы исследования (МСКТ, МСКТ-ангиография);

была доказано развитие тромбозов с чувствительностью 91,11%, специфичностью 80,0% и прогностической эффективностью 85,56% у пациентов с COVID-19 на фоне СД 2 типа;

доказано снижение риск внутрибольничной смертности в 2,44 раза (до 13,91%) при применении длительной антикоагулянтной терапии у пациентов с диагнозом COVID-19, а также достоверное снижение концентрации D-димерного маркера тромбообразования в периферической крови низкомолекулярным гепарином с его сравнительным противовоспалительным действием;

у больных впервые выявлены такие маркеры резистентности, как гипергликемия ($10,33 \pm 0,24$ ммоль/л), большой объем поражения паренхимы легких ($55,31 \pm 1,59\%$) и дилатация ПЖ ($33,45 \pm 0,56$ мм);

Практические результаты диссертационной работы заключаются в следующем:

в ходе исследования была разработана комбинированная шкала оценки риска с использованием биохимических, патогенетических, прогностических маркеров и ЭКГ, а также данных УЗИ для оценки риска развития тромботических состояний у пациентов с COVID-19 на фоне СД 2 типа;

статистические расчеты позволили минимизировать количество необходимых исследований для оценки риска тромботических осложнений и разработана инструментальная шкала риска, комбинация которых с концентрацией СРБ и Д-димера позволяет прогнозировать развитие тромбозов у больных COVID-19 на фоне СД 2 типа с чувствительностью 91,11%, специфичностью 80,0% и прогностической эффективностью 85,56%;

алгоритм ведения больных COVID-19 на фоне СД 2 типа с точки зрения тромботических осложнений, включающий диагностический этап для оценки риска тромбозов и терапевтический этап, включающий длительную терапию высокими дозами антикоагулянтов терапии, позволяет оптимизировать тактику, минимизировать диагностические процедуры, снизить тромботические осложнения и госпитальную летальность.

Достоверность результатов исследования: достоверность результатов обоснована использованием объективных критериев оценки состояния пациентов, корректным применением методологических подходов и наборов статистического анализа. Выводы основаны на принципах доказательной медицины. Статистическая обработка подтвердила достоверность полученных результатов.

Научная и практическая значимость результатов исследования. Научная значимость результатов исследования основана на том, что

разработанная система других форм оценки прогнозирования тромбоэмболии легочной артерии при коронавирусной инфекции позволила оценить создание перспективной теоретической основы для мониторинга состояния болезни в ходе оценки и мониторинга.

Практическая значимость исследования заключается в том, что на фоне COVID-19 разработан новый подход к профилактике тромбоэмболических осложнений при сахарном диабете, позволяющий снизить показатели стационарной смертности за счет выявления и устранения риска развития синдрома ДТИ; в результате профилактики тромбоэмболических осложнений, которые могут развиваться у больных, появляется возможность сократить сроки их реабилитации, улучшить показатели трудоспособности и добиться положительного экономического эффекта.

Внедрение результатов исследования. Письмо №96 от 22 апреля 2023 года направлено в Минздрав по теме «Прогнозирование риска развития тромботических осложнений различной степени тяжести у пациентов, инфицированных COVID-19 на фоне СД 2 типа» для внедрения научных инновации в другие учреждения здравоохранения.

1-научная новизна. *Суть научной инновации:* изучены значения уровня сахара в крови, воспалительных цитокинов, IL-6, ферритина, СРО и D-димера как прогностические маркеры риска развития тромботических осложнений у пациентов с COVID-19 на фоне СД 2 типа.

Значимость научной инновации: в результате выявления предикторов тромбоэмболических изменений у пациентов с COVID-19 на фоне СД 2 типа снижается количество стационарных осложнений.

Внедрение научной инновации в практику разработана методическая рекомендация «Прогнозирование риска развития тромботических осложнений COVID-19 на фоне сахарного диабета 2 типа» на основе результатов научных исследований, полученных в рамках нового подхода к профилактике тромбоэмболических осложнений на фоне сахарного диабета утверждена (2022 Справка Минздрава 8н-р/784 от 7 июля) и внедрена в практику.

Социальная эффективность научной инновации заключается в следующем: при определении риска тромботических осложнений различного уровня у пациентов с COVID-19 на фоне СД 2 типа, их выявление и профилактика позволяет предотвратить хроническую дыхательную недостаточность и летальный исход, наблюдаемые у пациентов в ранней стадии заболевания.

Экономическая эффективность научных инноваций складывается из: расчета экономического эффекта от сокращения продолжительности временной нетрудоспособности при внедрении новых методов определения риска тромбоэмболических изменений:

$$\text{Время } E = (90-30) \times (26923,1+13333,4) \times 40 - 0,15 \times 171938400=24178100$$

Заключение: в результате определения факторов риска, рекомендуя и реализуя лечебные мероприятия, дает возможность сэкономить 24 178 100 сум за счет уменьшения состояния временной нетрудоспособности.

Расширенное использование научной новизны: письмо №96 от 22 апреля 2023 года направлено в Минздрав ректором АГМИ для внедрения научных инноваций в другие учреждения здравоохранения о «Прогнозирование риска развития тромботических осложнений различного уровня у пациентов, инфицированных COVID-19 на фоне СД 2 типа».

2-научная новизна. *Сущность научной новизны:* Доказано, что УЗИ дает удовлетворительный результат при определении среднего давления ЛА, индекса массы миокарда ЛЖ, признаков повышения внутреннего давления в ПЖ, тромбоза периферических вен, что являются предикторами тромбоза ветвей ЛА у больных с COVID-19 на фоне сахарного диабета 2 типа;

Значимость научной новизны: подтверждено, что выявление предикторов тромбоза ЛА в раннем периоде позволяет повысить перспективу результатов лечения и снизить возможной стационарной смертности, предотвратить переход осложнений в необратимые процессы.

Внедрение научной новизны в практику: разработана методическая рекомендация «Прогнозирование риска развития тромботических осложнений COVID-19 на фоне сахарного диабета 2 типа» на основе результатов научных исследований, полученных в рамках нового подхода к профилактике тромбоэмболических осложнений на фоне сахарного диабета утверждена (2022 Справка Минздрава 8н-р/784 от 7 июля) и внедрена в практику.

Социальная эффективность научной новизны заключается в следующем: за счет определения предикторов тромбообразования ЛА, повышается эффективность лечения, сокращается реабилитационный период больных, снижается смертность и увеличивается возможность восстановления трудоспособности.

Экономическая эффективность научной новизны: в результате выявления предикторов тромбообразования у больных, их профилактики с помощью консервативного лечения и сокращения сроков госпитализации на 8,3 дня в среднем удалось сэкономить 1 817 700 сум на одного больного (8,3x219 ,000).

Заключение: выявление предикторов тромбоза ЛА у больных позволило сократить сроки стационарного лечения и снизить потребность в реабилитационных мероприятиях, что позволило сэкономить бюджетные средства.

3-научная новизна. *Суть научной новизны:* в сравнительном исследовании стандартного лечения больных с COVID-19 на фоне СД доказано, что низкомолекулярный гепарин достоверно снижает концентрацию D-димерного маркера тромбообразования в периферической крови;

Значимость научной новизны: учитывая, что высокая концентрация предиктора D-димера в крови приводит к тромбозу ЛА, это позволяет снизить количество этого предиктора в крови и снизить частоту наблюдаемых осложнений.

Внедрение научной новизны в практику: разработана методическая рекомендация «Прогнозирование риска развития тромботических осложнений COVID-19 на фоне сахарного диабета 2 типа» на основе результатов научных исследований, полученных в рамках нового подхода к профилактике

тромбоэмболических осложнений на фоне сахарного диабета утверждена (2022 Справка Минздрава 8н-р/784 от 7 июля) и внедрена в практику.

Социальная эффективность научной новизны заключается в следующем:

- в результате снижения концентрации D-димера достигается снижение показателей стационарной смертности;
- позволяет сократить период реабилитации пациентов и сократить период возвращения на трудовую деятельность.

Экономическая эффективность научной новизны заключается в следующем: выявление вышеуказанного предиктора и снижение его концентрации в крови, и в результате устранения риска тромбообразования ЛА, приводит к сокращению предусмотренные бюджетом реабилитационные мероприятия, которые могут понадобиться пациентам, и позволяет восстановить работоспособность больных.

Заключение: Определение количества D-димера в крови и снижение его концентрации с помощью низкомолекулярного гепарина позволило сэкономить бюджетных средств и деньги пациента.

4-научная новизна. *Суть научной новизны:* на основе разработанного алгоритма можно прогнозировать развитие тромботических осложнений в группах высокого риска с чувствительностью более 90% и минимизацией диагностики, а у 46,67% пациентов оправдано избегать ультразвуковое исследование.

Значимость научной новизны: использованный у пациентов алгоритм позволяет избежать тромботических осложнений ЛА в результате высокодозной антикоагулянтной терапии и избежать существенно избыточных инструментальных исследований (УЗИ).

Внедрение научной новизны в практику: разработана методическая рекомендация «Прогнозирование риска развития тромботических осложнений COVID-19 на фоне сахарного диабета 2 типа» на основе результатов научных исследований, полученных в рамках нового подхода к профилактике тромбоэмболических осложнений на фоне сахарного диабета утверждена (2022 Справка Минздрава 8н-р/784 от 7 июля) и внедрена в практику.

Социальная эффективность научной новизны заключается в следующем: она обеспечивает удовлетворительные результаты высокодозной антикоагулянтной терапии проводимых лечебных манипуляций; за счет резкого сокращения процедуры УЗИ сравнительно сокращается контакт между пациентом и медицинским персоналом.

Экономическая эффективность научной новизны складывается из:

применяя разработанный алгоритм к пациентам с COVID-19 на фоне сахарного диабета доказано, что 46,67% обследованных в ходе исследования пациентов не нуждались в радиологическом обследовании (ЭхоКГ, доплерография).

Вывод: исходя из того, что обследование ЭхоКГ составляет около 90 000 сум за 1 пациента, а доплерография периферических вен – 80 000 сум, применение алгоритма позволяет сэкономить 170 000 сум на каждого пациента группы высокого риска.

Расширенное использование научной новизны: письмо №96 от 22 апреля 2023 года направлено в Минздрав ректором АГМИ для внедрения научных инноваций в другие учреждения здравоохранения о «Прогнозирование риска развития тромботических осложнений различного уровня у пациентов, инфицированных COVID-19 на фоне СД 2 типа».

Апробация результатов исследования. Результаты данного исследования доложены и обсуждены на 1 зарубежных и 3 республиканских научно-практических конференциях.

Опубликованность результатов исследования. По теме диссертации опубликовано 15 научных работ, из них 9 журнальных статей в научных изданиях, 3 в отечественных и 6 в зарубежных журналах, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией Академии наук Республики Узбекистан для публикаций основных научных результатов. Получен патент на полезную модель в комитете по защите интеллектуальной собственности Республики Узбекистан № FAP 01937.

Структура и объем диссертации. Диссертация состоит из введения, пяти глав, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка использованной литературы. Объем диссертации составляет 112 страниц.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Введение обоснована актуальность и востребованность диссертационной работы, сформулированы цель и задачи исследования, изложена научная новизна и практическая значимость, представлены сведения об апробации и опубликованных результатах работы, краткой структуре диссертации.

Первая глава диссертации – «Обзор литературы», отражает современные представления о патогенезе. Эпидемиологии, диастолической и лечебной тактике внутрисосудистых тромбозов, причем затрагиваются проблемы COVID-19 ассоциированных тромбозов, а также патогенетического вклада метаболических нарушений в развитие осложнений.

Во второй главе «Материал и методы исследования» описывается клиническая характеристика больных, включенных в исследование, дизайн исследования и методики обследований. Настоящее исследование проведено на модели Ферганской долины. Исследование проводилось в два этапа – ретроспективный и проспективный и включало 392 больных, у которых COVID-19 развился на фоне СД 2 типа. В исследование не включались больные, находящиеся на хронической антикоагулянтной терапии, а также больные с фибрилляцией предсердий и тромбофлебитом глубоких вен в анамнезе, больные, находящиеся на программном гемодиализе, больные злокачественными новообразованиями.

Первый этап исследования заключался в ретроспективном сравнении историй болезней двух групп больных СД 2-го типа, перенесших COVID-19: больные, у которых в инфекционном периоде SARS-CoV2 инфекции отмечался тромбоз ветвей легочной артерии (45 больных, группа Т+) и больных без тромботических осложнений SARS-CoV2 инфекции (45 больных, группа Т-) (табл.1). Группа «Т-» набиралась по принципу «случай-контроль»: к каждой истории болезни первой группы подбирались истории болезни больного с таким

же объемом поражения легочной паренхимы и тяжести инфекции и сопоставимого возраста (± 5 лет), но без тромботических осложнений. Верификация диагноза «тромбоз ветвей легочной артерии» проводилась по данным МСКТ-ангиопульмонографии. Всем больным в качестве антикоагулянтной терапии в схему лечения входило инъекционное введение низкомолекулярного гепарина (НМГ) в дозе 0,6мл однократно в сутки, в течение первых пяти суток госпитализации. Также все больным принимали антиагрегант Дипиридамол 50 мг в сутки в два приема и рекомендованную терапию COVID-19. В ходе исследования группы сравнивались по концентрации маркеров системного воспаления и тромбообразования и результатам ЭхоКГ. В ходе этого этапа исследования была разработана шкала риска тромботических осложнений SARS-CoV2 у больных СД2 типа.

Таблица 1

Больные, включенные в первый этап исследования

Показатели	Группа Т+ (n=45)	Группа Т- (n=45)	Достоверность различия между группами
Возраст, лет	55,78 \pm 2,85	56,91 \pm 2,89	Нд
Мужчин (%)	32 (71,11%)	22 (48,89%)	$\chi^2=4,68^*$
Объем поражения легких, %	50,48 \pm 3,01	50,16 \pm 3,01	Нд
Тяжесть заболевания (средняя/тяжелая/крайне тяжелая)	13/20/13	12/21/13	нд
Сатурация кислорода периферической крови при поступлении, %	86,12 \pm 2,16	88,24 \pm 3,12	Нд
Длительность СД 2 типа, лет	6,52 \pm 0,96	7,01 \pm 0,88	нд
Инсулинопотребное состояние, (%)	18 (40%)	15 (33,33%)	Нд
ГБ, (%)	39 (86,67%)	41 (91,11%)	Нд
ИБС, (%)	16 (35,56%)	15 (33,33%)	Нд
ПИКС, (%)	8 (17,78%)	10 (22,22%)	Нд
с/п ОНМК, (%)	3 (6,67%)	2 (4,44%)	Нд
ХСН NYHA III-IV, (%)	12 (26,67%)	11 (24,44%)	Нд
ХБП С3-4, (%)	7 (15,56%)	5 (11,11%)	Нд

Примечание: * - достоверность критерия хи квадрат: один знак $p < 0,05$.

Второй этап исследования был посвящен изучению превентивной эффективности различных вариантов терапии в аспекте тромбоза ветвей легочной артерии. С этой целью было сформировано 3 группы больных СД 2, госпитализированных в связи с COVID-19 средней, тяжелой и крайне тяжелой степени, имеющих высокий риск тромбоза ветвей легочной артерии (табл. 2).

Всем больным проводилась рекомендованная терапия COVID-19 ассоциированной интерстициальной пневмонии, включая антикоагулянтную терапию. Больным группы Р (102 больных) в качестве антикоагулянта в составе терапии применялся ривароксабан перорально, в дозе 20мг/сутки однократно; больным группы Г (100 больных) – нефракционированный гепарин в виде подкожных инъекций, четырехкратно в сутки (каждые 6 часов), первая доза – 5000ед (1мл), с последующей коррекцией дозы в зависимости от АЧТВ; больным группы НМГ (100 больных) – низкомолекулярный гепарин в виде подкожных инъекций двукратно в сутки (каждые 12 часов) в дозе 0,1мл на 10 кг веса каждая инъекция. Наблюдение за больными продолжалось в течение 1 месяца, в течение которого регистрировались случаи тромбозов ветвей легочной артерии во всех сравниваемых группах. В качестве контрольной группы обследовано 20 здоровых добровольцев сопоставимого возраста без признаков патологии дыхательной и сердечно-сосудистой систем.

Таблица 2

Больные, включенные во второй этап исследования

Показатели	Р(n=102)	Г (n=100)	НМГ (n=100)	Достоверность межгруппового различия
Возраст	53,28±1,61	56,41±1,92	54,87±1,87	нд
Мужчин (%)	58	47	62	Нд
Объем поражения легких, %	55,82±1,96	53,09±2,00	51,09±1,99	Нд
Тяжесть заболевания (средняя/тяжелая/крайне тяжелая)	27/52/23	26/48/26	28/51/21	нд
Сатурация кислорода периферической крови при поступлении, %	88,14±3,18	86,25±2,21	84,62±2,16	нд
Длительность СД 2 типа, лет	7,13±0,75	6,72±0,79	7,72±1,08	Нд
Инсулинопотребное состояние, (%)	35 (34,31%)	33 (33%)	36 (36%)	Нд
ГБ, (%)	88 (86,27%)	83 (83%)	84 (84%)	Нд
ИБС, (%)	36 (35,29%)	32 (32%)	34 (34%)	Нд
ПИКС, (%)	14 (13,73%)	13 (13%)	16 (16%)	Нд
с/п ОНМК, (%)	8 (7,84%)	5 (5%)	6 (6%)	Нд
ХСН NYHA III-IV, (%)	27 (26,47%)	26 (26%)	24 (24%)	Нд
ХБП С3-4, (%)	15 (14,71%)	14 (14%)	18 (18%)	Нд

Клинически у всех больных, включенных в исследование, отмечалась лихорадка, выраженная мышечная слабость, миалгии, торакалгии, ощущение нехватки воздуха, ощущение сердцебиения, тахикардия, артериальная

гипертензия, дискомфорт (иногда описываемый как сухость) в области слизистой носоглотки и в проекции трахеи. У всех больных SARS-CoV2 инфекция проявлялась интерстициальной пневмонией, снижением сатурации кислорода в периферической крови. При развитии тромбоза ветвей ЛА у больных отмечалось резкое нарастание одышки, снижение сатурации. У 71,11% больных (128 больных из 180) тромбоз сопровождался болями в грудной клетке, у 45,55% (82 из 180) – гемофтизом. Тромбоз центральных ветвей ЛА отмечался в 42,78% (77 из 180), у остальных 57,22% (103 из 180) тромбоз отмечался на уровне средних и мелких ветвей. У 28,33% больных (51 из 180) обнаружен острый тромбоз периферических вен, что позволяет предположить тромбоэмболическую этиологию поражения ЛА, в остальных случаях – предполагается тромбоз *insitu*.

В качестве клинических показателей использовались: длительность лихорадочного периода (количество дней, когда температура тела превышала 39,9 градусов), длительность госпитализации, длительность периода от начала гипертермии до начала антикоагулянтной терапии. В ходе второго этапа исследования также учитывались тяжесть течения инфекции и возраст больных (в первом этапе исследования методика набора групп сравнения предусматривала рандомизацию по этим признакам).

В ходе исследования всем больным определялись уровень гликемии, концентрация Д-димера, фибриногена, ферритина, СРБ и ИЛ-6 в периферической крови. Забор крови проводился в утренние часы, натощак, из кубитальной вены, в положении лежа. Использовался набор специализированных вакутайнеров. После забора кровь центрифугировалась для отделения плазмы, в которая использовалась для определения концентрации изучаемых показателей.

Корреляционный анализ проводился с использованием критерия Пирсона и определением его достоверности в зависимости от количества коррелируемых пар. В качестве прогностических маркеров использовались показатели, продемонстрировавшие достоверное различие между группами больных с тромботическими осложнениями и без них. В случае параметрических показателей рассчитывались медианы показателей. Маркером считались значения показателей, превышающие медиану. Для оценки предикторной эффективности для всех исследуемых маркеров рассчитывались чувствительность маркера (доля истинно положительных результатов), специфичность (доля ложноотрицательных результатов) и диагностическая эффективность (доля правильных результатов).

В третьей главе «Первый этап исследования» описаны результаты ретроспективное сравнение больных COVID-19, развившемся на фоне СД 2 типа, в зависимости от тромбоза ветвей ЛА. Изучение некоторых клинических особенностей у больных СД2, госпитализированных по поводу COVID-19, и распределенных ретроспективно в зависимости от тромбоза ветвей легочной артерии, выявило, что тромбоз ассоциируется с большей длительностью госпитализации ($p < 0,05$), более продолжительным периодом без антикоагулянтной терапии ($p < 0,01$), в то время как продолжительность лихорадочного периода в группах не отличалась (рис.1).

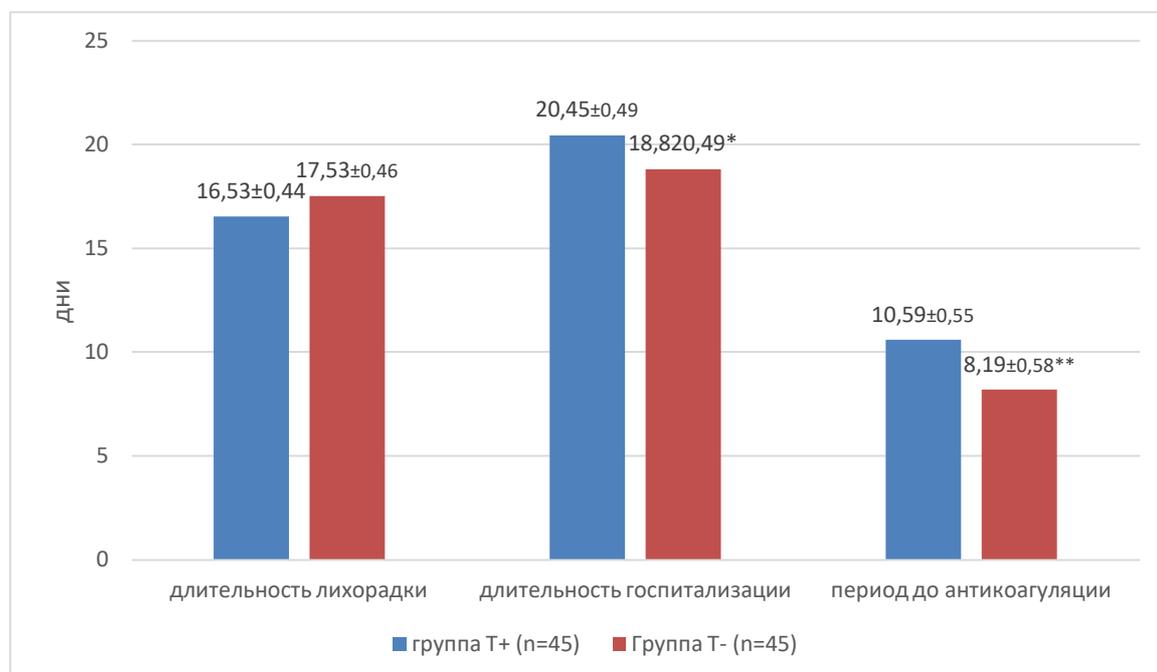


Рисунок 1. Особенности течения COVID-19 у больных СД2 типа в зависимости от тромбоза ветвей ЛА

Примечание:* - достоверность межгрупповых различий: один знак – $p < 0,05$, два знака – $p < 0,01$.

Изучение предикторной значимости описанных клинических особенностей инфекции не выявило достоверного изменения относительного риска тромбозов у больных с длительностью госпитализации и длительностью без антикоагулянтного периода выше медианы: так, длительность госпитализации более 19,45 суток отмечалась у 45 больных, из которых тромбоз развился у 25 (55,56% против 44,44% у больных с длительностью госпитализации менее 19,45 суток, хи квадрат=1,16, нд), продолжительность без антикоагулянтного периода более 9,25 суток отмечалась у 45 больных, из которых тромбоз развился у 26 (57,78% против 42,22% у больных с меньшим периодом без антикоагулянта, $\chi^2 = 2,22$, нд).

Тромбоз ветвей ЛА ассоциировался с более высоким уровнем гликемии при поступлении в инфекционный стационар ($p < 0,001$, табл. 3). Концентрация фибриногена не отличалась у больных в зависимости от развития тромботических осложнений, что вероятно объясняется тем, что фибриноген является маркером воспаления, а не коагуляции. Фибриноген вырабатывается гепатоцитами при стимуляции провоспалительными цитокинами, поскольку его биологическая роль состоит в создании основы репаративной рубцовой ткани. Сравнительное исследование показало, что у больных, у которых COVID-19 осложнился тромбозом ветвей легочной артерии, маркеры воспаления и тромбообразования были достоверно повышены по сравнению с больными без тромботических осложнений (достоверность межгрупповых различий для всех показателей - $p < 0,001$).

Корреляционный анализ обнаружил, что концентрация Д- димера в периферической крови достоверно прямо сильно коррелирует с выраженностью гликемии ($r = 0,76$, $p < 0,01$), и прямо со средней силой – с концентрацией таких маркеров, как ферритин ($r = 0,59$, $p < 0,01$), ИЛ-6 ($r = 0,59$, $p < 0,01$) и СРБ ($r = 0,62$,

$p < 0,01$). Этот результат подтверждает гипотезу о воспалительной индукции тромбообразования у больных вирусными интерстициальными пневмониями.

Достоверных взаимосвязей концентрации Д-димера с продолжительностью лихорадочного периода ($r = -0,03$, нд), без антикоагулянтного периода ($r = 0,01$, нд), длительностью госпитализации ($r = 0,09$, нд) не обнаружено.

Таблица 3

Сравнительная характеристика больных СД 2 типа, госпитализированных в связи с COVID-19, в зависимости от развития тромбоза ЛА

Показатели	норма	Группа Т+ (n=45)	Группа Т- (n=45)	Достоверность различия между группами	медiana
Глюкоза, ммоль/л		9,81±0,45	7,35±0,46	P<0,001	8,15
Фибриноген, г/л		8,84±0,10	9,02±0,10	нд	8,95
Д- димер, мг/л		4,76±0,33	2,34±0,32	P<0,001	2,70
Ферритин, нг/мл		1101,04±84,80	628,56±81,70	P<0,001	676,50
ИЛ-6, пг/мл		84,00±6,09	39,07±5,95	P<0,001	45,00
СРБ, мг/л		50,84±2,51	28,20±2,36	P<0,001	32,00

Исходя из полученных данных был проведен анализ предикторной значимости в аспекте тромбоза ветвей ЛА лабораторных маркеров, достоверно различающихся между группами (табл.4). Установлено, что тощаковая гликемия при поступлении в инфекционный стационар выше 8,15 ммоль/л ассоциируется с увеличением относительного риска тромбоза ветвей легочной артерии почти в 2,5 раза ($p < 0,001$), увеличением концентрации Д-димера выше 2,7 мг/л, ферритина выше 676,5 нг/мл и ИЛ-6 выше 45 пг/мл – в 3,23, 2,45 и 3,23 раз, соответственно ($p < 0,001$ для всех трех маркеров), а наибольшую предикторную значимость продемонстрировала концентрация СРБ – увеличение уровня более 32 мг/л, увеличивает относительный риск тромбозов в 6,2 раза ($p < 0,001$).

Таблица 4

Предикторная значимость лабораторных маркеров воспаления и тромбообразования у больных СД2, госпитализированных в связи с SARS-CoV2 инфекцией, в аспекте риска развития тромбоза ветвей легочной артерии

Показатель	Предиктор(медiana)	Частота неблагоприятных событий у	Частота неблагоприятных событий у	χ^2	ОР события при

		больных в присутствии предиктора, количество событий/количество лиц с наличием предиктора (%)	больных в отсутствие предиктора, количество событий/количество лиц с отсутствием предиктора (%)		наличии предиктора
Гликемия, ммоль/л	>8,15	32/45 (71,11%)	13/45 (28,89%)	16,09* **	2,46
Д- димер, мг/л	>2,70	34/44	11/46	25,66* **	3,23
Ферритин, нг/мл	>676,50	32/45	13/45	16,09* **	2,46
ИЛ-6, пг/мл	>45,00	34/44	11/46	25,66* **	3,23
СРБ, мг/л	>32,00	38/42	7/48	51,65* **	6,20

Примечание: * - достоверность критерия χ^2 : три знака – $p < 0,001$

С целью выявления инструментальных маркеров риска тромбоза ветвей легочной артерии у больных СД2, госпитализированных в связи с COVID-19, всем больным было проведено ЭхоКГ исследование. В связи с высокой контагиозностью SARS-CoV2 и эпидемиологической ситуацией для сокращения времени исследования и минимизации контакта, исследование проводилось по сокращенному протоколу (табл.5). Обнаружено, что группы не различались по размерам камер сердца, а также по состоянию систолической функции ЛЖ (ФВ ЛЖ). Однако у больных, у которых развился тромбоз ЛА отмечалась достоверно больший и ММЛЖ по сравнению с больными без тромботических осложнений ($p < 0,001$). Поскольку ММЛЖ рассчитывается с учетом КДР ЖЛ и толщины стенок ЛЖ (межжелудочковой перегородки и задней стенки ЛЖ), с учетом сопоставимой величины КДР ЛЖ, увеличение и ММЛЖ связано с увеличением толщины стенок, возможно с отеком миокарда. ИММЛЖ положительно сильно коррелировал с концентрацией Д- димера в периферической крови ($r = 0,61$, $p < 0,01$), что также свидетельствует об увеличении и ММЛЖ как проявлении вирусного поражения миокарда, выраженного у больных с риском тромбозов ЛА. Внутрисосудистое тромбообразование при вирусных инфекциях связывают с нарушением структурно-функционального состояния эндотелия. Одним из проявлений эндотелиальной дисфункции является увеличение проницаемости сосудистой стенки. Это объясняет больший иММЛЖ в группе больных высокого риска тромбоза.

Расчетное среднее давление в ЛА (срР ЛА) также было достоверно выше в группе больных с тромбозом ветвей ЛА, хотя и оставалось в рамках абсолютной нормы ($p < 0,001$). Межгрупповая разница объясняется нарушением легочной гемодинамики. Причем на фоне вирусной интерстициальной пневмонии в целом и при SARS-CoV2 инфекции в частности, характерным поражением является тромбоз in-situ средних и мелких ветвей ЛА. Сильная положительная корреляция

величины срР ЛА и концентрации Д- димера периферической крови ($r=0,82$, $p<0,01$) подтверждает патогенетическую связь этих патологических механизмов.

Таблица 5.

Сравнительная ЭхоКГ характеристика больных СД2, госпитализированных в связи с COVID-19, в зависимости от тромбоза ветвей ЛА

Показатель	Группа Т+ (n=45)	Группа Т- (n=45)	достоверно	медиана
КДР ЛЖ, мм	51,44±0,75	52,73±0,78	Нд	52
иММЛЖ, г/м ²	102,29±2,54	80,93±2,39	P<0,001	88,5
ФВ ЛЖ, %	61,44±0,75	62,73±0,78	нд	62
ЛП, мм	36,93±0,63	37,53±0,58	Нд	38
ПЖ, мм	31,13±1,11	32,16±1,09	нд	31,5
ср Р в ЛА, мм.рт.ст	19,65±0,88	12,51±0,85	P<0,001	15,15

Примечание: * - достоверность коэффициента корреляции: два знака – $p<0,01$.

Расчет предикторной значимости иММЛЖ показал, что среди больных с иММЛЖ выше медианы (88,5г/м²) больных с тромбозом ветвей ЛА было 82,22% (37 из 45 больных) против 17,78% в группе с иММЛЖ не выше медианы (8 из 45, $\chi^2=37,42$, $p<0,001$). Таким образом, относительный риск развития тромбоза ветвей легочной артерии у больных COVID-19 +СД 2 типа с иММЛЖ выше 88,5г/м² составляет 4,63 по сравнению с больными с меньшей ММЛЖ. В отношении срР ЛА: медиана составила 15,15мм.рт.ст., у больных с давлением выше медианы больных с тромбозом ветвей ЛА было 77,78% (35 из 45 больных), среди больных с более низким давлением – 22,22% (10 из 45 больных, $\chi^2=27,82$, $p<0,001$), таким образом относительный риск тромбоза составляет 3,5 у больных с давлением в ЛА выше 15,15.

В ходе исследования изучались и некоторые качественные показатели, получаемые с помощью инструментальных методов исследования (табл.6). Это признаки повышения нагрузки на правый желудочек, выявляемые в процессе ЭхоКГ – это признаки повышения внутрижелудочкового давления в полости ПЖ, что приводит к смещению МЖП в сторону ЛЖ:D-образная деформация полости ЛЖ в парастернальной позиции по короткой оси ЛЖ и/или увеличение относительного диаметра базальной части ПЖ – отношение базальных диаметров ПЖ к ЛЖ 1 и более. Среди больных с тромбозом ветвей ЛА этот признак был обнаружен у 46,67% против 6,67% больных группы Т- ($\chi^2=18,47$, $p<0,001$). Также исследовались ЭКГ признаки увеличения электрических потенциалов с ПЖ. В ходе исследования были выделены две группы признаков: 1) в отведениях от конечностей – S_I/Q_{III} паттерн и (-)Т_{III}; и 2) в усиленных грудных отведениях – R'_{V1}/S_{V6} и поворот сердца вокруг продольной оси по часовой стрелке – смещение переходной зоны к левым грудным отведениям. Установлено, что первый признак встречался у 44,44% больных группы Т+ и только у 20% больных группы Т- ($\chi^2=6,21$, $p<0,05$), в то время как по частоте

встречаемости второго признака группы не различались (22,22% и 11,11%, соответственно, $\chi^2=2,08$, $p>0,05$).

Дуплексное сканирование периферических вен выявило тромбоз у 8 больных, все в группе Т+ (17,78%), и ни в одном случае в группе Т- ($\chi^2=8,92$, $p<0,01$).

Таблица 6

Частота встречаемости качественных инструментальных маркеров тромбоза ветвей легочной артерии у больных COVID-19+СД 2 типа в группах Т+ и Т- (в скобках – относительная частота в процентах).

Метод диагностики	маркер	Т+ (n=45)	Т- (n=45)	χ^2
ЭхоКГ	D-форма ЛЖ и/или ПЖ/ЛЖ>1	21 (46,67%)	3 (6,67%)	18,47***
ЭКГ	S _I /Q _{III} паттерн и (-)T _{III}	20 (44,44%)	9 (20%)	6,21*
	R' _{v1} /S _{v6} и поворот по часовой стрелке	10 (22,22%)	5 (11,11%)	2,08
Дуплекс периферических вен	Образования в просвете вен, отсутствие полного спадения просвета вены при компрессии	8 (17,78%)	0	8,92**

Примечание: * - достоверность критерия χ^2 : один знак – $p<0,05$, два знака – $p<0,01$, три знака – $p<0,001$.

Была изучена прогностическая значимость качественных инструментальных маркеров тромбоза ветвей ЛА (табл. 7). Установлено, что наличие ЭхоКГ признаков увеличения давления в ПЖ ассоциируется с увеличением риска тромбоза в 2,41 раз ($p<0,001$), ЭКГ признака увеличения электрического потенциала ПЖ в стандартных отведениях от конечностей – в 1,68 раз ($p<0,05$), сонографических признаков тромбоза периферических вен – в 2,22 раза ($p<0,01$).

Таблица 7

Предикторная значимость качественных инструментальных маркеров в аспекте риска развития тромбоза ветвей ЛА у больных COVID-19 + СД 2 типа

Метод исследования	Предиктор	Частота неблагоприятных событий у больных в присутствии предиктора, количество событий/колич	Частота неблагоприятных событий у больных в отсутствие предиктора, количество событий/количес	Хи квадрат	ОР события при наличии предиктора

		ество лиц с наличием предиктора (%)	тво лиц с отсутствием предиктора (%)		
ЭхоКГ	D-форма ЛЖ и/или ПЖ/ЛЖ>1	21/24 (87,50%)	24/66 (36,36%)	18,47* **	2,41
ЭКГ	S _I /Q _{III} паттерн и (-)T _{III}	20/29 (68,97%)	25/61 (40,98%)	6,21*	1,68
	R' _{V1} /S _{V6} и поворот по часовой стрелке	10/15 (66,67%)	35/75 (46,67%)	2,08	
Дуплекс периферических вен	Образования в просвете вен, отсутствие полного спадения просвета вены при компрессии	8/8 (100%)	37/82 (45,12%)	8,92**	2,22

Примечание: * - достоверность критерия χ^2 : один знак – $p < 0,05$, два знака – $p < 0,01$, три знака – $p < 0,001$.

В ходе исследования определялась чувствительность, специфичность и диагностическая эффективность всех выбранных маркеров.

Как видно из представленных данных, наибольшей специфичностью как прогностический маркер обладает обнаружение тромбоза периферических вен в процессе дуплексного сканирования (100%), в то время как наибольшей чувствительностью и диагностической эффективностью – концентрация СРБ в периферической крови более 32ед/мл (84,44% и 87,77%, соответственно).

На основании результатов изучения предикторной значимости и показателя относительного риска при различных лабораторно-инструментальных маркерах тромбоза ветвей ЛА у больных COVID-19 средней, тяжелой и крайне тяжелой степени с фоновым СД 2 типа была разработана шкала оценки риска тромбозов (табл.8). Максимальный балл по этой шкале составляет 31, медиана – 13 баллов.

Таблица 8

Шкала риска тромбоза ветвей легочной артерии у больных COVID-19 на фоне СД 2 типа (высокий риск тромбоза при сумме баллов более 13)

№п/п	Метод исследования	Маркер	балл
1	Лабораторный	Гликемия более 8,15 ммоль/л	2

2	Лабораторный	Д- димер более 2,7мг/л	3
3	Лабораторный	ферритин более 676,5 нг/мл	2
4	Лабораторный	ИЛ-6 более 45 пг/мл	3
5	Лабораторный	СРБ более 32мг/л	6
6	ЭхоКГ	иММЛЖ более 88,5г/м ²	5
7	ЭхоКГ	срР в ЛА более 15,15мм.рт.ст	4
8	ЭхоКГ	D-форма ЛЖ и/или ПЖ/ЛЖ>1	2
9	ЭКГ	S _I /Q _{III} паттерн и (-)T _{III}	2
10	Дуплексное сканирование периферических вен	Образования в просвете вен, отсутствие полного спадения просвета вены при компрессии	2

Применение разработанной шкалы в группах ретроспективного анализа выявило, что в группе Т+ средний балл составил 21,80±1,11 баллов против 5,38±1,22 балла в группе Т- (р<0,001). В группе Т+ у 1 больного (2,22%) не было обнаружено ни одного диагностически значимого маркера, используемого в разработанной шкале (бальная оценка=0), против 16 больных (35,56%) в группе Т- ($\chi^2=16,39$, р<0,001). Использование медианы, как разделительной метки, позволяет постулировать, что бальная оценка согласно разработанной шкалы более 13 баллов ассоциируется с увеличением риска тромбоза ветвей ЛА у больных COVID-19 на фоне СД 2 типа в 6,20 раз (р<0,001).

В группе Т+ больных с бальной оценкой риска выше 13 баллов оказалось 42 человека (93,33%), против 4 в группе Т- (8,89%, $\chi^2=51,65$, р<0,001). Чувствительность предлагаемой шкалы составила 84,44%, специфичность – 91,11%, диагностическая эффективность – 87,78%.

Ретроспективный анализ летальных исходов обнаружил 15 случаев смерти (33,33%) в группе Т+ и 7 случаев (15,56%, $\chi^2=3,91$, р<0,05) в группе Т-. Причиной смерти в группе Т+ были тромбоэмболия легочной артерии (8 больных), острый инфаркт миокарда (2 больных), острый респираторный дистресс синдром (5 больных). В группе Т-: острый респираторный дистресс синдром (4 больных), острая сердечно-сосудистая недостаточность (3 больных). Применение разработанной шкалы оценки риска тромботических осложнений обнаружило, что среди больных с высоким риском смертельных исходов было 34% (17 больных из 50), против 12,5% среди больных с низким риском (5 больных из 40, $\chi^2=5,69$, р<0,05). Таким образом, исследование показало, что высокий риск тромботических событий по разработанной в настоящем исследовании шкале ассоциируется с увеличением относительного риска смерти в 2,72 раза. Чувствительность разработанной шкалы в отношении предсказания смертельного исхода составляет 77,72%, специфичность - 51,47%, прогностическая эффективность – 57,78%.

В ходе исследования изучалась возможность прогнозирования риска развития тромбоза ветвей ЛА с применением максимально доступных инструментальных диагностических методов. Полученные результаты верифицировались МСКТ-ангиопульмонографическими доказательствами наличия/отсутствия тромбоза ветвей легочной артерии. Изучалась прогностическая значимость комбинации сонографических и

электрокардиографических методов. С учетом рассчитанного относительного риска развития тромбоза ветвей легочной артерии и разработанной шкалы оценки риска, была изучена диагностическая эффективность инструментальных маркеров в виде суммы баллов, как части разработанной шкалы. Максимально инструментальные маркеры обеспечивают 15 баллов в составе разработанной шкалы (табл. 9), медиана – 5 баллов.

Таблица 9

«Инструментальная» шкала риска тромбоза ветвей легочной артерии у больных COVID-19 на фоне СД 2 типа (высокий риск тромбоза при сумме баллов 5 и более)

№п/п	Метод исследования	маркер	балл
1	ЭхоКГ	иММЛЖ более 88,5г/м ²	5
2	ЭхоКГ	срР в ЛА более 15,15мм.рт.ст	4
3	ЭхоКГ	D-форма ЛЖ и/или ПЖ/ЛЖ>1	2
4	ЭКГ	S _I /Q _{III} паттерн и (-)T _{III}	2
5	Дуплексное сканирование периферических вен	Образования в просвете вен, отсутствие полного спадения просвета вены при компрессии	2

В случае суммы бальной оценки риска на основании инструментальных маркеров 5 баллов и более, риск оценивается как высокий. Всего среди больных, включенных в первый этап исследования, 5 и более баллов по данным инструментальной шкалы оценки риска тромбозов было присвоено 50 больным (55,56%). Среди больных с бальной оценкой по инструментальной шкале риска 5 баллов и выше больных с тромбозом ветвей ЛА было 82,00%, среди больных с бальной оценкой ниже 5 баллов – 10,00% (хи квадрат=46,13, p<0,001). Относительный риск тромбоза ветвей легочной артерии у больных COVID-19 средней, тяжелой и крайне тяжелой степени на фоне СД 2 типа составил 8,2.

Чувствительность шкалы составила 91,11%, что превышает чувствительность бальной оценки, основанной на комбинации лабораторных и инструментальных методах исследования, однако специфичность (80,00%) и диагностическая эффективность (85,55%) несколько ниже, чем комбинированной шкалы. Однако, учитывая клиническую значимость тромботических осложнений, мы считаем целесообразным сделать выбор в пользу более чувствительного метода оценки риска тромбоза ветвей ЛА у больных COVID-19, пожертвовав специфичностью.

Учитывая высокую контагиозность и эпидемиологическую опасность возбудителя, а также необходимость контакта с больным, инфицированным SARS-CoV2 при проведении ультразвукового исследования, а также высокую прогностическую эффективность повышения уровня СРБ, была проанализирована частота встречаемости оценки «высокий риск тромбоза ветвей ЛА» по результатам концентрации СРБ и инструментальной шкалы оценки риска. У 42 больных (46,67%, 38 в группе Т+ и 4 в группе Т-) обе используемые системы оценки риска показали высокий риск

(СРБ+/инструментальная шкала+), у 8 больных (8,89%, 3 группе Т+ и 5 в группе Т-) с низким риском тромбоза по концентрации СРБ, инструментальная шкала риска обнаружила высокий риск (СРБ-/инструментальная шкала+), у оставшихся 40 больных (44,44%, 4 в группе Т+ и 36 в группе Т-) обе используемые системы выявили низкий риск тромбоза. Больных с низким риском тромбоза согласно разработанной инструментальной шкалы и высоким риском по концентрации СРБ (СРБ+/инструментальная шкала-) не было.

В целом высокий предикторная эффективность комбинации оценки риска тромбоза ветвей ЛА у больных COVID-19 на фоне СД 2 типа согласно разработанной инструментальной шкалы и концентрации СРБ соответствовала эффективности оценки риска с использованием только разработанной инструментальной шкалы (чувствительность 91,11%, специфичность – 80,00%, предикторная эффективность – 85,56%), однако позволяет избежать проведения ультразвукового контактного исследования у 46,67% больных.

Основываясь на описанных результатах разработан следующий алгоритм: всем больным СД2, госпитализированным в связи с SARS-CoV2-инфекцией средней, тяжелой и крайне тяжелой формы для оценки риска тромбоза ветвей ЛА рекомендуется определение концентрации СРБ в периферической крови. При концентрации СРБ 32 мг/л риск тромбоза оценивается как высокий, остальным больным проводится инструментальное исследование, включающее ЭхоКГ, ЭКГ и дуплексное сканирование периферических вен с оценкой риска согласно разработанной инструментальной шкале оценки риска тромбоза (табл.3.7). Больные с суммой баллов 5 и более выделяются в группу высокого риска.

В четвертой главе диссертации «Второй этап исследования» приведены результаты клинического исследования профилактической эффективности различных вариантов патогенетической терапии в аспекте тромботических осложнений COVID-19 у больных СД 2 типа. В ходе второго этапа исследования были обследованы 302 больных средней, тяжелой и крайне тяжелой формами COVID-19 с фоновым СД 2 типа, у которых выявлен высокий риск тромбоза ветвей легочной артерии, согласно разработанного в ходе первого этапа исследования алгоритма. Все больные были случайным образом распределены на 3 группы в зависимости от режима антикоагулянтной терапии. Первичное обследование, проведенное при поступлении больных в инфекционный стационар, не выявило различий между группами по урону гликемии, концентрации провоспалительных маркеров и маркера тромбообразования (табл.10). Все указанные параметры достоверно превышали значения, характерные для здоровых лиц ($p < 0,001$ достоверность различия с КГ по всем лабораторным маркерам).

Таблица 10

Лабораторные патогенетические маркеры у больных COVID-19 с высоким риском тромбоза ветвей ЛА на фоне СД 2 типа

Показатель	Группа Р (n=102)	Группа Г (n=100)	Группа НМГ (n=100)	КГ
Фибриноген, г/л	9,03±0,06	8,88±0,07	8,86±0,07	3,11±0,13***
Глюкоза, ммоль/л	10,31±0,30	10,04±0,30	9,81±0,30	5,26±0,14***
МСКТ, %	55,82±1,96	53,09±2,00	51,09±1,99	
Д- димер, мг/л	4,73±0,21	4,73±0,22	4,70±0,22	0,32±0,03***
Ферритин, нг/мл	1072,44±50,7 0	1099,11±53,6 4	1089,44±56,8 1	73,95±6,15** *
ИЛ-6, пг/мл	70,07±3,85	78,90±4,13	81,80±4,14	4,65±0,41***
СР, мг/л	50,03±1,51	52,07±1,53	52,74±1,49	3,05±0,46***

Примечание: достоверность различия между группами больных COVID-19+СД2 типа недостоверны, * - достоверность различия между КГ и всеми больными COVID-19+СД2 типа: три знака – $p < 0,001$.

ЭхоКГ исследование выявило у больных COVID-19 с высоким риском тромбоза ветвей ЛА на фоне СД 2 типа по сравнению с КГ достоверное увеличение диаметров левых камер сердца: ЛЖ ($p < 0,05$) и ЛП ($p < 0,05$) при сопоставимой систолической функции ЛЖ (табл.11). ИММЛЖ был достоверно увеличен в группе больных по сравнению с КГ ($p < 0,001$), подтверждая свою роль как прогностического маркера риска тромбоза (описано в главе 3).и ПЖ ($p < 0,001$). СрР ЛА у больных было достоверно большим, чем в КГ ($p < 0,001$), что сопровождалось увеличением диаметра ПЖ ($p < 0,001$). Во всех трех группах больных ЭхоКГ были сопоставимы.

Таблица 11

ЭхоКГ показатели у больных COVID-19 с высоким риском тромбоза ветвей ЛА на фоне СД 2 типа

Показатель	Группа Р (n=102)	Группа Г (n=100)	Группа НМГ (n=100)	КГ (n=20)
КДР ЛЖ, мм	52,87±0,51	51,82±0,53	51,58±0,52	49,15±1,05*
иММЛЖ, г/м ²	102,90±1,44	103,89±1,53	104,32±1,51	88,15±2,50***
ФВ ЛЖ, %	62,87±0,51	61,82±0,53	61,58±0,52	62,80±1,07
ЛП, мм	37,41±0,42	37,01±0,42	37,03±0,41	34,20±1,05*
ПЖ, мм	33,84±0,72	32,40±0,78	31,78±0,77	22,00±0,94***
ср Р ЛА, мм.рт.ст	20,05±0,54	19,97±0,55	19,79±0,54	13,35±0,73***
Инструментальная шкала оценки риска, балл	9,69±0,30	9,72±0,30	9,90±0,31	

Комбинированная шкала оценки риска, балл	21,19±0,66	22,20±0,66	22,57±0,61	
--	------------	------------	------------	--

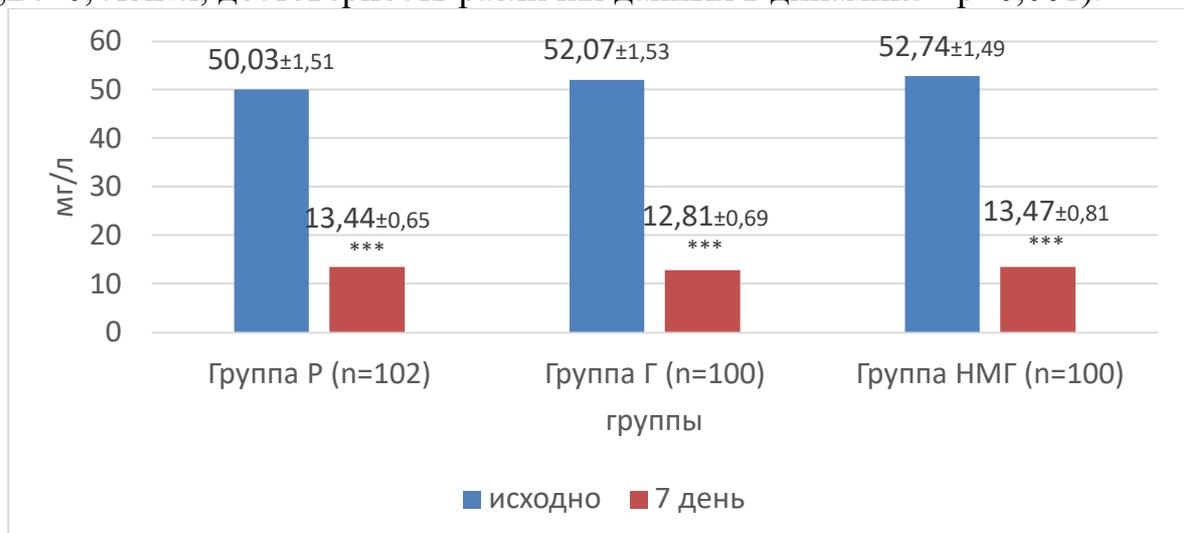
Примечание: достоверность различия между группами больных COVID-19+СД2 типа недостоверны, * - достоверность различия между КГ и всеми больными COVID-19+СД2 типа. Один знак – $p < 0,05$, три знака – $p < 0,001$.

Бальная оценка риска тромбоза ветвей ЛА также была сопоставима в группах сравнения (рис.2) согласно комбинированной и инструментальной шкал.



Рисунок 2. Бальная оценка риска развития тромбоза ветвей ЛА у больных COVID-19+СД2 типа с высоким риском (межгрупповые различия недостоверны)

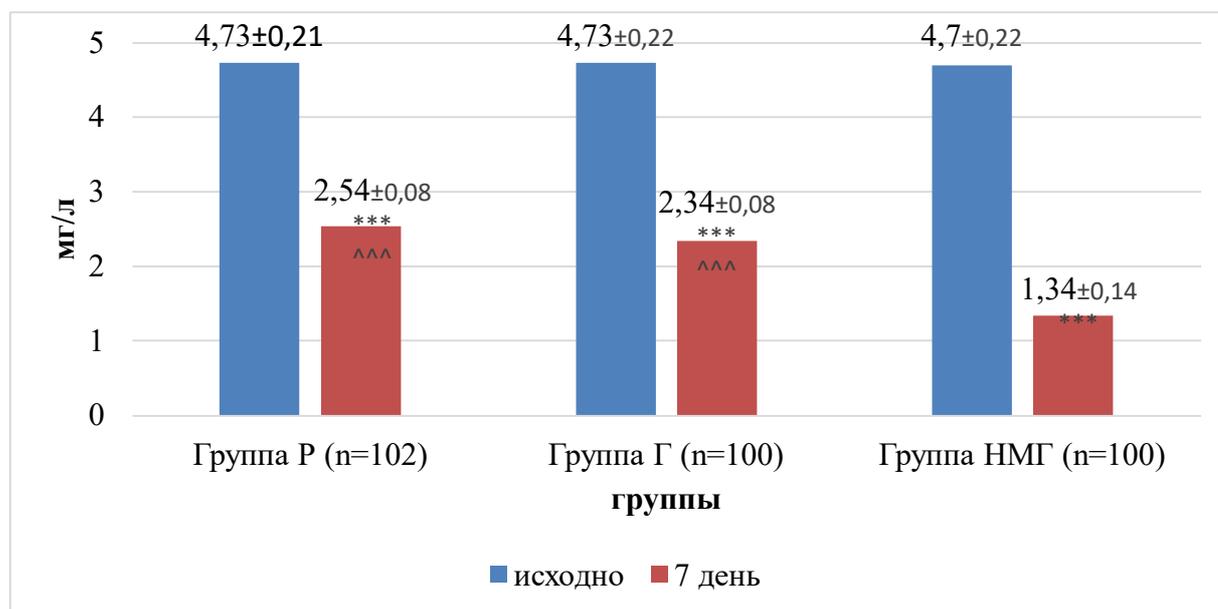
К 7-10 дню госпитализации проводилась контрольная проверка концентрации Д-димера для оценки антикоагулянтного эффекта терапии и СРБ для оценки динамики активности системного воспаления. Выявлено, что во всех трех группах отмечалось достоверное сопоставимое снижение концентрации СРБ (рис.3.). В целом концентрация СРБ снизилась на 72,69% (с $51,60 \pm 0,87$ мг/л до $13,24 \pm 0,41$ мг/л, достоверность различия данных в динамике - $p < 0,001$).



Примечание: * - достоверность различия показателей в динамике. Три знака – $p < 0,001$.

Рисунок 3. Динамика концентрации СРБ в группах больных COVID-19 на фоне СД 2 типа с высоким риском тромбоза ветвей ЛА

Анализ динамики концентрации Д-димера периферической крови показал (рис. 4.), что хотя во всех трех терапевтических группах отмечалось достоверное снижение концентрации Д-димера (в среднем по всем группам на 34,75%, достоверность с исходными данными - $p < 0,001$), эффект НМГ достоверно превышал влияние Г и Р (достоверность различия относительной динамики в между группами НМГ и Р и группами НМГ и Г - $p < 0,05$, различия относительной динамики между группами Р и Г недостоверны). В результате при сопоставимых исходных концентрациях Д- димера, к 7-му дню госпитализации в группе НМГ достигнута достоверно более низкая концентрация маркера по сравнению с группами Г ($p < 0,001$) и Р ($p < 0,001$). В группах Г и Р достигнутая концентрация Д- димера была сопоставима.



Примечание: * - достоверность различия показателей в динамике, ^ - достоверность различия с группой НМГ. Три знака – $p < 0,001$.

Рисунок 4. Динамика концентрации Д димера в группах больных COVID-19 на фоне СД 2 типа с высоким риском тромбоза ветвей

Таким образом, в ходе исследования обнаружена достоверная антикоагулянтная эффективность всех сравниваемых режимов терапии, со значительным преимуществом НМГ над Г и Р как в отношении абсолютной, так и относительной динамики.

Целью исследования было изучение возможности предотвратить развитие тромбозов ветвей ЛА у больных COVID-19 на фоне СД 2 типа с высоким риском тромботических осложнений. Поэтому исследуемые группы сравнивались по частоте развития тромбозов ветвей ЛА (рис.5.). В ходе первого этапа исследования обнаружено, что риск тромботических осложнений у больных с высоким риском тромбоза на фоне применения НМГ однократно в сутки 0,6мл в течение первых пяти дней госпитализации составляет 82% (41 больной из 50).

Применение ривароксабана в составе терапии ассоциировалось со снижением риска тромбоза в 1,25 раз - до 65,69% (67 больных из 102, $\chi^2=4,49$, $p<0,05$). Применение гепарина в дозе, титруемой в зависимости от динамики АЧТВ (цель – удлинение АЧТВ вдвое по сравнению с исходными данными) также способствовало снижению риска тромбоза в 1,28 раз – до 64,00% (64 больных из 100, достоверность с группой высокого риска из первого этапа исследования - $\chi^2=5,29$, $p<0,01$). В группе больных, применявших НМГ, отмечалось снижение риска в 1,67 раз – до 49% (49 больных из 100, достоверность различия с группой больных высокого риска из первого этапа исследования – $\chi^2=15,25$, $p<0,001$). Частотное сравнение превентивной эффективности различных вариантов антикоагулянтной терапии выявило достоверную разницу с явным преимуществом НМГ при применении в дозах 0,1мл на 10кг веса, каждые 12 часов.

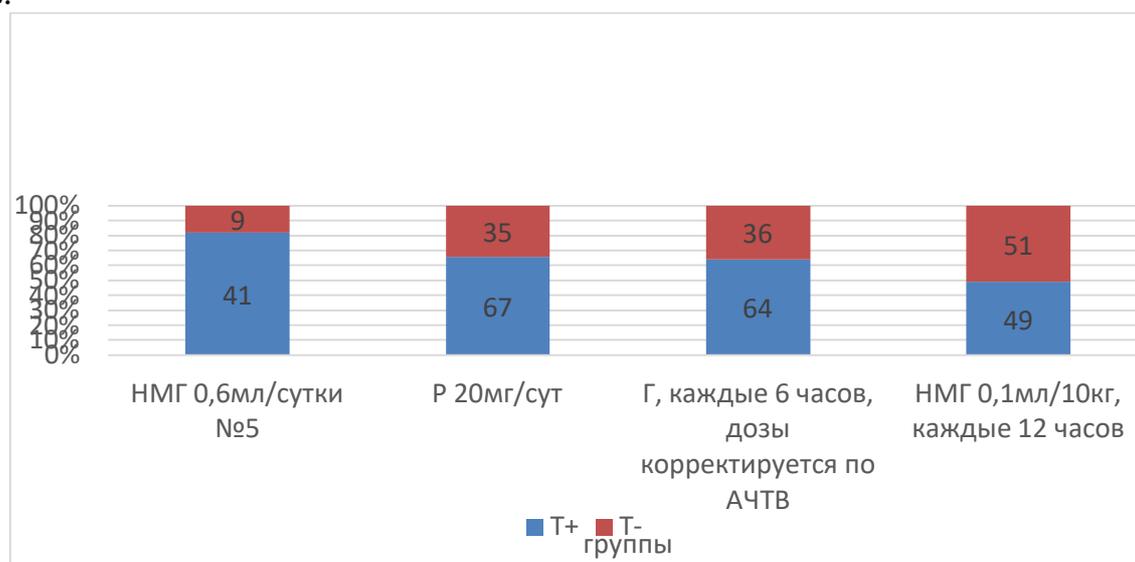


Рисунок 5. Частота развития тромбоза ветвей ЛА у больных COVID-19 на фоне СД 2 типа с высоким риском тромботических осложнений в зависимости от режима антикоагулянтной терапии.

Таким образом, настоящее исследование показало, что сравниваемые режимы антикоагулянтной терапии являются эффективными в аспекте снижения риска тромбоза ветвей ЛА у больных COVID-19 на фоне СД 2 типа с высоким риском тромботических осложнений. Достоверно более выраженным профилактическим эффектом обладает НМГ в дозе 0,1мл/10 кг каждые 12 часов.

В процессе исследования были выделены больные, у которых, несмотря на интенсивную антикоагулянтную терапию развился тромбоз ветвей ЛА (табл.12). Обнаружено, что больные, у которых развился тромбоз ветвей ЛА по сравнению с больными, у которых превентивная антикоагуляция была эффективной, отмечается более высокий уровень гликемии крови, больший объем поражения легочной паренхимы и более выраженная дилатация ПЖ (достоверность межгрупповых различий для всех трех показателей - $p<0,05$). Однако попытка оценить предикторную значимость этих показателей (увеличение выше медианы) не обнаружило статистической значимости.

Таблица 12

Лабораторно-инструментальные параметры у больных COVID-19 на фоне СД 2 типа с высоким риском тромбоза ветвей ЛА на фоне антикоагулянтной терапии в зависимости от развития тромботических осложнений

Показатели	Группа Т- (n=123)	Группа Т+ (n=179)
Возраст, лет	52,47±1,69	56,47±1,32
Фибриноген, г/л	8,84±0,06	8,98±0,05
Глюкоза, ммоль/л	9,65±0,24	10,33±0,24*
КТ, %	50,50±1,60	55,31±1,59*
Д- димер, ед/л	4,60±0,21	4,80±0,16
Ферритин, нг/мл	1033,53±46,56	1123,58±41,33
ИЛ-6, пг/мл	77,72±3,73	76,30±3,04
СРБ, ед/мл	52,19±1,40	51,20±1,12
Д- димер 7 день, ед/л	2,00±0,14	2,13±0,07
СРБ 7 день, ед/мл	12,62±0,62	13,67±0,56
Д- димер, относительная динамика к 7 дню, %	-30,12±9,20	-37,94±4,30
СРБ, относительная динамика к 7 дню, %	-74,39±1,42	-71,53±1,25
КДР ЛЖ, мм	51,55±0,49	52,47±0,38
иММЛЖ, г/м ²	103,74±1,37	103,67±1,11
ФВ ЛЖ, %	61,55±0,49	62,47±0,38
ЛП, мм	36,87±0,41	37,35±0,29
ПЖ, мм	31,56±0,70	33,45±0,56*
ср Р ЛА, мм.рт.ст	19,47±0,47	20,25±0,42
Инструментальная шкала оценки риска, балл	9,85±0,27	9,71±0,23
Комбинированная шкала оценки риска, балл	22,07±0,56	21,92±0,50

Примечание: * - достоверность различия между группами. Один знак – $p < 0,05$.

Таким образом, на фоне интенсивной антикоагулянтной терапии можно снизить риск развития тромбоза ветвей ЛА у больных COVID-19 на фоне СД 2 типа с высоким риском тромбоза, однако увеличение гликемии, больший объем поражения легочной паренхимы и больший размер ПЖ ассоциируются с недостаточной эффективностью превентивной терапии.

Анализ госпитальной смертности выявил, что все сравниваемые режимы антикоагулянтной терапии позволяют значительно снизить риск летальных исходов среди больных COVID-19 на фоне СД 2 типа (рис. 6.). по этому показателю все исследуемые группы, вошедшие во второй этап исследования были сопоставимы и не отличались от больных с низким риском тромботических событий (группа Т- из первого этапа исследования).

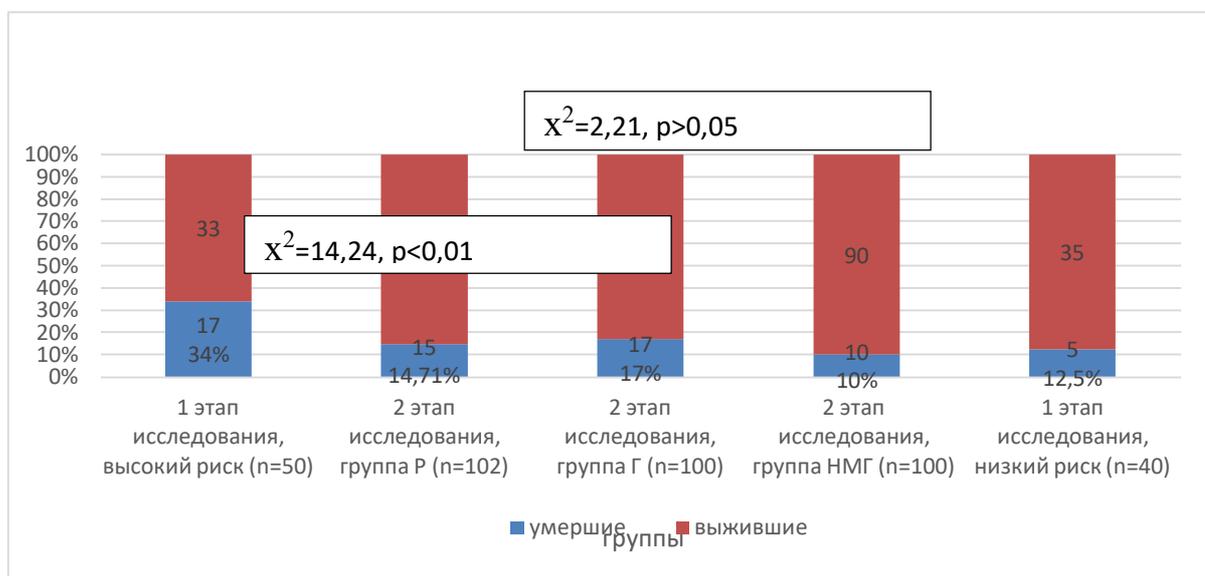


Рисунок 6. Госпитальная смертность больных среди больных COVID-19 на фоне СД 2 типа в зависимости от риска тромбоза и режима антикоагулянтной терапии

В целом, среди больных с высоким риском тромботических событий на фоне антикоагулянтной терапии 2-го этапа исследования смертность составила 13,91% (42 больных из 302), что было достоверно ниже, чем среди больных с высоким риском, вошедших в первый этап исследования (короткий курс НМГ, 34%, $\chi^2=11,77, p<0,001$). Антикоагулянтная терапия позволяет снизить относительный риск смерти в 2,44 раза, а применение НМГ в дозе 0,1мл/10кг п/к каждые 12 часов – в 3,4 раза (с группой больных высокого риска 1-го этапа исследования $\chi^2=12,71, p<0,001$).

В группах больных, вошедших во второй этап исследования не отмечалось значимых осложнений и побочных эффектов антикоагулянтной терапии, требующих ее отмены.

На основании результатов настоящего исследования был разработан алгоритм тактики ведения больных COVID-19 на фоне СД 2 типа (рис. 7.). При обращении больного необходимо оценить тяжесть течения вирусного заболевания, используя клинические данные и результаты визуализационных методов исследования, позволяющих оценить объем поражения легочной ткани. Больным с легкой степенью COVID-19 рекомендуется амбулаторное симптоматическое лечение. Больным со средней, тяжелой и крайне тяжелой степенью заболевания рекомендуется госпитализация. В условиях инфекционного стационара больному проводится лечения, включающее противовоспалительные препараты, антиагреганты и симптоматические средства. В течение первых суток госпитализации всем больным рекомендуется определить концентрацию СРБ в периферической крови. В случае показателя 32 мг/л и выше, больной включается в группу больных с высоким риском тромботических осложнений и назначается антикоагулянтная терапия в течение всего периода пребывания в стационаре. Предпочтительным антикоагулянтным препаратом является НМГ в дозе 0,1мл/10кг каждые 12 часов. Ривароксабан и нефракционированный гепарин остаются препаратами второго ряда в виду меньшей превентивной эффективности. Больным с концентрацией СРБ ниже 32

мг/л рекомендуется проведение ЭхоКГ, ЭКГ, дуплексного сканирования периферических вен и оценка риска тромботических осложнений по разработанной инструментальной шкале риска тромбоза ЛА. Больные с суммой баллов 5 и более также признаются больными с высоким риском тромбоза и им назначается антикоагулянтная терапия. Остальным больным назначается антиагрегантная терапия в связи с низким риском тромбообразования.

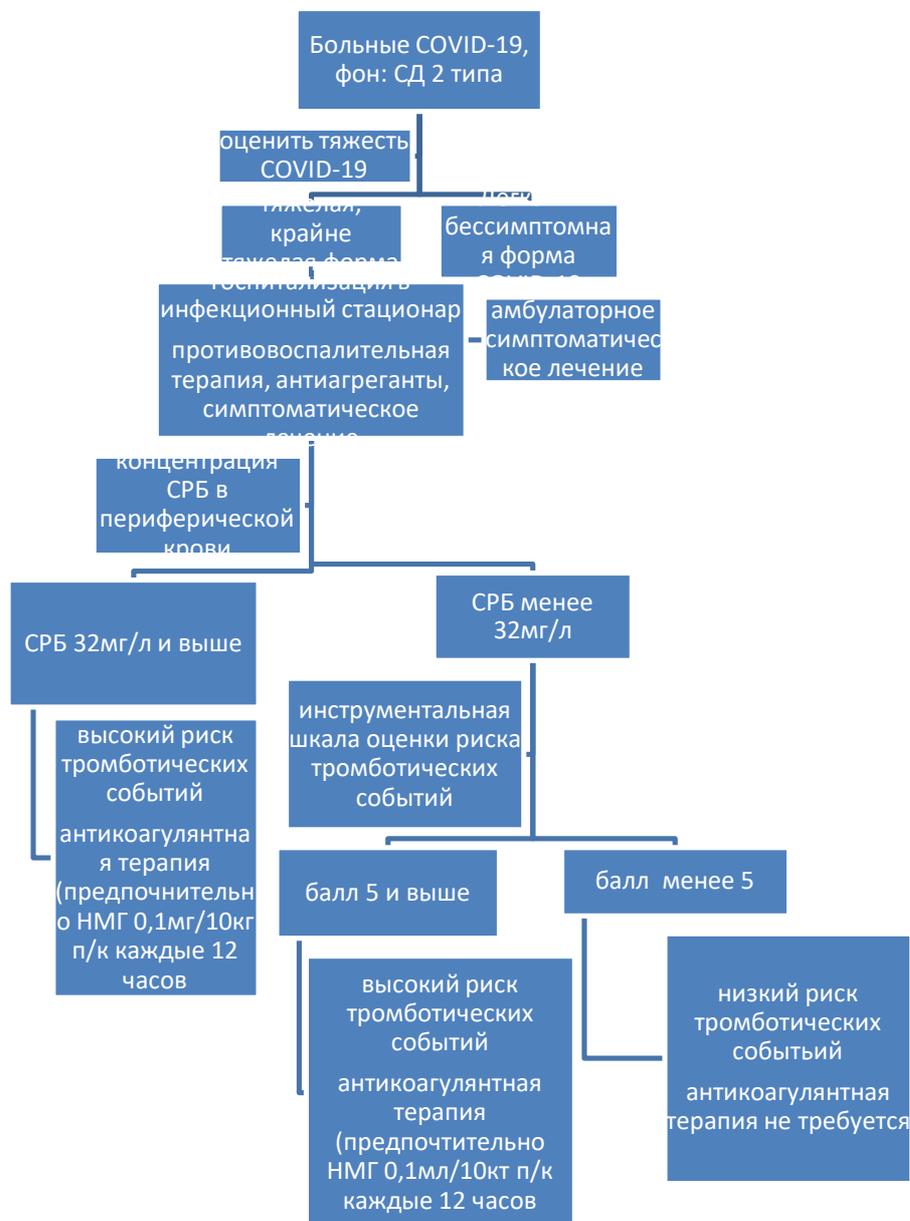


Рисунок 7. Алгоритм ведения больных COVID-19 на фоне СД 2 типа в аспекте профилактики тромботических событий

ВЫВОДЫ

1. У больных COVID-19 на фоне СД 2 типа лабораторными предикторами тромботических событий, регистрируемыми при поступлении в инфекционный стационар, являются гликемия выше 8,15ммоль/л, концентрация Д-димера в периферической крови выше 2,70ед/мл, ферритина выше 676,5нг/мл, ИЛ-6 выше 45пг/мл и СРБ выше 32ед/мл. Наибольшей предикторной активностью обладает Д-димер и СРБ (87,77%).
2. Предикторными маркерами тромбоза ветвей ЛА у больных COVID-19 на фоне СД 2 типа, определяемыми с использованием ультразвуковой диагностики, являются увеличение иММЛЖ выше 88,5г/м², срР ЛА выше 15,15мм.рт.ст, наличие качественных ЭхоКГ признаков увеличения внутрижелудочкового давления в ПЖ и обнаружение тромбоза периферических вен. Шкала, основанная на комбинации этих маркеров в сочетании с ЭКГ паттерном увеличения потенциалов ПЖ обладает предикторной чувствительностью 91,11%, специфичностью 80,0% и прогностической эффективностью 85,56%.
3. Частота летального исхода у больных COVID-19 на фоне СД 2 типа, имеющих высокий риск тромботических событий составляет 34%, что в 2,72 раза выше, чем у больных с низким риском тромботических осложнений. Разработанная комбинированная шкала оценки риска тромботических событий у больных COVID-19 на фоне СД 2 типа обладает прогностической чувствительностью в отношении риска госпитальной смертности 77,72%, специфичность - 51,47%, прогностическая эффективность - 57,78%. Применение длительной антикоагулянтной терапии способствует снижению риска госпитальной смерти в 2,44 раза (до 13,91%).
4. Введение в схему терапии больных COVID-19 на фоне СД 2 типа, длительной антикоагулянтной терапии позволяет снизить риск тромбоза ветвей ЛА: применение ривароксабана 20мг в сутки с 82% до 65,69% ($\chi^2=4,49$, $p<0,05$), гепарина п/к каждые 6 часов в дозе, титруемой до достижения целевого уровня АЧТВ до 64% ($\chi^2=5,29$, $p<0,01$), низкомолекулярного гепарина в дозе 0,1мл/10кг п/к каждые 12 часов до 49% ($\chi^2=15,25$, $p<0,001$). Наибольшей превентивной эффективностью в аспекте тромботических событий по сравнению с применением ривароксабана и нефракционированного гепарина обладает терапия низкомолекулярным гепарином ($\chi^2=7,04$, $p<0,05$).
5. Применение длительной антикоагулянтной терапии способствует значительному снижению концентрации Д- димера в периферической крови с наиболее выраженным эффектом низкомолекулярного гепарина (снижение на 53,75%, $p<0,001$) по сравнению с ривароксабаном (снижение на 27,53%, $p<0,001$) и нефракционированным гепарином (снижение на 23,12%, $p<0,001$).
6. Больные с недостаточной чувствительностью к антикоагулянтной терапии отличаются более высоким уровнем гликемии ($10,33\pm 0,24$ ммоль/л против

9,65±0,24ммоль/л, $p<0,05$), большим объемом поражения легочной паренхимы (55,31±1,59% против 50,50±1,60%, $p<0,05$) и большим диастолическим диаметром ПЖ (33,45±0,56мм против 31,56±0,70мм, $p<0,05$).

7. Применение разработанного диагностического алгоритма, основанного на уровнях концентрации СРБ и бальной оценке риска согласно инструментальной шкале позволяет с чувствительностью более 90% прогнозировать развитие тромботических осложнений у больных COVID-19 на фоне СД 2 типа и минимизировать количество диагностических процедур, в том числе избежать ультразвукового обследования у 46,67% больных.

**SCIENTIFIC COUNCIL DSC.04/04.03.2022.Tib.95.02
ON AWARD OF SCIENTIFIC DEGREES AT
THE ANDIJAN STATE MEDICAL INSTITUTE**

ANDIJAN STATE MEDICAL INSTITUTE

YAKUBOV NODIRBEK ILHOMJON UGLI

**NEW APPROACHES TO THE PREVENTION OF THROMBOEMBOLIC
COMPLICATIONS IN DIABETES MELLITUS AGAINST THE
BACKGROUND OF COVID 19**

14.00.43- Preventive medicine

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

ANDIJAN – 2024

The topic of the Dissertation of Doctor of Philosophy (PhD) in Medical Sciences is registered with the Higher Attestation Commission under the Ministry of Higher Education, Science and Innovation of the Republic of Uzbekistan for № B2021.3.PhD/Tib2197.

The dissertation was completed at Andijan State Medical Institute.

The abstract of the dissertation in three languages (Uzbek, Russian, English (summary)) is posted on the web page of the Scientific Council (www.tipme.uz) and on the Information and Educational Portal “Ziyonet” (www.ziyonet.uz).

Scientific supervisor:

Dadamyans Nataliya Gamletovna
Doctor of Medical Sciences, Senior Researcher

Official opponents:

Mamasoliyev Zohidjon Ne`matjonovich
Doctor of Medical Sciences, Associate Professor

Xodjibekova Yulduz Maratovna
Doctor of Medical Sciences, Associate Professor

Lead organization:

Tashkent Medical Academy

The defense of the dissertation will take place “_____” _____ 2024 at _____ hours at a meeting of the Scientific Council DSc.04/04.03.2022.Tib.95.02 at the Andijan State Medical Institute. (Address: 170100, Andijon, Andijan city, Yu. Otabekov street No. 1 51. Tel./Fax: (+99874) 223–94–50, e-mail: info@adti.uz).

The dissertation can be found at the Information Resource Center at the Andijan State Medical Institute. (Address: 170100, Andijon, Andijan city, Yu. Otabekov street No. 1 51. Tel./Fax: (+99874) 223–94–50, e-mail: info@adti.uz).

The abstract of the dissertation was sent out “_____” _____ 2024. (mailing protocol register No. _____ dated “_____” _____ 2024).

I.Y. Mamatova

Chairman of the Scientific Council for Awarding Academic Degrees, Doctor of Chemical Sciences, Professor

D.Z.Mamrasulova

Scientific Secretary of the Scientific Council for Awarding Academic Degrees, Doctor of Medical Sciences, Professor

Z.S.Saloxiddinov

Chairman of the scientific seminar at the Academic Council, Doctor of Medical Sciences, Professor

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

The aim of the study In the Fergana Valley model, developing effective methods of prevention of thromboembolic complications during the hospital period of COVID-19 against the background of tDM type 2.

The object of the study 302 patients with COVID-19 and the background of the DM type 2 admitted to the infectious diseases hospital, with a high thrombotic risk, and 90 case histories of patients with COVID-19 and the background of the DM type 2 were obtained (retrospective analysis).

Research methods. The study used general clinical, instrumental (EchoCG, peripheral vascular duplex ultrasound examination), functional, biochemical and statistical research methods.

Scientific and practical significance of the research results. During the study, a combined risk assessment scale was developed, which uses biochemical pathogenetic prognostic markers and ECG, as well as ultrasound data, to assess the risk of thrombotic conditions in patients with COVID-19, with the background of DM type 2;

statistical calculations made it possible to minimize the number of studies necessary to assess the risk of thrombotic complications, and an instrumental scale of risk was developed, the combination of which with SRP concentration made it possible to predict the development of thrombosis in patients with COVID-19 against the background of type dm 2 with a sensitivity of 91.11%, specificity;

the algorithm for maintaining patients with COVID-19, with the background of type DM 2 in terms of thrombotic complications, which includes a diagnostic stage and a therapeutic stage involving long-term high-dose anticoagulant therapy to assess the risk of thromboses, made it possible to optimize tactics, minimize diagnostic procedures, reduce thrombotic complications and hospital mortality.

Implementation of the research results. The results of the scientific study are based on the scientific results obtained among the inhabitants of the Fergana Valley on a new approach to the Prevention of thromboembolic complications in diabetes mellitus, which occurred with the background of COVID-19::

first scientific novelty: The methodological recommendation "Predicting the risk of developing thrombotic complications of COVID-19, with the background of type 2 diabetes mellitus ", developed on the basis of the results of a scientific study obtained in a new approach to the Prevention of thromboembolic complications in diabetes mellitus against the background of COVID-19, was approved and introduced into practice (Ministry of Health Reference 8n-r /784 of July 7, 2022). The social effectiveness of scientific innovation consists of the following: • against the background of DM type 2, COVID-19, it makes it possible to prevent chronic respiratory failure and death observed early in the disease by identifying factors in the blood and preventing them in determining the risk of various levels of thrombotic complications in patients with COVID-19. The economic efficiency of scientific innovation consists of the following: the economic effect obtained when the economic effect of the reduction of temporary periods of incapacity for work is calculated in the introduction of new methods for determining the risk of thromboembolic changes: E Foundation = $(90-30) \times (26923,1+13333,4) \times 40 - 0,15 \times 171938400 = 24178100$ som.

Conclusion: the determination of risk factors made it possible to make an economy of 24,178,100 som with a reduction in the state of temporary incapacity for patients by recommending and putting into practice treatment procedures.

second scientific novelty: The methodological recommendation "Predicting the risk of developing thrombotic complications of COVID-19, with the background of type 2 diabetes mellitus", developed on the basis of the results of a scientific study obtained in a new approach to the prevention of thromboembolic complications in diabetes mellitus with the background of COVID-19, was approved and introduced into practice (Ministry of Health Reference 8 n-r /784 of July 7, 2022). The social effectiveness of scientific innovation is as follows: by increasing the effectiveness of the treatment by identifying predictors of LA thrombosis, not only patients will be able to reduce the rehabilitation period, and, moreover, reduce mortality rates and restore their working capacity. Economic efficiency of scientific innovation: as a result of the identification of thrombosis predictors in patients, 1,817,700 som were saved from each patient (8, 3x219,000) on average by preventing them using conservative treatment and reducing the hospitalization period by 8.3 days. Conclusion: it made it possible for patients to economy budget funds by reducing the period of hospitalization and treatment with the detection of predictors of LA thrombosis and reducing the need for rehabilitation measures.

third scientific novelty: The methodological recommendation "Predicting the risk of developing thrombotic complications of COVID-19, with the background of type 2 diabetes mellitus ", developed on the basis of the results of a scientific study obtained in a new approach to the Prevention of thromboembolic complications in diabetes mellitus with the background of COVID-19, was approved and introduced into practice (Ministry of Health Reference 8 n-r /784 of July 7, 2022). The social effectiveness of scientific innovation is as follows: • as a result of reducing the concentration of D-dimer, a decrease in stationary mortality is achieved; allows to reduce the rehabilitation period of patients and reduce the period of entry into the ranks of laborers. The economic effectiveness of scientific innovation consists in the following: as a result of eliminating the risk of LA thrombosis by identifying the predictor highlighted above and reducing its concentration in the blood, it makes it possible to shorten the rehabilitation measures that may be covered by the budget that patients may need, to restore their disability. Conclusion: it made it possible to economy budgetary and extra-budgetary funds by determining the amount of D-dimer in the blood and reducing its concentration using low-molecule heparin.

fourth scientific novelty: The methodological recommendation "Predicting the risk of developing thrombotic complications of COVID-19, with the background of type 2 diabetes mellitus ", developed on the basis of the results of a scientific study obtained in a new approach to the prevention of thromboembolic complications in COVID-19 against the background of diabetes mellitus, was approved and introduced into practice (Ministry of Health Reference 8 n-r /784 of July 7, 2022). The social effectiveness of scientific innovation is as follows: high-dose anticoagulant therapy of the conducted treatment manipulation ensures that satisfactory results are obtained; contact between the patient and the medical worker is relatively reduced as a result of a sharp contraction of the ultrasound transfer procedure. The economic effectiveness of scientific innovation consists of: By using an algorithm developed in patients with

COVID-19 who have been exposed to the background of diabetes mellitus, it has been proven that 46.67% of patients examined during the study do not need to carry out a radiological examination (EchoCG, dopplerography). Conclusion: if an EchoCG test for 1 patient is estimated to be around 90,000 som, while peripheral vein dopplerography is estimated to be 80,000 som, the algorithm allows an economy of 170,000 som in total for each patient with a higher risk group when applied.

Approbation of research results:the results of this study were discussed at 1 foreign and 3 republican scientific-practical conferences.

Publication of research results.15 scientific works have been published on the topic of the dissertation, of which 9 articles in scientific publications, of which 3 articles in domestic and 6 in foreign journals recommended for publication of the main scientific results of doctoral dissertations by the Higher Attestation Commission of the Republic of Uzbekistan.

Structure and volume of the dissertation. The dissertation consists of an introduction, five chapters, a conclusion, abbreviations, conclusions, practical recommendations and a list of references. The volume of the dissertation is 112 pages.

ЭЪЛОН ҚИЛИНГАН ИШЛАР РЎЙХАТИ
СПИСОК ОПУБЛИКОВАННЫХ РАБОТ

LIST OF PUBLISHED WORKS

I бўлим (I часть; I part)

1. Н.И. Якубов, Н. Г. Дадамянц. Д. З. Мамарасулова, А.А. Далимов, Диагностические аспекты и терапевтическая стратегия COVID-19. // Доктор ахборотномаси № 4 (101)—2021, С. 160-165 (14.00.00; №20)
2. А.А. Dalimov, D.Z. Mamarasulova, N.I. Yakubov. Pathogenetic aspects of COVID-19 induced pulmonary fibrosis // Доктор ахборотномаси, № 4 (101)—2021, С. 109-115 (14.00.00; №20)
3. Н.И. Якубов. Тромбоэмболические заболевания фоне Covid -19 // Биомедицина ва амалиёт журнали, №5 | 2021, С. 180-185, (14.00.00; №24) .
4. А.А. Dalimov, D.Z. Mamarasulova, N.I. Yakubov. Scar on the lung: Pulmonologist on how to prevent fibrosis after Covid pneumonia // ACADEMICIA: An International Multidisciplinary Research Journal, Vol. 11, Issue 4, April 2021, , SJIF: 7.492, Doi: 10.5958, P. 1291-1295
5. N.I. Yakubov, D.Z. Mamarasulova, N.G. Dadamyants, A.A. Dalimov. Characteristics of the study group and dynamics of pathogenetic markers on the background of different anti-coagulation modes. // ACADEMICIA: An International Multidisciplinary Research Journal Vol. 11, Issue 8, August 2021, SJIF: 7.492, Doi: 10.5958, P. 378-384

II бўлим (II часть; II part)

6. N.I. Yakubov, N.G. Dadamyants, D.Z. Mamarasulova. Optimization Of Methods For The Prevention Of Pulmonary Embolism // The American Journal of Medical Sciences and Pharmaceutical Research, October 31, 2020, Volume 02, Issue -10, SJIF: 5.64, Doi: 10.37547, P. 122-132
7. A.A. Dalimov, D.Z. Mamarasulova, N.I. Yakubov/ Clinical, Radiological And Laboratory Predictors Of Postcovid Interstitial Pulmonary Disease // The American Journal of Medical Sciences and Pharmaceutical Research August 31, 2021, Volume 03, Issue -8, SJIF: 5.64, Doi: 10.37547, P. 26-36
8. N.I. Yakubov, D.Z. Mamarasulova, N.G. Dadamyants, A.A. Dalimov. Risk Of Pulmonary Artery Thrombosis In Type 2 DM Patients Hospitalized With Covid-19. // The American Journal of Medical Sciences and Pharmaceutical Research August 31, 2021, Volume 03, Issue -8, SJIF: 5.64, Doi: 10.37547 P. 37-43
9. A.A. Dalimov, D.Z. Mamarasulova, N.I. Yakubov. The influence of different therapy methods on the volume of postcovid pulmonary loss. // International Scientific Journal Theoretical & Applied Science Vol. 101, Issue 09, 08.09.2021, SJIF: 7.184, Doi: 10.15863, P. 242-248

10. N.I. Yakubov, D.Z. Mamarasulova.,A.A.Dalimov. The prevention of Pulmonary embolism // IMSCIT (International Multidisciplinary Scientific Conference on Innovative Technology) March, 31st - 2021,Р. 66
11. А.А. Далимов, Д.З. Мамарасулова, Н.И. Якубов. Фундаментальный подход к изучению постковидного фиброза легких. // Тиббиётнинг долзарб муаммолари, 23.04.2021 Р.624
12. Н.И. Якубов , Д.З. Мамарасулова, А.А. Далимов. Тромбопрофилактика при Covid 19. // Тиббиётнинг долзарб муаммолари 23.04.2021 Р.625
13. Н.И. Якубов , Д.З. Мамарасулова, А.А. Далимов. Показания и противопоказания применению антикоагулянтов при COVID-19. // Тиббиётнинг долзарб муаммолари, 23.04.2021 Р.625
14. Yakubov N.I., Mamarasulova D.Z, Dadamyanc N.G, Matkarimov V.H,A.A.Dalimov, Dalimova M.M, Tadjixodjayev Sh.Sh, Islamov R.D, Hakimov D.M,Dalimova K.M., Qandli diabet 2 turi fonida COVID-19 bilan kasallangan bemorlarda tromboembolik asoratlarni rivojlanishini baholash usuli №FAP 01937, 29.04.2022
15. Н.И.Якубов, Н.Г.Дадамянц. Прогнозирование риска развития тромботических осложнений Covid-19 на фоне сахарного диабета 2 типа,**07.07.22, 8 п-р/78**