

**АБУ АЛИ ИБН СИНО НОМИДАГИ БУХОРО ДАВЛАТ ТИББИЁТ
ИНСТИТУТИ ҲУЗУРИДАГИ ИЛМИЙ ДАРАЖАЛАР БЕРУВЧИ
DSc.04/29.02.2024.Tib.93.01 РАҚАМЛИ ИЛМИЙ КЕНГАШ**
**АБУ АЛИ ИБН СИНО НОМИДАГИ БУХОРО ДАВЛАТ ТИББИЁТ
ИНСТИТУТИ**

ФАЙЗИЛЛАЕВА ГУЛНОРА ИБРАГИМОВНА

**АСОРАТЛАНГАН ЖИГАР ФИБРОЗИДА МОРФОЭЛАСТОМЕТРИК
ПАРАМЕТРЛАРНИНГ ҚИЁСИЙ ТАВСИФИ
(КЛИНИК ЭКСПЕРИМЕНТАЛ ТАДҚИҚОТ)**

14.00.02 – Морфология

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

БУХОРО – 2024

Фалсафа доктори (PhD) диссертацияси автореферати мундарижаси

Оглавление автореферата диссертации доктора философии (PhD)

Contents of dissertation abstract of doctor of philosophy (PhD)

Файзиллаева Гулнора Ибрагимовна

Асоратланган жигар фиброзида морфоэластометрик параметрларнинг қиёсий тавсифи (клиник экспериментал тадқиқот)..... 3

Файзиллаева Гулнора Ибрагимовна

Сравнительная характеристика морфоэластометрических параметров при осложнённом фиброзе печени (клинико-экспериментальное исследование)..... 21

Fayzillaeva Gulnora Ibragimovna

Comparative characteristics of morphoelastometrical parameters in liver fibrosis (clinical experimental study)..... 39

Эълон қилинган ишлар рўйхати

Список опубликованных работ

Lists of published works 44

**АБУ АЛИ ИБН СИНО НОМИДАГИ БУХОРО ДАВЛАТ ТИББИЁТ
ИНСТИТУТИ ҲУЗУРИДАГИ ИЛМИЙ ДАРАЖАЛАР БЕРУВЧИ
DSc.04/29.02.2024.Tib.93.01 РАҚАМЛИ ИЛМИЙ КЕНГАШ
АБУ АЛИ ИБН СИНО НОМИДАГИ БУХОРО ДАВЛАТ ТИББИЁТ
ИНСТИТУТИ**

ФАЙЗИЛЛАЕВА ГУЛНОРА ИБРАГИМОВНА

**АСОРАТЛАНГАН ЖИГАР ФИБРОЗИДА МОРФОЭЛАСТОМЕТРИК
ПАРАМЕТРЛАРНИНГ ҚИЁСИЙ ТАВСИФИ
(КЛИНИК ЭКСПЕРИМЕНТАЛ ТАДҚИҚОТ)**

14.00.02 – Морфология

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

БУХОРО – 2024

Фалсафа доктори (PhD) диссертацияси мавзуси Ўзбекистон Республикаси Олий таълим, фан ва инновациялар вазирлиги ҳузуридаги Олий аттестация комиссиясида В2024.2.PhD/Tib.4436 рақам билан рўйхатга олинган.

Диссертация Бухоро давлат тиббиёт институтида бажарилган.

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

| | |
|---------------------------|--|
| Илмий раҳбар | Абдуллаева Муслима Ахатовна тиббиёт фанлари доктори |
| Расмий оппонентлар | Зокирова Наргиза Баходировна тиббиёт фанлари доктори Миршарапов Уткур Миршарапович тиббиёт фанлари доктори, профессор |
| Етакчи ташкилот | Санкт-Петербург давлат университети (Россия Федерацияси) |

Диссертация ҳимояси Бухоро давлат тиббиёт институти ҳузуридаги DSc.04/29.02.2024.Tib.93.01 рақамли Илмий кенгашнинг 2024 йил «___» _____ куни соат ___ даги мажлисида бўлиб ўтади. (Манзил: 200118, Бухоро шаҳри, Ғиждувон кўчаси, 23-уй. Веб-сайт: www.bsmi.uz; e-mail: info@bsmi.uz)

Диссертация билан Бухоро давлат тиббиёт институти Ахборот-ресурс марказида танишиш мумкин (___ рақами билан рўйхатга олинган). (Манзил: 200118, Бухоро шаҳри, Ғиждувон кўчаси, Веб-сайт: www.bsmi.uz; e-mail: info@bsmi.uz)

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

Ш.Ж. Тешаев

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

Н.Қ. Дўстова

Илмий даражалар берувчи илмий кенгаш илмий котиби, тиббиёт фанлари доктори (DSc)

М.Т. Хамдамова

Илмий даражалар берувчи илмий кенгаш қошидаги илмий семинар раиси ўринбосари, тиббиёт фанлари доктори (DSc), профессор

КИРИШ (фалсафа доктори (PhD) диссертацияси аннотацияси)

Диссертация мавзусининг долзарблиги ва зарурати. COVID-19 пандемия сифатида бутун дунёга тарқалди ва бу бутун соғлиқни сақлаш тизими учун глобал муаммога айланди. Касалликнинг бу миқёси патогеннинг юқори даражадаги инфекцияси ва тез мутацияларга мойиллиги билан изоҳланади, бу ўлим даражасининг асосий сабабига айланди. Жаҳон соғлиқни сақлаш ташкилоти маълумотларига кўра, «...дунёда COVID-19 билан касалланганлар сони 676 570 149 нафарга етди, улардан 6 881 802 нафари вафот этди, мамлакатимизда 248 222 нафарга етди, 1650 дан ортиқ ўлим ҳолати қайд этилди».¹ Бу касаллик нафақат нафас олиш тизимига, балки бошқа органларга, шу жумладан жигарга ҳам таъсир кўрсатди. Ҳозирги вақтда ушбу касалликдан тузалгач, вақт ўтиши билан постковид синдроми ривожланади, бу кўп ҳолларда жигарнинг асоратлари туфайли юзага келади, чунки у ҳам коронавирус инфекциясининг нишон аъзоси ҳисобланади.

Дунё постковид синдроми билан боғлиқ асоратларни ўрганишга алоҳида эътибор қаратмоқда. Шу сабабли, замонавий тиббиёт учун COVID-19 билан касалланган беморларнинг жигарининг структуравий ва функционал ҳолати алоҳида қизиқиш уйғотади, бу кўп ҳолларда кўшимча тадқиқотларни талаб қилади. Касалликнинг гастроентерологик кўринишлари, бир томондан, янги коронавирус инфекцияси (COVID-19) белгиларини ниқоблаб, ташхис қўйишни кечиктирса, иккинчи томондан, уни ташхислашда янгича ёндашувларни талаб қилади, янада оғирроқ шакллар билан қўшилиб кетади. Патогенетик даволаш протоколларини кенгайтириш, асоратларни ташхислаш жараёнида сиз жигар фиброэластографияси, биокимёвий ва морфологик таҳлил каби фундаментал усуллардан фойдаланишингиз мумкин. Жигар фибрози учун биокоррекциядан фойдаланиш ва янги коронавирус инфекциясининг гастроентерологик кўринишларини ўрганиш бўйича тадқиқотлар натижалари тарқоқ ва тўлиқ морфологик таҳлилга эга эмаслиги ушбу тадқиқотлар зарурлигини таъкидлайди.

Мамлакатимизда жигарда морфофункционал ўзгаришлар, унинг паренхимасида фиброз ёки стеатоз, шунингдек, COVID-19 инфекциясидан сўнг беморларда нормал кўрсаткичларга нисбатан биокимёвий белгиларнинг ўзгариши бўйича айрим тадқиқотлар ўтказилганига қарамай, профилактика чоралари масаласи тўлиқ ўрганилмаган, комплекс даволаш чоралари ва индивидуал ёндашув етарлича тадқиқ этилмаган. Бугунги кунда мамлакатимизда тиббий ёрдам кўрсатиш даражасини янги босқичга кўтариш бўйича аниқ мақсадли ислохотлар амалга оширилмоқда, COVID-19 инфекциясидан кейин ногиронликни камайтириш чоралари кўрилмоқда. Шу муносабат билан соғлиқни сақлаш тизимини тубдан такомиллаштириш бўйича «... соғлиқни сақлаш соҳасида стандартлаштиришни шакллантириш, бирламчи тиббий ёрдам кўрсатишда кўрсатилаётган тиббий ёрдам самарадорлигини ошириш, жараёнга юқори технологияли диагностика усулларини жорий этиш, тиббиёт профилактикасини ривожлантириш бўйича

¹COVID-19 17-th Epidemiological Update, 2022

комплекс чора-тадбирлар амалга оширилди, патронаж хизматининг янги моделларини яратиш, соғлом турмуш тарзини сақлаш...»² давлатимизнинг устувор вазифаларидан келиб чиққан ҳолда амалга оширилмоқда.

Мазкур диссертация тадқиқоти Ўзбекистон Республикаси Президентининг 2022 йил 28 январдаги ПФ 60-сон «2022-2026 йилларда Янги Ўзбекистонни ривожлантириш стратегияси тўғрисида», 2020 йил 12 ноябрдаги ПФ-6110-сон «Бирламчи тиббий санитария ёрдами муассасалари фаолиятига мутлақо янги механизмларни жорий қилиш ва соғлиқни сақлаш тизимида олиб борилаётган ислохотлар самарадорлигини янада ошириш чора-тадбирлари тўғрисида»ги фармонлари, 2020 йил 10 ноябрдаги ПҚ-4887-сон «Аҳолининг соғлом овқатланишини таъминлаш бўйича қўшимча чора-тадбирлар тўғрисида», 2020 йил 12 ноябрдаги ПҚ-4891-сон «Тиббий профилактика ишлари самарадорлигини янада ошириш орқали жамоат саломатлигини таъминлашга оид қўшимча чора-тадбирлар тўғрисида»ги қарорлари ҳамда мазкур фаолиятга тегишли бошқа меъёрий-ҳуқуқий ҳужжатларда белгиланган вазифаларни амалга оширишга муайян даражада хизмат қилади.

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

Муаммони ўрганилганлик даражаси. Постковид синдроми кўплаб касаллик белгиларини ўз ичига олади ва психологик ҳамда соматик оқибатларга олиб келади. Касаллик асоратларнинг оғирлиги касалликнинг оғирлигига таъсир қилувчи коронавирус инфекцияси даражасига боғлиқ.

Бугунги кунда олимлар коронавирус инфекциясига чалинган беморларда реконвалесценция давридаги жигар асоратларини ўрганиш, шунингдек, ушбу патологияга ташхис қўйишнинг замонавий ноинвазив, хавфсиз усулларини ишлаб чиқиш бўйича бир қатор тадқиқотлар олиб бормоқда. Кўплаб илмий тадқиқотлар натижалари шуни кўрсатадики, коронавирус инфекцияси беморларда нафақат ўпка, балки жигарга ҳам зарар етказди, бунинг натижасида уни мақсадли органлардан бири деб ҳисоблаш мумкин. Жараёнда бу вирус жигарнинг тузилишига таъсир қилади, бу эса ушбу органнинг дисфункциясига олиб келади. Охирги маълумотларга кўра, вируснинг зарарли таъсири ягона омил эмас, балки у касалликни даволашда ишлатиладиган баъзи дори-дармонларнинг токсик таъсири билан ҳамроҳ бўлади. Адабиётларни таҳлил қилганда, оғир коронавирус инфекцияси бўлган беморларда енгил ва ўртача COVID-19 ташхиси қўйилганларга қараганда жигар шикастланиши юқорироқ бўлган (Деидда С., 2021; Фанг ЛГ, 2021; Ковасс А., 2021).

Шуни ҳам таъкидлаш керакки, сурункали вирусли касалликлари бўлган беморлар касалликнинг оғир кечиши хавфи остида бўлиб, ундан кейин постковид синдроми ва унинг жигар асоратлари тезроқ ривожланади, бу коронавирус инфекцияси пайтида гепатит В ва С вируслари кўпайиши билан

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

боғлиқ. Унда гепатоцитлар биринчи бўлиб яллиғланади ва стеатоз кузатилади, кейин эса органнинг фибрози рўй беради. Бундан ташқари, COVID-19 вируси нафақат жигар тўқималарига таъсир қилади, балки патологияни ривожлантирадиган бошқа органлар ва тизимларга ҳам салбий таъсир қилади, бунинг натижасида беморларнинг аҳволига ёмон таъсир қилади (Лобзин Ю.В., 2020; Удалов Ю.Д., 2021; Саранская Й.Э., 2023).

Мамлакатимизда вирусли касалликларнинг жигарга таъсири, унинг функционал ҳолати ҳақида кўплаб илмий ишлар олиб борилган. Бунда овқат ҳазм қилиш жараёни бузилади, жигар ферментлари синтези камаяди, метаболизм жараёни секинлашади ва беморнинг ногиронлиги ривожланади (Мухамадиева Л.Р., 2021, Алиева С. А., 2022, Сабилов И.С., 2022). Бундан ташқари, бир қатор илмий ишлар натижасида беморларнинг иммунологик ҳолати билан COVID-19 нинг намоён бўлиши ва унинг бир қанча органларда, хусусан, жигарда асоратлари ўртасидаги боғлиқлик аниқланган. Коронавирус касаллигининг клиник кўринишлари ва ошқозон-ичак трактига, хусусан, жигарга таъсири ўртасидаги боғлиқлик хусусиятлари аниқланган (Даминов Б.Т., 2021; Мўминов Д.К., 2021).

COVID-19 инфекцияси билан касалланиш натижасида организмда бир қатор иммунопатологик реакциялар юзага келади, бу эса ўз навбатида жигар паренхимасида липид пероксидациясига олиб келади, бу эса вақт ўтиши билан сурункали жигар касалликлари билан оғриган беморларда жигар ҳолатининг ёмонлашишига ва фиброз даражасини оширишга олиб келади (Ахмедова М.Д. ва бошқ., 2021; Туйчиев Л.Н. ва бошқ., 2021; Ярмахамедова М.К., 2020).

Диссертация мавзусининг диссертация бажарилаётган олий таълим муассасасининг илмий-тадқиқот ишлари режалари билан боғлиқлиги. Диссертация тадқиқоти Бухоро давлат тиббиёт институтининг илмий-тадқиқот ишларининг режасига мувофиқ «COVID-19 дан кейинги даврда Бухоро воҳаси аҳолиси саломатлигига таъсир этувчи патологик омилларни эрта аниқлаш, ташхислаш ҳамда янги даволаш профилактика усулларни ишлаб чиқиш (2022-2026 й.)» мавзуси доирасида бажарилган.

Тадқиқотнинг мақсади асоратланган жигар фиброзида морфоэластометрик кўрсаткичларининг қиёсий тавсифини ўрганишдан иборат.

Тадқиқот вазифалари:

динамикада жигарнинг морфологик ва морфометрик хусусиятларини ўрганиш;

кўзгатишган токсик гепатитдан сўнг жигардаги морфологик ўзгаришларни баҳолаш;

қовоқ мойи билан коррекциядан олдин ва кейин каламушлар жигарининг морфологик кўрсаткичларини солиштириш;

25 ёшдан 50 ёшгача бўлган беморларда ультратовушли эластография аппарати (фиброскан) ёрдамида жигар фиброзининг дастлабки босқичларида ташхисот мезонларини ишлаб чиқиш.

Тадқиқот объекти. Ишнинг мақсадига мувофиқ 110 нафар оқ зотсиз каламушларда экспериментал тадқиқот ўтказилди ва сурункали жигар

касалликлари бўлган, 2021-2023 йилларда COVID-19 билан касалланган 188 нафар бемор скрининг текширувидан ўтказилди.

Тадқиқот предмети назорат гуруҳидаги каламушлар жигарининг турли қисмларидан олинган тўқималар, экспериментал токсик гепатит гуруҳи, даволашдан кейин экспериментал токсик гепатит гуруҳи, шунингдек, қон зардобси, ультратовуш эластография маълумотлари ва беморларнинг тиббий ҳужжатлари.

Тадқиқот усуллари. Ушбу тадқиқотда биз экспериментал, морфологик, клиник, эластометрик, биокимёвий ва статистик усуллардан фойдаландик.

Тадқиқотнинг илмий янгилиги қуйидагилардан иборат:

токсик таъсир натижасида жигарнинг структуравий ва функционал шаклланиши динамикаси, жигарнинг ўсиши ва шаклланишининг миқдорий кўрсаткичларига сезиларли таъсир кўрсатадиган бузилишларнинг морфологик структуравий ва функционал механизмлари аниқланган;

токсик гепатитда жигардаги фиброз ўзгаришлар ва қовоқ мойи билан коррекциядан олдин ва кейин ҳайвонларда ўтказилган тажрибада морфологик кўрсаткичларни қиёсий таҳлил қилгандан сўнг, қовоқ ёғининг химоявий роли асосланган;

иммуногистокимёвий усул ёрдамида экспериментал жигар шикастланишида CD 68 маркерининг экспрессияси аниқланган ва жигар фиброзининг даражаси баҳоланган;

сурункали жигар касалликлари билан касалланган COVID-19 билан оғриган беморларда биокимёвий қон параметрларининг миқдорий ўзгаришлари ва жигарнинг фиброскопик текшириши кўрсаткичлари ўртасида ижобий боғлиқлик мавжудлиги исботланган, бу эса уларни беморларнинг аҳволининг оғирлигини аниқлайдиган прогностик белгилар сифатида тавсия қилиш имконини берган.

Тадқиқотнинг амалий аҳамияти қуйидагилардан иборат:

Олинган маълумотлар сурункали жигар касалликлари бўлган беморларнинг мониторингини ўтказиш учун асос бўлиб хизмат қилади. Жигарнинг ўсиши ва шаклланишининг бузилишида аниқланган структуравий ва функционал механизмлар юзага келиши мумкин бўлган асоратларни олдини олиш ва даволаш учун маълум патогенетик усулларни тайинлаш учун илмий асос яратган;

COVID-19 билан касалланган 25 ёшдан 50 ёшгача бўлган беморлар жигарининг эластометрик параметрларини баҳолаш имконияти билан боғлиқ ҳолда, эластометрик белгилар пайдо бўлишидан олдин жигар асоратлари кузатилиши мумкин бўлган хавф гуруҳларини аниқлаш учун фиброз ривожланишининг дастлабки босқичларида амалий тиббиёт учун мезонлар ишлаб чиқилган ва тавсия этилган;

Сурункали жигар касалликлари бўлган ва бўлмаган COVID-19 билан касалланган беморларда биокимёвий кўрсаткичлар ва фиброскопик расмнинг миқдорий кўрсаткичлари (кПа) мониторинги уларни диагностик ва прогностик белгилар сифатида баҳолашга имкон беради, ишлаб чиқилган схемани амалиётга жорий этиш юқори клиник ва морфологик самарадорликни

кўрсатган;

Шунингдек, шифокорлар амалиётида COVID-19 билан касалланган беморларнинг жигар ҳолатининг узоқ муддатли натижаларини баҳолаш учун биокимёвий маркерлар ва жигарнинг фиброскопик суратининг миқдорий кўрсаткичларидан фойдаланиш тавсия этилган.

Тадқиқот натижаларининг COVID-19 нинг инсон организмига оқибатларини башорат қилиш учун янги маълумотлар сифатида фундаментал ва амалий аҳамияти исботланган.

Тадқиқот натижаларининг ишончлилиги Тадқиқот натижаларининг ишончлилиги экспериментал ҳайвонларнинг, беморларнинг етарли сони, кенг синовдан ўтган, бир-бирини тўлдирувчи морфологик, морфометрик, клиник, биокимёвий ва статистик тадқиқот усулларида фойдаланганлиги, шунингдек, натижаларни ваколатли тузилмалар томонидан тасдиқланганлиги билан асосланган.

Тадқиқот натижаларининг илмий ва амалий аҳамияти.

Тадқиқотнинг илмий аҳамияти шундаки, сурункали жигар касалликлари бўлган ва бўлмаган COVID-19 билан касалланган реконвалесцентлар назорат гуруҳига нисбатан зичликнинг ўсиш даражаси билан изоҳланган; жигарнинг фиброскопик сурати (кПа) ва қоннинг биокимёвий кўрсаткичлари, диагностик параметрлар сифатида касалликнинг дастлабки босқичида беморларнинг аҳволининг оғирлигини аниқлаш учун хизмат қилиши мумкин, улар ёрдамида диагностик ва прогностик мезонларни аниқлаш мумкин.

Тадқиқотнинг амалий аҳамияти шундаки, у COVID-19 билан касалланган беморларнинг жигарининг эластометрик кўрсаткичларини баҳолаш имконияти билан боғлиқ, шу билан бирга, фиброз ривожланишининг дастлабки босқичларини эрта аниқлаш эластометрик белгилар пайдо бўлишидан олдин ўзгаришларни аниқлашга имкон берадиган мезонлар тавсия этилади. Шундан келиб чиққан ҳолда, сурункали жигар касалликлари билан оғриган беморларнинг ҳолатини кузатишда диагностик ва прогностик маркерлардан фойдаланиш схемасини амалиётга татбиқ этиш ушбу касалликнинг кечишини башорат қилишда юқори клиник ва морфометрик самарадорликни кўрсатди.

Тадқиқот натижаларининг жорий қилиниши. Жигарнинг асоратланган фиброзида морфоэластометрик кўрсаткичларнинг қиёсий тавсифлари бўйича олинган илмий натижаларга асосланиб:

Биринчи илмий янгилик: токсик таъсир натижасида жигарнинг структуравий ва функционал шаклланиши динамикаси, жигарнинг ўсиши ва шаклланишининг миқдорий кўрсаткичларига сезиларли таъсир кўрсатадиган бузилишларнинг морфологик структуравий ва функционал механизмлари аниқланганлиги бўйича таклифлар Абу Али ибн Сино номидаги Бухоро давлат тиббиёт институти Эксперт кенгаши томонидан 2023 йил 18 июлда 23-м/076-сон билан тасдиқланган “Ҳайвонларни экспериментал ўрганиш орқали COVID дан кейинги жигар асоратларини ташхислашни мувофиқлаштириш” деб номланган услубий тавсиянома мазмунига сингдирилган. Мазкур таклиф Бухоро вилоят кўп тармоқли тиббиёт марказининг 08.01.2024 йилдаги 01-сон

ва Бухоро шаҳар тиббиёт бирлашмасининг 05.01.2024 йилдаги 7-2-42-ТВ/2024-сонли буйруқлари билан амалиётга татбиқ этилган (Соғлиқни сақлаш вазирлиги ҳузуридаги Илмий-техник кенгашнинг 2024 йил 22 октябрдаги 07/94-сон хулосаси).

Ижтимоий самарадорлик: жигар фиброзиси учун қовоқ мойидан фойдаланиш ушбу касалликдаги асоратлар ва ногиронликнинг олдини олиш учун профилактика ва терапевтик тадбирларни ишлаб чиқишни яхшилади.

Иқтисодий самарадорлик: жигар тўқималарининг янгилини яхшилаш воситаси сифатида қовоқ мойидан фойдаланиш ва касалликнинг дастлабки босқичида жигарнинг фиброскопик расмининг морфометрик параметрларини баҳолаш даволаш самарадорлигини оширади, натижада , беморларга сарфланган 445 минг сўм бюджет маблағлари тежалди.

Иккинчи илмий янгилик: токсик гепатитда жигардаги фиброз ўзгаришлар ва қовоқ мойи билан коррекциядан олдин ва кейин ҳайвонларда ўтказилган тажрибада морфологик кўрсаткичларни қиёсий таҳлил қилгандан сўнг, қовоқ ёғининг ҳимоявий роли асосланганлиги бўйича таклифлар Абу Али ибн Сино номидаги Бухоро давлат тиббиёт институти Эксперт кенгаши томонидан 2023 йил 18 июлда 23-м/076-сон билан тасдиқланган “Ҳайвонларни экспериментал ўрганиш орқали COVID дан кейинги жигар асоратларини ташхислашни мувофиқлаштириш” деб номланган услубий тавсиянома мазмунига сингдирилган. Мазкур таклиф Бухоро вилоят кўп тармоқли тиббиёт марказининг 08.01.2024 йилдаги 01-сон ва Бухоро шаҳар тиббиёт бирлашмасининг 05.01.2024 йилдаги 7-2-42-ТВ/2024-сонли буйруқлари билан амалиётга татбиқ этилган (Соғлиқни сақлаш вазирлиги ҳузуридаги Илмий-техник кенгашнинг 2024 йил 22 октябрдаги 07/94-сон хулосаси).

Ижтимоий самарадорлик: жигар фиброзиси учун қовоқ мойидан фойдаланиш ушбу касалликдаги асоратлар ва ногиронликнинг олдини олиш учун профилактика ва терапевтик тадбирларни ишлаб чиқишни яхшилади.

Иқтисодий самарадорлик: жигар тўқималарининг янгилини яхшилаш воситаси сифатида қовоқ мойидан фойдаланиш ва касалликнинг дастлабки босқичида жигарнинг фиброскопик расмининг морфометрик параметрларини баҳолаш даволаш самарадорлигини оширади, натижада, беморларга сарфланган 445 минг сўм бюджет маблағлари тежалди.

Учинчи илмий янгилик: иммуногистокимёвий усул ёрдамида экспериментал жигар шикастланишида CD 68 маркерининг экспрессияси аниқланган ва жигар фиброзининг даражаси баҳоланганлиги бўйича таклифлар Абу Али ибн Сино номидаги Бухоро давлат тиббиёт институти Эксперт кенгаши томонидан 2023 йил 18 июлда 23-м/076-сон билан тасдиқланган “Ҳайвонларни экспериментал ўрганиш орқали COVID дан кейинги жигар асоратларини ташхислашни мувофиқлаштириш” деб номланган услубий тавсиянома мазмунига сингдирилган. Мазкур таклиф Бухоро вилоят кўп тармоқли тиббиёт марказининг 08.01.2024 йилдаги 01-сон ва Бухоро шаҳар тиббиёт бирлашмасининг 05.01.2024 йилдаги 7-2-42-ТВ/2024-сонли буйруқлари билан амалиётга татбиқ этилган (Соғлиқни сақлаш вазирлиги ҳузуридаги Илмий-техник кенгашнинг 2024 йил 22 октябрдаги

07/94-сон хулосаси).

Ижтимоий самарадорлик: жигар фиброзиси учун қовоқ мойидан фойдаланиш ушбу касалликдаги асоратлар ва ногиронликнинг олдини олиш учун профилактика ва терапевтик тадбирларни ишлаб чиқишни яхшилади.

Иқтисодий самарадорлик: жигар тўқималарининг янгиланишини яхшилаш воситаси сифатида қовоқ мойидан фойдаланиш ва касалликнинг дастлабки босқичида жигарнинг фиброскопик расмининг морфометрик параметрларини баҳолаш даволаш самарадорлигини оширади, натижада, беморларга сарфланган 445 минг сўм бюджет маблағлари тежалди.

Тўртинчи илмий янгиллик: сурункали жигар касалликлари билан касалланган COVID-19 билан оғриган беморларда биокимёвий қон параметрларининг миқдорий ўзгаришлари ва жигарнинг фиброскопик текшириши кўрсаткичлари ўртасида ижобий боғлиқлик мавжудлиги исботланган, бу эса уларни беморларнинг аҳволининг оғирлигини аниқлайдиган прогностик белгилар сифатида тавсия қилиш имконини берганлиги бўйича таклифлар Абу Али ибн Сино номидаги Бухоро давлат тиббиёт институти Эксперт кенгаши томонидан 2023 йил 18 июлда 23-м/076-сон билан тасдиқланган “Ҳайвонларни экспериментал ўрганиш орқали COVID дан кейинги жигар асоратларини ташхислашни мувофиқлаштириш” деб номланган услубий тавсиянома мазмунига сингдирилган. Мазкур таклиф Бухоро вилоят кўп тармоқли тиббиёт марказининг 08.01.2024 йилдаги 01-сон ва Бухоро шаҳар тиббиёт бирлашмасининг 05.01.2024 йилдаги 7-2-42-ТВ/2024-сонли буйруқлари билан амалиётга татбиқ этилган (Соғлиқни сақлаш вазирлиги ҳузуридаги Илмий-техник кенгашнинг 2024 йил 22 октябрдаги 07/94-сон хулосаси).

Ижтимоий самарадорлик: жигар фиброзиси учун қовоқ мойидан фойдаланиш ушбу касалликдаги асоратлар ва ногиронликнинг олдини олиш учун профилактика ва терапевтик тадбирларни ишлаб чиқишни яхшилади.

Иқтисодий самарадорлик: жигар тўқималарининг янгиланишини яхшилаш воситаси сифатида қовоқ мойидан фойдаланиш ва касалликнинг дастлабки босқичида жигарнинг фиброскопик расмининг морфометрик параметрларини баҳолаш даволаш самарадорлигини оширади, натижада, беморларга сарфланган 445 минг сўм бюджет маблағлари тежалди.

Тадқиқот натижаларининг апробацияси. Мазкур тадқиқот натижалари 2 та халқаро ва 3 та республика илмий-амалий анжуманларида муҳокамадан ўтказилган.

Тадқиқот натижаларининг эълон қилинганлиги нашр этиш. Диссертация мавзуси бўйича жами 18 та илмий ишлар, шулардан Ўзбекистон Республикаси Олий таълим, фан ва инновациялар вазирлиги ҳузуридаги Олий Аттестация Комиссиясининг диссертациялар асосий илмий натижаларини чоп этиш тавсия этилган илмий нашрларда 7 та мақола, жумладан, 6 таси республика ва 1 таси хорижий илмий журналларда нашр этилган.

Диссертациянинг тузилиши ва ҳажми. Диссертация кириш, беш боб, хотима, хулосалар, амалий тавсиялар ва фойдаланилган адабиётлар рўйхатидан иборат. Диссертация ҳажми 119 бетни ташкил этган.

ДИССЕРТАЦИЯНИНГ АСОСИЙ МАЗМУНИ

Кириш қисмида бажарилган тадқиқотлар долзарблиги ва зарурати, тадқиқот мақсади, вазифалари, объекти ва предмети тавсифланган, тадқиқотнинг республика фан ва технологиялари устувор йўналишларига мослиги, илмий янгилиги ва унинг амалий натижалари ўз ифодасини топган, олинган натижаларнинг илмий ва амалий аҳамияти кўрсатилган, тадқиқот натижаларининг амалиётга жорий қилиниши, чоп этилган илмий ишлар ва диссертация таркибий тузилиши бўйича маълумотлар келтирилган.

Диссертациянинг биринчи бобида **“Ковиддан кейинги даврда беморларда жигар асоратлари кечилишининг морфологик жиҳатлари ҳақидаги замонавий мулоҳазалар”** танланган диссертация мавзуси бўйича хорижий ва маҳаллий тадқиқотчилар томонидан олиб борилган илмий тадқиқотлар таҳлили ўтказилган. Жигар асоратлари натижасида келиб чиққан постковид синдромининг тарқалиши, хавф омиллари ва клиник кўринишлари, ушбу патологиянинг патогенези, диагностика - инструментал ва лаборатория тадқиқот усуллари ва ушбу касалликни башорат қилиш усуллари тадқиқотлари тавсифланган.

Диссертациянинг **“Клиник материал ва тадқиқот усуллари тадқиқотлари”** иккинчи бобида экспериментал тадқиқотлар ва тадқиқот учун жалб қилинган постковид синдроми бўлган беморларнинг умумий хусусиятлари келтирилган. Илмий-тадқиқот ишлари 2021-2023 йилларда Бухоро давлат тиббиёт институтининг экспериментал лабораториясида, тадқиқотнинг клиник қисми Республика шошилиш тиббий ёрдам илмий марказининг Бухоро филиали негизда, “Liverlab” хусусий клиникасида, Бухоро давлат тиббиёт институти патологик физиология кафедраси билан биргаликда олиб борилди.

Ушбу диссертация тадқиқотини амалга ошириш учун 2021-2023 йиллар давомида COVID -19 билан касалланган ва тузалганидан кейин бир мунча вақт давомида жигарда асоратлар пайдо бўлган 188 нафар бемор ўрганилди. Биринчи назорат гуруҳидаги COVID -19 билан касалланмаган 69 соғлом бемор (I гуруҳ), постковид синдроми (II гуруҳ) билан оғриган COVID-19 инфекциясидан олдин сурункали жигар касалликлари бўлмаган 69 бемор, жигар белгилари билан асоратланган постковид синдроми бўлган, илгари турли сурункали касалликларга чалинган COVID-19 ни бошдан кечирган (III гуруҳ) 50 бемордан иборат эди.

Жигар эластографияси Fibroscan ECHOSENS 430 (Франция) аппарати ёрдамида амалга оширилди. Эластометрия сурункали гепатит С да жигар фиброзини баҳолаш ва ташхислашнинг замонавий усули ҳисобланади. Шунингдек, фибрознинг кейинги босқичларидан (МЕТАВИР бўйича F-3, F-4) фарқли ўлароқ, фибрознинг паст босқичларида (МЕТАВИР бўйича F-1, F-2) усулнинг диагностик аҳамияти пасайиши аниқланди. Вақтинчалик эластография натижалари килопаскалда (кПа) ифодаланади ва 2,5 дан 75 кПа гача бўлган ўртача ўнта ўлчовни ифодалайди. Оддий қийматлар 5,5 кПа дан юқори.

Тажриба давомида 110 та оқ каламуш олинди. Барча ҳайвонлар қуйидаги гуруҳларга бўлинган: 1 назорат гуруҳ каламушлар $n=30$; 2-ўткир токсик гепатит билан касалланган ва "Қовоқ мойи" билан коррекция қилинмаган каламушлар $n=40$; 3-ўткир токсик гепатит билан оғриган ва 30 кун давомида 0,2 мл миқдорида ошқозон ичига "Қовоқ мойи" юборилган каламушлар, $n=40$.

Ўткир токсик гепатитни тажрибада яратиш учун каламушлар қорин бўшлиғига 20% ли углерод хлорид (CCl₄) эритмаси билан 0,2 мл 3 кун зайтун мойи киритилди.

Ўткир токсик гепатит пайтида юзага келган патологик ўзгаришларни тузатиш учун қовоқ мойи ишлатилди. Қовоқ мойи Ўзбекистонда 100 мл шиша идишда ишлаб чиқарилган. Ишлаб чиқарувчи: ХИ "Маҳмаджон, Нурафшон", Самарқанд вилояти, Ургут тумани. Қовоқ мойи қовоқ уруғидан пресслаш орқали олинади. Қовоқ мойи 0034926 рўйхатга олиш рақамига эга.

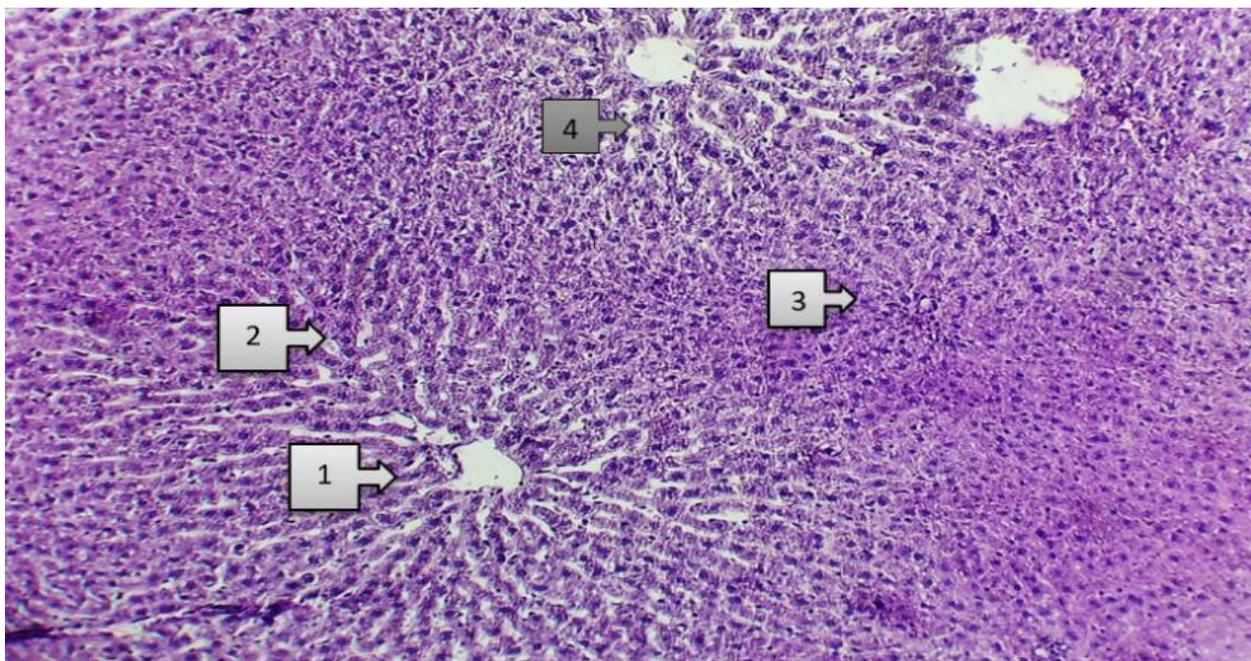
Морфологик тадқиқот учун 5-8 мкм қалинликдаги бўлақлар блокларидан тайёрланди, Массон трихроми билан бўялган ва CD 68 белгиси билан иммуногистокимёвий текширилди. Керакли маълумотлар жигар хужайралари ва тўқималаридаги морфологик ўзгаришларни, томирларда кузатилган патологик жараёнларни ўрганиш орқали олинган. Тринокуляр микроскоп ёрдамида жигар хужайралари, яъни гепатоцитлар суратга олинди.

Статистик таҳлил Excel 2013 ва Statistica 6.0 дастурлар пакети ёрдамида амалга оширилди. Мустақил гуруҳлар учун алоҳида дисперсия баҳолари билан нормал тақсимланган популяциядаги ўртачалар орасидаги фарқларнинг аҳамиятини аниқлаш учун Студентнинг t-мезони ишлатилган. Параметрик бўлмаган Mann-Whitney тести боғлиқ бўлмаган намуналарнинг марказий параметрлари орасидаги фарқни баҳолаш учун ишлатилган.

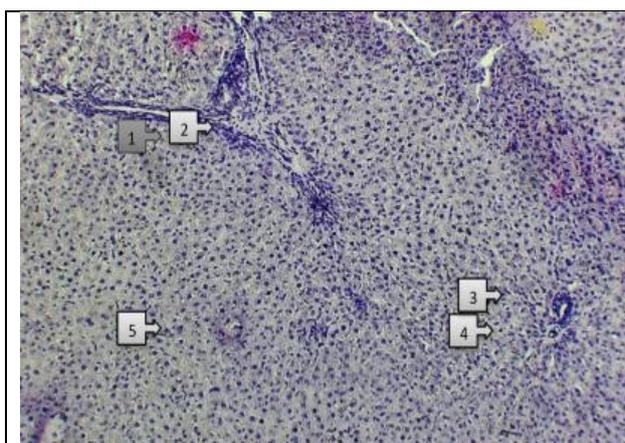
Диссертациянинг учинчи бобида **"Экспериментал шароитда оқ зотсиз каламушларда токсик гепатит пайтида жигардаги макроскопик ва микроскопик ўзгаришларни шахсий ўрганиш натижалари"** тақдим этилади, у 4 та кичик бобдан иборат.

Биринчи кичик бобда 1-2-3 ойлик оқ каламушлар жигарининг макроскопик ва микроскопик тузилиши тасвирланган. Жигар бўлаги марказий вена ва бўлакнинг периферик қисмларида жойлашган портал учликдан иборат эканлиги аниқланган. Синусоидал бўшлиқ жигарнинг периферик қисмидан чиқиб, жигарнинг марказий венасига ўтади (1-расм).

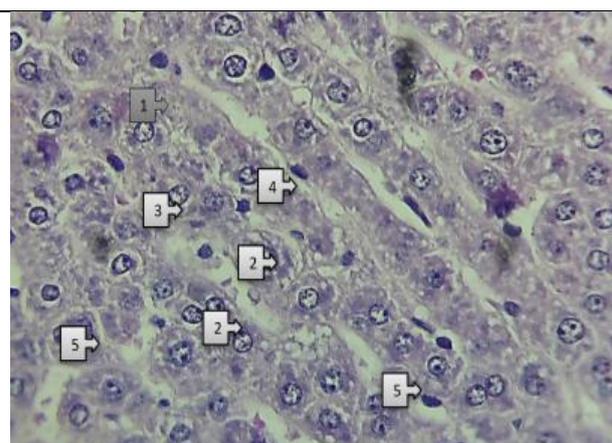
Иккинчи кичик бобда токсик гепатит пайтида жигар тўқималаридаги микроскопик ўзгаришларга бағишланган. Экспериментал шароитда туғилган каламушларнинг жигаридан тайёрланган микропрепаратларни ўрганишда қуйидаги натижалар (фоизларда) олинган: 60-65% ҳолларда кичик ва катта томчилар билан ёғли дистрофия белгилари, лимфоцитар инфильтрация белгилари, 60% ҳолларда дарвоза венаси, 45-50% ҳолларда ҳилус соҳасида томир деворининг қалинлашуви ва фиброз белгилари, 50-55% ҳолларда холестаза ҳолатлари қайд этилади, 50-60% ҳолларда синусоидал бўшлиқнинг кенгайиши ва кичик қон кетиш белгилари, 40-45% ҳолларда икки ядроли гепатоцитлар сонининг кўпайиши, 15-25% ҳолларда гидропик ва балон дегенерацияси симптомлари пайдо бўлди (2,3-расм).



1-расм. 1 ойлик оқ зотсиз каламушнинг жигари: марказий вена (1), гиперхром билан бўялган майда думалоқ гепатоцит ядро хужайралари, эозинофил билан бўялган цитоплазма (2), лобуляр чиқариш канали (3) пересинусоидал соҳа, Купфер хужайра бўшлиғи (4). Бўяш Г-Э. 4x20.



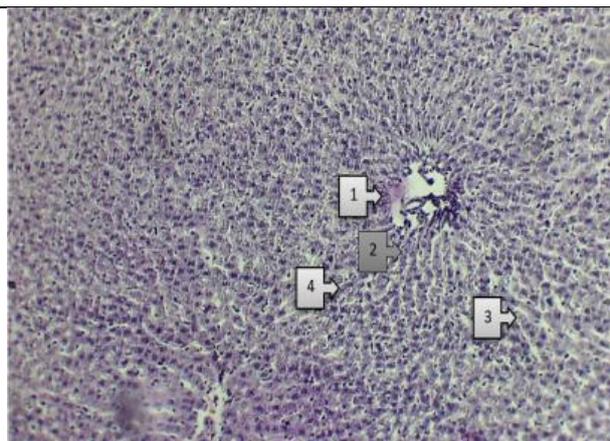
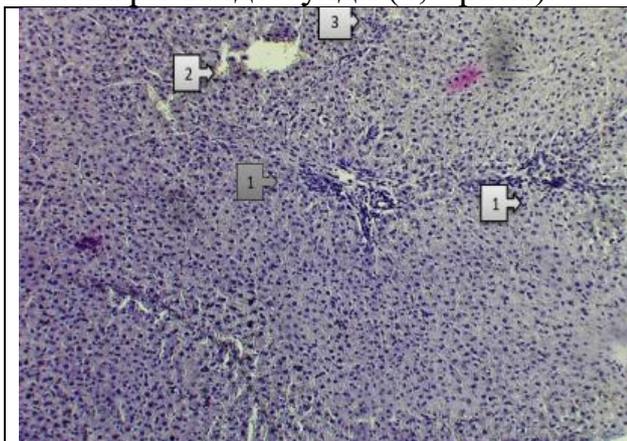
2-расм. Экспериментал шароитда 2 ойлик оқ зотсиз каламушларда токсик гепатитда жигарнинг микроскопик кўриниши. 1. Дарвоза соҳасидаги лимфоцитларнинг инфильтрацияси. 2. Дарвоза соҳасида ривожланаётган фиброз 3. Интерлобуляр артерия 4. Ўт йўли девори қалинлашган 5. Марказий вена атрофида майда қон кетишлар. Бўёқ Г-Э. 10 x 20



3- расм. 3 ойлик каламушларда токсик гепатит билан жигар. 1. Жигарнинг синусоидал бўшлиқларининг кенгайиши 2. Кичик ва катта томчиларнинг ёғли дистрофияси белгилари. 3. Синусоидал бўшлиқларда Купфер хужайраларининг кўпайиши 4. Некротик ўзгаришлар 5. Иккита ядроли гепатоцитлар сонининг кўпайиши. Бўёқ Г-Э. 10x40.

Учинчи кичик бобда қовоқ мойи билан тузатилгандан сўнг жигар тўқималарида микроскопик ўзгаришларнинг натижалари келтирилган. Экспериментал шароитда оқ зотсиз каламушларнинг токсик гепатити

тузатилгандан сўнг жигарнинг микроскопик кўриниши назорат гуруҳига ўхшаш эди. 1-2-3 ойлик лаборатория ҳайвонларининг жигаридан тайёрланган 100 та микропрепаратни экспериментал шароитда ўрганишда қуйидаги патоморфологик ўзгаришлар фоиз (%) сифатида аниқланган бўлсада: кичик ва 40-45% ҳолларда катта томчилар билан ёғли дистрофия белгилари, портал вена соҳасида лимфоцитар инфильтрация белгилари 35% ҳолларда, 20-25% ҳолларда қалинлашув ва дарвоза соҳасидаги қон томир деворининг фибрози, 40-45% ҳолларда холестаза, 35-40% ҳолларда синусоидал бўшлиқнинг кенгайиши ва кичик қон кетиш белгилари, 20-25% ҳолларда гепатоцитлар сонининг кўпайиши кузатилади, 5-15% ҳолларда гидропик дистрофия белгилари пайдо бўлди (4,5-расм).



4-расм. Токсик гепатит коррекция қилингандан кейин 2-тажриба гуруҳидаги 2 ойлик оқ зотсиз каламушлар жигарининг микроскопик кўриниши .
1. Дарвоза вена атрофида лимфомоноцитар инфильтрация 2. Марказий венада тикилиб қолиш 3. Холестаза белгилари. Бўёқ Г-Э. 4x20.

5-расм. 3 ойлик оқ каламушнинг жигари даводан кейин.
1. Жигар бўлагининг марказида жойлашган марказий вена 2. Синусоидал бўшлиқ 3. Гепатоцит хужайраларининг ядроси кичик, думалоқ гиперхромли цитоплазмаси эозинофиллар билан бўялган 4. Синусоидал бўшлиқда купфер хужайралари. Бўёқ Г-Э. 4x20.

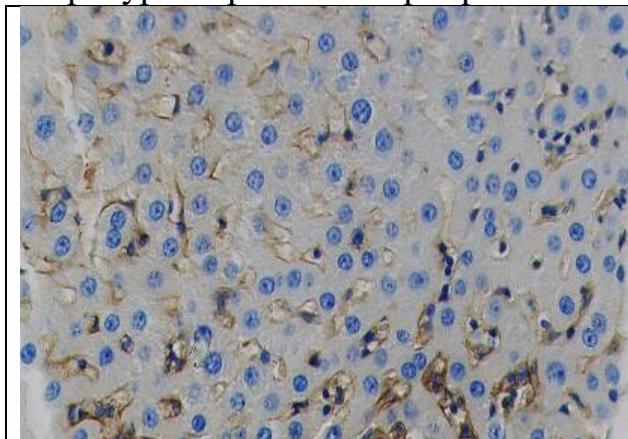
Тўртинчи кичик бобда токсик гепатит ва қовоқ мойининг 1-2-3 ойлик оқ каламушларнинг жигар тўқималарига таъсирини Массон трихром тести ва CD 68 иммуногистохимёвий маркер ёрдамида экспериментал шароитда ўрганиш натижалари келтирилган.

Назорат гуруҳидаги оқ каламушларнинг жигаридан тайёрланган микропрепаратларни ўрганишда CD 68 маркерининг ифодаси 10% дан кам бўлган. Экспрессия жигар синусоидларининг перипортал ва центрилобуляр минтақасида содир бўлиши аниқланган.

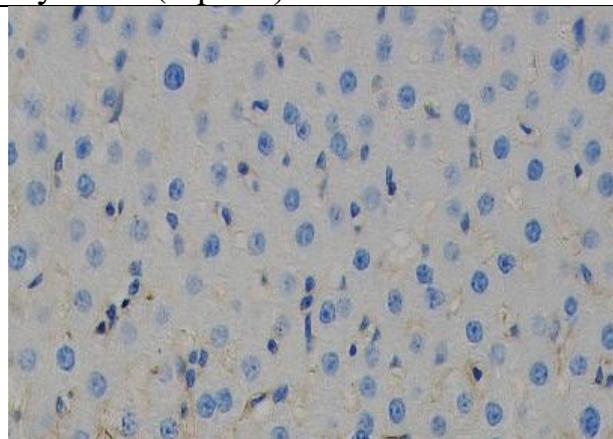
Жигарнинг экспериментал токсик шикастланиши бўлса, каламушларнинг жигаридан тайёрланган микропрепаратлар ўрганилди. 45% ҳолларда CD 68 белгиси паст даражада, 35% ҳолларда ўртача даражада, 20% ҳолларда эса юқори даражада ифодаланган. Портал вена соҳасида, перипартум соҳада ва ўт йўлларида зарарланиш юқори еди (6-расм). Қовоқ мойи билан даводан сўнг,

CD 68 ифодаси камайди ва назорат гуруҳига ўхшаш, фақат жигар синусоидларининг перипортал ва центрилобуляр жойларида озрок зарарланиш белгилари мавжудлиги аниқланди (7-расм).

Назорат гуруҳидаги оқ каламушлар гуруҳининг жигаридан олинган микросуратлар Массон трихроми билан бўялган (8-расм).



6-расм. Экспериментал токсик жигар гепатитида жигарнинг синусоидал бўшлиқларида CD 68 маркерининг юқори экспрессияси. Иммуногистохимёвий бўяш. Ўлчами 10 x 40



7-расм. Қовоқ мойи билан коррекциядан сўнг каламушнинг жигари. Синусоидал бўшлиқда CD 68 маркеринининг паст экспрессияси. Иммуногистохимёвий бўяш. Ўлчами 10x4

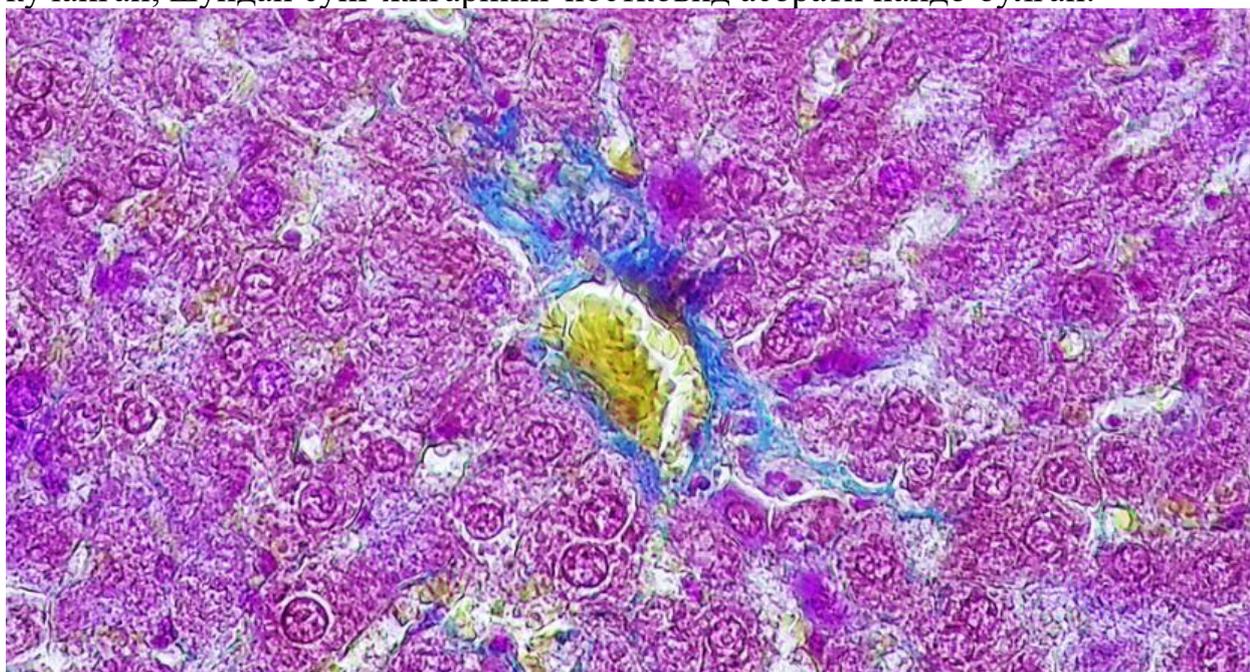
Экспериментал токсик жигар шикастланиши гуруҳидан олинган микропрепаратлар Метабир билан баҳоланди ва олинган натижалар фоиз сифатида қуйидагича аниқланди: 30% F 0 фиброз йўқ, 50% F 1 дарвоза венасининг фиброзининг кенгайиши кузатилди. Уларнинг 17% да F 2, яъни фибрознинг дарвоза йўли атрофида кам сонли қисқа тўсиқлар, 3% ҳолларда эса F 3 фиброзининг портал йўлидан кўп миқдорда тўсиқлар мавжуд.

Диссертациянинг **"Ультратовушли эластометрия ва иммунологик кўрсаткич ёрдамида амалга оширилган морфометрик кўрсаткичлар натижаларини таҳлил қилиш"** деб номланган тўртинчи боби фиброскан ва иммунологик тестлар ёрдамида инструментал диагностика натижаларини ўз ичига олади. Мазкур боб 2 та кичик бобдан иборат.

Тадқиқот гуруҳидаги беморларда ультратовушли эластография ёрдамида фиброз даражаси баҳоланди. Ўртача қийматларни таҳлил қилишда фиброз $9,64 \pm 0,54$, стеатоз $260,2 \pm 3,38$ да аниқланди. Фиброз даражаси МЕТАВИР шкаласи бўйича F 2 - F 3 босқичига тўғри келди. Таққослаш учун, назорат гуруҳидаги бу кўрсаткичлар мос равишда 2,19 ва 31,44 га пастроқ эди. Ҳолбуки, биринчи асосий гуруҳда фиброз ва стеатоз кўрсаткичлари назорат гуруҳига нисбатан 2,83 ва 35,6 га, иккинчи асосий гуруҳ кўрсаткичлари эса 9,07 ва 53,58 га юқори бўлган (1 - жадвал).

Юқоридаги жадвалдаги маълумотлар асосида, назорат гуруҳи билан солиштирганда иккинчи асосий гуруҳда энг катта ўзгаришлар қайд этилган деган хулосага келишимиз мумкин. Оддий эластиклик ёки қотиб қолиш даражаси (фиброз) 5,8 кПа дан ошмаслиги керак. Ушбу даражага мувофиқлик

фақат назорат гуруҳида аниқланди. Биринчи асосий гуруҳда жигарнинг сиқилиш кўрсаткичи (фиброз) ўртача $8,28 \pm 0,48$ ни ташкил етди, бу мос ёзувлар кўрсаткичларининг юқори чегарасидан 1,42 бараварга ошади, иккинчи асосий гуруҳда эса постковид синдроми билан бу кўрсаткич ўсганлигини кўрсатди. Стеатоз даражаси одатда 238 дБ/м дан кам бўлиши керак. Назорат гуруҳининг ўртача кўрсаткичи ушбу даражага мос келади. Аммо иккита асосий гуруҳда бу кўрсаткичлар ушбу меъёрдан ишончли тарзда 1,11 ва 1,18 марта ошади. Иккинчи асосий гуруҳнинг юқори кўрсаткичларини бир неча йиллар давомида сурункали касалликлар туфайли жигарда мавжуд бўлган ўзгаришлар билан изоҳлаш мумкин, улар COVID -19 қатлами билан кучайган, шундан сўнг жигарнинг постковид асорати пайдо бўлган.



8-расм. Жигарнинг экспериментал шикастланиши гуруҳидаги каламуш жигари, Массон трикром билан бўялган, портал йўл ва марказий томир атрофида фиброз даражаси ошган. Ҳажми 10x40

1- жадвал

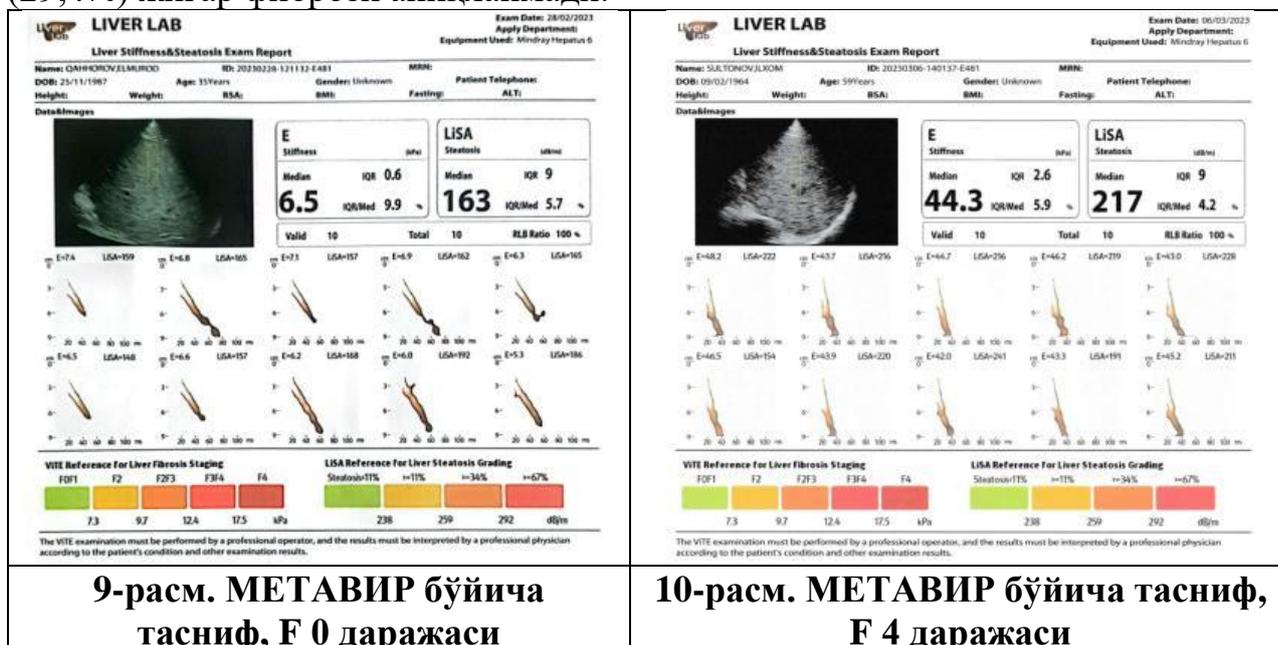
Қиёсий жиҳатдан ўрганилаётган гуруҳларда фиброз ва стеатоз кўрсаткичлари

| Фиброскан | Умумий кўрсаткич | Назорат гуруҳи | Биринчи асосий гуруҳ | Иккинчи асосий гуруҳ |
|---|-------------------------|-----------------------|-----------------------------|-----------------------------|
| Фиброз $\geq 5,8$ (кПа) | $9,64 \pm 0,54$ | $5,45 \pm 0,43$ | $8,28 \pm 0,48$ | $14,52 \pm 1,67$ |
| Стеатоз ≥ 238 дБ/м | $260,2 \pm 3,38$ | $228,76 \pm 7,73$ | $264,46 \pm 6,40$ | $282,34 \pm 1,53$ |

Қиёсий жиҳатдан F 0 дан F 4 гача бўлган шкала бўйича фиброэластик маълумотлар 9-10-расмда кўрсатилган.

Бу рақамдан кўриниб турибдики, жигар зичлиги ошиши билан фибрознинг босқичи ортади. Фиброэластография усули ёрдамида ташхис қўйишда, биз таъкидлаганимиздек, барча ўрганилган беморларнинг 36,0 фоизи ёки 69 нафари назорат гуруҳида ўрганилган; 119 бемордан иборат

иккита асосий гуруҳда F 1 фибрози 55 кишида текширилди, бу 46,2%, тажрибада еса 50,0% эди. Асосий гуруҳдаги 24 беморда (20,0%) F 2, қолган 5 беморда (4,2%) асосий гуруҳ n=119да F 3 бор эди. Ушбу гуруҳдаги 35 беморда (29,4%) жигар фибрози аниқланмади.



9-расм. МЕТАВИР бўйича тасниф, F 0 даражаси

10-расм. МЕТАВИР бўйича тасниф, F 4 даражаси

Жигар эластографиясининг морфометрик параметрлари натижаларига кўра, сурункали жигар касалликлари бўлмаган (n=69) COVID-19 билан касалланган беморларнинг биринчи асосий гуруҳида қуйидаги натижа олинди, биз уларни МЕТАВИР шкаласи бўйича F 0 дан F 4 гача таснифладик (2-жадвал).

2- жадвал

МЕТАВИР шкаласи бўйича морфометрик хусусиятларга кўра асосий гуруҳ беморларида фибротик жараёнларнинг аниқланган ҳолатлари (M±m)

| Фибрознинг босқичлари | Биринчи асосий гуруҳ, n = 69 | | Иккинчи асосий гуруҳ, n = 50 | |
|-----------------------|------------------------------|-----------|------------------------------|---------------|
| | Абс | % | абс | % |
| Ф 0 | 16 | 23,2±4,09 | 4 | 8,0±1,03* ↓ |
| Ф 1 | 23 | 33,3±6,20 | 9 | 20,0±3,53↓ |
| Ф 2 | 19 | 30,3±5,90 | 19 | 12,0±3,71 ↔ |
| Ф 3 | 9 | 13,0±3,47 | 11 | 14,0±4,04↓ |
| Ф 4 | 2 | 0,2±0,69 | 7 | 20,0±3,53 * ↑ |

Изоҳ: * - COVID-19 билан касалланган сурункали жигар касалликлари бўлган ва бўлмаган беморларда кўрсаткичлар ўртасидаги ишончлилик белгиси ; ↑, ↓ - ўзгаришлар йўналиши; ↔ - ишончилиги йўқ.

Юқоридаги жадвал асосида шуни айтиш мумкинки, сурункали жигар касалликлари бўлган COVID-19 билан касалланган иккинчи гуруҳ беморларида фиброз даражаси сурункали жигар касалликлари бўлмаган биринчи асосий гуруҳга қараганда сезиларли даражада юқори. Фиброз босқичи F 4 да 3,5 баравар кўп ифодаланган. Биринчи асосий гуруҳда F 0 фиброз босқичи 4 марта аниқланган бўлса, F 1 босқичи иккинчи асосий

гуруҳга қараганда 2,55 марта кўп бўлса, F 2 босқичи икки асосий гуруҳдаги кўрсаткичлар ўртасида фарқ қилмади.

Иккинчи кичик бобда организмнинг коронавирус инфекциясига иммунологик жавоби натижалари келтирилган. Тадқиқотимиз давомида биз ушбу параметрни беморларда 1 (30 кун), 2 (60 кун) ва 3 (90 кун) ойдан кейин қайта таҳлил қилдик. Натижада, IgG кўпайишига олиб келадиган хавф омиллари, уларнинг корреляцион хусусиятлари, энг юқори ўсиши ва Совиддан кейинги даврнинг бошқа хусусиятлари аниқланди.

Реабилитациядан кейинги биринчи ойда қон зардобидаги ИГХ даражаси асосий гуруҳда ўртача $67,2 \pm 3,4$ У/мл ни ташкил этди. Биринчи асосий гуруҳда бу кўрсаткич $60,3 \pm 2,9$ ни ташкил этди, У/мл ва иккинчисида $74,1 \pm 4,2$ У/мл. Иккинчи ойда бу кўрсаткич асосий гуруҳда ўртача $84,3 \pm 5,0$ У/мл ни ташкил этди. Иккинчи асосий гуруҳда бу кўрсаткич $69,9 \pm 3,0$ У/мл, иккинчисида $82,3 \pm 4,7$ У/мл даражасида эди. IgG даражасининг энг юқори кўтарилиши шу 3 ойда қайд этилган. Учинчи ойда бу кўрсаткичлар $60,1 \pm 2,0$ тақсимланди. Икки асосий гуруҳда мос равишда У/мл ва $66,2 \pm 2,5$ У/мл, уларнинг ўртача умумий миқдори $63,15 \pm 2,3$ У/мл ни ташкил етди (3 – жадвал).

3- жадвал

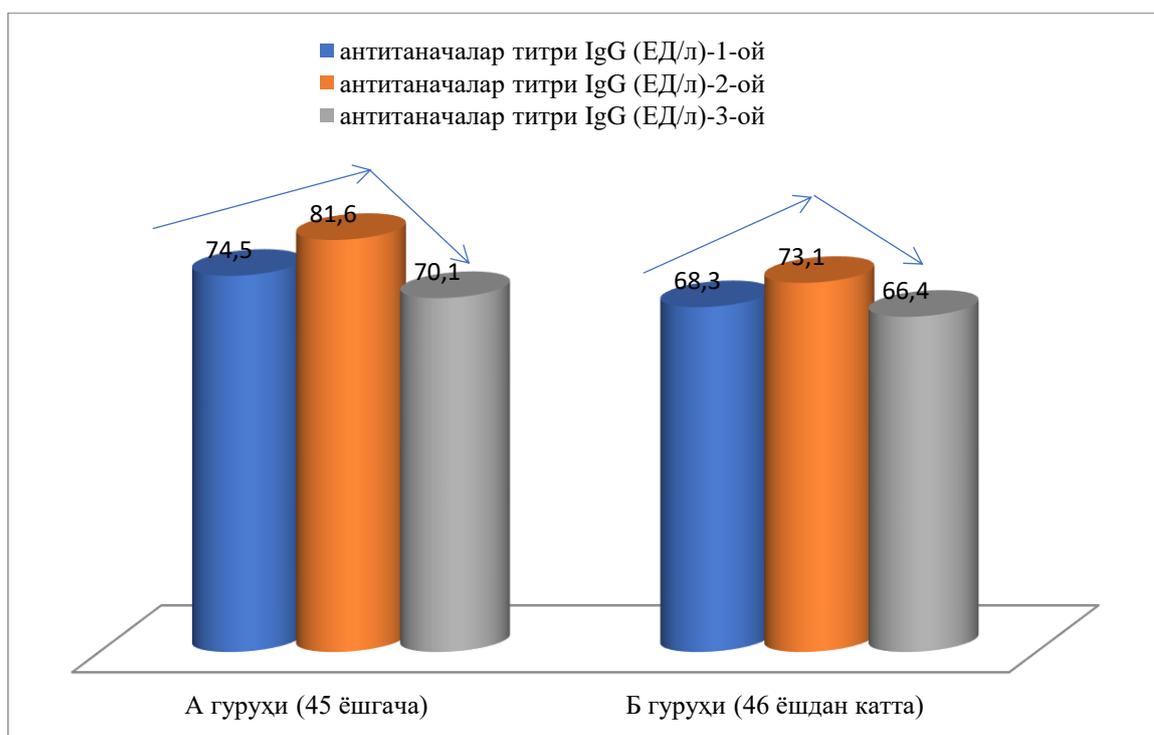
Асосий гуруҳларда ойлар бўйича қон зардобида ИГХ ўзгаришлар динамикаси ($M \pm m$)

| Реабилитациядан бир ой ўтгач COVID-19 ҳақида | Биринчи асосий гуруҳ, n=69, ўртача ИГХ, бирлик/мл | Иккинчи асосий гуруҳ, n=50, ўртача ИГХ қиймати, У/мл |
|--|---|--|
| Биринчи ой | $60,3 \pm 2,9$ | $74,1 \pm 4,2$ |
| Иккинчи ой | $69,9 \pm 3,0$ ↑ | $82,3 \pm 4,7$ ↑ |
| Учинчи ой | $60,1 \pm 2,0$ | $66,2 \pm 2,5$ |

Изоҳ: * - асосий гуруҳлардаги беморларда кўрсаткичлар ўртасидаги ишончлилик белгиси ; ↑, ↓ - ўзгаришлар йўналиши; ↔ - ишончлилиги йўқ.

Антитаначалар даражасини таҳлил қилганда, биз антикорларнинг энг юқори даражаси 25 ёшдан 40 ёшгача бўлган беморларда кузатилганлигини, ёши 45 дан ошган беморларда янада яққолроқ кузатилганлигини аниқладик, Шу билан бирга, асосий гуруҳдаги беморлар (n=119) 2 гуруҳга бўлинган: а) 45 ёшгача бўлган реконвалесцентлар ва б) 46 ёшдан ошган реконвалесцентлар. COVID-19 дан тузалганидан кейинги биринчи ойда асосий гуруҳдаги ўртача ИГХ даражаси а) 45 ёшгача бўлган реконвалесцентларда юқори бўлган. А-гуруҳида ИГХ даражаси 74,5 У/л га етди, Б гуруҳида эса 68,3 У/л га этди. Иккинчи ойда А ва Б гуруҳларида мос равишда 81,6 ва 73,1 У/л га тақсимланди, бу IgG антитаначалари титрининг ўсишида сезиларли кўтарилиш кузатилди ва учинчи ойда 70,1 ва 66,4 У/л даражасида қайд этилди, бу икки ойлик текширув билан солиштирганда пасайди (11 – расм).

Биз бу фактни организмнинг постковид синдроми кўринишидаги қолдик кўринишларга қарши иммунитет даражаси билан боғлаймиз, чунки йиллар давомида у организмдаги метаболик жараёнларнинг секинлашиши туфайли заифлашади.



11-расм. IgG антитаначалари маълумотларини (ЕД/л) ёшга қараб таҳлили

Бундан ташқари, биз касалхонада бўлган ва ўртача ёки оғир COVID-19 билан касалланган беморларда юқори даражадаги антикорлар қайд этилганлигини таҳлил қилдик. Хусусан, КТ-2 ёки ундан юқори даражадаги зарарланган беморларда IgG даражаси беморларнинг асосий гуруҳида энг юқори бўлган. КТ-1да IgG индекси ўртача $58,1 \pm 0,8$, КТ-2да $63,4 \pm 0,9$, КТ-3 $79,8 \pm 0,3$ ва КТ-4 $86,8 \pm 6$ У/л ни ташкил этди.

Ушбу диаграммадан кўришиб турибдики, ўпканинг шикастланишининг оғирлиги ошгани сайин, даражаси постковид синдроми бўлган беморларда IgG КТ-1 даражаси билан солиштирганда, КТ-2 даражасида IgG кўрсаткичи 5,3 У/л (1,091 марта), КТ-2 21,7 У/л (1,37 марта), 28,7 У/л (1,49) мартага ошди.).

Юқоридагиларга асосланиб, IgG ни таҳлил қилишда КТ таснифига кўра, ёш жиҳатини, ўпка шикастланишининг оғирлигини ҳисобга олиш кераклиги ҳақида баҳслашиш мумкин. Бу жиҳат жигар кўринишларини реабилитация қилиш ва даволаш бўйича кейинги тактикаларни аниқлаш ёки COVID-19 дан тузалгандан кейин беморларга эмлашни кейинги вақтни аниқлаш учун муҳим аҳамиятга эга.

Диссертациянинг бешинчи бобида **"Тадқиқот гуруҳларидаги беморларнинг лаборатория текширувлари натижалари ва беморларнинг ҳаёт сифатини баҳолаш"** постковид синдроми, иккита асосий гуруҳдаги лаборатория ва инструментал натижаларнинг қиёсий таҳлили амалга оширилди. Умумий қон текшируви давомида барча кўрсаткичлар нормага нисбатан сезиларли фарқларга эга эмаслиги аниқланди, фақат ЭСР кўрсаткичи 1,5-2 баравар кўпайди, бу ўрганилаётган беморларнинг танасида ҳали ҳам мавжуд бўлган тизимли яллиғланиш жараёнларини кўрсатади. Таққослаш учун бу кўрсаткичлар иккинчи асосий гуруҳда (n=50) аниқланган. Бу ерда беморларнинг ўртача ёши $55,6 \pm 1,07$ ёшни ташкил этди. Ва умумий қон

тестининг кўрсаткичлари мос ёзувлар қийматларидан фарқ қилмади, лекин биринчи гуруҳда бўлгани каби, ЭЧТ кўрсаткичи ҳам кўтарилди.

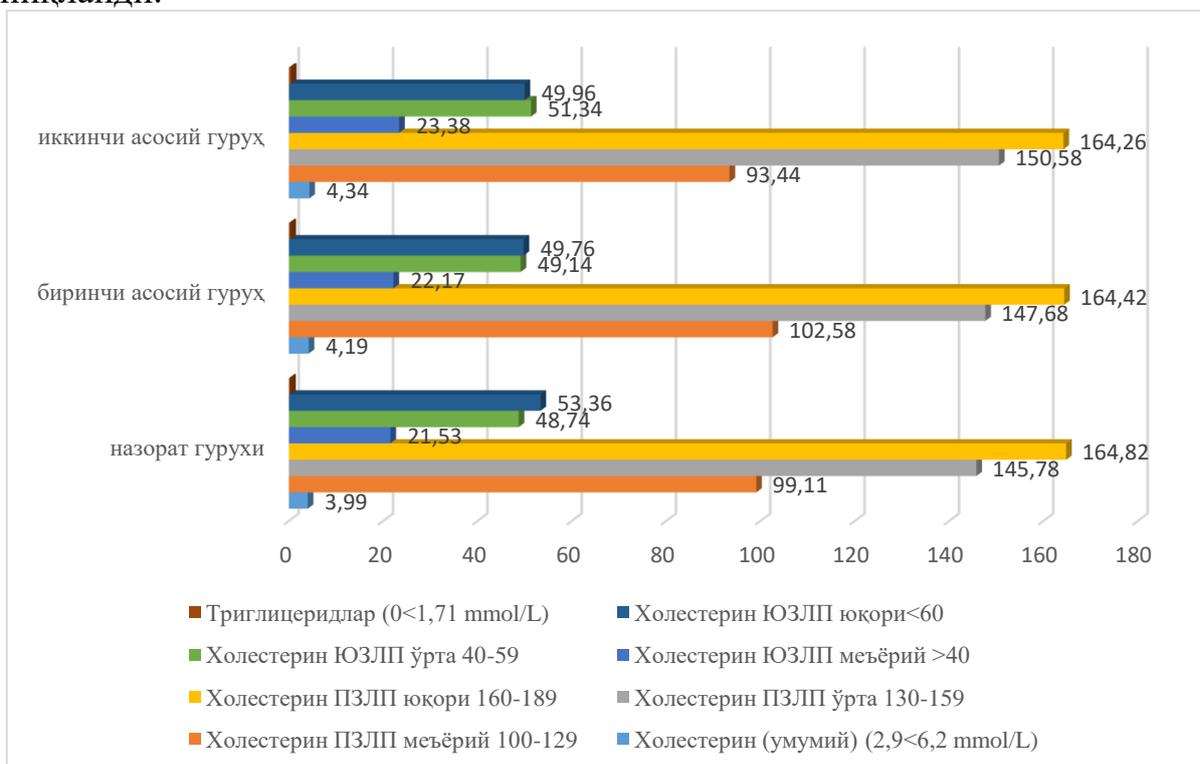
Ташхиснинг кейинги мезони жигар фаолияти билан боғлиқ биокимёвий кўрсаткичларни ўрганиш эди. Ўрганилаётган беморларнинг бутун намунасига нисбатан биокимёвий кўрсаткичларга нисбатан норматив қийматларга нисбатан сезиларли фарқлар аниқланди. Масалан, АЛат норманинг юқори чегарасидан 1,34 марта ошиб кетди. АСаТ эса 1,24 баравар юқори эди. Тўғридан-тўғри билирубин норманинг юқори чегарасидан биров юқорирок эди. Алфа амилаза нормадан 76,33 у/л ёки 1,33 марта ошади. Бошқа кўрсаткичлар учун мос ёзувлар қийматларидан оғишлар йўқ эди. Бироқ, назорат гуруҳида барча кўрсаткичлар нормал чегараларда қолди. Такқослаш учун биринчи асосий гуруҳда бир хил кўрсаткичлар ўрганилди. Бунда АЛаТ даражаси норманинг юқори чегарасидан 9 у/л га, АСаТ эса 2,39 у/л га ошди. Билирубин ва унинг фракциялари нисбатида нормадан сезиларли фарқлар йўқ эди. Алфа амилаза даражаси норманинг юқори чегарасидан 84,89 у/л, ГГТ эса 2,03 у/л га ошди. Ковиддан кейинги ҳолатда жигар патологияларини ташхислашда ушбу мезонлар даволашда муҳимлигини кўрсатади. Такқослаш учун биз ушбу кўрсаткичларни иккинчи асосий гуруҳда аниқладик, шу билан бирга қуйидаги кўрсаткичлар бўйича сезиларли фарқлар қайд этилди: АЛаТ 2 баравардан ортиқ, АСаТ эса 1,95 бараварга ошди. Умумий билирубин ва глюкоза миқдори норманинг юқори чегарасидан биров ошиб кетди, 1,14 ммол/л ва 0,14 ммол/л. Алфа амилаза, биринчи асосий гуруҳдаги каби, юқори мос ёзувлар қийматлари чегарасидан 72,04 у/л га ошиб кетди. ГГТ мос ёзувлар қийматларининг юқори чегарасида қолди. Бошқа кўрсаткичларга нисбатан сезиларли фарқлар топилмади.

Коагулограммадаги энг қимматли прогностик белги Д-димер даражаси бўлиб, у назорат гуруҳида нормал чегарада сақланиб қолди ва биринчи асосий гуруҳда норманинг юқори чегарасидан 1,17 марта, иккинчи гуруҳда эса 1,28 марта ошди. Бу кўрсаткич шуни кўрсатадики, COVID-19 дан постковид синдроми билан тузалганидан кейин ҳам танада коагулопатиянинг баъзи кўринишлари сақланиб қолади.

Липид спектри нуқтаи назаридан, назорат гуруҳига нисбатан барча гуруҳларда сезиларли фарқлар топилмади. Аммо шуни таъкидлаш керакки, назорат гуруҳи билан солиштириганда, ЛДЛ ва юқори турдаги ХДЛ даражаси мос ёзувлар кўрсаткичларининг юқори чегарасига яқин эди, бу биз диссертациямизнинг кейинги бобида ўрганган жигар стеатозини кўрсатади (12 – расм).

Такқослашда иккита асосий гуруҳ кўрсаткичларида назорат гуруҳига нисбатан аниқ сезиларли фарқлар топилмади. Шундай қилиб, COVID-19 билан касалланган беморларнинг умумий гуруҳида беморларнинг аксарияти касалликнинг ўртача оғирлигига эга бўлиб, у юқори ўртача ёш, БМИ ва аниқроқ клиник кўринишлар билан тавсифланган. Клиник қон тестидаги энг характерли ўзгаришлар назорат гуруҳи ва биринчи асосий гуруҳга нисбатан иккинчи гуруҳдаги беморларда лейкоцитлар, лимфоцитлар ва эозинофилларнинг умумий сонининг камайиши эди. Назорат гуруҳи билан

солиштирганда, COVID-19 билан касалланган беморларда АЛТ, АСТ ва Д-димер фаоллигининг статистик жиҳатдан сезиларли ўсиши, албумин ва протромбин даражасининг пасайиши кузатилди. Ўртача оғирликдаги беморларда АЛТ ва АСТ фаоллиги, фибриноген миқдори ва Д-димер статистик жиҳатдан сезиларли даражада юқори ($p < 0,01$). Шундай қилиб, биринчи ва иккинчи асосий гуруҳлар ўртасидаги клиник, лаборатория ва биокимёвий кўринишларни таққослашда статистик жиҳатдан муҳим фарқлар аниқланди.



12-расм. Таққосланган гуруҳлардаги беморларда липид спектрининг қиёсий кўрсаткичлари

Жигар намоён бўлишидан келиб чиққан постковид синдроми беморларнинг ҳаёт сифатига бевосита таъсир қилади. Улар COVID-19 дан деярли тузалиб, тузалган пайтдан бошлаб 12 ҳафтагача унинг асоратларига дуч келишади. Беморларнинг анамнезидан шуни аниқладикки, биринчи асосий гуруҳдаги беморларда 24 нафариди (34,7%) енгил даражадаги COVID-19, 45 нафариди (65,3%) ўртача оғирлик даражаси аниқланган. Маълумки, COVID-19 нинг енгил оғирлиги ($n=24$) билан касалликнинг клиник, вирусологик ва клиник лаборатория кўринишлари КТ маълумотларига кўра ўпканинг шикастланиши билан бирга келмаган, тана ҳароратининг кўтарилиши $38,0^{\circ}\text{C}$ дан юқори бўлмаган, ўртача ва оғир зарарланган касалликлари учун ҳеч қандай мезон йўқ эди. COVID-19 ($n=45$) ўртача оғирлигида тана ҳарорати $38,0^{\circ}\text{C}$ дан юқори бўлган, нафас олиш тезлиги 1 дақиқада нафас олиш ҳаракатларидан ошиб кетган, нафас қисилиши, гемоглобин кислород билан тўйинганлиги 95% дан камайган, КТ ҳажми 50% дан кўп бўлмаган ўпканинг вирусли шикастланишининг характерли белгилари маълумотлари аниқланган.

Маълумки, постковид синдроми беморларнинг ҳаёт сифатига тасир қилади, шунинг учун бу кўрсаткич кейинги таҳлил мезони бўлди. Назорат гуруҳи маълумотларини таҳлил қилиш натижасида 58 бемор (84,0%) 75 балл (%) борлигини аниқлади. Қолган беморларда 11 (16,0%) ўртача 51 дан 74 баллгача кўрсатди. Таққослаш учун, биринчи асосий гуруҳда бу кўрсаткич 41 беморда (59,4%) ўртача 25-49 балл (%) - ҳаёт сифатининг ўртача даражаси, 20 беморда (28,9%) - 25 баллгача (%), 8 тасида (11,6%) ҳаёт сифатининг юқори даражаси 51 баллдан 74 баллгача аниқланган. Таққослаш учун иккинчи асосий гуруҳда ҳам худди шундай кўрсаткичлар аниқланиб, 26 нафар (52,0%) беморда ўртача 25-25 балл, 19 нафариди (38%) аниқланганлиги маълум бўлди. 25 баллгача ёки паст даража, 5 беморда (10,0%) 50-75 балл - юқори даражаси. Юқоридаги жадвалдаги маълумотлардан сўнг айтишимиз мумкинки, ҳаёт сифатининг энг юқори кўрсаткичлари назорат гуруҳида, энг пастси эса иккинчи асосий гуруҳда тасдиқланган. СФ-36 сўровномаси бўйича COVID-19 билан касалланган беморларнинг ҳаёт сифати кўрсаткичларини таҳлил қилиш уларнинг пасайишини кўрсатди, ўртача оғирликдаги беморлар энгил оғирликдагиларга қараганда нисбатан ёмонроқ жисмоний ва эмоционал фаолиятга эга ($p > 0,05$).

Диссертациянинг **“Биокимёвий ва инструментал тадқиқот натижалари ўртасидаги корреляция”** деб номланган учинчи кичик боби лаборатория параметрларини баҳолашга бағишланган. Биокимёвий кўрсаткичлар орасидаги корреляцияларни ўрганишда қуйидаги боғлиқлик аниқланди. Энг кучли алоқалар АЛТ ва АСТ кўрсаткичлари ўртасида бўлган; умумий намунада у 1 дан 0,96 гача ($r_s = 1,0$ $p = 0,005$) ва ($r_s = 0,96$ $p = 0,001$) жуда кучли ижобий муносабатни кўрсатади. Шунингдек, гемоглобин ва гематокрит ўртасида жуда кучли ижобий муносабатлар аниқланди ($r_s = 0,9$ $p = 0,001$). Бу шуни кўрсатадики, улар ортиши ёки камайиши билан бу икки кўрсаткич мутаносиб равишда ошади ёки камаяди. Бундан ташқари, барча фракциялар (тўғридан-тўғри ва билвосита) ва умумий билирубин ($r_s = 0,88$, $p = 0,05$) ва ($r_s = 0,94$, $p = 0,05$) ўртасида жуда кучли ижобий муносабатлар ҳам аниқланди. АЛТ, АСТ ва умумий протеин ($r_s = -0,76$, $p = 0,001$) ва ($r_s = -0,74$, $p = 0,001$) ўртасида кучли салбий муносабатлар тасдиқланди. Бу шуни кўрсатадики, бу икки кўрсаткич ошгани сайин, оксил даражаси тесқари нисбатда камаяди. АЛТ, АСТ ва фиброэластографиянинг морфометрик кўрсаткичлари ($r_s = 0,68$, $p = 0,05$) ва ($r_s = 0,53$, $p = 0,05$) ўртасида кучли боғлиқлик мавжуд бўлиб, бу сурункали жигар касаллиги бўлган ва бўлмаган ҳолда COVID-19 билан касалланган беморларда фиброз даражасини аниқлаш нуқтаи назаридан унинг прогностик аҳамиятини исботлайди.

Коагуляция параметрлари ўртасидаги боғлиқликни солиштирганда, ИНР ва ПТТ ($r_s = 0,64$, $p = 0,05$) ўртасида кучли мусбат корреляция мавжудлиги ва АПТТ ва ПТТ ($r_s = 0,76$, $p = 0,001$) ўртасида ҳам жуда кучли мусбат корреляция мавжудлиги таъкидланди. ИНР ва АПТТ ўртасида ҳам кучли мусбат корреляция мавжуд ($r_s = 0,69$, $p = 0,05$). Липид спектрининг кўрсаткичларини, хусусан, холестерин ва триглицеридларни таҳлил қилишда кучли мусбат корреляция аниқланди ($r_s = 0,69$, $p = 0,05$). Бундан ташқари, биз инструментал

тадқиқот давомида фиброз ва стеатоз даражаси ўртасидаги корреляцион бо-
лиқликни ўргандик, лекин биз кучли мусбат ёки манфий корреляцион
боғлиқларни топмадик, биз фақатгина заиф манфий корреляцион боғлиқлик
боригини аниқладик.

ХУЛОСА

1. Экспериментал шароитда оқ зотсиз каламушларда токсик гепатитда
жигарда морфологик ўзгаришларни ўрганиш натижалари 7 хил
патоморфологик белгиларни (кичик ва катта томчили ёғли дистрофия, дарвоза
венаси соҳасида лимфоцитар инфильтрация, дарвоза соҳасида қон томир
деворининг қалинлашиши ва фибрози, холестаза, синусоидал бўшлиқнинг
кенгайиши ва майда қон қуйилишлар, икки ядроли гепатоцитлар сонининг
кўпайиши, гидропик ва баллонли дистрофия) кўрсатди, қайсиқим
коррекциядан кейин паст интенсивликда намоён бўлди.

2. МЕТАВИР шкаласи бўйича баҳоланган экспериментал жигар
шикастланиши гуруҳидан олинган микронамуналарда 30% да F 0 фиброз
аниқланмаган, 50% да F 1 аниқланган, яъни портал вена фибрози, 17% да F 2
борлиги аниқланган, портал йўл атрофида бир нечта қисқа тўсиқлар ва 3% да
F 3, яъни портал йўл кўплаб тўсиқларга эгаллиги аниқланган.

3. Жигарнинг экспериментал шикастланишида CD 68 маркерининг
экспрессияси 45% ҳолларда паст даражада, 35% ҳолларда ўртача даражада ва
20% ҳолларда юқори даражада аниқланган. Портал вена соҳасида, перипортал
соҳада, ўт йўллари атрофида ва марказий вена соҳасида экспрессия юқори эди.
Қовоқ мойи билан коррекциядан сўнг, CD 68 экспрессияси камайди ва назорат
гуруҳига ўхшаш, фақат жигар синусоидларининг перипортал ва марказий
лобуляр соҳаларида аниқланди.

4. Жигар асоратлари мавжуд постковид синдроми билан оғриган
беморларда АЛТ ва АСТ ва Д-димер фаоллигининг статистик жиҳатдан
сезиларли ўсиши, албумин ва протромбин миқдорининг пасайиши кузатилди.
Ўртача оғирликдаги беморларда АЛТ ва АСТ фаоллиги, фибриноген миқдори
ва Д-димер статистик жиҳатдан сезиларли даражада юқори ($p < 0,01$).
Коагулограммадаги энг қимматли прогностик белги Д-димер даражаси бўлиб,
у назорат гуруҳида нормал чегарада сақланиб қолди ва биринчи асосий
гуруҳда норманинг юқори чегарасидан 1,17 марта, иккинчи гуруҳда эса 1,28
марта ошди. Бу кўрсаткич шуни кўрсатадики, COVID-19 дан тузалгандан
кейин ҳам постковид синдромида танада коагулопатиянинг баъзи
кўринишлари сақланиб қолди.

5. Ўрганилган барча беморларнинг 36,0 фоизида ёки 69 нафарида фиброз
бўлмаган, улар назорат гуруҳида ўрганилган, 119 бемордан иборат иккита
асосий гуруҳда F 1 фибрози 55 кишида аниқланди, бу 46,2% ни ташкил этган,
тажрибада эса бу кўрсаткич 50,0% бўлган. Асосий гуруҳдаги 24 беморда
(20,0%) F 2, асосий гуруҳнинг қолган 5 беморда (4,2%) F 3 бор эди. Ушбу
гуруҳдаги 35 беморда (29,4%) жигар фибрози аниқланмади, бу экспериментал
тадқиқот натижалари билан мос келди.

**НАУЧНЫЙ СОВЕТ ПО ПРИСУЖДЕНИЮ УЧЕНЫХ СТЕПЕНЕЙ
DSc.04/29.02.2024.Tib.93.01 ПРИ БУХАРСКОМ ГОСУДАРСТВЕННОМ
МЕДИЦИНСКОМ ИНСТИТУТЕ ИМЕНИ АБУ АЛИ ИБН СИНА**
**БУХАРСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ ИНСТИТУТ
ИМЕНИ АБУ АЛИ ИБН СИНА**

ФАЙЗИЛЛАЕВА ГУЛНОРА ИБРАГИМОВНА

**СРАВНИТЕЛЬНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА
МОРФОЭЛАСТОМЕТРИЧЕСКИХ ПАРАМЕТРОВ ПРИ
ОСЛОЖНЁННОМ ФИБРОЗЕ ПЕЧЕНИ (КЛИНИКО-
ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ)**

14.00.02 – Морфология

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

БУХАРА – 2024

Тема диссертации доктора философии (PhD) по медицинским наукам зарегистрирована в Высшей Аттестационной Комиссии при Министерстве Высшего Образования, Науки и Инноваций Республики Узбекистан за B2024.2.PhD/Tib.4436.

Диссертация выполнена в Бухарском государственном медицинском институте.

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

| | |
|------------------------------|--|
| Научный руководитель | Абдуллаева Муслима Ахатовна доктор медицинских наук |
| Официальные оппоненты | Зокирова Наргиза Баходировна доктор медицинских наук Миршарапов Уткур Миршарапович доктор медицинских наук, профессор |
| Ведущая организация | Санкт-Петербургский государственный университет (Российская Федерация) |

Защита диссертации состоится «___» _____ 2024 г. в _____ часов на заседании Научного совета DSc.04/29.02.2024.Tib.93.01 при Бухарском государственном медицинском институте (Адрес: 200118, г. Бухара, улица Гиждуван, 23, Веб-сайт: www.bsmi.uz; e-mail: info@bsmi.uz)

С диссертацией можно ознакомиться в Информационно-ресурсном центре Бухарского государственного медицинского института (зарегистрирована № ____). (Адрес: 200118, г. Бухара, Гиждуван, 23, Веб-сайт: www.bsmi.uz; e-mail: info@bsmi.uz)

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

Ш.Ж. Тешаев

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

Н.К. Дустова

Ученый секретарь Научного совета по присуждению учёных степеней, доктор медицинским наук (DSc)

М.Т. Хамдамова

Заместитель председателя научного семинара при научном совете по присуждению учёных степеней, доктор медицинских наук (DSc), профессор

ВВЕДЕНИЕ (аннотация диссертации доктора философии (PhD))

Актуальность и востребованность темы диссертации. COVID-19 распространилась по всему миру в виде пандемии, вследствие чего она стала глобальной проблемой для всей системы здравоохранения. Данный масштаб заболевания объясняется высоким уровнем заражения возбудителя и склонностью к быстрым мутациям, оно стало главной причиной высокой летальности. По данным Всемирной организации здравоохранения «...количество больных COVID-19 в мире достигло 676 570 149, из которых 6 881 802 умерли, в нашей стране оно достигло 248 222 заболевших, констатирован более 1650 случаев летальности»¹. Данная болезнь повлияла не только на систему дыхания, но и на другие органы, в том числе печень. На данный момент после выздоровления от этой болезни со временем развивается постковидный синдром, который обуславливается во многих случаях осложнением печени так как, он тоже является органом мишенью коронавирусной инфекции.

В мире особое внимание уделяется на изучение осложнений с постковидным синдромом. Поэтому для современной медицины структурно-функциональное состояние печени пациентов перенесших COVID-19 имеет особый интерес, которое во многих случаях требует дальнейшего исследования. Гастроэнтерологические проявления заболевания, с одной стороны, маскируют симптоматику и задерживают постановку диагноза новой коронавирусной инфекции (COVID-19), с другой – требуют новых подходов к ее диагностике, сочетающая с более тяжелыми формами, подразумевают расширение протоколов патогенетического лечения. В процессе диагностики осложнений можно использовать основополагающие методы такие как, фиброэластография печени, биохимический и морфологический анализ. Тот факт, что результаты исследований по применению биокоррекции при фиброзе печени и по изучению гастроэнтерологических проявлений новой коронавирусной инфекции (COVID-19) рассеяны, не имеют тщательного морфологического анализа подчеркивает необходимость этих исследований.

В нашей стране несмотря на то, что проведены некоторые исследования относительно морфофункциональных изменений в печени, фиброза или стеатоза в ее паренхиме, а также изменения биохимических маркеров по сравнению с нормальными показателями, у пациентов после перенесенной инфекции COVID-19, недостаточно изученным остаётся вопрос мер профилактики, комплексных мероприятий по лечению и индивидуального подхода изучены недостаточно. На сегодняшний день в нашей стране реализующая целевые реформы по повышению уровня медицинского обслуживания на новый уровень, приняты меры по снижению инвалидности после перенесенной инфекции COVID-19. В связи с этим приняты комплексные меры по коренному усовершенствованию системы здравоохранения «...формирование стандартизации в сфере здравоохранения, повышение эффективности оказываемой медицинской помощи в первичном

¹ COVID-19 17-th Epidemiological Update, 2022

звене, внедрение в процесс высокотехнологических методов диагностики, развитие профилактической медицины путём создания новых моделей патронажной службы, поддержание здорового образа жизни...»² проводятся в соответствии с приоритетами нашего государства.

Данное диссертационное исследование в определенной степени способствует выполнению задач, изложенных в Указах и Постановлениях Президента Республики Узбекистан УП-№60 от 28 января 2022 года «О Стратегии развития Нового Узбекистана на 2022-2026 годы», УП-№6110 от 12 ноября 2020 года «О мерах по внедрению совершенно новых механизмов в деятельность учреждений первичной медико-санитарной помощи и дальнейшему повышению эффективности реформ в системе здравоохранения», ПП-№4887 от 10 ноября 2020 года «Дополнительных мерах по обеспечению здорового питания населения», ПП-№4891 от 12 ноября 2020 года «О дополнительных мерах по обеспечению здоровья населения путем дальнейшего повышения эффективности медико-профилактической работы», а также в других нормативных-правовых актах, связанных с данной сферой.

Соответствие исследования приоритетным направлениям развития науки и технологий в республике. Настоящая работа выполнена в соответствии с приоритетными направлениями развития науки и технологии Республики Узбекистан: VI. «Медицина и фармакология».

Степень изученности проблемы. Постковидный синдром вбирает себя множество симптомов, он чреват психологическими и соматическими последствиями. Уровень выраженности симптомов зависит от степени перенесенной коронавирусной инфекции, которая влияет на тяжесть течения заболевания.

На сегодняшний день ученые ведут ряд исследований во всем мире по изучению осложнений печени в период реконвалесценции у пациентов, перенесших коронавирусную инфекцию, а также разработке современных неинвазивных, безопасных методов диагностики данной патологии. Результат множественных научных исследований доказывает, что коронавирусная инфекция вызывает повреждение не только в легких, но и в печени у пациентов, вследствие чего его можно считать одним из органов мишеней. В процессе данный вирус влияет на структуру печени, которая приводит к нарушениям функций данного органа. По последним данным повреждающее воздействие вируса не единственный фактор, к нему присоединяется и токсичное действие некоторых лекарственных средств используемые в ходе лечения болезни. При анализе литературы у пациентов с тяжелым течением коронавирусной инфекции степень повреждения печени была выше, чем у которых был диагностирована легкая и средняя степень COVID-19 (Deidda S., 2021, Fang L. G., 2021; Kovács A., 2021).

Также следует отметить, что пациенты с хроническими вирусными заболеваниями входят в группу риска тяжелого течения заболевания после которого постковидный синдром и его печеночные осложнения развиваются

² Указ Президента УП-60 Республики Узбекистан «О стратегии развития нового Узбекистана на 2022 - 2026 годы» принятый в 28.01.2022.

быстрее, оно сопряжено с усилением размножения вирусов гепатита В и С во время коронавирусной инфекции при которой гепатоциты сначала воспаляются, наблюдается стеатоз, а затем и фиброз органа. Кроме того, вирус COVID-19 воздействует не только на печеночную ткань, но и негативно влияет на другие органы и системы, у которых развивается коморбидная патология, вследствие которой пагубно отражается на состоянии пациентов (Лобзин Ю.В., 2020; Удалов Ю.Д., 2021, Саранская Я.Е., 2023).

В нашей стране изучено влияние вирусных заболеваний на печень, его функциональное состояние, при которой нарушается процесс пищеварения, уменьшаются синтез печеночных ферментов, замедляется процесс обмена веществ и развивается инвалидность пациентов, вследствие снижения качества жизни (Мухамадиева Л.Р., 2021, Алиева С.А., 2022, Сабиров И.С., 2022). Кроме того, вследствие ряда научных работ было выявлена взаимосвязь между иммунологическим статусом пациентов и проявлением COVID-19 и его осложнений на несколько органов, в частности и на печень. Выявлена корреляционные особенности между клиническими проявлениями коронавирусной болезни и последствиями на желудочно-кишечный тракт, в частности на печень (Даминов Б.Т., 2021, Муминов Д.К., 2021).

Вследствии заражения инфекцией COVID-19 в организме происходит ряд иммунопатологических реакций который приводят в свою очередь к перекисному окисления липидов в печеночной паренхиме которая по протяжении времени может привести усугублению состояния печени и увеличить степень фиброза у пациентов с хроническими заболеваниями печени (Ахмедова М.Д. и соавт., 2021; Туйчиев Л.Н. и соавт., 2021, Ярмухамедова М.К., 2020).

Связь диссертационного исследования с планами научно-исследовательских работ высшего образовательного учреждения, где выполнена диссертация. Диссертационная работа выполнена в соответствии с планом научно-исследовательских работ Бухарского государственного медицинского института в рамках темы «Разработка новых подходов к раннему выявлению, лечению и профилактике патологических состояний организма, влияющих на здоровье населения Бухарского региона после инфекции COVID-19» (2022-2026 гг.).

Целью исследования явилась изучение сравнительной характеристики морфоэластометрических параметров при осложнённом фиброзе печени.

Задачи исследования:

изучить морфологические и морфометрические особенности печени в динамике;

оценить морфологические изменения печени после индуцированного токсического гепатита;

сравнить морфологические параметры печени крыс до и после коррекции тыквенном маслом;

разработать критерии диагностики на ранних стадиях развития фиброза печени у пациентов в возрасте от 25 до 50 лет с помощью аппарата ультразвуковой эластографии (фиброскан);

Объект исследования. В соответствии с задачами работы проведено скрининговое обследование на 110 крыс и 188 пациентов с хроническими заболеваниями печени, перенесших COVID-19 в 2021-2023 годах.

Предметом исследования служили ткани из различных частей печени крыс контрольной группы, группы экспериментального токсического гепатита, группы экспериментального токсического гепатита после лечения, а также, сыворотка крови, данные ультразвуковой эластографии и медицинские документы пациентов.

Методы исследования. В данном исследовании нами были использованы экспериментальные, морфологические, клинические, эластометрические, биохимические и статистические методы.

Научная новизна исследования заключается в следующем:

установлена динамика структурно-функционального становления печени в условиях токсического воздействия и выявлены морфологические структурно-функциональные механизмы нарушений, которые оказывают существенное влияние на количественные параметры роста и становления печени;

обосновано фиброзные изменения печени при токсическом гепатите и защитная роль тыквенной масла после проведения сравнительного анализа морфологических параметров в эксперименте животных до и после коррекции тыквенном маслом;

выявлена экспрессия маркера CD 68 при экспериментальном поражении печени иммуногистохимическим методом и оценён степень фиброза печени;

доказано, положительная корреляционная связь между количественными изменениями биохимических показателей крови и параметрами фиброскопической картины печени у пациентов перенесших COVID-19 с хроническими заболеваниями печени, что позволило рекомендовать их в качестве прогностических маркеров, определяющих тяжесть состояния больных.

Практическая значимость заключается в следующем:

полученные данные являются обоснованием для проведения мониторинговых исследований пациентов с хроническими заболеваниями печени. Выявленные структурно-функциональные механизмы нарушения роста и становления печени являются научным обоснованием к назначению тех или иных патогенетических способов предупреждения и лечения возможных последствий;

в связи с возможностью оценки эластометрических показателей печени пациентов в возрасте от 25 до 50 лет с COVID-19 были разработаны и рекомендованы к практику здравоохранения критерии, позволяющие выявить группы риска, в которых могут наблюдаться печеночные осложнения, до появления эластометрических признаков на ранних стадиях развития фиброза;

мониторинг биохимических показателей и количественных параметров фиброскопической картины (кПа) у пациентов с хроническими заболеваниями печени и без него перенесших COVID-19 позволяет их оценивать в качестве диагностических, так и прогностических маркеров, которые показывают

высокую клинико-морфологическую эффективность для внедрения в практику разработанной схемы;

использование биохимических маркеров и количественных показателей фиброскопической картины печени было рекомендовано для практики врачей для оценки отдаленных результатов состояния печени пациентов перенесших COVID-19.

доказана фундаментально-прикладная значимость результатов работы в виде новых данных для прогнозирования последствий действия COVID-19 на организм человека и животных.

Достоверность результатов исследования обоснована достаточным числом экспериментальных животных, больных, использованием широко апробированных, взаимно дополняющих друг друга морфологических, морфометрических, клинических, биохимических и статистических методов исследований, а также подтверждением результатов полномочными структурами.

Научная и практическая значимость результатов исследования.

Научная значимость исследования заключается в том, у реконвалесцентов перенесших COVID-19 с хроническими заболеваниями печени и без него объяснялся уровнем повышения плотности по сравнению с показателями контрольной группы, доказано что, имеется корреляционные связи между количественными параметрами фиброскопической картины печени (кПа) и биохимических показателей крови, в качестве диагностических параметров, которые могут служить критериями определения тяжести состояния пациентов на ранней стадии заболевания, с помощью чего были разработаны критерии определения диагностических и прогностических параметров у больных с хроническими заболеваниями печени и без него перенесших COVID-19 для прогнозирования осложнений печени, с учетом морфометрических количественных параметров фиброэластографии (кПа).

Практическая значимость исследования заключается в том что, обусловлена возможностью оценки эластометрических показателей печени пациентов перенесших COVID-19, при этом рекомендованы критерии позволяющие определять изменения до появления эластометрических признаков на ранних стадиях развития фиброза. Исходя из того практическая реализация схемы использования диагностических и прогностических маркеров при мониторинге состояния пациентов с хроническими заболеваниями печени и без него показал высокую клинико-морфометрическую эффективность прогнозирования течения данного заболевания.

Внедрение полученных результатов. На основании полученных научных результатов по сравнительной характеристике морфоэластометрических параметров при осложнённом фиброзе печени:

Первая научная новизна: предложения по установлению динамики структурно-функционального становления печени в условиях токсического воздействия и выявлению морфологические структурно-функциональных механизмов нарушений, которые оказывают существенное влияние на количественные параметры роста и становления печени заложено в

содержание методической рекомендации под названием «Способ оптимизации диагностики постковидных осложнений печени путем экспериментального изучения животных», одобренный Экспертным советом Бухарского государственного медицинского института имени Абу Али Ибн Сины № 23- м/076 от 18 июля 2023 года. Данное предложение реализовано на практике приказами Бухарского областного многопрофильного медицинского центра № 01 от 08.01.2024 года и Бухарского городского медицинского объединения № 7-2-42-ТВ/2024 от 05.01.2024 года (Заключение Научно-технического совета при Министерстве Здравоохранения № 07/94 от 22 октября 2024 г.).

Социальная эффективность: использование тыквенного масла при фиброзе печени позволила улучшить разработку профилактических и лечебных мероприятий, предотвращающие осложнения и инвалидности при этом заболевании.

Экономическая эффективность: применение тыквенного масла, как средство улучшающее регенерацию ткани печени, и оценка морфометрических параметров фиброскопической картины печени на ранней стадии заболевания повышает эффективность лечения, как следствие, экономится 445 000 сумов бюджетных средств, затрачиваемых на больных.

Вторая научная новизна: предложения по обоснованию фиброзных изменений печени при токсическом гепатите и защитную роль тыквенной массы после проведения сравнительного анализа морфологических параметров в эксперименте животных до и после коррекции тыквенным маслом заложено в содержание методической рекомендации под названием «Способ оптимизации диагностики постковидных осложнений печени путем экспериментального изучения животных», одобренный Экспертным советом Бухарского государственного медицинского института имени Абу Али Ибн Сины № 23- м/076 от 18 июля 2023 года. Данное предложение реализовано на практике приказами Бухарского областного многопрофильного медицинского центра № 01 от 08.01.2024 года и Бухарского городского медицинского объединения № 7-2-42-ТВ/2024 от 05.01.2024 года (Заключение Научно-технического совета при Министерстве Здравоохранения № 07/94 от 22 октября 2024 г.).

Социальная эффективность: использование тыквенного масла при фиброзе печени позволила улучшить разработку профилактических и лечебных мероприятий, предотвращающие осложнения и инвалидности при этом заболевании.

Экономическая эффективность: применение тыквенного масла, как средство улучшающее регенерацию ткани печени, и оценка морфометрических параметров фиброскопической картины печени на ранней стадии заболевания повышает эффективность лечения, как следствие, экономится 445 000 сумов бюджетных средств, затрачиваемых на больных.

Третья научная новизна: предложения по выявлению экспрессии маркера CD 68 при экспериментальном поражении печени иммуногистохимическим методом и оценки степени фиброза печени заложено

в содержание методической рекомендации под названием «Способ оптимизации диагностики постковидных осложнений печени путем экспериментального изучения животных», одобренный Экспертным советом Бухарского государственного медицинского института имени Абу Али Ибн Сины № 23- м/076 от 18 июля 2023 года. Данное предложение реализовано на практике приказами Бухарского областного многопрофильного медицинского центра № 01 от 08.01.2024 года и Бухарского городского медицинского объединения № 7-2-42-ТВ/2024 от 05.01.2024 года (Заключение Научно-технического совета при Министерстве Здравоохранения № 07/94 от 22 октября 2024 г.).

Социальная эффективность: использование тыквенного масла при фиброзе печени позволила улучшить разработку профилактических и лечебных мероприятий, предотвращающие осложнения и инвалидности при этом заболевании.

Экономическая эффективность: применение тыквенного масла, как средство улучшающее регенерацию ткани печени, и оценка морфометрических параметров фиброскопической картины печени на ранней стадии заболевания повышает эффективность лечения, как следствие, экономится 445 000 сумов бюджетных средств, затрачиваемых на больных.

Четвертая научная новизна: предложения по доказанности положительной корреляционной связи между количественными изменениями биохимических показателей крови и параметрами фиброскопической картины печени у пациентов перенесших COVID-19 с хроническими заболеваниями печени, что позволило рекомендовать их в качестве прогностических маркеров, определяющих тяжесть состояния больных заложено в содержание методической рекомендации под названием «Способ оптимизации диагностики постковидных осложнений печени путем экспериментального изучения животных», одобренный Экспертным советом Бухарского государственного медицинского института имени Абу Али Ибн Сины № 23- м/076 от 18 июля 2023 года. Данное предложение реализовано на практике приказами Бухарского областного многопрофильного медицинского центра № 01 от 08.01.2024 года и Бухарского городского медицинского объединения № 7-2-42-ТВ/2024 от 05.01.2024 года (Заключение Научно-технического совета при Министерстве Здравоохранения № 07/94 от 22 октября 2024 г.).

Социальная эффективность: использование тыквенного масла при фиброзе печени позволила улучшить разработку профилактических и лечебных мероприятий, предотвращающие осложнения и инвалидности при этом заболевании.

Экономическая эффективность: применение тыквенного масла, как средство улучшающее регенерацию ткани печени, и оценка морфометрических параметров фиброскопической картины печени на ранней стадии заболевания повышает эффективность лечения, как следствие, экономится 445 000 сумов бюджетных средств, затрачиваемых на больных.

Апробация результатов исследования. Полученные результаты данного исследования были апробированы на 2 международных, 3

республиканских научно-практических конференциях.

Публикация результатов исследования. По теме диссертации опубликовано 18 научных работ, из них 7 журнальных статей, в том числе 6 в республиканских и 1 в зарубежных журналах, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией Республики Узбекистан для публикации основных научных результатов диссертаций.

Структура и объем диссертации. Диссертация состоит из введения, пяти глав, заключения, выводов, практических рекомендаций и списка использованной литературы. Объем диссертации составляет 119 страниц.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ ДИССЕРТАЦИИ

Во введении обоснована актуальность и востребованность темы диссертации, сформулированы цели и задачи, объект и предмет исследования, приведено соответствие исследований приоритетным направлениям развития науки и технологий Республики Узбекистан, изложены научная новизна и практические результаты исследований, раскрыты теоретическая и практическая значимость полученных результатов, обоснована достоверность данных, даны сведения по внедрению результатов исследований в практику, опубликованным работам и структуре диссертации.

В первой главе диссертации **«Современные понятия морфологических аспектов течения осложнений печени у пациентов в постковидном периоде»** проведен анализ научных исследований зарубежных и отечественных исследователей по выбранной теме диссертации. Описаны распространенность, факторы риска и клинические проявления постковидного синдрома с обусловленный печеночными осложнениями, патогенез возникновения данной патологии, диагностика–инструментальные и лабораторные методы исследования, характеристика способов прогнозирования данного заболевания.

Во второй главе диссертации **«Характеристика клинического материала и методы исследования»** приведены общие характеристики привлеченных для исследований пациентов с постковидным синдромом и экспериментального исследования. Научно-исследовательская работа проводилась в экспериментальной лаборатории Бухарского государственного медицинского института в 2021-2023 гг., клиническая часть исследования проводилась на базе Бухарского Филиала Республиканского Научного Центра Экстренной Медицинской Помощи, в частной клиники «LIVERLAB» совместно с кафедрой патологической физиологии Бухарского государственного медицинского института.

Для выполнения настоящего диссертационного исследования были изучены 188 пациентов перенесшие COVID-19 у которых в после выздоровления развились в течении некоторого времени печеночные осложнения за период 2021-2023 годы. Первую контрольную группу составили 69 здоровых пациентов, не перенесших COVID-19 аналогичного возраста (I-группа), 69 - пациентов перенесшие COVID-19 без хронических печеночных заболеваний до заражения COVID-19 с постковидным

синдромом (II-группа) и 50 пациентов с постковидным синдромом осложнившиеся печеночными проявлениями перенесшие COVID-19 имевшие до этого различные хронические заболевания (III-группа).

Эластографию печени проводили с помощью французского устройства Fibroscan ECHOSENS 430 (Франция). Эластометрия - это современный метод оценки и диагностики фиброза печени при ХВГС. Также установлено, что, в отличие от более поздних стадий фиброза (F-3, F-4 для МЕТАВИРА), диагностическая значимость метода снижается на низких стадиях фиброза (F-1, F-2 для МЕТАВИРА). Результаты переходной эластографии выражающая в килопаскалях (кПа) и представляют собой в среднем десять измерений в диапазоне от 2,5 до 75 кПа. Нормальные значения более 5,5 кПа.

При проведение эксперимента были взяты 110 белых беспородных крыс. Все животные были разделены на следующие группы: 1 - интактные крысы, n=30; 2-крысы с острым токсическим гепатитом, не получившие “Тыквенное масло”, n=40; 3-крысы с острым токсическим гепатитом, n=40, получившие “Тыквенное масло” внутрь желудка по 0,2 мл в течении 30 дней.

Для моделирования острого токсического гепатита крысам в брюшную полость вводили 20% раствора хлористого углерода (CCI) в оливковом масле из расчета 0,2 мл в течение 3 дней.

Для коррекции патологических изменений возникших при остром токсическом гепатите было использовано тыквенное масло. Тыквенное масло произведено в Узбекистане. Производитель: ЧП “Mahmadjon Nurafshon”, Самаркандская область, Ургутский район. Выпускается в 100 мл флаконе. Тыквенное масло получают путем холодного отжима из семечек тыквы. Имеет регистрационный № 0034926.

При морфологическом исследовании из парафиновых блоков готовили срезы толщиной 5-8 мкм, окрашивали трихромом Массона и иммуногистохимически исследовали с маркером CD 68. Необходимые данные получали при исследовании морфологических изменений в клетках и тканях печени, патологических процессов, наблюдаемых в сосудах с помощью тринокулярного микроскопа, также фотографировали клетки печени, то есть гепатоциты.

Статистический анализ выполнен с использованием пакета программ Excell 2013 и Statistica 6,0. По методу Glantz. Для определения значимости различий между средними значениями в нормально распределенной популяции использовался t-критерий Стьюдента с отдельными оценками дисперсии для независимых групп. Непараметрический критерий Манна-Уитни использовали для оценки разницы между центральными параметрами неродственных выборок.

В третьей главе диссертации называющейся **«Результаты частного исследования макроскопических и микроскопических изменений печени при токсическом гепатите у белых беспородных крыс в экспериментальных условиях»** приведены результаты проведенного эксперимента, оно состоит из 4-х подглав.

В первой подглаве описаны макроскопическое и микроскопическое строения печени 1-2-3-месячных белых беспородных крыс в норме.

Установлено что, доля печени состоит из центральной вены и портальной триады, расположенных в периферических отделах доли. От периферического отдела печени отходит синусоидальное пространство, переходящее в центральную вену печени (рис. 1).

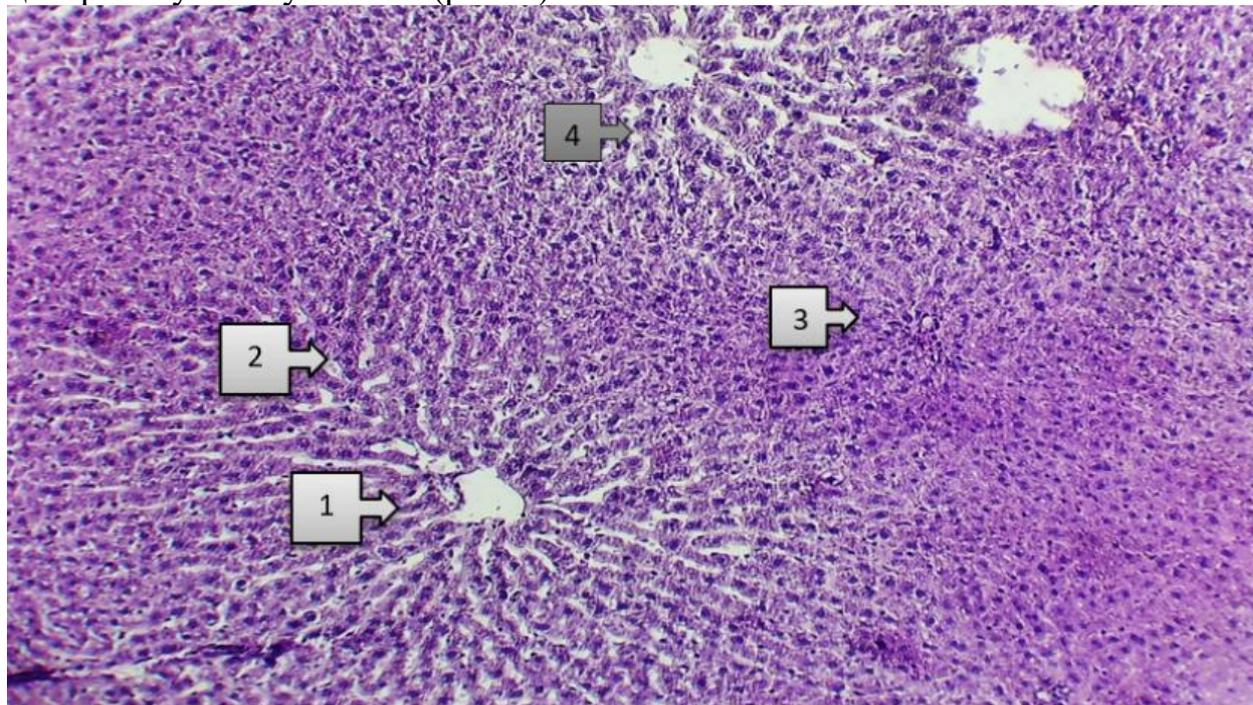


Рис. 1. Печень белой беспородной крысы 1-месячного возраста: Центральная вена (1), гепатоцитные клетки ядер маленькие круглой формы окрашены гиперхромом, цитоплазма окрашено эозинофилом (2), междольковый выводной проток (3) пересинусоидальная область полость клетки Купфера (4). Окраска Г-Э. 4×20.

Вторая глава посвящена микроскопическим изменениям ткани печени при токсическом гепатите в эксперименте. При изучении в экспериментальных условиях микропрепаратов, приготовленных из печени беспородных крыс, получены следующие результаты (в процентном соотношении,%): признаки жировой дистрофии с мелкими и крупными каплями в 60-65% случаев, признаки лимфоцитарной инфильтрации в области воротной вены в 60% случаев, в 45-50% случаев признаки утолщения и фиброза стенки сосудов в области ворот, в 50-55% случаев отмечающа случаи холестаза, в 50-60% случаев - признаки расширения синусоидальной полости и мелкие кровоизлияния, в 40-45% случаев - увеличение числа двуядерных гепатоцитов, в 15-25% случаев проявлялись симптомы гидропической и баллонной дистрофии (рис. 2,3).

В третьей подглаве приводяця результаты микроскопических изменений ткани печени после коррекции тыквенном маслом. Микроскопический вид печени после коррекции токсического гепатита белых беспородных крыс в условиях эксперимента был схожим с контрольной группой. Хотя, при изучении 100 микропрепаратов, приготовленных из печени 1-2-3-месячных лабораторных животных в условиях эксперимента, в процентном соотношении (%) были определены следующие патоморфологические изменения: признаки жировой дистрофии с мелкими и крупными каплями в

40-45% случаев, признаки лимфоцитарной инфильтрации в области воротной вены в 35% случаев, в 20-25% случаев признаки утолщения и фиброза стенки сосудов в области ворот, в 40-45% случаев отмечающа случаи холестаза, в 35-40% случаев - признаки расширения синусоидальной полости и мелкие кровоизлияния, в 20-25% случаев - увеличение числа двуядерных гепатоцитов, в 5-15% случаев проявлялись симптомы гидropической и баллонной дистрофии (рис. 4,5).

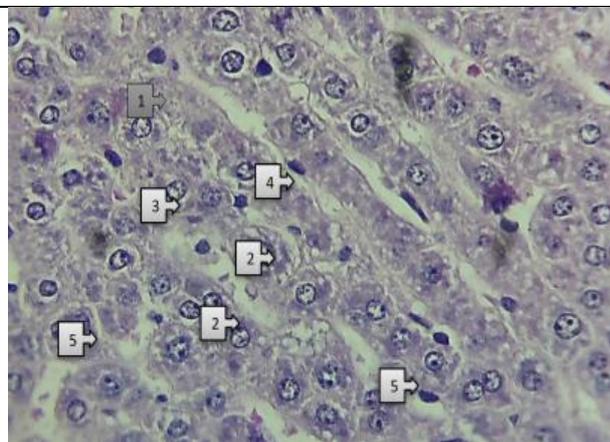
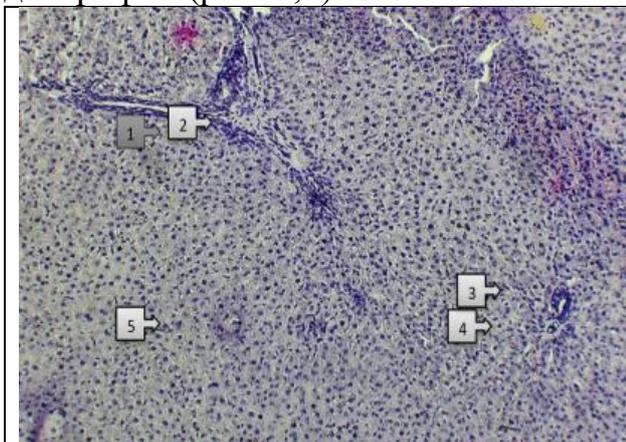


Рис. 2. Микроскопический вид печени при токсических гепатитах у 2-месячных белых беспародных крыс в условиях эксперимента. 1. Инфильтрация лимфоцитами в области ворот. 2. Развивающийся фиброз в области ворот 3. Междольковая артерия 4. Стенка желчного протока утолщена 5. Мелкие кровоизлияния вокруг центральной вены. Окраска Г-Э. Увел. 10 x 20

Рис. 3. Печень при токсических гепатитах у 3-месячных крыс. 1. Расширение синусоидальных полостей печени 2. Признаки жировой дистрофии мелко- и крупнокапельной. 3. Увеличение количества клеток Купфера в синусоидальных пространствах 4. Некротические изменения 5. Увеличение количества двуядерных гепатоцитов Окраска Г-Э. Увел. 10x40.

В четвертой подглаве приведены результаты исследования влияния токсического гепатита и тыквенной масла на ткани печени белых крыс 1-2-3-месячного возраста в условиях эксперимента с помощью трихромного теста по Массону и иммуногистохимического маркера CD 68.

При исследовании микропрепаратов, приготовленных из печени белых крыс контрольной группы, экспрессия маркер CD 68 оказался менее 10 %. Установлено, что экспрессия идет в перипортальной области и центрoлобулярной области синусоидов печени.

При экспериментальном токсическом поражении печени изучали микропрепараты, приготовленные из печени беспородных крыс. В 45% случаев маркер CD 68 экспрессировался в низком количестве, в 35% случаев он экспрессировался в среднем уровне, а в 20% случаев она была выражена на высоком уровне. Выраженность была высокой в области воротной вены, в околородовой области, в желчных протоках. Окружности и в области центральной вены печени (рис. 6). После коррекции тыквенном маслом экспрессия CD 68 была снижена и выявлялось подобно контрольной группе,

только в перипортальной и централобулярной областях синусоидов печени (рис. 7)

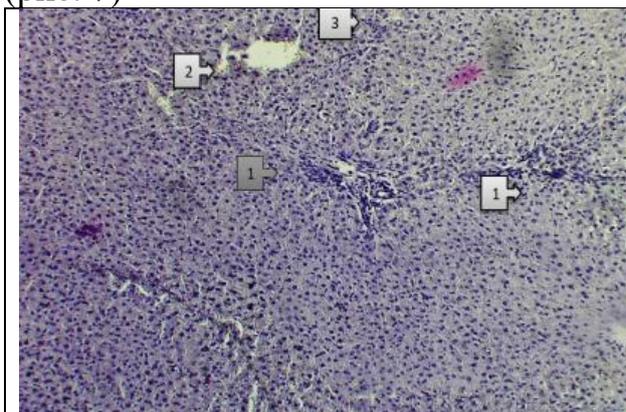


Рис. 4. Микроскопический вид печени 2-месячных белых беспородных крыс 2-экспериментальной группы после коррекции токсического гепатита. 1. Лимфо-моноцитарная инфильтрация вокруг воротной вены 2. Полнокровие в центральной вене 3. Признаки холестаза. Окраска Г-Э. 4x20.

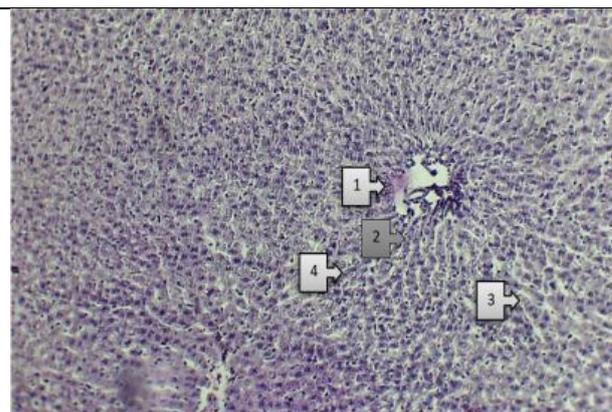


Рис. 5. Печень 3-х месячной белой беспородной крысы после коррекции. 1. Центральная вена, расположенная в центре доли печени 2. Синусоидальное пространство 3. Ядро клеток гепатоцитов небольшое, округлая гиперхромная цитоплазма окрашена эозинофильными 4. Клетки Купфера в синусоидальном пространстве. Окраска Г-Э. 4x20.

Микропрепараты, взятые из печени белых крыс контрольной группы и группы крыс после коррекции, окрашивали трихромом Массона, вокруг портального тракта обнаруживали нормальное количество коллагена, видно, что центральная вена среза печени окрашивалась в минимальной степени (рис. 8).

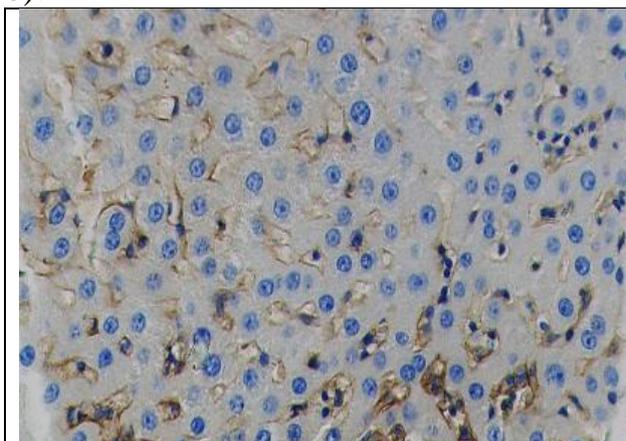


Рис. 6. Высокая экспрессия маркера CD 68 в синусоидальных пространствах печени при экспериментальном токсическом гепатите печени. Окраска иммуногистохимическая. Размер 10 x 40

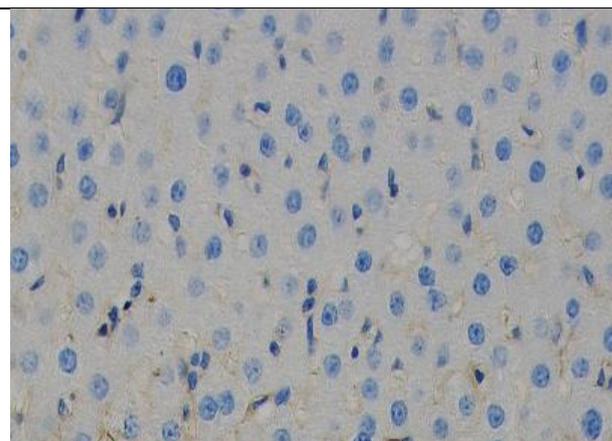


Рис. 7. Печень белой беспородной крысы после коррекции. Низкая экспрессия маркера CD 68 в синусоидальной полости. Иммуногистохимическое окрашивание. Размер 10x4

Микропрепараты, полученные из группы экспериментального токсического поражения печени, оценивали Метавиром и полученные результаты в процентах определяли следующим образом: выявлено 30% F 0 нет фиброза, 50% F 1, т. е. расширение фиброза воротной вены. 17% из них имели F 2, т. е. небольшое количество коротких обструкций вокруг портального тракта фиброза, а в 3% случаев возникло большое количество обструкций из портального тракта фиброза F3.

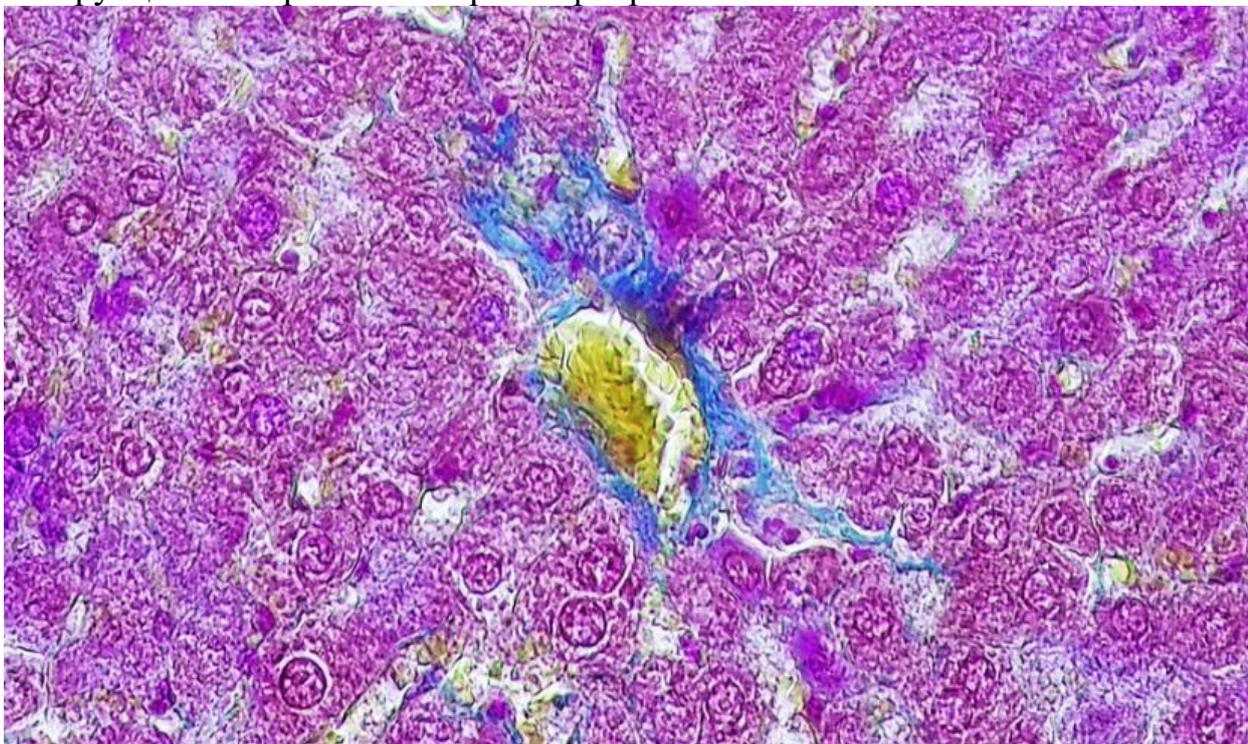


Рис. 8. Печень беспородной крысы группы экспериментального поражения печени, окрашенной Трихромом Массоном, повышающая уровень фиброза вокруг портального тракта и центральной вены, синего коллагена. Размер 10x40

Четвертая глава диссертации, озаглавленная как “Анализ результатов морфометрических показателей, проведенных с помощью ультразвуковой эластометрии и иммунологического показателя IgG”, включает результаты инструментальной диагностики при помощи фиброскана и иммунологических анализов, состоит из 2-х подглав.

У пациентов исследуемой группы оценивалось степень фиброза с помощью ультразвуковой эластографии. При анализе средних показателей фиброз был определен на уровне $9,64 \pm 0,54$ и стеатоз $260,2 \pm 3,38$. Уровень фиброза при этом соответствовал стадии F2-F3 по шкале METAVIR. Для сравнения эти показатели в контрольной группе были ниже на 2,19 и 31,44 соответственно. Тогда как, в первой основной группе показатели фиброза и стеатоза по сравнению к контрольной группе показатель был выше на 2,83 и 35,6, а показатели второй основной группы были выше на 9,07 и 53,58 (таблица 1).

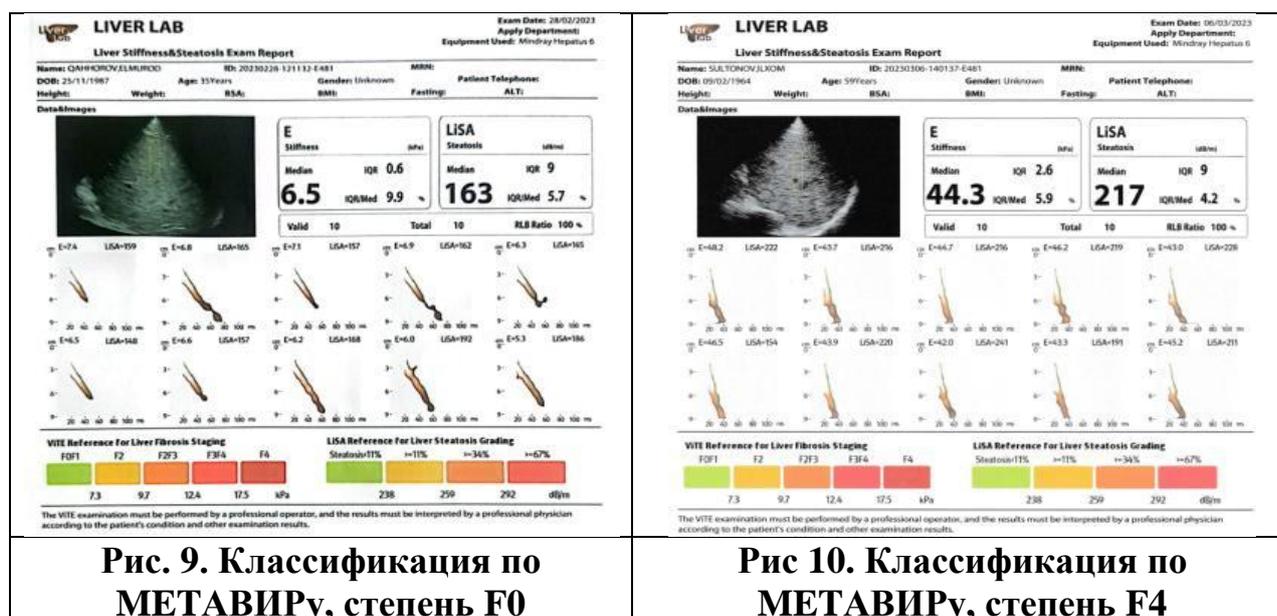
Таблица 1.

Параметры фиброза и стеатоза в изучаемых группах в сравнительном аспекте

| Фиброскан | Общее значение | Контрольная группа | Первая основная группа | Вторая основная группа |
|---|------------------|--------------------|------------------------|------------------------|
| Фиброз $\geq 5,8$ (кПа) | 9,64 \pm 0,54 | 5,45 \pm 0,43 | 8,28 \pm 0,48 | 14,52 \pm 1,67 |
| Стеатоз ≥ 238 дБ/м | 260,2 \pm 3,38 | 228,76 \pm 7,73 | 264,46 \pm 6,40 | 282,34 \pm 1,53 |

Следуя данным вышеуказанной таблицы, можно сделать вывод что, наибольшее достоверные изменения были зафиксированы во второй основной группе при сравнении с контрольной группой. В норме уровень эластичности или уплотнения (фиброза) не должен превышать 5,8 кПа. Соответствие этому уровню было определено только в контрольной группе. Показатель уплотнения (фиброза) печени в первой основной группе в среднем составил 8,28 \pm 0,48 что превышает верхнюю границу референтных значений в 1,42 раз, тогда как данный показатель во второй основной группе с постковидным синдромом показал результат повышения более 2,5 раз. А уровень стеатоза в норме должен быть менее 238 дБ/м. Средний показатель контрольной группы соответствует данному уровню. Но в двух основных группах эти показатели достоверно превышают данную норму в 1,11 и 1,18 раз. Высокие показатели второй основной группы можно интерпретировать уже имевшимися изменения в печени из-за хронический заболеваний в течении нескольких лет которые усугубились наслоением COVID-19 после которого и возник постковидное осложнение печени.

Фиброэластографические данные по шкале с F0 до F4 в сравнительном аспекте приведены в данном рисунке 9.10.



Как видно из данного рисунка с нарастанием плотности печени увеличивается стадия фиброза. При диагностике с помощью метода фиброэластографии по данным которых мы констатировали что, из всех исследованных 36,0% или 69 пациентов не имели фиброза они были исследуемыми группы контроля. В двух основных группах из 119 пациентов у 55 был верифицирован фиброз F1, что составляет 46,2%, тогда как в эксперименте он составил 50,0%. У 24 пациентов основной группы (20,0%) был выявлен F2, а у остальных 5 пациентов (4,2%) из основной группы n=119, имели F3. У 35 пациентов этой группы (29,4%) фиброза печени не констатировано.

По результатам морфометрических параметров эластографии печени был получен следующий результат в первой основной группе у пациентов перенесших COVID-19 без хронических заболеваний печени (n=69), которые мы распределили по категориям соответственно шкале МЕТАВИР от F0 до F4. (табл. 2).

Таблица 2

Выявленные случаи фиброзных процессов у больных основной группы по морфометрическим признакам по шкале МЕТАВИР

| Стадии фиброза | Первая основная группа, n=69 | | Вторая основная группа, n=50 | |
|----------------|---------------------------------|-----------|---------------------------------|-------------|
| | Абс | % | абс | % |
| F0 | 16 | 23,2±4,09 | 4 | 8,0±1,03*↓ |
| F1 | 23 | 33,3±6,20 | 9 | 20,0±3,53↓ |
| F2 | 19 | 30,3±5,90 | 19 | 12,0±3,71↔ |
| F3 | 9 | 13,0±3,47 | 11 | 14,0±4,04↓ |
| F4 | 2 | 0,2±0,69 | 7 | 20,0±3,53*↑ |

Примечание: * - признак достоверности между параметрами с и без хроническими заболеваниями печени у пациентов перенесших COVID-19; ↑, ↓ - направленность изменений; ↔ - достоверность отсутствует

Исходя из вышеуказанной таблицы можно утверждать что, у пациентов второй группы перенесших COVID-19 с хроническими заболеваниями печени уровень фиброза достоверно выше чем, в первой основной группе без хронических заболеваний печени. Стадия фиброза F4 было констатировано 3,5 раз больше. Тогда как, стадия фиброза F0 было определено в первой основной группе, 4 раз, стадия F1 2,55 раза больше чем во второй основной группе, стадия F2 не рознилась между показателями в двух основных группах.

Во второй подглаве приведенк результаты иммунологического ответа организма к коронавирусной инфекции. В ходе нашего исследования мы повторно анализировали данный параметр у пациентов после 1 (30-сутки), 2 (60-сутки) и 3 (90-сутки) месяцев. В результате, которого определили факторы риска, приводящие к повышению IgG, их коррелятивные свойства, пик роста и другие особенности течения постковидного периода.

В первый месяц после реконвалесценции уровень IgG в сыворотке крови в среднем составил 67,2±3,4 ЕД/мл в основной группе. В первой основной

группе данный показатель был на уровне $60,3 \pm 2,9$ ЕД/мл и во второй $74,1 \pm 4,2$ ЕД/мл. Во втором месяце данный показатель в основной группе в среднем составил $84,3 \pm 5,0$ ЕД/мл. В второй основной группе данный показатель был на уровне $69,9 \pm 3,0$ ЕД/мл и во второй $82,3 \pm 4,7$ ЕД/мл. В этом месяце был зафиксирован пиковый рост IgG. В третьем месяце данные показатели распределились $60,1 \pm 2,0$ ЕД/мл и $66,2 \pm 2,5$ ЕД/мл соответственно в двух основных группах, тогда как средний их показатель в сумме составил $63,15 \pm 2,3$ ЕД/мл (табл. 3).

Таблица 3.

Динамика изменений IgG в сыворотке крови по месяцам в основных группах

| Месяц после реконвалесценции от COVID-19 | Первая основная группа, n=69, средний показатель IgG, ЕД/мл | Вторая основная группа, n=50, средний показатель IgG, ЕД/мл |
|--|---|---|
| Первый месяц | $60,3 \pm 2,9$ | $74,1 \pm 4,2$ |
| Второй месяц | $69,9 \pm 3,0^*$ ↑ | $82,3 \pm 4,7^*$ ↑ |
| Третий месяц | $60,1 \pm 2,0$ | $66,2 \pm 2,5$ |

Примечание: * - признак достоверности между параметрами больных основных групп; ↑, ↓ - направленность изменений; ↔ - достоверность отсутствует

При анализе уровня антител мы обратили внимание что, самый высокий уровень антител отмечался у пациентов от 25 до 40 лет, с увеличением возраста, более 45 лет, нарастание данного параметра не имел явных тенденций к росту по месяцам по сравнению с молодыми участниками данного исследования. При этом пациенты основной группы (n=119), были разделены на 2 группы: а) реконвалесценты до 45 лет и б) реконвалесценты более 46 лет. В первом месяце после выздоровления от COVID-19 средний показатель IgG в основной группе был выше в группе а) реконвалесценты до 45 лет. В группе А- уровень IgG достиг $74,5$ ЕД/л, тогда как в группе Б, он составил $68,3$ ЕД/л. Во втором месяце он распределился $81,6$ и $73,1$ ЕД/л в группах А и Б соответственно, что был достоверным пиком повышения титра антитела IgG. А на третий месяц он был зафиксирован на уровне $70,1$ и $66,4$ ЕД/л, сниходивший на спад по сравнению двумя месяцами обследования (рис 11).

Данный факт мы связываем со степенью иммунного ответа организма на остаточные проявления в виде постковидного синдрома, так как с годами он становится слабее в виду замедления метаболических процессов в организме.

Кроме того, мы проанализировали что, более высокие уровни антител зафиксированы у пациентов, находившихся в стационарном лечении, имевшие среднюю или тяжелую степень COVID-19. В частности у пациентов с степенью поражения КТ-2 и более уровень IgG был самым высоким в основной группе исследованных. При КТ-1 показатель IgG в среднем составил $58,1 \pm 0,8$, при КТ-2 $63,4 \pm 0,9$, КТ-3 $79,8 \pm 3$ и КТ-4 $86,8 \pm 6$ ЕД/л.

Как видно из данной диаграммы по мере нарастания тяжести поражения легких повышается уровень IgG у пациентов с постковидным синдромом. В сравнении с уровнем КТ-1 при уровне КТ-2 показатель IgG был повышен на 5,3 ЕД/л (1,091 раз), КТ-2 21,7 ЕД/л (1,37 раз), 28,7 ЕД/л (1,49 раз).

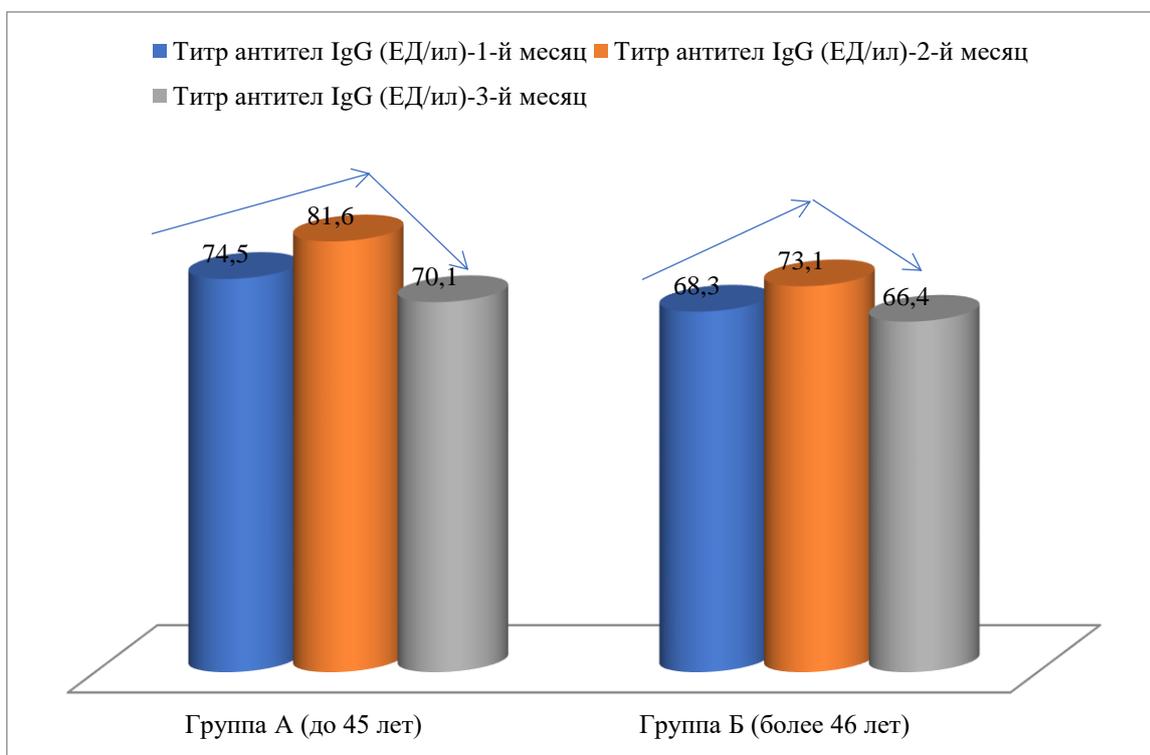


Рис. 11. Анализ данных антител IgG (ЕД/л) по возрастному аспекту.

Исходя из вышеизложенных можно утверждать что, при анализе IgG нужно учитывать возрастной аспект, тяжесть поражения легких по классификации КТ. Так как при проведенном исследовании они имели свою специфичный характер течения. Данный аспект имеет значение для определения дальнейшей тактики реабилитации и лечения печеночных проявлений или для дальнейшего срока определения вакцинации у пациентов после реконвалесценции от COVID-19.

В пятой главе диссертации «**Результаты лабораторных исследований пациентов в исследуемых группах и оценка качества жизни пациентов**» был проведен сравнительный анализ течения постковидного синдрома, лабораторные и инструментальные результаты в двух основных группах. При общем анализе крови, было выявлено то, что, все показатели не имели достоверных отличий по сравнению с нормой, только показатель СОЭ был повышен в 1,5-2 раза что, обозначает о возможных системных воспалительных процессах происходящих до сих пор в организме исследуемых пациентов с постковидным синдромом. Для сравнения данные показатели были определены и во второй основной группе (n=50). Где средний возраст пациентов составил $55,6 \pm 1,07$ лет. А показатели общего анализа крови не отличались от референтных значений, но как и в первой группе показатель СОЭ также был повышенным.

Следующим критерием для диагностики был биохимические показатели связанные с функцией печени. Достоверные различия по отношению к нормативным значениям были определены по отношению к биохимическим показателям по отношению всей выборке исследуемых пациентов. Например, АЛат превышал верхнюю границу нормы на 1,34 раз. Тогда как АСаТ превышал в 1,24 раз. Прямой билирубин немного превышал верхнюю границу нормы. Альфа амилаза превышает норму на 76,33 u/l или в 1,33 раз. В отношении других показателей отклонений от референтных значений не было. При этом в контрольной группе все показатели оставались в пределах нормы. Для сравнения те же показатели были изучены в первой основной группе. При котором, уровень АЛаТ превышал верхнюю границу нормы на 9 u/l, а АСаТ 2,39 u/l. По отношению билирубина и его фракций достоверных различий от нормы не выявлено. Показатель альфа амилазы превышал верхнюю границу нормы на 84,89 u/l, а ГГТ на 2,03 u/l. Что сообщает о важности данных критериев в отношении диагностики печеночных патологий в постковидном состоянии. Для сравнения мы определили данные показатели во второй основной группе, при этом достоверные различия констатированы по отношению следующих показателей: АЛаТ превышен более чем 2 раз, а АСаТ в 1,95 раз. Общий билирубин и уровень глюкозы слегка превышал верхнюю границу нормы, на 1,14 mmol/l и 0,14 mmol/l. Тогда как альфа амилаза также как и в первой основной группе превышал границу верхних референтных значений на 72,04 u/l. ГГТ оставался в пределах верхней границы референтных значений. По отношению к другим показателям достоверных различий не обнаружено.

Самым ценным прогностическим маркером в коагулограмме являюща уровень Д-димера, который в контрольной группе оставался в пределах нормы, а в первой основной группе он превышал верхнюю границу нормы 1,17 раз а во второй группе 1,28 раз, данный показатель указывает на то что, даже после выздоровления от COVID-19 при постковидном синдроме в организме остающа некоторые проявления коагулопатии.

В плане липидного спектра достоверных различий во всех группах по сравнению к контрольной не обнаружено. Но надо утверждать, что, по сравнению с контрольной группой уровень ЛПНП и ЛПВП высокого типа был приближен к верхней границе референтных значений, что указывает на возможный стеатоз печени которые мы изучили в следующей под главе нашей диссертационной работы. Данные изложены на рисунке 12.

При сравнении явных достоверных различий в показателях двух основных групп по сравнению с контрольной не выявлено. Таким образом, в общей группе пациентов с COVID-19 большинство больных имели среднюю степень тяжести заболевания, которая характеризовалась большим средним возрастом, ИМТ и более выраженными клиническими проявлениями. Наиболее характерными изменениями клинического анализа крови было снижение общего количества лейкоцитов, лимфоцитов и эозинофилов у пациентов во второй группе в сравнении с контрольной группой и с первой основной группой. По сравнению с контрольной группой у пациентов с

COVID-19 также отмечено статистически значимое повышение активности АЛТ, АСТ и Д-димера, снижение содержания альбумина и протромбина. У пациентов средней степени тяжести статистически значимо выше были активность АЛТ и АСТ, содержание фибриногена, Д-димера ($p < 0,01$). Таким образом, при сравнении клинико-лабораторных и биохимических проявлений между первой и второй основной группой степенью установлены статистически значимые отличия.

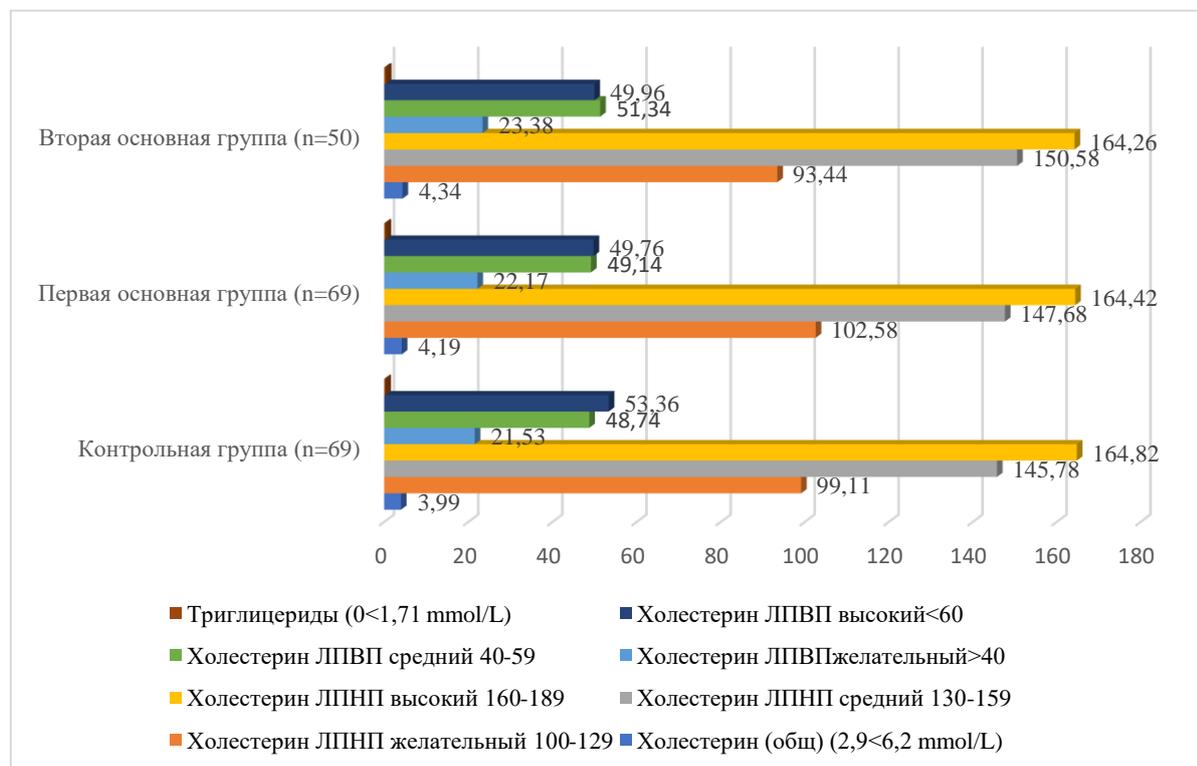


Рис. 12. Сравнительные показатели липидного спектра у пациентов в сравниваемых группах

Постковидный синдром обусловленный проявлениями печени непосредственно влияет на качество жизни пациентов. Едва не выздоровев от COVID-19 они сталкиваются с его осложнениями на протяжении от момента выздоровления до 12 недель. Из анамнеза пациентов мы определили, что, у пациентов первой основной группы легкая степень тяжести COVID-19 диагностирована у 24 (34,7%), средняя – у 45 (65,3%) пациентов, тяжелой степени не выявлено. Как нам известно, при легкой степени тяжести COVID-19 ($n=24$) клинические, вирусологические и клинико-лабораторные проявления заболевания не сопровождалось поражением легких по данным КТ, повышение температуры тела было не выше $38,0^{\circ}\text{C}$, отсутствовали критерии средней и тяжелой степени заболевания. При средней степени тяжести COVID-19 ($n=45$) температура тела была выше $38,0^{\circ}\text{C}$, частота дыхания превышала дыхательных движения в 1 минуту, отмечалась одышка, снижение сатурации гемоглобина кислородом ниже 95%, по данным КТ выявляли характерные признаки вирусного поражения легких с объемом не более 50%.

Известно что, постковидный синдром влияет на качество жизни пациентов, именно поэтому данный показатель явился следующим критерием анализа. Анализ данных контрольной группы выявил что, у 58 пациентов (84,0%) констатирован 75 баллов (%). У остальных пациентов 11 (16,0%) выявлен в среднем от 51 до 74 баллов. Для сравнения данный показатель в первой основной группе у 41 пациентов (59,4%) составил в среднем 25-49 баллов (%)-средний уровень качества жизни (КЖ), у 20 пациентов (28,9%)- до 25 балла (%), а у 8 (11,6%) был определен от 51 балла до 74 балла-высокий уровень КЖ. Эти же показатели были определены и во второй основной группе для сравнения при этом выявлено то что, у 26 пациентов (52,0%) определен в среднем от 25-25 баллов что считается средним уровнем (КЖ), у 19 (38%) до 25 баллов или низкий уровень (КЖ), у 5 пациентов (10,0%) 50-75 балла-высокий уровень КЖ. Следуя данным вышеуказанной таблицы, можно сказать, что, наиболее высокие показатели уровня качества жизни были верифицированы в контрольной группе, а наиболее низкие во второй основной группе. Анализ показателей качества жизни пациентов с COVID-19 по опроснику SF-36 показал их снижение, при этом у пациентов средней степени тяжести относительно хуже было физическое и эмоциональное функционирование, чем при легкой степени тяжести ($p>0,05$).

Третья подглава диссертации озаглавленная **«Корреляционная взаимосвязь биохимических и инструментальных результатов исследования»** посвящена оценке лабораторных показателей. При изучении корреляционных связей между биохимическими показателями была определена следующая связь. Самые сильные связи были между показателями АЛТ и АСТ, в общей выборке оно составило 1 к 0,96 ($r_s=1,0$ $p=0,005$) и ($r_s=0,96$ $p=0,001$) что свидетельствует об очень сильной положительной связи. Также очень сильная положительная взаимосвязь обнаружена между показателями гемоглобина и гематокрита ($r_s=0,9$ $p=0,001$). Оно свидетельствует о том что, по мере нарастания или снижения эти две показатели будут пропорционально расти или уменьшаться. Кроме того, между всеми фракциями (прямого и непрямого) и общего билирубина тоже определена очень сильная положительная связь ($r_s=0,88,0$ $p=0,05$) и ($r_s=0,94$, $p=0,05$). Между показателем АЛТ, АСТ и общим белком было верифицировано сильная отрицательная связь ($r_s=-0,76$, $p=0,001$) и ($r_s=-0,74$, $p=0,001$). Что свидетельствует о том, что, по мере нарастания этих двух показателей уровень белка снижается в обратной пропорциональности. Имеется сильная корреляционная связь между АЛТ, АСТ и морфометрическими показателями фиброэластографии ($r_s=0,68$, $p=0,05$) и ($r_s=0,53$, $p=0,05$), что доказывает его прогностическую ценность в плане определения уровня фиброза у пациентов перенесших COVID-19 с хроническими заболеваниями печени и без него.

При сравнении корреляционной взаимосвязи показателей коагуляции констатировано что, между МНО и ПТВ имеется сильная положительная корреляционная связь ($r_s=0,64$, $p=0,05$), также между АЧТВ и ПТВ имеется очень сильная положительная корреляция ($r_s=0,76$, $p=0,001$). Также между МНО и АЧТВ имеется сильная положительная корреляционная связь ($r_s=0,69$,

$p=0,05$). При анализе показателей липидного спектра, в частности холестерина и триглицеридов определена сильная положительная корреляционная связь ($r_s=0,69$, $p=0,05$). Кроме того, мы изучили корреляционную связь между уровнем фиброзом и стеатозом при инструментальном исследовании, но при этом мы не обнаружили сильных положительных или отрицательных связей, мы верифицировали при этом слабую отрицательную связь.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

1. Результаты исследования морфологических изменений печени при токсическом гепатите у белых беспородных крыс в экспериментальных условиях, показали 7 патоморфологических признаков (жировая дистрофия с мелкими и крупными каплями, лимфоцитарная инфильтрация в области воротной вены, утолщение и фиброз стенки сосудов в области ворот, холестаза, расширение синусоидальной полости и мелкие кровоизлияния, увеличение числа двуядерных гепатоцитов, гидropическая и баллонная дистрофия), которые проявлялись низкой интенсивностью после коррекции.

2. Микропрепараты, полученные из группы экспериментального поражения печени, оцененная по шкале МЕТАВИР констатировали что, у 30% F 0 фиброз не выявлен, у 50% определен F 1, т. е. фиброз воротной вены, 17% имели F2, то есть несколько коротких обструкций вокруг портального тракта, и 3% имели много обструкций в портальном тракте - фиброз F3.

3. При экспериментальном поражении печени, выявлена экспрессия маркера CD 68 на низком уровне в 45% случаев, на среднем уровне в 35% случаев и на высоком уровне в 20% случаев. Экспрессия была высокой в области воротной вены, в перипортальной области, вокруг желчных протоков и в области центральной вены. После коррекции экспрессия CD 68 была снижена и выявлялась подобно контрольной группе, только в перипортальной и центрoлoбулярной областях синусоидов печени.

4. У пациентов с постковидным синдромом с осложнениями печени отмечалось статистически значимое повышение активности АЛТ и АСТ и Д-димера, снижение содержания альбумина и протромбина. У пациентов средней степени тяжести статистически значимо выше были активность АЛТ и АСТ, содержание фибриногена, Д-димера ($p<0,01$). Самым ценным прогностическим маркером в коагулограмме является уровень Д-димера, который в контрольной группе оставался в пределах нормы, а в первой основной группе он превышал верхнюю границу нормы 1,17 раз а во второй группе 1,28 раз, данный показатель указывает на то что, даже после выздоровления от COVID-19 при постковидном синдроме в организме остаются некоторые проявления коагулопатии.

5. Из всех исследованных 36,0% или 69 пациентов не имели фиброза они были исследуемыми группы контроля. В двух основных группах из 119 пациентов у 55 был верифицирован фиброз F1, что составляет 46,2%, тогда как в эксперименте он составил 50,0%. У 24 пациентов основной группы (20,0%) был выявлен F2, а у остальных 5 пациентов (4,2%) из основной группы, имели

F3. У 35 пациентов этой группы (29,4%) фиброза печени не констатировано, что пересекается с результатами данных экспериментального исследования.

**SCIENTIFIC COUNCIL DSc.04/29.02.2024.Tib.93.01 ON AWARDING
SCIENTIFIC DEGREES AT THE BUKHARA STATE MEDICAL
INSTITUTE NAMED AFTER ABU ALI IBN SINO**

**BUKHARA STATE MEDICAL INSTITUTE
NAMED AFTER ABU ALI IBN SINO**

FAYZILLAeva GULNORA IBRAGIMOVNA

**COMPARATIVE CHARACTERISTICS OF
MORPHOELASTOMETRICAL PARAMETERS IN LIVER FIBROSIS
(CLINICAL EXPERIMENTAL STUDY)**

14.00.02 – Morphology

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

BUKHARA – 2024

The topic of the Doctor of Philosophy (PhD) dissertation in medical sciences is registered with the Higher Attestation Commission under the Ministry of Higher Education, Science and Innovation of the Republic of Uzbekistan under № B2024.2.PhD/Tib.4436.

The dissertation was made at the Bukhara state medical institute.

An abstract of the dissertation in three languages (Uzbek, Russian, English (resume)) is available on the website of the Scientific Council (www.bsmi.uz) and on the Information and Educational Portal «ZiyoNet» (www.ziyo.net).

| | |
|---------------------------------|---|
| Scientific supervisor | Abdullaeva Muslima Axatovna Doctor of Medical Sciences |
| Official opponents | Zakirova Nargiza Baxodirovna Doctor of Medical Sciences Mirsharapov Utkur Mirsharapovich Doctor of Medical Sciences, professor |
| The leading organization | Sankt Petersburg State University (Russian Federation) |

Defense will take place on «__» _____ 2024 at _____ at the meeting of Scientific Council DSc.04/29.02.2024.Tib.93.01 at the Bukhara State medical institute (address: 200118, Uzbekistan, Bukhara, Gijduvan str.23., Website: www.bsmi.uz; e-mail: info@bsmi.uz).

The dissertation can be reviewed at the Information Resource Center of the Bukhara State medical institute (registered number ____). (Address: 200118, Uzbekistan, Bukhara, Gijduvan str.23, Website: www.bsmi.uz; e-mail: info@bsmi.uz)

Abstract of dissertation sent out on «__» _____ 2024 year
(mailing report № ____ on «__» _____ 2024 year)

Sh.J. Teshayev

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

N.K. Dustova

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

M.T. Khamdamova

Deputy Chairman of the Scientific Seminar at the Scientific Council for the Awarding of Academic Degrees, Doctor of Medical Sciences, Professor

INTRODUCTION (abstract of PhD dissertation)

The aim of the study was to investigate the comparative characteristics of morphoelastometric parameters in complicated liver fibrosis.

Object of the study. In accordance with the objectives of the work, a screening examination was conducted on 110 rats and 188 patients with chronic liver diseases who had COVID-19 in 2021-2023.

The scientific novelty of the study is as follows:

the dynamics of the structural and functional development of the liver under toxic exposure conditions were established and morphological structural and functional mechanisms of disorders that have a significant impact on the quantitative parameters of liver growth and development were identified;

fibrous changes in the liver in toxic hepatitis and the protective role of pumpkin oil were substantiated after a comparative analysis of morphological parameters in an animal experiment before and after correction with pumpkin oil;

expression of the CD 68 marker was detected in experimental liver damage using the immunohistochemical method and the degree of liver fibrosis was assessed;

a positive correlation was proven between quantitative changes in blood biochemical parameters and parameters of the fibroscopic picture of the liver in patients with chronic liver diseases who have had COVID-19, which made it possible to recommend them as prognostic markers that determine the severity of the patient's condition..

Implementation of the research results. Based on the obtained scientific results on the comparative characteristics of morphoelastometric parameters in complicated liver fibrosis:

The first scientific novelty: proposals for establishing the dynamics of the structural and functional development of the liver under conditions of toxic effects and identifying the morphological structural and functional mechanisms of disorders that have a significant impact on the quantitative parameters of liver growth and development are included in the content of the methodological recommendation entitled "A method for optimizing the diagnosis of post-COVID complications of the liver through an experimental study of animals", approved by the Expert Council of the Bukhara State Medical Institute named after Abu Ali Ibn Sina No. 23-m / 076 dated July 18, 2023. This proposal has been put into practice by orders of the Bukhara Regional Multidisciplinary Medical Center No. 01 dated 08.01.2024 and the Bukhara City Medical Association No. 7-2-42-TV/2024 dated 05.01.2024 (Conclusion of the Scientific and Technical Council under the Ministry of Health No. 07/94 dated October 22, 2024).

Social efficiency: the use of pumpkin seed oil for liver fibrosis has improved the development of preventive and therapeutic measures to prevent complications and disabilities in this disease.

Economic efficiency: the use of pumpkin seed oil as a means of improving liver tissue regeneration and assessing the morphometric parameters of the fibroscopic

picture of the liver at an early stage of the disease increases the effectiveness of treatment, as a result, saving 445,000 soums of budget funds spent on patients.

The second scientific novelty: proposals for substantiating fibrotic changes in the liver in toxic hepatitis and the protective role of pumpkin oil after a comparative analysis of morphological parameters in an animal experiment before and after correction with pumpkin oil are included in the content of the methodological recommendation entitled "A method for optimizing the diagnosis of post-COVID complications of the liver through an experimental study of animals", approved by the Expert Council of the Bukhara State Medical Institute named after Abu Ali Ibn Sina No. 23-m / 076 dated July 18, 2023. This proposal has been put into practice by orders of the Bukhara Regional Multidisciplinary Medical Center No. 01 dated 08.01.2024 and the Bukhara City Medical Association No. 7-2-42-TV/2024 dated 05.01.2024 (Conclusion of the Scientific and Technical Council under the Ministry of Health No. 07/94 dated October 22, 2024).

Social efficiency: the use of pumpkin oil in liver fibrosis has improved the development of preventive and therapeutic measures to prevent complications and disabilities in this disease.

Economic efficiency: the use of pumpkin oil as a means of improving liver tissue regeneration and assessing the morphometric parameters of the fibroscopic picture of the liver at an early stage of the disease increases the effectiveness of treatment, as a result, 445,000 soums of budget funds spent on patients are saved.

The third scientific novelty: proposals for identifying the expression of the CD 68 marker in experimental liver damage using the immunohistochemical method and assessing the degree of liver fibrosis are included in the content of the methodological recommendation entitled "A method for optimizing the diagnosis of post-COVID liver complications through an experimental study of animals", approved by the Expert Council of the Bukhara State Medical Institute named after Abu Ali Ibn Sina No. 23-m / 076 dated July 18, 2023. This proposal has been put into practice by orders of the Bukhara Regional Multidisciplinary Medical Center No. 01 dated 08.01.2024 and the Bukhara City Medical Association No. 7-2-42-TV/2024 dated 05.01.2024 (Conclusion of the Scientific and Technical Council under the Ministry of Health No. 07/94 dated October 22, 2024).

Social efficiency: the use of pumpkin seed oil for liver fibrosis has improved the development of preventive and therapeutic measures to prevent complications and disabilities in this disease.

Economic efficiency: the use of pumpkin seed oil as a means of improving liver tissue regeneration and assessing the morphometric parameters of the fibroscopic picture of the liver at an early stage of the disease increases the effectiveness of treatment, as a result, saving 445,000 soums of budget funds spent on patients.

The fourth scientific novelty: proposals for proving a positive correlation between quantitative changes in blood biochemical parameters and parameters of the fibroscopic picture of the liver in patients with chronic liver diseases who have had COVID-19, which made it possible to recommend them as prognostic markers that determine the severity of the patient's condition, are included in the content of the methodological recommendation entitled "A method for optimizing the

diagnosis of post-COVID liver complications through an experimental study of animals", approved by the Expert Council of the Bukhara State Medical Institute named after Abu Ali Ibn Sina No. 23-m / 076 dated July 18, 2023. This proposal has been put into practice by orders of the Bukhara Regional Multidisciplinary Medical Center No. 01 dated 08.01.2024 and the Bukhara City Medical Association No. 7-2-42-TV/2024 dated 05.01.2024 (Conclusion of the Scientific and Technical Council under the Ministry of Health No. 07/94 dated October 22, 2024).

Social efficiency: the use of pumpkin oil in liver fibrosis has improved the development of preventive and therapeutic measures to prevent complications and disabilities in this disease.

Economic efficiency: the use of pumpkin oil as a means of improving liver tissue regeneration and assessing the morphometric parameters of the fibroscopic picture of the liver at an early stage of the disease increases the effectiveness of treatment, as a result, 445,000 soums of budget funds spent on patients are saved.

The structure and volume of the dissertation. The dissertation consists of an introduction, five chapters, a conclusion, findings, practical recommendations and a list of references. The volume of the dissertation is 119 pages.

ЭЪЛОН ҚИЛИНГАН ИШЛАР РЎЙХАТИ
СПИСОК ОПУБЛИКОВАННЫХ РАБОТ
LIST OF PUBLISHED WORKS

I бўлим (I часть; part I)

1. Файзиллаева Г.И. Оқ зотсиз каламушлар жигарининг экспериментал шароитда вирусли зарарланишлардан кейинги морфологик ўзгаришлари // Инфекция, иммунитет ва фармакология. – Тошкент. - №3 -2023 - Б.174-184 (14.00.00. № 15).
2. Fayzillayeva G.I., Abdullayeva M.A. Modern aspects of diagnostics of post-COVID liver complications // Journal for New Zealand Herpetology. - New Zealand - 2023 – No 3. - P. 1725-1729. (Web of Science).
3. Файзиллаева Г.И. Абдуллаева М.А. Влияние COVID-19 на морфологическое состояние печени // Проблемы биологии и медицины. – Самарканд – 2023 - № 5 (148). - С. 329-332. (14.00.00. № 19).
4. Файзиллаева Г.И. Абдуллаева М.А. Лекарственные повреждения печени как основной фактор постковидных осложнений COVID-19 // Новый день в медицине. - Ташкент - 2023. - №3(53). – С. 87-91. (14.00.00. № 22).
5. Файзиллаева Г.И. Абдуллаева М.А. Оқ зотсиз каламушлар жигарининг морфологик параметрлари // Тиббиётда янги кун. - Тошкент - 2023 - №5 (55) - Б.752-757. (14.00.00. № 22).
6. Файзиллаева Г.И. Сравнительная характеристика морфоэластометрических параметров при осложнённом фиброзе печени // Новый день в медицине. – Ташкент - 2024. - №8 (70). - С.54-59. (14.00.00. № 22).
7. Файзиллаева Г.И. Абдуллаева М.А. Биохимические и морфологические критерии постковидных осложнений печени // Новый день в медицине. - Ташкент - 2024. - №6 (56). – С. 151-154. (14.00.00. № 22).

II бўлим (II часть; part II)

8. Файзиллаева Г.И. Диагностические критерии воздействия короновирусной инфекции на печень // Журнал кардиореспираторных исследований. – Самарканд. - 2023. - №1.1. – С. 293-297.
9. Файзиллаева Г.И. COVID-19 ўтказгандан сўнг жигар асоратларини диагностик мезонлари // Амалий ва тиббиёт фанлари. – Сурхандарё - 2023. - Том №2, №12 - Б. 578-583.
10. Fayzillayeva G.I., Abdullaeva M.A. Comparative analysis of morphological changes in the liver in COVID-19 // The Multidisciplinary journal of science and technology. – India – 2023 - Volume-3, Issue-5 - P. 84-90.
11. Файзиллаева Г.И. Отдаленный осложнения COVID-19 на печень // Научная и инновационная терапия - Бухара – 2023 - № 3 - С.188-200.
12. Файзиллаева Г.И. Основные критерии диагностики осложнений печени после перенесенной COVID-19 // Научная и инновационная терапия – Бухара – 2023 - № 3 - С.186-188.

13. Файзиллаева Г.И. Вирусные поражения печени крыс в условиях эксперимента // Международная научно-практическая конференция «Актуальные проблемы инфектологии, эпидемиологии и паразитологии» - Уфа - 2022 - С.193.

14. Файзиллаева Г.И. Каламушлар жигарининг морфологик параметрлари // Международная научно-практическая конференция «Актуальные проблемы инфектологии, эпидемиологии и паразитологии» - Уфа - 2022 - С.194.

15. Файзиллаева Г.И. Постковидные повреждение печени // International Scientific and Practical Conference: «The time of scientific progress». - Warsaw, (Poland). - 2023 - С.16-17.

16. Файзиллаева Г.И. Отдаленные осложнения COVID-19 на печень // Материалы IV Международной научно–практической конференции фармакологов «Актуальные вопросы фармакологии: от разработки лекарств до их рационального применения» - Узбекистан. – 2023. - С.187-188.

17. Файзиллаева Г.И. Абдуллаева М.А. COVID-19 дан кейин жигар шикастланишининг прогнозини аниқлаш учун дастур. - Гувоҳнома № DGU 26764.

18. Файзиллаева Г.И. Абдуллаева М.А. Способ оптимизации диагностики постковидных осложнений печени у пациентов перенесших COVID-19 // Методическое пособие. - Бухара. - 2023.- 18 с.