

**ТОШКЕНТ ТИББИЁТ АКАДЕМИЯСИ,
РЕСПУБЛИКА ИХТИСОСЛАШТИРИЛГАН ЭПИДЕМИОЛОГИЯ,
МИКРОБИОЛОГИЯ, ЮҚУМЛИ ВА ПАРАЗИТАР КАСАЛЛИКЛАР
ИЛМИЙ-АМАЛИЙ ТИББИЁТ МАРКАЗИ ҲУЗУРИДАГИ ИЛМИЙ
ДАРАЖАЛАР БЕРУВЧИ DSc.04/30.12.2019.Tib.30.01 РАҚАМЛИ
ИЛМИЙ КЕНГАШ**

**РЕСПУБЛИКА ИХТИСОСЛАШТИРИЛГАН ЭПИДЕМИОЛОГИЯ,
МИКРОБИОЛОГИЯ, ЮҚУМЛИ ВА ПАРАЗИТАР КАСАЛЛИКЛАР
ИЛМИЙ-АМАЛИЙ ТИББИЁТ МАРКАЗИ**

АКРАМОВА ИРОДА АБРОЛЖОНОВНА

**COVID-19 БИЛАН КАСАЛЛАНГАН БЕМОРЛАРНИНГ КЛИНИК ВА
ЛАБОРАТОР ХУСУСИЯТЛАРИ**

14.00.10 – Юқумли касалликлар

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

Фалсафа доктори (PhD) диссертацияси автореферати мундарижаси

Оглавление автореферата диссертации доктора философии (PhD)

Contents of dissertation abstract of doctor of philosophy (PhD)

Акратова Ирода Абролжонова

COVID-19 билан касалланган беморларнинг

клиник ва лаборатор хусусиятлари..... 3

Акратова Ирода Абролджановна

Клинико-лабораторные особенности больных с COVID-19..... 25

Akramova Iroda Abroldzhanovna

Clinical and laboratory features of patients with COVID19 47

Эълон қилинган ишлар рўйхати

Список опубликованных работ

List of published works 53

**ТОШКЕНТ ТИББИЁТ АКАДЕМИЯСИ,
РЕСПУБЛИКА ИХТИСОСЛАШТИРИЛГАН ЭПИДЕМИОЛОГИЯ,
МИКРОБИОЛОГИЯ, ЮҚУМЛИ ВА ПАРАЗИТАР КАСАЛЛИКЛАР
ИЛМИЙ-АМАЛИЙ ТИББИЁТ МАРКАЗИ ҲУЗУРИДАГИ ИЛМИЙ
ДАРАЖАЛАР БЕРУВЧИ DSc.04/30.12.2019.Tib.30.01 РАҚАМЛИ
ИЛМИЙ КЕНГАШ**

**РЕСПУБЛИКА ИХТИСОСЛАШТИРИЛГАН ЭПИДЕМИОЛОГИЯ,
МИКРОБИОЛОГИЯ, ЮҚУМЛИ ВА ПАРАЗИТАР КАСАЛЛИКЛАР
ИЛМИЙ-АМАЛИЙ ТИББИЁТ МАРКАЗИ**

АКРАМОВА ПРОДА АБРОЛЖОНОВНА

**COVID-19 БИЛАН КАСАЛЛАНГАН БЕМОРАЛАРНИНГ КЛИНИК ВА
ЛАБОРАТОР ХУСУСИЯТЛАРИ**

14.00.10 – Юқумли касалликлар

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

Фалсафа доктори (PhD) диссертацияси мавзуси Ўзбекистон Республикаси Олий таълим, фан ва инновациялар вазирлиги ҳузуридаги Олий аттестация комиссиясида В2021.2.PhD/Tib1906 рақам билан рўйхатга олинган.

Диссертация Республика ихтисослаштирилган эпидемиология, микробиология, юқумли ва паразитар касалликлар илмий-амалий тиббиёт марказида бажарилган.

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

Илмий раҳбар:

Таджиев Ботир Мирхашимович
тиббиёт фанлари доктори, профессор

Расмий оппонентлар:

Арипов Орифжон Абдумаликович
тиббиёт фанлари доктори, доцент

Ибадова Гулнара Алиевна
тиббиёт фанлари доктори, профессор

Етакчи ташкилот:

Бухоро давлат тиббиёт институти

Диссертация ҳимояси Тошкент тиббиёт академияси, Республика ихтисослаштирилган эпидемиология, микробиология, юқумли ва паразитар касалликлар илмий-амалий тиббиёт маркази ҳузуридаги илмий даражалар берувчи DSc.04/30.12.2019.Tib.30.01 рақамли Илмий кенгашнинг 2025 йил «___» _____ куни соат ___ даги мажлисида бўлиб ўтади. Манзил: 100109, Тошкент ш., Олмазор тумани, Фаробий кўчаси, 2-уй. Тел/факс: (+99871) 150-78-25.

Диссертация билан Тошкент тиббиёт академияси Ахборот-ресурс марказида танишиш мумкин (_____ рақам билан рўйхатга олинган.). (Манзил: 100109, Тошкент шаҳри, Фаробий кўчаси, 2-уй. Тел.: (+998 78) 150-78-25).

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

Л.Н. Туйчиев

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

Н.У. Таджиева

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

Г.А. Ибадова

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

КИРИШ (фалсафа доктори (PhD) диссертация аннотацияси)

Диссертация мавзусининг долзарблиги ва зарурияти. Дунёда бугунги кунга келиб коронавирус инфекцияси ўзининг оғир кечиши, бир қатор асоратлари ва ўлим ҳолатлари туфайли вирусли касалликлар орасида энг муҳим муаммолардан бири бўлиб ҳисобланиб келмоқда. ЖССТ нинг маълумотларига кўра, «... COVID–19 билан касалланган беморларнинг аксарияти бутунлай соғайиб кетади, касалликдан соғайганларнинг тахминан 10-20% турли хил ўрта ва узоқ муддатли оқибатлардан азият чекадилар»¹. Катта ёшдаги беморларда ҳамроҳ касалликлар мавжудлиги касалликнинг оғир кечишига сабаб бўлиши мумкин. Шу билан бир қаторда, COVID–19 касаллиги ёшларда енгил кечиши ҳақида тахмин қилинган маълумотларга қарамай инфекция олдиндан айтиб бўлмайдиган даражада юзага келиши мумкин бўлган асоратлар ва касалликнинг оғир шакллари ёки ўлим хавфи ҳар қандай ёшдаги одамда бўлиши мумкинлигини кўрсатади. Шу сабаб турли ёш гуруҳларида янги коронавирус инфекциясининг клиник кечиши хусусиятларини ҳамда асоратларини аниқлаш ва самарали даволаш амалий тиббиётнинг устувор йўналишларидан бири бўлиб қолмоқда.

Жаҳонда COVID-19 билан касалланган беморларга кўрсатилаётган тиббий хизмат сифатини оширишга қаратилган тадбирларнинг юқори самарадорлигига эришиш мақсадида қатор илмий-тадқиқотлар амалга оширилмоқда. Бу борада, COVID–19 билан касалланган беморларнинг клиник хусусиятларини намоён бўлишини аниқлаш, COVID–19 кечишида касалликнинг оғирлик шаклини, беморларни ёндош касалликлари билан боғлиқлигини ўрганиш, COVID–19 ни оғирлик шаклига кўра, лаборатория кўрсаткичларини баҳолаш, COVID-19 беморларда иммунологик кўрсаткичлар ўзгаришларни аниқлаш, клиник ва лаборатор кўрсаткичлари асосида COVID–19 касаллигини клиник кечишида башорат қилувчи мезонларини аниқлаш, касалликни асоратларини, ўлим ҳолатига олиб келувчи ҳамроҳ касалликларни аниқлаш даволашни такомиллаштириш, соғлиқни сақлаш тизимини амалиётига тадбиқ этиш муҳим аҳамият касб этади.

Мамлакатимизда тиббий хизмат кўрсатишни ривожлантириш ҳамда жаҳон андозалари талабларига мослаштириш, юқумли касалликларни хусусиятлари, жумладан COVID-19 ни ташҳисоти ва даволашда замонавий технологияларни қўллашни такомиллаштиришга йўналтирилган тадқиқотларга алоҳида эътибор қаратилмоқда. Бу борада, «...коронавирус инфекцияси тарқалишини ва асоратларини камайтириш, беморларга самарали тиббий хизмат кўрсатишни ташкил этиш»² каби вазифалари белгиланган. Шу сабабли, модернизация қилиш, COVID19 билан касалланган шахсларни аниқлаш ва даволашнинг

¹World Health Organization website 2023. [https://www.who.int/news-room/questions-and-answers/item/coronavirus-disease-\(covid-19\)-post-covid-19-condition](https://www.who.int/news-room/questions-and-answers/item/coronavirus-disease-(covid-19)-post-covid-19-condition)

² Ўзбекистон Республикаси Президентининг 2020 йил 26 мартдаги 4649-сонли «Ўзбекистон Республикасида коронавирус инфекцияси кенг тарқалишининг олдини олишга доир қўшимча чора-тадбирлар тўғрисида» ги Қарори

инновацион усуллари кўллаш орқали патологиянинг ўлимга олиб келадиган оқибатларини камайтиришда катта аҳамиятга эга.

Ўзбекистон Республикаси Президентининг 2020-йил 25-июлдаги ПФ-6035-сон «Коронавирус пандемиясини юмшатиш, аҳолининг санитария-эпидемиологик осойишталиги ва саломатлигини сақлаш тизимини тубдан такомиллаштириш чора-тадбирлари тўғрисида» ги Фармони, Ўзбекистон Республикаси Президентининг 2020-йил 26-мартдаги ПҚ-4649-сон «Ўзбекистон Республикасида коронавирус инфекцияси кенг тарқалишининг олдини олишга доир кўшимча чора-тадбирлар тўғрисида» ги Қарори ҳамда мазкур фаолиятга тегишли бошқа меъёрий-ҳуқуқий ҳужжатларда белгиланган вазифаларни амалга оширишга ушбу диссертация тадқиқоти муайян даражада хизмат қилади.

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

Муаммонинг ўрганилганлик даражаси. Коронавирус инфекциясида пандемия даврида, нафас етишмовчилиги, ўткир респиратор дистресс синдром, тромботик асоратлар туфайли юқори ўлим кўрсаткичи кузатилди. SARSCoV-2 респиратор эпителиал хужайраларга киргандан кейин баъзи беморларда «цитокинлар бўрони» ҳолатини келтириб чиқаради ва кўп миқдорда яллиғланиш билан боғлиқ цитокинлар ажралади. Иммуножавобнинг регуляцияси бузилади. COVID-19 дан кейин аутоиммун касалликларнинг ривожланиши иммуносупрессия натижасида бўлади, шунингдек, тикланувчи иммунитетнинг мос келмаган шакли, цитокинлар бўрони туфайли туғма ва орттирилган иммуножавобнинг фаоллашиши ҳам муҳим саналади (Айткулова Г.М., 2021).

Янги коронавирус инфекциясининг оғир кечиши кўп миқдорда яллиғланишга қарши цитокинларнинг ишлаб чиқарилиши, агрессив яллиғланиш жараёнининг кучайиши билан бирга келади, ушбу касалликнинг кечиши ва прогнозининг асосий белгилари сифатида қаралиши мумкин. IL-6 концентрациясининг 150 пг/мл дан ошиши летал оқибатнинг прогностик мезонидир (А.А.Гришева., 2021). Шунини таъкидлаш лозимки, COVID-19 нинг оғир шакли билан касалланган беморларнинг клиник ва лаборатор хусусиятларини ўрганиш – оғир касаллик хавфи остида бўлган потенциал гуруҳни аниқлашда фойдали бўлиши мумкин (Wang J., 2021).

Беморларнинг организмида SARS-CoV-2 вирусининг цитотоксик таъсири остида иммуно тизимини ўзгариши, ошқозон ости безининг бета хужайраларини деструкциясига ва яллиғланиш жараёнининг фаоллашиши гомеостаз ҳамда метаболик касалликларнинг, шу жумладан углевод алмашинувининг бузилишига олиб келади (Алимов А.В., 2021).

Даволашнинг самарали олиб борилмаслиги, қоида тариқасида, беморнинг ўлимига олиб келади. Агар ўткир босқичдаги беморларнинг иммуно функцияси самарали бўлса, ёндош касалликлар мавжуд бўлмаса ва

оптимал даволаш амалга оширилса, тикланиш босқичига ўтиш билан вирусни самарали йўқ қилиш мумкин.

Юқоридагилардан келиб чиққан ҳолда иммунологик лаборатор ўзгаришлар натижасида беморларда юрак қон томир тизими, асаб тизими, суяк-мушак тизими ва эндокрин аъзолар тизими билан боғлиқ асоратларни ривожланишига сабаб бўлишини кўрсатади. Шу билан бирга айтиш лозимки, бугунги кунда коронавирус инфекцияси натижасида келиб чиқадиган асоратлар ҳали тўлиқ ўрганилмаган, бу эса касаллик даврида лаборатор ташхисотини чуқур ва қўшимча текширувлар билан ўрганишни тақозо этади.

Диссертация тадқиқотининг диссертация бажарилган илмий-тадқиқот муассасасининг илмий-тадқиқот ишлари режалари билан боғлиқлиги. Диссертация тадқиқоти Республика ихтисослаштирилган эпидемиология, микробиология, юқумли ва паразитар касалликлар илмий-амалий тиббиёт марказининг илмий-тадқиқот режаларига мувофиқ бажарилган (2020-2022йй).

Тадқиқотнинг мақсади COVID-19 билан касалланган беморларнинг клиник ва лаборатор хусусиятларини аниқлаш.

Тадқиқотнинг вазифалари:

COVID–19 билан касалланган беморларнинг клиник хусусиятларини намоён бўлишини аниқлаш;

COVID–19 кечишида касалликнинг оғирлик шаклини, беморларни ёндош касалликлари билан боғлиқлигини ўрганиш;

COVID–19 ни оғирлик шаклига кўра, лаборатория кўрсаткичларини баҳолаш;

COVID-19 беморларда иммунологик кўрсаткичлар (IL-6, IL-17, anti – TPO, anti – ssDNA -G, anti- GAD) ўзгаришларни аниқлаш;

клиник ва лаборатор кўрсаткичлари асосида COVID–19 касаллигини клиник кечишида башорат қилувчи мезонларини аниқлаш.

Тадқиқотнинг объекти сифатида 2021-2022 йилларда Зангиота Ихтисослаштирилган кўп тармоқли юқумли касалликлар шифохонасининг Б блокада COVID–19 ташхиси билан даволанган 23 ёшдан 93 ёшгача бўлган беморлар (n=182) олинган.

Тадқиқотнинг предмети сифатида беморлардан олинган вена қони ва қон зардобини олинган.

Тадқиқотнинг усуллари. Тадқиқот вазифаларини ҳал этиш мақсадида клиник (респиратор, гемодинамик, биокимёвий кўрсаткичлар), молекуляр – генетик, иммунофермент (IL-6, IL-17, anti – TPO, anti – ssDNA -IgG, anti-GAD) ва статистик (Пирсон коэффициентини хи квадрат (χ^2) ва Фишер усули) усулларида фойдаланилган.

Тадқиқотнинг илмий янгилиги қуйидагилардан иборат:

COVID-19 касаллигида қонда асосий ялиғланиш билан боғлиқ цитокинлардан IL-6, IL-17а юқори даражаси касалликнинг оғир кечиши билан боғлиқлиги исботланган;

COVID-19 билан касалланган беморлар қон зардобида бир занжирли ДНКга қарши G синфидаги, глутамат декарбоксилаза ҳамда тиреопероксидаза ферментларига қарши аутоантитанача кўрсаткичларини ортиши касалликнинг оғир кечиши билан боғлиқлиги аниқланди;

COVID-19 билан касалланган беморларда аутоиммун касалликларни ривожланишида, қон зардобида бир занжирли ДНКга қарши G синфидаги ва тиреопероксидаза ферментларига қарши аутоантитанача кўрсаткичларини ортиб бориши исботланди;

COVID-19 билан касалланган беморларда глутамат декарбоксилаза ҳамда тиреопероксидаза ферментларига қарши аутоантитанача кўрсаткичларининг кўтарилиши эндокрин ва юрак қон томир тизими билан боғлиқ асоратларни келиб чиқиш маркери эканлиги аниқланди.

Тадқиқотнинг амалий натижалари қуйидагилардан иборат:

IL-6 ва IL-17 кўрсаткичларини COVID-19 ва ёндош касалликлар мавжуд беморларда дастлабки босқичларда ўрганиш касалликнинг оғир кечишини эрта аниқлади;

COVID-19 билан касалланган беморларда касалликдан сўнг пайдо бўлувчи эндокринологик, ревмотологик, ва аутоиммун касалликларини эрта аниқлаш учун қўшимча иммунофермент (anti – TPO, ssDNA-IgG, anti- GAD) тадқиқот усулларининг амалий аҳамияти асосланган;

COVID-19 билан касалланган беморларда касаллик сабаб аутоантиначаларни юқори бўлиши беморларни тегишли мутахассисларга эрта йўналтириш лозимлиги асосланган.

Тадқиқот натижаларининг ишончилиги ишда қўлланилган назарий ёндашув ва усуллар, олиб борилган текширувларнинг услубий жиҳатдан тўғрилиги, беморлар сонининг етарли эканлиги, тадқиқотларда қўлланилган замонавий ўзаро бир-бирини тўлдирувчи клиник, иммунологик, серологик ҳамда статистик усуллар, олинган натижаларнинг ваколатли тузилмалар томонидан тасдиқлангани билан асосланади.

Тадқиқот натижаларининг илмий ва амалий аҳамияти. Тадқиқот натижаларининг илмий аҳамияти, COVID-19 билан касалланган беморлар қон зардобида асосий ялиғланиш билан боғлиқ цитокинлардан IL-6, IL-17а, бир занжирли ДНКга қарши G синфидаги, глутамат декарбоксилаза ҳамда тиреопероксидаза ферментларига қарши аутоантитаначалар кўрсаткичларини ўз вақтида аниқланиши, касалликни оғир кечишини, эндокрин ва юрак қон томир тизими билан боғлиқ касаллик, асоратларни ҳамда беморларда ногиронликнинг келиб чиқишини эрта олдини олиш имконини бериши билан изоҳланади.

Тадқиқот натижаларининг амалий аҳамияти, коронавирус инфекциясининг ўрта оғир ва оғир шакли билан касалланган беморларда эндокрин ҳамда аутоиммун асоратларни аниқланиши муҳим диагностик аҳамиятга эга эканлиги, уларни ўз вақтида даволаш беморларни шифохонада даволанишига сарфланадиган харажатларни камайтириш билан изоҳланади.

Тадқиқот натижаларининг жорий қилиниши. Тадқиқот натижаларининг жорий қилиниши. Республика ихтисослаштирилган эпидемиология, микробиология, юқумли ва паразитар касалликлар илмий-амалий тиббиёт маркази Эксперт кенгашининг 2024 йил 1 майдаги 1 н-з/42 - сонли хулосасига кўра:

биринчи илмий янгилик: COVID-19 касаллигида қонда асосий ялиғланиш билан боғлиқ цитокинлардан IL-6, IL-17а юқори даражаси касаликнинг оғир кечиши билан боғлиқлиги исботланган. Илмий янгиликнинг аҳамияти: COVID-19 билан касалланган беморларда IL-6, IL-17 интерлейкинлар кўрсаткичларини юқори бўлиши беморларда касалликни оғир кечишига сабаб бўлган. Илмий янгиликнинг амалиётга жорий қилиниши: олинган илмий-амалий маълумотлар Республика махсус 1 сон Зангиота шифохонаси 2023 йил 9 февралдаги №27-П сонли буйруғи ҳамда Хоразм вилояти юқумли касалликлар шифохонасининг 2023 йил 10 июн ойидаги №15-Х буйруғи билан билан амалиётга жорий этилди. *Ижтимоий самарадорлиги:* COVID-19 билан касалланган беморларда интерлейкинлар IL-6, IL-17 кўрсаткичларини шифохонага келган кундан бошлаб аниқлаш касалликни оғир кечувини эрта аниқлаш имконини берган. *Иқтисодий самарадорлиги:* COVID-19 билан касалланган беморларда IL-6, IL-17 кўрсаткичларини шифохонага келган кундан бошлаб аниқлаш касалликни оғир кечишини эрта аниқлаш имконини берган ва асоратларни камайтириш имконини бериш орқали даволашга сарфланган харажатларини 1 250 000 сўмга камайтиришга эришилди. *Хулоса:* COVID-19 билан касалланган беморларда IL-6, IL-17 кўрсаткичларини шифохонага келган кундан бошлаб аниқлаш орқали COVID-19 билан касалланган беморларни юқумли касалликлар шифохонасида 1 нафар беморни даволашга сарфланадиган бюджет маблағларини 1 250 000 сўмга ва бюджетдан ташқари маблағларини 220 000 сўмга иқтисод қилиш имконини берди;

иккинчи илмий янгилик: COVID-19 билан касалланган беморлар қон зардобидида бир занжирли ДНКга қарши G синфидаги, глутамат декарбоксилаза ҳамда тирэопероксидаза ферментларига қарши аутоантитанача кўрсаткичларини ортиши касалликнинг оғир кечиши билан боғлиқлиги аниқланди. Илмий янгиликнинг аҳамияти: COVID-19 билан касалланган беморларда қон зардобидида бир занжирли ДНКга қарши G синфидаги, глутамат декарбоксилаза ҳамда тирэопероксидаза ферментларига қарши аутоантитанача кўрсаткичлари динамикада касалликнинг оғир кечувида юқорилаб бориши аниқланган. Илмий янгиликнинг амалиётга жорий қилиниши: COVID-19 билан касалланган беморлар қон зардобидида бир занжирли ДНКга қарши G синфидаги, глутамат декарбоксилаза ҳамда тирэопероксидаза ферментларига қарши аутоантитанача кўрсаткичларини ошиши касалликнинг оғир кечиши билан боғлиқлиги ҳақидаги илмий-амалий маълумотлар Республика махсус 1 сон Зангиота шифохонаси 2023 йил 9 февралдаги №27-П сонли буйруғи ҳамда Хоразм вилояти юқумли касалликлар шифохонасининг 2023 йил 10 июн ойидаги №15-Х буйруғи билан билан амалиётга жорий этилган. *Ижтимоий самарадорлиги:* COVID-19 билан касалланган беморлар қон зардобидида бир

занжирли ДНКга қарши G синфидаги, глутамат декарбоксилаза ҳамда тирэопероксидаза ферментларига қарши аутоантитанача кўрсаткичларини стационар даводан олдин текширилиши ҳисобига беморларга ўз вақтида COVID-19 ни оғир кечишини эрта олдини олиш имконини берган. *Иқтисодий самарадорлиги:* COVID–19 билан касалланган беморлар қон зардобида бир занжирли ДНКга қарши G синфидаги, глутамат декарбоксилаза ҳамда тирэопероксидаза ферментларига қарши аутоантитанача кўрсаткичларини стационар даводан олдин текширилиши ҳисобига беморларга ўз вақтида ташхис қўйилиб даволаш орқали беморларда беморнинг шифохонада даволаш муддатини қисқартириш орқали 1 нафар бемор ҳисобига бюджет маблағларини 1 850 417 сўмга ва бюджетдан ташқари маблағларини 220 000 сўмга иқтисод қилиш имконини берди. *Хулоса:* COVID–19 билан касалланган беморлар қон зардобида бир занжирли ДНКга қарши G синфидаги, глутамат декарбоксилаза ҳамда тирэопероксидаза ферментларига қарши аутоантитанача кўрсаткичларини стационар даводан олдин текширилиши ҳисобига беморларга ўз вақтида COVID-19 ни оғир кечишини олдини олиш, беморларда беморнинг шифохонада даволаш муддатини қисқартириш имконини берди;

учинчи илмий янгилик: COVID-19 билан касалланган беморларда аутоиммун касалликларни ривожланишида, қон зардобида бир занжирли ДНКга қарши G синфидаги ва тирэопероксидаза ферментларига қарши аутоантитанача кўрсаткичларини ортиб бориши исботланди. Илмий янгиликнинг аҳамияти: COVID-19 билан касалланган беморларда аутоиммун касалликларни ривожланишга бўлган мойиллик қон зардобида бир занжирли ДНКга қарши G синфидаги ва тирэопероксидаза ферментларига қарши аутоантитанача кўрсаткичларини юқорилаб бориши мумкин эканлигини англатади. Илмий янгиликнинг амалиётга жорий қилиниши: COVID-19 билан касалланган беморларда аутоиммун касалликларни ривожланишга бўлган мойиллик қон зардобида бир занжирли ДНКга қарши G синфидаги ва тирэопероксидаза ферментларига қарши аутоантитанача кўрсаткичларини юқорилаб боришини ўрганилиши ҳақидаги илмий-амалий маълумотлар Республика махсус 1 сон Зангиота шифохонаси 2023 йил 9 февралдаги №27-П сонли буйруғи ҳамда Хоразм вилояти юқумли касалликлар шифохонасининг 2023 йил 10 июн ойидаги №15-Х буйруғи билан билан амалиётга жорий этилган. *Ижтимоий самарадорлиги:* COVID-19 билан касалланган беморларда аутоиммун касалликларни келиб чиқишга бўлган мойиллик қон зардобида бир занжирли ДНКга қарши G синфидаги ва тирэопероксидаза ферментларига қарши аутоантитанача кўрсаткичларини юқорилаб боришининг ўрганилиши беморларда касаллик даврида ва касалликнинг тикланиш даврида юзага келиб чиқувчи аутоиммун касалликларни аниқлаш ва ногиронликни эрта олдини олиш имконини беради. *Иқтисодий самарадорлиги:* COVID-19 билан касалланган беморларда аутоиммун касалликларни ривожланишга бўлган мойиллик қон зардобида бир занжирли ДНКга қарши G синфидаги ва тирэопероксидаза ферментларига қарши аутоантитанача кўрсаткичларини юқорилаб боришининг ўрганилиши беморларда касаллик даврида ва

касалликнинг тикланиш даврида юзага келиб чиқувчи аутоиммун касалликларни аниқлаш орқали уларнинг шифохонада даволаш муддатини қисқартириш, 1 нафар бемор ҳисобига бюджет маблағларини 1 119 564 сўмга ва бюджетдан ташқари маблағларини 220 000 сўмга иқтисод қилиш имконини берди. *Хулоса:* COVID-19 билан касалланган беморларда қон зардобиди бир занжирли ДНКга қарши G синфидаги ва тиреопероксидаза ферментларига қарши аутоантитанача кўрсаткичларини юқорилаб боришининг ўрганилиши орқали уларнинг шифохонада даволаш муддатини қисқартириш, 1 нафар бемор ҳисобига бюджет маблағларини 1 119 564 сўмга ва бюджетдан ташқари маблағларини 220 000 сўмга иқтисод қилиш имконини берди;

тўртинчи илмий янгилик: COVID-19 билан касалланган беморларда глутамат декарбоксилаза ҳамда тиреопероксидаза ферментларига қарши аутоантитанача кўрсаткичларининг кўтарилиши эндокрин ва юрак қон томир тизими билан боғлиқ асоратларни келиб чиқиш маркери эканлиги аниқланди. Илмий янгиликнинг аҳамияти Анамнезда эндокрин касалликлари бўлмаган COVID-19 билан касалланган беморларда глутамат декарбоксилаза ҳамда тиреопероксидаза ферментларига қарши аутоантитанача кўрсаткичларнинг динамикада кўтарилиши беморларда эндокрин ва юрак қон томир тизими касалликларини ривожланиши мумкинлигини аниқлатади. Илмий янгиликнинг амалиётга жорий қилиниши Анамнезда эндокрин касалликлари бўлмаган COVID-19 билан касалланган беморларда глутамат декарбоксилаза ҳамда тиреопероксидаза ферментларига қарши аутоантитанача кўрсаткичларининг динамикада ўрганилиши ҳақидаги илмий-амалий маълумотлар Республика махсус 1 сон Зангиота шифохонаси 9 феврал 2023 йилдаги №27-П сонли буйруғи ҳамда Хоразм вилояти юқумли касалликлар шифохонасининг 2023 йил 10 июн ойидаги №15-Ҳ буйруғи билан амалиётга жорий этилган. *Ижтимоий самарадорлиги:* анамнезда эндокрин касалликлари бўлмаган COVID-19 билан касалланган беморларда глутамат декарбоксилаза ҳамда тиреопероксидаза ферментларига қарши аутоантитанача кўрсаткичларининг динамикада ўрганилиши беморларда касаллик даврида ва касалликнинг тикланиш даврида юзага келиб чиқувчи эндокрин ва юрак қон томир тизими билан боғлиқ касалликларга мойил гуруҳни аниқлаш имконини беради. *Иқтисодий самарадорлиги:* анамнезда эндокрин касалликлари бўлмаган COVID-19 билан касалланган беморларда глутамат декарбоксилаза ҳамда тиреопероксидаза ферментларига қарши аутоантитанача кўрсаткичларининг динамикада кўтарилиши эндокрин ва юрак қон томир тизимида асоратлар ривожланиши мумкинлигини ифодалайди. Бу эса асоратларни эрта аниқлаш ва даволаш орқали беморларда беморнинг шифохонада даволаш муддатини қисқартириш орқали 1 нафар бемор ҳисобига бюджет маблағларини 1 119 564 сўмга ва бюджетдан ташқари маблағларини 220 000 сўмга иқтисод қилиш имконини берди. *Хулоса:* анамнезда эндокрин касалликлари бўлмаган COVID-19 билан касалланган беморларда глутамат декарбоксилаза ҳамда тиреопероксидаза ферментларига қарши аутоантитанача кўрсаткичларининг динамикада кўтарилиши эндокрин ва юрак қон томир тизимидаги асоратларни

ривожланиши мумкинлигини ифодалайди. Бу эса асоратларни эрта аниқлаш ва даволаш орқали беморларда беморнинг шифохонада даволаш муддатини қисқартириш орқали 1 нафар бемор ҳисобига бюджет маблағларини 1 119 564 сўмга ва бюджетдан ташқари маблағларини 220 000 сўмга иқтисод қилиш имконини берди.

Тадқиқот натижаларининг апробацияси. Мазкур тадқиқот натижалари 5 та илмий анжуманларда, жумладан 2 та халқаро ва 3 та республика халқаро илмий-амалий анжуманларда муҳокамадан ўтказилган.

Тадқиқот натижаларининг эълон қилинганлиги. Диссертация мавзуси бўйича жами 11 та илмий иш, шулардан Ўзбекистон Республикаси Олий аттестация комиссиясининг фалсафа доктори диссертациялари асосий илмий натижаларини чоп этиш тавсия этилган илмий нашрларда 5 та мақола, жумладан, 3 таси республика ва 2 таси хорижий журналларда нашр этилган.

Диссертациянинг тузилиши ва ҳажми. Диссертация таркиби кириш, тўртта боб, хулоса, амалий тавсиялар, фойдаланилган адабиётлар рўйхатидан иборат. Диссертациянинг ҳажми 117 бетни ташкил этади.

ДИССЕРТАЦИЯНИНГ АСОСИЙ МАЗМУНИ

Кириш қисмида ўтказилган тадқиқотнинг долзарблиги ва зарурати асосланган, тадқиқотнинг мақсади ва вазифалари, объект ва предметлари тавсифланган, республика фан ва технологиялари ривожланишининг устувор йўналишларига мослиги кўрсатилган, тадқиқотнинг илмий янгилиги ва амалий натижалари баён қилинган, олинган натижаларнинг илмий ва амалий аҳамияти очиқ берилган, тадқиқот натижаларини амалиётга жорий қилиш, нашр этилган ишлар ва диссертация тузилиши бўйича маълумотлар келтирилган.

Диссертациянинг «**COVID-19-муаммонинг замонавий ҳолати (адабиётлар шарҳи)**» деб номланган биринчи бобида иш мавзусига оид илмий адабиётларнинг таҳлили берилган. COVID-19 коронавирус инфекциясининг этиологияси, эпидемиологияси, патогенези, ташхисоти, беморларда ёндош касалликлар мавжудлигига боғлиқ ҳолда клиник кечиши ва COVID-19 нинг оғирлик даражалари ҳақида маълумотлар берилган.

COVID-19 нинг клиник кечиши натижасида юзага келиб чиқувчи асоратлар шу жумладан Ўткир респиратор дистресс синдром, цитокинлар бўрони, эндокрин асоратлар ва касаллик оқибатлари ҳақида батафсил баён этилган.

Диссертациянинг «**Текширувдаги беморларнинг қисқача тавсифи ва қўланилган тадқиқот усуллари**» деб номланган иккинчи бобида тадқиқотнинг умумий ташкиллаштиришдаги изланишлар, текширилган беморларнинг қисқача тавсифи ва тадқиқот усуллари таъриф берилган.

Тадқиқотларда 2021-2022 йиллар давомида 2-Зангиота ихтисослаштирилган кўп тармоқли юқумли касалликлар шифохонасининг Б блокада COVID-19 билан касалланган 182 нафар беморларнинг клиник ва лаборатория кўрсаткичларини таҳлил натижалари келтирилган. Беморлар

шифоҳонага ётқизилган кундан уларни оғирлик даражаларига кўра, гуруҳларга ажратилган.

COVID-19 инфекцияси билан касалланган беморларнинг ёши 23 ёшдан 93 ёшгача бўлиб, ўртача ёши $62,30 \pm 1,04$ ни ташкил этди. Улар орасида 60 ёшдан 80 ёшгача бўлган беморлар кўпчилиқни ташкил этди. Улардан 92 нафарини (50,5%) эркак ва 90 нафарини (49,5%) эса аёллар ташкил этди.

Беморларнинг аксариятини (147;80,8%) касалликнинг оғир шакли бўлган беморлар, 18 (9,9%) нафарини ўрта оғирликдаги ва касалликнинг ўта оғир шакли бўлган 17 нафар (9,3%) беморлар ташкил этган.

Ташхис беморларнинг шикоятлар тўплами, эпидемиологик анамнез, ҳаёт тарихи, физикал ва лаборатор текширув натижалари асосида тасдиқланган. Беморлар текшируви ва даволаш тадбирлари Ўзбекистон Республикасининг Соғлиқни сақлаш вазирлиги томонидан 2021 йилда ишлаб чиқилган «Янги коронавирус инфекциясининг COVID-19 олдини олиш, диагностикаси ва даволаш тамойиллари» нинг кўрсатмасига мувофиқ амалга оширилди.

Тадқиқотда барча беморлар дастлаб ва динамикада клиник, биокимёвий ва иммунологик текширув (IL-6, IgM, IgG), пульсоксиметрия, ЭКГ, КТ (МСКТ), УТТ дан ўтказилган.

Молекуляр – генетик текширув усули SARS CoV-2 вирусининг РНК сини ажратиш ва Полимераза занжирли реакциясини ўтказиш йўли билан бажарилди.

Тадқиқот давомида 182 нафар беморлардан танлаб олинган 53 нафар беморларда даволашдан олдин ва даволашдан сўнг қўшимча иммунологик текширувлар бажарилди.

Иммунологик текширув усули: Интерлейкин – 6, 17 (IL-6, IL-17) цитокинларининг концентрацияси «Вектор-Бест» (Россия) компаниясининг реагентлари тўплами ёрдамида аниқланилди. Аниқлаш усули иммунофермент таҳлили, қаттиқ фазали «сендвич» вариантыга асосланган.

Бир занжирли ДНК (anti – ssDNA G) нинг G синифига мансуб антитаначалар ва antiTPO миқдорини аниқлаш «Вектор-Бест» (Россия) томонидан ишлаб чиқарилган реагентлар тўплamlари ёрдамида амалга оширилди. Натижалар ишлаб чиқарувчининг йўриқномаси асосида бажарилди ва баҳоланди.

antiGAD таркибини аниқлаш «ElisaRSR» (Германия) томонидан ишлаб чиқарилган реагентлар тўплamlари ёрдамида амалга оширилди. Натижалар ишлаб чиқарувчининг йўриқномаси асосида бажарилди ва баҳоланди.

Олинган натижаларни статистик таҳлили Excel 2016 амалий дастурлар тўплами ёрдамида бажарилди. Шартли равишда танлаб олинган 53 нафар беморлар икки гуруҳга (ўрта оғир ва оғир) ажратилди. Беморларда даволашдан олдин ва даволашдан кейин қон зардобдаги (IL-17, antiTPO, antiGAD, anti – ssDNA G) иммунофермент таҳлил натижалари Excel жадвалига киритилди. Жадваллар ва фоизлар Excel нинг электрон

жадвалларида формулалардан фойдаланилган ҳолда ҳисобланди. Фарқлар $p < 0,05$ бўлганда статистик ишончли деб қабул қилинган.

Диссертациянинг «**Коронавирус инфекцияси билан касалланган беморларнинг клиник ва лаборатор хусусиятлари**» деб номланган учинчи бобида тадқиқотдаги беморларнинг клиник хусусиятлари, физикал текширув маълумотларининг ўзаро боғлиқлиги (пульсоксиметрияси ва нафас олиш тезлиги), коронавирус инфекцияси билан касалланган беморларда ва коронавирус инфекцияси натижасида ўлган беморлардаги лаборатор таҳлил хусусиятлари тавсифланган.

Тадқиқотга олинган беморларда касалликнинг дастлабки белгиларидан бири иситма эди (98;53,8%), беморлар анамнезига кўра иситма кўтарилиши касаллик бошида 38°C гача, сўнг 38°C дан юқорилаб боришини кўрсатди. Касалликнинг кечишига қараб биз текширган беморларнинг тана ҳароратини қиёсий таҳлил қилиш шуни кўрсатадики, 37°C дан 38°C гача бўлган ҳарорат касалликнинг ўрта оғирликдаги беморлар орасида ($64,219 \pm 2,14\%$), ва 38°C дан 39°C гача бўлган ҳарорат ўта оғир даражадаги беморлар ($45,5 \pm 2,03\%$) да қайд этилган.

Тана ҳарорати 39°C дан юқори бўлиши кам ҳолларда касалликнинг оғир ($2,50 \pm 0,18\%$) ва ўта оғир шакллари билан касалланган ($4,08 \pm 0,20\%$) беморларда кузатилди.

172 (94,51%) беморларда ҳолсизлик қайд этилди, асосан оғир шаклдаги беморлар (97,3%) ташкил этди. Йўтал 133 (73,08%) нафар беморларда кузатилди, асосан қуруқ йўтал, баъзида енгил балғам аралаш. Оғир шакли билан 109 (74,15%) нафар бемор, касалликнинг ўрта оғирлигида 13 (72,2%) ва ўта оғир коронавирус инфекцияси бўлган 11 (64,7%) нафар беморлар йўталдан шикоят қилди. Нафас қисилиши (ҳансираш) 170 (93,4%) нафар беморни безовта қилди, оғир шаклидаги беморлар гуруҳида ушбу аломат 142 (96,6%) нафар беморларда кузатилди, касалликнинг ўрта оғирлигида 16 (88,9%) нафар беморни, ўта оғир кечишида 12 (70,6%) нафар беморларда кузатилган.

Миалгия симптоми 85 (46,7%) нафар беморларда кузатилган, асосан касалликнинг оғир кечиши бўлган беморларда (71; 48,3%) ушбу аломат аниқланди. Ўта оғир шаклидаги беморлар учун (52,5%), бу аломат ўрта оғир кечишида (38,9%) ва оғир шаклидаги (46,7%) беморларда рўйхатдан ўтиш частотасига нисбатан кўпроқ аниқланди. ($P < 0,05$).

90 (49,45%) беморларда бош оғриғидан шикоят бўлган, касалликнинг оғир шакли бўлган беморларда бу аломат 49,7%, ўрта оғирликдаги беморларда 55,56% ва ўта оғир беморларда 41,2% да аниқланди.

Ошқозон-ичак тракти функцияси бузилиши билан боғлиқ шикоятлардан беморларда иштаҳасизлик (129; 70,9%), кўнгил айниши (29; 15,9%), диарея (4; 2,2%) кузатилган. 4 нафар (2,2%) беморларда томоқ оғриғи кузатилди. Асосий шикоятлар томоқ қичиниши (85;46,7%) билан боғлиқ эди.

Беморларни физикал текшируви таҳлилида, артериал қон босими, пулс, нафас олиш тезлиги, қондаги кислород концентрацияси (тўйинганлик)

кўрсаткичларига асосланиб, тана ҳарорати ошиши билан беморларда юрак уриш тезлигининг ошиши билан боғлиқлик ўртача оғир шаклидаги беморларда ўртача $86,83 \pm 3,42$ гача, оғир шаклида $90,23 \pm 1,42$ гача ва ўта оғир шаклидаги беморларда юрак уриш тезлиги дақиқада $101,2 \pm 2,36$ гача зарбага кўтарилганлигини аниқладик (1-жадвал)

1-жадвал

COVID-19 билан касалланган беморларнинг оғирлик даражасига кўра физикал текширув кўрсаткичлари

Кўрсаткичлар	Ўрта оғир шакли n=18	Оғир шакли n=147	Ўта оғир шакли n=17
А/Б мм.сим.уст.	122,4/78,4	132,8/86,7	144,4/88,6
Пулс (мин)	$86,83 \pm 3,42$	$90,23 \pm 1,42$	$101,2 \pm 2,36^{*•}$
Нафас тезлиги (мин)	$16,17 \pm 0,76$	$24,51 \pm 0,36^{*}$	$28,94 \pm 1,01^{*•}$
SpO ₂ , %	$89,83 \pm 1,03$	$86,77 \pm 0,75^{*}$	$78,24 \pm 1,32^{*•}$

Изоҳ: *—касалликнинг ўрта оғир шакли билан касалланган беморлардаги кўрсаткичларга нисбатан фарқнинг ишончилиги, $P < 0,05$;

*•—касалликнинг оғир шакли билан касалланган беморлардаги кўрсаткичларга нисбатан фарқнинг ишончилиги, $P < 0,05$.

Беморларнинг умумий сонидан (n=182) нафас етишмовчилги (НЕ) 179 (98,35%) беморларда қайд этилди: НЕ-1 — 21 (11,53%), НЕ-2 — 80 (43,95%), НЕ-3 — 78 (42,86%) нафар беморларда қайд этилган.

Беморларда касалликнинг оғирлиги ва жинсига қараб ўткир нафас етишмовчилигининг тарқалиши таҳлил натижалари шуни кўрсатдики, 1-даража асосан аёл жинсига мансуб беморларда, 2 ва 3-даража ўткир нафас етишмовчиликлари (ЎНЕ) асосан эркак беморларда кузатилган (2-жадвал).

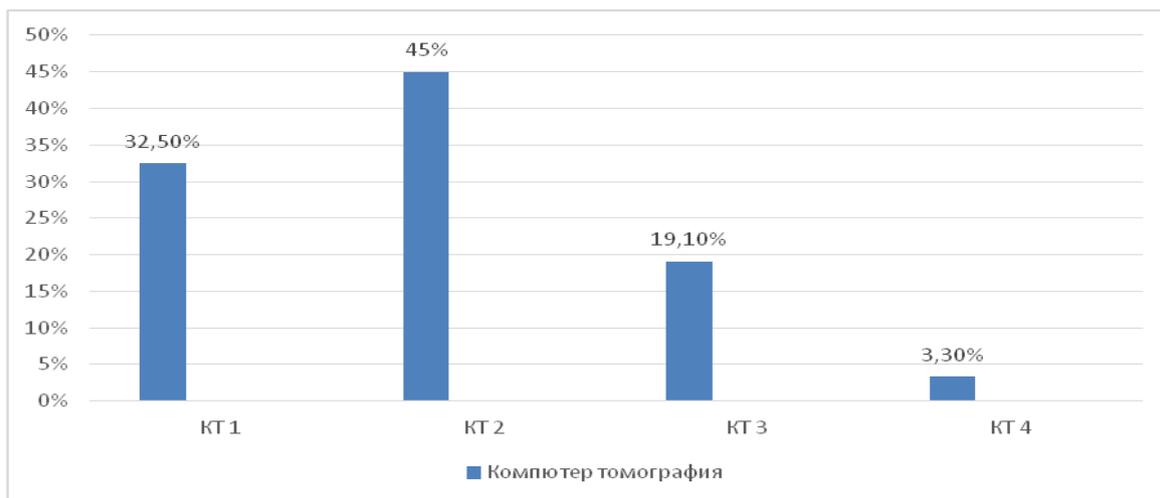
2 жадвал

Ўткир нафас етишмовчилигининг COVID -19 билан касалланган беморлар жинси ва касалликнинг оғирлигига кўра тақсимланиши

ЎНЕ даражаси	Ўрта оғир шакли (n=18)		Оғир шакли (n=147)		Ўта оғир шакли (n=17)	
	аёл	эркак	аёл	эркак	аёл	эркак
ЎНЕ 1	7 (38,9%)	3 (16,7%)	8 (5,44%)	3 (2,0%)	-	-
ЎНЕ 2	1 (5,6%)	2 (11,1%)	35 (23,81%)	39 (26,53%)	1 (5,88%)	2 (11,76%)
ЎНЕ 3	1 (5,56%)	1 (5,56%)	31 (21,09%)	31 (21,09%)	2 (11,8%)	12 (70,6%)

Пневмониянинг оғирлик даражаси КТ ёрдамида ўтказилиб, касалликни авж олган даврида ўпка тўқималарининг зарарланиш даражаси қабул қилинган градациясига мувофиқ қуйидагича таҳлил қилинди: КТ-1 —

32.5%, КТ-2 — 45%, КТ-3 — 19.10%, КТ-4 – 3.30% беморлар ташкил этди.(1-расм)



1-расм. COVID-19 билан касалланган беморларда ўпканинг ҳолати бўйича компьютер томографиясидаги ўзгаришлар

COVID -19 билан касалланган беморларда касалхонага қабул қилинган куни таҳлил қилинди. Энг кўп сони касалликни бошланишидан 2 - куни (108; 59,34%) ва 3-куни (16;8,9%), 5-куни (16;8,9%), 7-куни (20; 11,0%) ва 10-куни (24; 13,2%) ташриф буюрган беморлар ташкил этди. COVID -19нинг ўта оғир кечишида беморлар асосан касалликнинг 5-кунида (6; 35,3%) қабул қилинган.

Тадқиқотга олинган беморларда ёндош касалликларнинг учраши таҳлили шуни кўрсатдики, 100,0% (182) беморларда ҳамроҳ касалликлар аниқланган, улар орасида (110; 60,44%) юрак ишемик касаллиги (ЮИК) ташкил этди, бу ўта оғир (70,59%) ва оғир шаклидаги (62,59%) беморларда аниқланди. Беморларнинг 75% гипертония касаллиги (ГК) аниқланди ва беморларнинг аксарияти 3-даражали ГК ва оғир шаклидаги беморлар (56,46%) ва ўта оғир (65%) шаклидаги беморларда мос равишда кузатилди. Беморларда ёндош касалликларидан бири қандли диабет касаллигининг 2 типи - 61 (33,5%) беморларда (52; 28,6% ҳолларда касаллик оғир кечган беморларда) аниқланди. Беморларда 25 (13,8%) турли даражадаги семиришга эга эканлиги аниқланди ва 23 (12,6%) ҳолларда бу касалликнинг оғир шакли бўлган беморлар ташкил этди. Барча ортиқча вазнли беморларнинг 82,6% аёллар эди.

Шунингдек, ОИВ инфекцияси (2; 1,1%), сурункали вирусли гепатит С (8; 4,4%), бронхиал астма (2; 1,1%), 5 (2,7%) беморларда ўпканинг сурункали обструктив бронхити (ХОБЛ), жигар циррози (5;2,7%), кахексия (7; 3,84%), сурункали пиелонефрит (5; 2,7%) аниқланди.

Шу билан бирга, биз текширган беморларда қандли диабет биринчи маротаба коронавирус инфекцияси сабаб асорат сифатида қайт этилган 43 (35,5%) беморлар аниқланилди (3-4жадваллар).

3-жадвал

COVID – 19 билан касалланган беморларда касалликнинг оғирлик даражасига кўра аниқланган асоратларнинг таҳлили натижалари

Касаллик кечиши	Ўрта оғир шакли (n=18)		Оғир шакли		Ўта оғир шакли (n=17)		Жами (n=182)		
	м.р.	%	м.р.	%	м.р.	%	м.р.	%	
Асоратлар									
Қандли диабет	3	16,67±0,96*	36	24,49±0,41	4	23,53±1,18*•	43	23,63±0,36	
2 томонлама интерстинал зотилжам	11	61,11±1,84*	73	49,66±0,58	13	76,47±2,11*•	97	53,30±0,54	
Полисегментар зотилжам	3	16,67±0,96*	69	46,94±0,56	10	58,82±1,85*•	76	41,76±0,48	
Нафас етишмовчилик	1	10	55,56±1,75*	11	7,48±0,23	-	-	21	11,54±0,25
	2	3	16,67±0,96*	74	50,34±0,58	3	17,65±1,02*•	80	43,96±0,49
	3	2	11,11±0,79*	62	42,18±0,53	14	82,35±2,19*•	78	42,86±0,48
ЎЮҚТЕ	-	-	6	4,08±0,17	2	11,76±0,83*•	8	4,40±0,16	
Сепсис	1	5,56±0,56*	1	0,68±0,07	-	-	2	1,10±0,08	
Энцефалопатия	1	5,56±0,56	8	5,44±0,19	3	17,65±1,02*•	12	6,59±0,19	
полиорган етишмовчилик	-	-	1	0,68±0,07	3	17,65±1,02	4	2,20±0,11	
Қон томир тромбози	-	-	-	-	2	11,76±0,83	2	1,10±0,08	

Изох: :*–касалликнинг оғир шакли билан касалланган беморлардаги кўрсаткичларга нисбатан фарқнинг ишончлилиги, P<0,05;

*•–касалликнинг ўрта оғир шакли билан касалланган беморлардаги кўрсаткичларга нисбатан фарқнинг ишончлилиги, P<0,05.

4-жадвал

COVID – 19 билан касалланган беморларни оғирлик даражасига кўра илк маротаба аниқланган қандли диабетнинг тақсимланиши (n=43) (M±m)

кечиши / тури	Ўрта оғир шакли (n=18)	Оғир шакли (n=147)	Ўта оғир шакли (n=17)
ҚД 1	-	1 (0,68±0,07%)	1 (5,88±0,59)
ҚД 2	3 (16,67±0,96%)	36 (24,49±0,41%)*	2 (17,65±1,02%)*•

Изох:*–касалликнинг ўрта оғир шакли билан касалланган беморлардаги кўрсаткичларга нисбатан фарқнинг ишончлилиги, P<0,05;

*•–касалликнинг оғир шакли билан касалланган беморлардаги кўрсаткичларга нисбатан фарқнинг ишончлилиги P<0,05.

COVID-19 билан оғриган беморлар касалхонага ётқизилганда асосий лаборатория кўрсаткичлари таҳлил қилинди. COVID-19 нинг оғир ва ўта оғир кечишида беморларда паст гемоглобин даражаси аниқланди (106,7 ва 2,0 ва 105,6 ва 8,3 г/л мос равишда). Касаллик ўрта оғир шаклда кечган беморларда ушбу кўрсаткич 118,8±6,1 г/л ни ташкил этди. Касаллик даврида беморларда лейкоцитлар даражасининг ошиши аниқланди, касаллик оғир ва ўта оғир кечишида беморларда лейкоцитоз (12,7±0,69 ва 15,7±2,5 минг/ куб мм) мавжудлигини кўрсатди. Шунингдек, COVID-19 билан касалланган беморларда ЭЧТ қийматининг (оғир - 24,0±1,2, ўртача -19,9±3,1 ва ўта оғир шакллар билан - 23,0±3,5 мм соатига тўғри келади) ошиши аниқланди (5-жадвал).

5-жадвал

COVID – 19 билан касалланган беморларда касалликнинг оғирлик даражасига кўра умумий қон таҳлили кўрсаткичлари (M±m)

Кўрсаткичлар	Ўрта оғир шакли	Оғир шакли	Ўта оғир шакли	жами
Гемоглобин (110-160 г/л)	118,8±6,1	106,7±2,0	105,6±8,3	107,7±1,9
Лейкоцитлар 4-9 минг/куб мм	7,4±0,87*	12,7±0,69	15,7±2,5	12,5±0,63
Эритроцитлар (3,9-5,3 млн/куб.мм)	9,7±5,4	4,0±0,07	3,8±0,26	4,5±0,53
Тромбоцитлар (150-390 минг/куб мм)	251,1±23,1	262,2±8,3	270,9±29,5	261,9±7,6
Лимфоцитлар (19-37%)	28,1±4,2*	13,4±0,94	12,7±1,7	14,7±0,93
ЭЧТ (1-15 мм/с)	19,9±3,1	24,0±1,2	23,0±3,5	23,6±1,1

Изоҳ:* – касалликнинг оғир шакли билан касалланган беморлардаги кўрсаткичларга нисбатан фарқнинг ишончлилиги, P<0,05.

Қонни биокимёвий таҳлил қилиш кўрсаткичларининг қиёсий таҳлилида С-реактив оқсилнинг (СРО) сезиларли даражада ошганлигини аниқланди. COVID-19 билан касалланган беморларда СРО кўрсаткичи касалликни ўрта оғирликда кечишида 34,0±19,2 мг/л., оғир кечишида 34,1±3,3 мг/л касалликнинг ўта оғир кечишида (63,2±9,3 мг/л) юқори даража қайд этилган. Бундан ташқари, қонни биокимёвий текширувида глюкоза миқдори сезиларли даражада ошиши кузатилди, бу касалликнинг оғир ва ўта оғир шаклида энг кўп намоён бўлди (8,3±0,38 ва 8,2±0,96 ммоль/л). Шунингдек, COVID-19нинг ўта оғир ва оғир кечиши кузатилган беморларда жигар ферментлари, умумий ва боғланган билурубин кўпайиши кузатилди (6-жадвал).

COVID – 19 билан касалланган беморларда касалликнинг кечишига кўра биокимёвий қон таҳлили кўрсаткичлари (M±m)

Кўрсаткичлар	Ўрта оғир шакл	Оғир шакл	Ўта оғир шакл	жами.
Глюкоза (3,3-6,5 ммоль/л)	7,5±0,90	8,3±0,38	8,2±0,96	8,2±0,33
АЛаТ до 40 бирлик/л	26,2±3,6	36,9±2,9	43,1±10,3*	36,4±2,5
АСаТ до 40 бирлик/л	28,6±4,3*	43,6±4,4	63,5±23,0*	44,0±4,1
Ум.оқсил (64-85 г/л)	69,7±1,5	66,2±0,51	65,3±1,6	66,4±0,45
Албумин 35-50 г/л	34,9±1,8	33,7±0,41	32,7±0,99	33,7±0,32
Холестирин 5,17 ммоль/л. гача	3,3±0,0	4,0±0,28	3,5±0,17	3,9±0,11
Карбамид 2,5-8,3 ммоль/л	5,6±0,50*	9,9±0,72	9,1±0,99*	9,4±0,58
Креатинин 62-115 ммоль/л	81,6±6,0*	107,4±7,2	109,0±1,30*	104,8±5,8
Ум.билурубин 21,0 мкмоль/л гача	7,9±0,58*	14,9±1,6	26,8±10,1*	15,8±1,5
Боғланган билурубин 0-5,1 мкмоль/л	2,6±0,44*	7,0±1,3	7,9±2,4*	6,9±0,79
СРО	34,0±19,2	34,1±3,3	63,2±9,3	37,5±2,5
Калий	4,6±0,17	4,2±0,19	4,5±0,25	4,3±0,07
Натрий	144,8±6,2	149,1±1,8	152,3±2,0	149,4±0,65
Калций 2,02-2,6 ммоль/л	1,9±0,09	2,0±0,20	1,80±0,0	2,0±0,06

Изоҳ:* – касалликнинг оғир шакли билан касалланган беморлардаги кўрсаткичларга нисбатан фарқнинг ишончилиги, P<0,05;

*• – касалликнинг ўрта оғир шакли билан касалланган беморлардаги кўрсаткичларга нисбатан фарқнинг ишончилиги, P<0,05.

Коронавирус инфекцияси билан касалланган беморлар қон зардобини иммунологик таҳлил натижалари муҳим аҳамиятга эга. Касалликни оғир даражасида қабул қилинган беморларда дастлабки даврда Д – димер қийматлари меъерий кўрсаткичлардан ўртача 3 баравар юқори (1669,9±146,9 нг/л) ва ўта оғир шаклида 4 баравар (1946,1±581,8 нг/л) юқорилиги; Ферритин қийматлари оғир (287,7±18,3 мкг/л) ва ўта оғир шаклларда (362,7±54,4 мкг/л) ҳам миқдори юқори даражага кўтарилди. Прокалцитонин даражасини таҳлил қилиш фақат ўта оғир беморларда назорат қийматларидан юқори бўлганлигини кўрсатди (7 – жадвал).

COVID – 19 билан касалланган беморларда касалликнинг оғирлик даражасига кўра иммунофермент таҳлил кўрсаткичлари (M±m)

Кўрсаткичлар		Ўрта оғир шакли	Оғир шакли	Ўта оғир шакли	жами
ИФТ (даволашдан олдин)	Д-димер <500 нг/л	546,6±139,0*	1669,9±146,9	1946,1±581,8	1633,3±103,9
	Прокалцитонин 0,5-2 нг/мл	0,19±0,02*	1,3±0,25	2,7±1,0	1,3±0,20
	Ферритин Эркак 20-250 мкг/л Аёл 10-120 мкг/л	28,8±8,8*	287,7±18,3	362,7±54,4	283,5±13,8
	IL-6 0-7,0 pg/ml	10,8±4,1*	39,9±5,2	30,8±9,7	36,5±4,1
	IgG >10.0BAU/ml	1,6±0,48	1,2±0,25	2,4±1,2	1,3±0,17
	IgM	0,48±0,44	0,86±0,54	0,46±0,37	0,80±0,30
ИФТ (даволашдан сўнг)	Д-димер <500 нг/л	571,4±26,3	842,3±130,5	1715,0±919,1	899,8±75,1
	Прокалцитонин 0,5-2 нг/мл	30,6±30,2*	0,64±0,18	0,52±0,08*•	2,0±0,84
	Ферритин Эркак 20-250 мкг/л Аёл 10-120 мкг/л	453,0±23,2*	285,4±28,0	546,0±32,7*•	295,6±13,3
	IL-6 0-7,0 pg/ml	3,0±1,4*	23,1±6,0	18,4±6,1*•	22,9±3,5
	IgG >10.0BAU/ml	1,7±0,07	2,7±0,69	0,63±0,56*•	2,4±0,26
	IgM	0,05±0,0	0,62±0,18	0,52±0,47	0,59±0,07

Изоҳ:* – касалликнинг оғир шакли билан касалланган беморлардаги кўрсаткичларга нисбатан фарқнинг ишончилиги, P<0,05;

*• – касалликнинг ўрта оғир шакли билан касалланган беморлардаги кўрсаткичларга нисбатан фарқнинг ишончилиги, P<0,05.

IL - 6 нинг юқори кўрсаткичлари текширилаётган беморлардаги барча оғир шаклларида кузатилди (оғир шаклида 39,9±5,2; ўрта оғир 10,8±4,1 ва ўта оғир 30,8±9,7 pg/ml беморларда).

Шу билан бирга, носпецифик IgG ва IgM кўрсаткичларига кўра гуморал иммунитетни таҳлил қилиш ўткир яллиғланиш иммуноглобулинларининг ортиб бораётган қийматларини, яъни IgM нинг юқори кўрсаткичларнинг мавжудлигини кўрсатади.

Бизлар коронавирус инфекцияси билан касалланган беморларда касалликнинг оқибатларини таҳлил қилдик. Бундан ташқари, текширилаётган беморларнинг ўлимга олиб келадиган касалликлари мавжудлигини қиёсий таҳлил қилиш ўтказилди.

Кекса беморлар ва ёндош касалликлари мавжуд беморларда инфекциянинг тез ривожланиши, полиорган етишмовчиликлар, иккиламчи инфекция ва ўлимга олиб келадиган септик шок хавфи юқори. COVID -19 билан оғриган беморларнинг оғир ва ўрта оғир кечишида лимфопения билан боғлиқ тизимли яллиғланишнинг лаборатория кўрсаткичлари даражаси ошиши (лейкоцитлар, тромбоцитлар, лимфоцитлар сони, СРО даражаси, Д-димер, асосий яллиғланиш билан боғлиқ цитокинлар, прокалцитонин, ферритин, АЛТ, АСТ, умумий билурубин, боғланган билурубин, креатинин, қондаги карбамид) соғлом одамлар ва COVID 19 ни ўрта оғир шаклидаги беморларнинг кўрсаткичлари билан солиштирганда иммунитет танқислиги ривожланишини кўрсатади. Бу кўрсаткичларнинг барчаси прогностик белгилар бўлиб, уларни аниқлаш касалликнинг оғир кечишини ва ўлим ҳолатини ривожланишини башорат қилиш ва даволаш тактикасидаги ўзгаришларни ўз вақтида тайинлаш ҳамда амалга ошириш учун зарурдир.

Диссертациянинг «**COVID-19 инфекциясида аутоиммун ҳолат кўрсаткичлари**» деб номланган тўртинчи бобда COVID-19 билан касалланган беморларда аутоиммун кўрсаткичларни баҳолаш ва COVID-19 билан касалланган беморларни даволаш динамикасида аутоиммун кўрсаткичларни баҳолаш келтириб ўтилган.

COVID-19 нинг ўткир даврида бир қатор аутоантитаначалар даражасини ўргандик. Периферик қон зардобида биз қуйидаги аутоиммунизация белгиларини аниқладик:

бир занжирли ДНКга қарши G синфидаги аутоиммун антитанчалар (anti-ssDNA IgG);

тирээпероксидазага қарши аутоантитаначалар (anti-TPO);

глутамат декарбоксилазага қарши аутоантитаначалар (anti-GAD).

Шунингдек, биз интерлейкин 17 (IL-17) даражасини нафақат яллиғланиш жараёнини фаоллаштиришда, балки аутоиммун механизмларни бошқаришда фаол иштирок этадиган цитокинлардан бири сифатида кўриб чикдик.

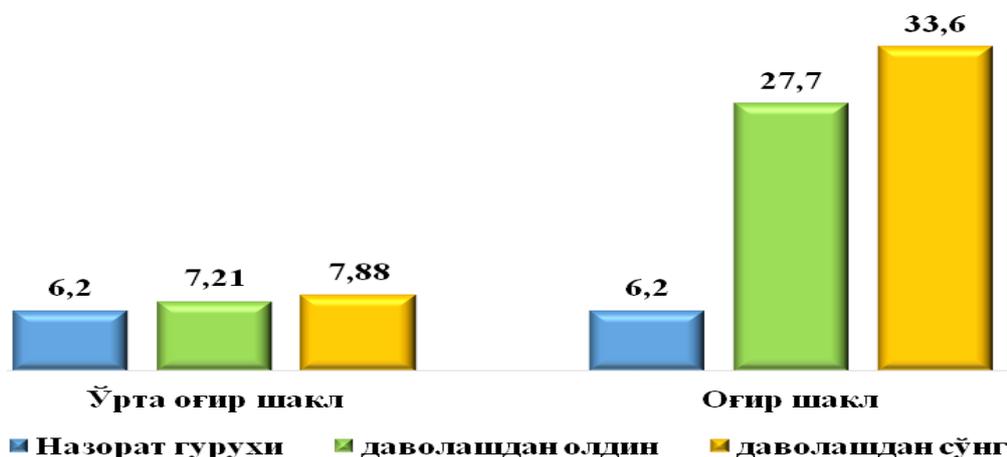
Иммунологик тадқиқотларни ўтказиш учун 23 ёшдан 93 ёшгача бўлган 53 нафар беморлар олинди. COVID-19 билан касалланган ўрта ва оғир шаклидаги беморлардан амнезида аутоиммун, хавфли ўсма касалликлари ва бошқа вирусли касалликлари мавжуд бўлмаган беморлар танлаб олинди. Назорат гуруҳи сифатида коронавирус инфекцияси билан касалланмаган, ушбу инфекцияга қарши эмланган 20 нафар соғлом кишилар олинди.

Шу муносабат билан биз тадқиқот ўтказилган 53 нафар беморларни кузатиш динамикасида IL-17 кўрсаткичларини ўргандик.

Касалликнинг ўрта оғирлигида беморлар гуруҳида IL-17 концентрацияси даволашдан олдин назорат гуруҳидаги кўрсаткичлардан бир оз юқори эди ва кузатув даври охирида ишончсиз даражада ўсиши кузатилди ва бизнинг кузатув давримиз охиригача (28 кун), бу кўрсаткич бир қанча даражада юқорилигича қолди.

Касалликнинг оғир даражаси кузатилган гуруҳдагиларда IL-17 даражаси даволашдан олдин ва кейин ҳам назорат кўрсаткичларидан 4,4 баравар юқори эканлиги аниқланди. Кузатув даври охирида қайта

текширилганда, ушбу кўрсаткичлар яна ошди ва назорат кўрсаткичларидан 5,4 баравар юқори бўлди (2-расм).

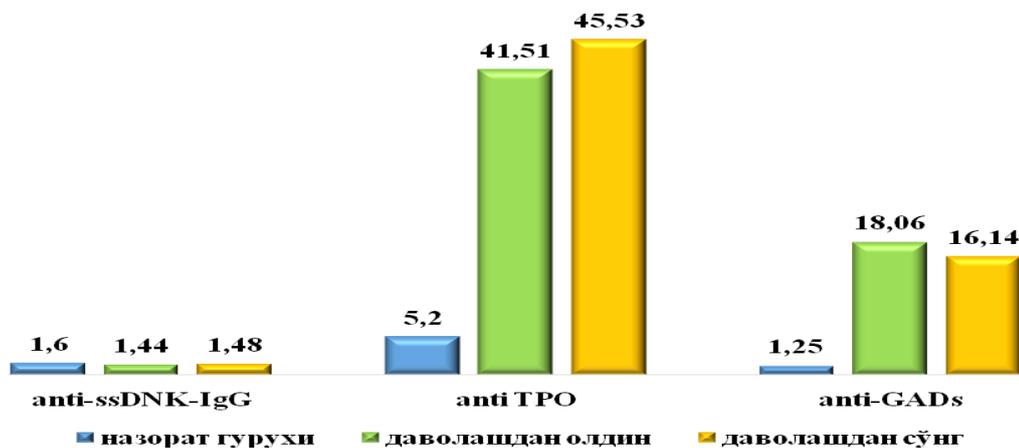


2-расм. COVID -19 билан оғирган беморларда оғирлик даражасига боғлиқ холда IL -17 кўрсаткичларининг динамикаси (пг / мл)

Шундай қилиб, динамикадаги IL-17 даражасининг аниқланган хусусиятлари, касалликнинг оғирлигига қараб, унинг COVID 19 билан касалланган беморларда касалликни оғир даражада кечишида муҳим аҳамият касб этади.

Аутоиммун маркёрлар даражасини касалликни оғирлик даражасидан келиб чиқиб ўрганилаганида муайян ўхшашлик кузатилди. (3-4 расмлар).

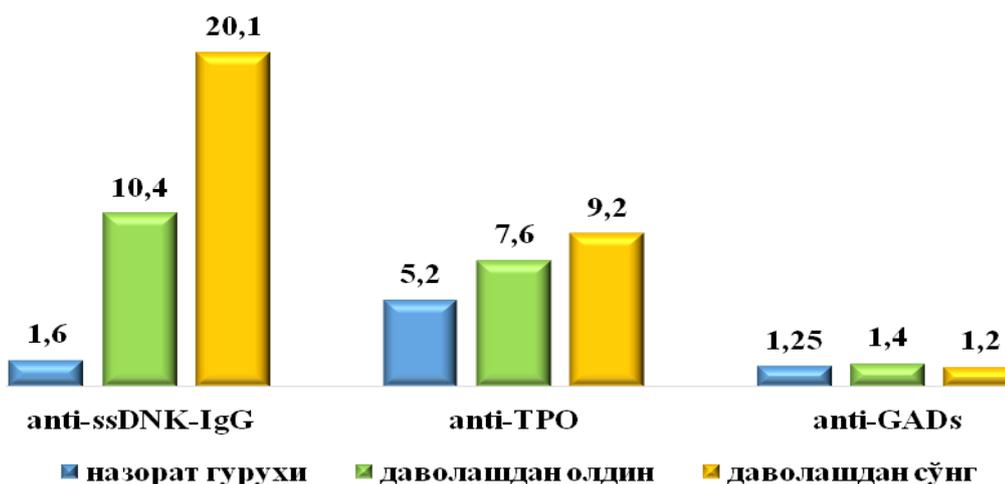
Тадқиқотга олинган COVID 19 беморлар ичида касалликнинг оғир шаклида anti-ssDNA IgG миқдори, IL-17 аутоиммун антитаначалар даражасининг ошиши билан баравар бўлиши аниқланди. бир занжирли ДНКга G синфидаги аутоиммун антитаначалар миқдори назорат гуруҳига қараганда 6,5 баравар юқори ($10,4 \pm 1,2$ пг/мл қарши $1,6 \pm 0,4$ пг/мл нисбатан) эканлиги кузатилди. Шунга алоҳида таъкидлаб ўтиш керакки, даволанишдан сўнг ушбу аутоиммун маркернинг даражаси фақат ошди ва $20,1 \pm 1,8$ пг/мл ни ташкил этди, бу қабул қилиш кўрсаткичидан деярли 2 баравар ва назорат гуруҳининг кўрсаткичларидан эса 12,6 баравар юқори эди (3 – расм).



3-расм. COVID -19нинг ўрта оғир кечиши билан касалланган беморларда аутоантитаналар даражасининг динамикаси, (пг/мл)

COVID -19нинг ўрта оғир кечиши билан касалланган беморлар аутоантитаначалар даражаси таҳлил қилганда, глутамин кислота декарбоксилаза (anti-GAD) ва тиреопероксидаза (anti-TPO) учун аутоантитаначаларининг юқори кўрсаткичларини аниқланди.

COVID -19нинг ўрта оғир кечиши билан касалланган беморларда даволанишдан олдин бу кўрсаткичлар назорат кўрсаткичларидан 14,4 ва 7,9 баравар юқори эди ва терапия олгандан сўнг, бу кўрсаткичлар фақат ошди ва назорат кўрсаткичларидан мос равишда 12,9 ва 7 баравар юқори бўлди. Шуниси эътиборга лойиқки, касалликнинг оғир даврида бу кўрсаткичлар бундай аниқ динамикага эга эмас эди ва anti-ssDNA IgG маълумотларига кўра, ҳатто назорат рақамларига нисбатан кўрсаткичларнинг пасайиши кузатилди (4 расм).



4-расм. COVID -19 ни оғир кечуви кузатилган беморларда аутоантитаналар даражасининг динамикаси, (пг/мл)

Олинган маълумотларни таҳлил қилиш натижасида, аутоиммунизация жараёни юқумли жараённинг оғир шаклида содир бўлиши ва ўта оғир ҳолатга ўтишига олиб келиши мумкинлиги аниқланди. Касалликнинг ўрта оғир шаклида аутоиммунизация тўқима аутоантитаналарни (anti-ssDNA IgG, anti-TPO) кўпайиши билан намоён бўлади, бу жараённинг маҳаллий кечишини кўрсатади, оғир шаклида эса тизимли аутоантитаналар даражаси (anti-ssDNA IgG) ва IL-17 ортишини кўрсатиб, бу эса ушбу гуруҳдаги беморларда тезкор иммунологик реакция, эҳтимол оғир ва ўлим ҳолатига олиб келиши мумкин.

Кейинчалик, биз COVID 19 беморларни даволаниш динамикасида аутоиммун маркёрлар даражасини баҳоладик. Баҳолаш учун даволанишдан олдин ва кейин глутамат декарбоксилаза, тиреопероксидазага қарши аутоантитаналарни ва бир занжирли ДНК нинг G синфидаги антитаналарни таҳлили бўйича олинган натижаларни шартли равишда қуйдаги гуруҳларга бўлдик:

касалхонага ётқизилган куни аутоантитаналар даражаси юқори бўлган беморлар;

терапия бошланишидан олдин аутоантитаналар даражаси юқори бўлган, аммо динамикада аутоантитаналар даражаси ўзгармаган беморлар;

қабул қилишда аутоантитаналар даражаси юқори бўлган беморлар ва даволанишдан кейин аутоантитаналар кўрсаткичлари янада юқори бўлган беморлар;

дастлаб антитаналар даражаси паст бўлган беморлар ва даволанишдан сўнг уларнинг концентрацияси юқори бўлган беморлар;

ижобий динамикага эга беморлар, яъни қабул қилинган антитаналар даражасининг ошиши ва терапевтик чора-тадбирлардан сўнг назорат гуруҳидан паст кўрсаткичли беморлар.

Беморларнинг биз томонидан олинган маълумотларни таҳлил қилиш натижаларига кўра қон плазмасида IL -6 ва IL-17 гиперцитокинэмиясини, ревматик ва эндокрин касалликларга хос бўлган аутоантитаналар (глутамат декарбоксилаза, тиропироксидазага ва бир занжирли ДНКга G синфидаги қарши аутоиммун антитаналар) нинг мавжудлиги аниқланди. Бу эса COVID-19 касаллигида қўшимча диагностик тестларни ўтказишни ва асоратларни ривожланишини эрта аниқлаш ва олдини олиш ҳамда коронавирус инфекциясига чалинган беморлар учун патогенетик асосли равишда реабилитация тадбирларини давом эттирилишини тақозо этади.

ХУЛОСАЛАР

«COVID-19 билан касалланган беморларнинг клиник ва лаборатор хусусиятлари» мавзусидаги фалсафа доктори (PhD) диссертацияси бўйича олиб борилган тадқиқотлар натижасида қуйидаги хулосалар тақдим этилди:

1. COVID-19 касаллигининг дастлабки даврида беморларда асосан астено - вегетатив (94%), тана ҳароратини кўтарилиши (53.8%), йўтал (73%) ва ҳансираш (93%) симптомлари кузатилди.

2. COVID-19 касаллигининг оғир кечиши ва ўлим ҳолатларини кузатилиши беморлардаги ёндош касалликлардан юрак ишемик касаллиги (60,44%), гипертония (75%), қандли диабет (33,5%) ва семизлик (14%) билан боғлиқлиги аниқланди.

3. COVID-19 билан касалланган беморларда лейкоцитоз (59%), лимфопения (84,6%), ЭЧТ(63%), С -реактив оқсил (56,59%), мочевина (43%), Д-димер (90%), ферритин (45%) кўрсаткичларини юқори бўлиши касалликнинг оғирлик шаклига боғлиқ эмаслиги кузатилди.

4. COVID-19 нинг ўрта оғир, оғир шаклларида IL-6 ($36,5 \pm 4,1$), IL-17 ($20,63 \pm 1,85$), anti-GAD ($7,41 \pm 5,57$), anti-TPO ($20,42 \pm 10,42$) ва anti – ssDNA - IgG ($2,0 \pm 0,72$) миқдорининг ортиши аниқланди.

5. COVID–19 билан оғирган беморларда IL-6, IL-17, anti-GAD, anti-TPO ва anti – ssDNA -IgG миқдорининг ортиши касалликни клиник кечишида башорат қилувчи мезонлар эканлиги аниқланди.

**НАУЧНЫЙ СОВЕТ DSc.04/30.12.2019.Tib.30.01 ПО ПРИСУЖДЕНИЮ
УЧЕНЫХ СТЕПЕНЕЙ ПРИ ТАШКЕНТСКОЙ МЕДИЦИНСКОЙ
АКАДЕМИИ, РЕСПУБЛИКАНСКОМ СПЕЦИАЛИЗИРОВАННОМ
НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКОМ МЕДИЦИНСКОМ ЦЕНТРЕ
ЭПИДЕМИОЛОГИИ, МИКРОБИОЛОГИИ, ИНФЕКЦИОННЫХ И
ПАРАЗИТАРНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ**

**РЕСПУБЛИКАНСКИЙ СПЕЦИАЛИЗИРОВАННЫЙ НАУЧНО-
ПРАКТИЧЕСКИЙ МЕДИЦИНСКИЙ ЦЕНТР ЭПИДЕМИОЛОГИИ,
МИКРОБИОЛОГИИ, ИНФЕКЦИОННЫХ И ПАРАЗИТАРНЫХ
ЗАБОЛЕВАНИЙ**

АКРАМОВА ИРОДА АБРОЛДЖАНОВНА

**КЛИНИКО – ЛАБОРАТОРНЫЕ ОСОБЕННОСТИ
БОЛЬНЫХ С COVID-19**

14.00.10 – Инфекционные болезни

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

Ташкент – 2025

Тема диссертации доктора философии (PhD) зарегистрирована в Высшей аттестационной комиссии при министерстве высшего образования, науке и инновациям за № B2021.2.PhD/Tib1906.

Диссертация выполнена в Республиканском специализированном научно-практическом медицинском центре эпидемиологии, микробиологии, инфекционных и паразитарных заболеваний.

Автореферат диссертации на трех языках (узбекский, русский) и резюме (на английском языке) размещен на веб-странице ТМА (www.tma.uz) и на информационно-образовательном портале «ZiyoNet» (www.ziyo.net).

Научный руководитель:

Таджиев Батир Мирхашимович
Доктор медицинских наук, профессор

Официальные оппоненты:

Арипов Орифжан Абдумаликович
Доктор медицинских наук, доцент

Ибадова Гульнара Алиевна
Доктор медицинских наук, профессор

Ведущая организация:

Бухарский государственный медицинский институт

Защита диссертации состоится «___» _____ 2025г. в ___ часов на заседании Научного совета DSc.04/30.12.2019.Tib.30.01 по присуждению ученых степеней при Ташкенской медицинской академии, Республиканском специализированном научно-практическом медицинском центре эпидемиологии, микробиологии, инфекционных и паразитарных заболеваний (Адрес: 100109, г.Ташкент, Алмазарский район, ул. Фароби 2. Тел/факс: (+99871) 150-78-25, e-mail: tta2005@mail.ru).

С диссертацией можно ознакомиться в Информационно-ресурсном центре Ташкенской медицинской академии (зарегистрирован под _____). Адрес: 100109, г.Ташкент, Алмазарский район, ул. Фароби 2. Тел/факс: (+99871) 150-78-25.

Автореферат диссертации разослан «___» _____ 2024 года.

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

Л.Н. Туйчиев

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

Н.У. Таджиева

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

Г.А. Ибадова

Заместитель председателя научного семинара
при Научном совете по присуждению учёных
степеней, доктор медицинских наук, профессор

ВВЕДЕНИЕ (аннотация диссертации доктора философии (PhD))

Актуальность и востребованность темы диссертации. На сегодняшний день коронавирусная инфекция является одной из наиболее важных проблем из числа патологий вирусной природы в силу отягощенного течения, ряда отягощений и случаев летального исхода.. В настоящее время по данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), «... Большинство пациентов, зараженных COVID-19, полностью выздоравливают, однако, согласно имеющимся данным, примерно 10-20% людей, выздоровевших после первоначальной болезни, страдают от различных средне- и долгосрочных последствий»¹. Наличие сопутствующих заболеваний у пациентов старшего возраста может быть причиной тяжелого течения заболевания. Вместе с тем, несмотря на предположения о более лёгком течении болезни COVID-19 у молодых людей, инфекция может приводить к осложнениям и тяжелым формам заболевания или смертельному исходу у людей любого возраста, что делает её непредсказуемой. Поэтому проведение исследований для выявления особенностей новой коронавирусной инфекции в различных возрастных группах остаётся одним из приоритетных направлений медицины.

В мире проводится ряд научных исследований с целью достижения высокой эффективности мер, направленных на повышение качества медицинских услуг, оказываемых пациентам, инфицированным COVID-19. В связи с этим определить проявление клинических особенностей больных, инфицированных COVID-19, изучить тяжесть заболевания в течение течения COVID-19, изучить взаимосвязь больных с сопутствующими заболеваниями, оценить лабораторные показатели COVID-19 в зависимости от тяжести заболевания, для определения изменений иммунологических показателей у больных COVID-19, на основании клинико-лабораторных показателей важно определить прогностические критерии клинического течения COVID-19 заболеваний, определить осложнения заболевания, выявить сопутствующие заболевания, приводящие к летальному исходу, усовершенствовать лечение и внедрить его в практику системы здравоохранения.

В нашей стране особое внимание уделяется развитию медицинских услуг и их адаптации к международным стандартам, а также исследованиям, направленным на совершенствование применения современных технологий в диагностике и лечении инфекционных заболеваний, включая COVID-19. В этом отношении поставлены задачи, такие как «...снижение распространения коронавирусной инфекции и её осложнений, организация эффективного медицинского обслуживания пациентов»². В силу данного факта, большую важность имеет уменьшение летальных исходов патологии посредством модернизации, использования инновационных методик выявления и терапии лиц с наличием COVID19.

¹ World Health Organization website 2023. [https://www.who.int/news-room/questions-and-answers/item/coronavirus-disease-\(covid-19\)-post-covid-19-condition](https://www.who.int/news-room/questions-and-answers/item/coronavirus-disease-(covid-19)-post-covid-19-condition)

² Ўзбекистон Республикаси Президентининг 2020 йил 26 мартдаги 4649-сонли «Ўзбекистон Республикасида коронавирус инфекцияси кенг тарқалишининг олдини олишга доир кўшимча чора-тадбирлар тўғрисида» ги Қарори

Данное диссертационное исследование в определенной степени способствует выполнению задач, установленных Указом Президента Республики Узбекистан № УП-6035 от 25 июля 2020 года «О мерах по смягчению коронавирусной пандемии, коренному совершенствованию системы санитарно-эпидемиологического благополучия и охраны здоровья населения», Постановлением Президента Республики Узбекистан № ПП-4649 от 26 марта 2020 года «О дополнительных мерах по предотвращению широкого распространения коронавирусной инфекции в Республике Узбекистан», а также другими нормативно-правовыми актами, относящимися к данной деятельности.

Соответствие исследования приоритетным направлениям развития науки и технологий республики. Диссертационная работа выполнена в соответствии с приоритетными направлениями развития науки и технологий республики Узбекистан – VI «Медицина и фармакология».

Степень изученности проблемы. В период пандемии коронавирусной инфекции наблюдалась высокая смертность от дыхательной недостаточности, острого респираторного дистресс-синдрома, тромботических осложнений. Кроме того, есть информация о развитии аутоиммунных заболеваний из-за COVID-19. После проникновения SARSCoV-2 в эпителиальные клетки дыхательных путей вирус вызывает у некоторых пациентов «цитокиновый шторм» и высвобождает большое количество провоспалительных цитокинов. Это состояние также наблюдается при аутоиммунных заболеваниях. Кроме того, развивается выраженная лимфопения, нарушается регуляция иммунного ответа. Развитие аутоиммунных заболеваний после COVID-19 является следствием иммуносупрессии, а также неадекватной формы восстановительного иммунитета, важной считается активация врожденного и приобретенного иммунного ответа за счет цитокинового шторма (Айткулова Г.М., 2021).

Тяжелое течение новой коронавирусной инфекции сопровождается продукцией большого количества противовоспалительных цитокинов, усилением агрессивного воспалительного процесса, что можно рассматривать как основные признаки течения и прогноза заболевания. Повышение концентрации IL-6 выше 150 пг/мл является прогностическим критерием летального исхода (А.А.Гришева., 2021). В связи с этим изучение клинико-лабораторных характеристик пациентов с тяжелым течением COVID-19 может быть полезным при выделении потенциальной группы риска тяжелого течения заболевания (Wang J., 2021).

При цитотоксическом воздействии вируса SARS-CoV-2 в организме больных нарушение работы иммунной системы, разрушение бета-клеток поджелудочной железы, активация воспалительного процесса приводят к нарушению гомеостаза и обмена веществ, в том числе углеводного метаболизма. (Алимов А.В., 2021).

Неэффективное лечение, как правило, приводит к смерти больного. Если у пациента иммунная функция больных в острой фазе эффективна, отсутствуют сопутствующие заболевания и проводится оптимальное

лечение, то вирус может быть эффективно элиминирован путем перехода в фазу выздоровления.

В результате вышеизложенного лабораторные изменения иммунной системы свидетельствуют о том, что у больного развиваются осложнения, связанные со стороны иммунной, сердечно-сосудистой и эндокринной систем. В то же время следует сказать, что на сегодняшний день осложнения, вызванные коронавирусной инфекцией, до конца не изучены, что требует изучения лабораторной диагностики вируса при заболевании с углубленными и дополнительными обследованиями.

Связь диссертационного исследования с планами научно-исследовательских работ научно-исследовательского учреждения, в котором выполнена диссертация. Данная диссертационная работа осуществлена в рамках плана научно-исследовательских работ РСНПМЦЭМИПЗ (2020-2022 гг.).

Цель исследования выявление клинических и лабораторных особенностей больных с COVID-19.

Задачи исследования:

определение клинических особенностей у больных COVID-19;

изучение течения тяжести заболевания COVID-19 и его связь с сопутствующими заболеваниями;

оценка лабораторных показателей в зависимости от тяжести заболевания COVID-19;

выявление изменений в иммунологических показателях (IL-6, IL-17, антитела к ТПО, антитела к ssDNA-G, антитела к GAD) у пациентов COVID-19;

определение прогностических факторов, основанных на клинических и лабораторных показателях, связанных с течением заболевания COVID-19.

В качестве объекта исследования в период с 2021 по 2022 годов были отобраны исследуемые в возрастной группе от 23 до 93 лет, которые проходили диагностику и терапию COVID19 в В блоке многопрофильной больнице инфекционных заболеваний Зангиатинского района.

Предметом исследования является периферическая кровь и кровь для анализа, взятые у пациентов.

Методы исследования. Для достижения целей и задач исследования использованы клинические (респираторные, гемодинамические, биохимические показатели), молекулярно-генетические, иммуноферментные (IL-6, IL-17, анти-ТПО, анти-ssDNA-IgG, анти -GAD) и статистические методы (коэффициент Пирсона, хи-квадрат (χ^2) и Фишера).

Научная новизна исследования заключается в следующем:

доказано, что высокий уровень цитокинов IL-6 и IL-17a, связанных с воспалением, в крови при заболевании COVID-19 связан с тяжёлым течением заболевания;

выявлено, что увеличение показателей аутоантител класса G в одноцепочечной ДНК, глутаматдекарбоксилазы и фермента

тиреопероксидазы в сыворотке крови больных COVID-19 связано с тяжёлым течением заболевания;

доказано, предрасположенность к развития аутоиммунных заболеваний у пациентов COVID-19, на основе определения повышенным уровнем аутоантител против одноцепочечной ДНК класса G и ферментов тиреопероксидазы в сыворотке крови;

выявлено, впервые установлено, что повышение показателей аутоантителла глутаматдекарбоксилазы и фермента тиреопероксидазы у пациентов с COVID-19 является маркером возникновения осложнений, связанных с эндокринной и сердечно-сосудистой системой.

Практические результаты исследования включают в себя следующее:

Выявлено раннее прогнозирование тяжести заболевания у больных COVID-19 с сопутствующими заболеваниями при помощи показателей IL-6 и IL-17;

обоснована практическая значимость дополнительных иммуноферментных методов исследования (anti-TPO, ssDNA-IgG, anti-GAD) для раннего выявления эндокринных, ревматологических и аутоиммунных заболеваний, возникающих у пациентов COVID-19;

обоснована, что высокий уровень аутоантител у пациентов с COVID-19 требует их раннего направления к соответствующим специалистам.

Достоверность результатов исследования базируется на использовании достоверных теоретических алгоритмов и подходов, оптимальном методологическом подходе и методах осуществления итоговых анализов с точки зрения методологии исследования, оптимальном числе исследуемых, применении инновационных взаимодополняющих клинических, иммунологических, серологических, а также статистических алгоритмов исследования, а также подтверждение итоговых данных уполномоченными структурами.

Научная и практическая значимость результатов исследования. Научная важность итогов исследования заключается в том, что своевременное установление концентрации базовых цитокинов воспалительного типа (ИЛ6, ИЛ17а), аутоантител класса G против одноцепочечной ДНК, глутаматдекарбоксилазы, и тиреопероксидазы в составе сыворотки крови у лиц с наличием COVID19 дает возможность прогнозировать отягощенность патологии, предотвращая тем самым на ранних стадиях развитие эндокринных и сердечно-сосудистых заболеваний и инвалидизацию пациентов.

Практическое значение результатов исследования заключается в следующем: выявление эндокринных и аутоиммунных осложнений у больных с средней и тяжелой формой коронавирусной инфекции имеет важное диагностическое значение, а своевременное их лечение способствует сокращению затрат на стационарное лечение пациентов.

Внедрение результатов исследования. Внедрение результатов исследования. Согласно заключению Экспертного совета Республиканского специализированного научно-практического медицинского центра эпидемиологии, микробиологии, инфекционных и паразитарных заболеваний №1 н-з/42 от 1 мая 2024 года:

первая научная новизна: доказано, что высокий уровень цитокинов IL-6 и IL-17a, связанных с воспалением, в крови при заболевании COVID-19 связан с тяжёлым течением заболевания. Значимость научной новизны: повышенные показатели интерлейкинов IL-6 и IL-17 у пациентов с COVID-19 связаны с тяжелым течением заболевания. Внедрение научной новизны в практику: Полученные научно-практические данные были внедрены в практику Республиканской специализированной Зангиатинской больницы №1 согласно приказу №27-П от 9 февраля 2023 года, а также в практику Хорезмской областной инфекционной больницы согласно приказу №15-Х от 10 июня 2023 года. *Социальная значимость:* начиная со дня обращения в медицинское учреждение, у больных COVID-19 выявляются показатели интерлейкинов IL-6 и IL-17, что дает возможность раннего выявления острой стадии заболевания. *Экономическая значимость:* благодаря возможности раннего выявления острой стадии заболевания COVID-19 путем измерения показателей IL-6 и IL-17 в больнице с момента обращения удалось снизить расходы на лечение до 1 250 000 сумов. *Вывод:* выявление показателей IL-6 и IL-17 у пациентов, заболевших COVID-19, с момента обращения в больницу, позволило сократить расходы на лечение одного пациента с COVID-19 в инфекционной больнице на сумму 1 250 000 сумов, а также обеспечило возможность экономии средств в размере 220 000 сумов из внебюджетных источников.

вторая научная новизна: выявлено, что увеличение показателей аутоантител класса G в одноцепочечной ДНК, глутаматдекарбоксилазы и фермента тиреопероксидазы в сыворотке крови больных COVID-19 связано с тяжёлым течением заболевания. Значимость научной новизны: установлено, что показатели аутоантител класса G против одноцепочечной ДНК, глутаматдекарбоксилазы и тиреопероксидазы в сыворотке крови пациентов с COVID-19 повышаются по мере тяжелого течения заболевания. Внедрение научной новизны в практику: научно-практические данные о повышении показателей аутоантител класса G против одноцепочечной ДНК, глутаматдекарбоксилазы и тиреопероксидазы в сыворотке крови пациентов с COVID-19 и их связи с тяжелым течением заболевания внедрены в практику Республиканской Зангиатинской специализированной больницы №1 г. приказом №27-П от 9 февраля 2023 года и Хорезмской областной инфекционной больницы приказом №15-Х от 10 июня 2023 года. *Социальная значимость:* определение до стационарного лечения показателей аутоантител класса G против одноцепочечной ДНК, глутаматдекарбоксилазы и тиреопероксидазы в сыворотке крови пациентов с COVID-19 позволяет своевременно предотвратить тяжёлое течение COVID-19. *Экономическая*

значимость: благодаря исследованию показателей аутоантител класса G в одноцепочечной ДНК, глутаматдекарбоксилазе и тиреопероксидазе в сыворотке крови пациентов с COVID-19 до начала стационарного лечения, своевременная диагностика и лечение способствовало сокращению продолжительности пребывания пациентов в больнице, что сэкономило бюджетных средств в размере 1 850 417 сумов и внебюджетных средств в размере 220 000 сумов на одного пациента. *Вывод:* в результате определения в сыворотке крови у пациентов, заболевших COVID-19 показателей антител класса G в одноцепочечной ДНК, глутаматдекарбоксилазы и тиреопероксидазы перед стационарным лечением, позволило своевременно предотвратить тяжелое течение COVID-19, сокращая тем самым сроки пребывания пациентов в больнице.

третья научная новизна: доказано, предрасположенность к развития аутоиммунных заболеваний у пациентов COVID-19, на основе определения повышенным уровнем аутоантител против одноцепочечной ДНК класса G и ферментов тиреопероксидазы в сыворотке крови. *Значимость научной новизны:* означает, что предрасположенность к развитию аутоиммунных заболеваний у пациентов, инфицированных COVID-19, обосновывалась повышением уровня аутоантител против одноцепочечной ДНК класса G и ферментов тиреопероксидазы в сыворотке крови. *Внедрение научной новизны в практику:* Научно-практические данные по изучению аутоантител против одноцепочечной ДНК класса G и ферментов тиреопероксидазы в сыворотке крови у пациентов с COVID-19 были внедрены в практику Республиканской Зангиатинской специализированной больницы №1 согласно приказу №27-П от 9 февраля 2023 года и в Хорезмской областной инфекционной больнице согласно приказу №15-Х от 10 июня 2023 года. *Социальная значимость:* изучение аутоантител против одноцепочечной ДНК класса G и ферментов тиреопероксидазы в сыворотке крови у пациентов с COVID-19 позволило выявлению предрасположенность к развитию аутоиммунных заболеваний у пациентов, возникающие во время заболевания и реабилитации, предотвращая тем самым раннюю инвалидизацию. *Экономическая значимость:* выявлено, предрасположенность к развитию аутоиммунных заболеваний у пациентов, инфицированных COVID-19, обосновывалась повышением уровня аутоантител против одноцепочечной ДНК класса G и ферментов тиреопероксидазы в сыворотке крови. Исследование этого явления позволило сократить продолжительность их пребывания в больнице, что привело к экономии бюджетных средств в размере 1 119 564 сумов и внебюджетных средств в размере 220 000 сумов на одного пациента. *Вывод:* выявлено, предрасположенность к развитию аутоиммунных заболеваний у пациентов, инфицированных COVID-19, обосновывалась повышением уровня аутоантител против одноцепочечной ДНК класса G и ферментов тиреопероксидазы в сыворотке крови. Исследование этого явления позволило сократить продолжительность их пребывания в больнице, что привело к экономии бюджетных средств в

размере 1 119 564 сумов и внебюджетных средств в размере 220 000 сумов на одного пациента.

четвертая научная новизна: выявлено, впервые установлено, что повышение показателей аутоантителла глутаматдекарбоксилазы и фермента тиреопероксидазы у пациентов с COVID-19 является маркером возникновения осложнений, связанных с эндокринной и сердечно-сосудистой системой. Значимость научного открытия: Повышение показателей глутаматдекарбоксилазы и фермента тиреопероксидазы в динамике у пациентов с COVID-19, не имеющих эндокринных заболеваний в анамнезе, указывает на возможное развитие у них заболеваний эндокринной и сердечно-сосудистой систем. Внедрение научной новизны в практику: Научно-практические данные об изучении динамики показателей глутаматдекарбоксилазы и фермента тиреопероксидазы у пациентов с COVID-19, не имеющих эндокринных заболеваний в анамнезе, были внедрены в практику Республиканской Зангиатинской специализированной больницы №1 приказом №27-П от 9 февраля 2023 года и в инфекционной больнице Хорезмской области приказом №15-Х от 10 июня 2023 года. *Социальная значимость:* изучение динамики показателей глутаматдекарбоксилазы и фермента тиреопероксидазы у пациентов с COVID-19, не имеющих эндокринных заболеваний в анамнезе, позволило выявить группу риска, предрасположенной в период заболевания и реабилитации к развитию заболеваний эндокринной и сердечно-сосудистой систем. *Экономическая значимость:* динамика показателей глутаматдекарбоксилазы и фермента тиреопероксидазы у пациентов, переболевших COVID-19 без эндокринных заболеваний в анамнезе, свидетельствует о возможном развитии осложнения в эндокринной и сердечно-сосудистой системах. Это позволило раннему выявлению и лечению осложнения, что способствовало сокращению сроков лечения в больнице и экономии для одного пациента до 1 119 564 сумов за счёт бюджета и 220 000 сумов из внебюджетных средств. *Вывод:* динамика показателей глутаматдекарбоксилазы и фермента тиреопероксидазы у пациентов, переболевших COVID-19 без эндокринных заболеваний в анамнезе, свидетельствует о возможном развитии осложнения в эндокринной и сердечно-сосудистой системах. Это позволило раннему выявлению и лечению осложнения, что способствовало сокращению сроков лечения в больнице и экономии для одного пациента до 1 119 564 сумов за счёт бюджета и 220 000 сумов из внебюджетных средств.

Апробация научных результатов. Полученные научные результаты были обсуждены на 5 научных конференциях, в том числе на 2 международных и 3 республиканских международных научно-практических конференциях.

Объявление о публикации научных результатов. Всего были опубликованы 11 научных работ по теме диссертации в рекомендованных

ВАК научных изданиях, в том числе в 5 статьях, из которых 3 опубликованы в республиканских журналах и 2 в зарубежных.

Структура и объем диссертации. Диссертация состоит из введения, четырех глав, заключения, практических рекомендаций и списка использованной литературы. Общий объем диссертации составляет 117 страниц.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ ДИССЕРТАЦИИ

Во введении обосновывается актуальность и необходимость исследования, описываются цель и задачи, объекты и предметы исследования, показывается совместимость с приоритетными направлениями развития науки и техники республики, научная новизна описываются и практические результаты исследования, раскрывается научная и практическая значимость полученных результатов, результаты исследования внедряются в практику, введение, опубликованные работы и информация о структуре диссертации.

В первой главе диссертации под названием **«Современное состояние проблемы COVID-19 (обзор литературы)»** представлен анализ научной литературы по теме. Приведены сведения об этиологии, эпидемиологии, патогенезе, диагностике, клиническом течении пациентов с сопутствующими заболеваниями и степени тяжести COVID-19. Подробно описаны осложнения, возникающие в результате клинико-лабораторных изменений при COVID-19, в том числе острый респираторный дистресс-синдром, цитокиновый шторм, эндокринные осложнения и последствия заболевания.

Во второй главе диссертации под названием **«Краткая характеристика обследованных больных и использованные методы исследования»** описаны общая организация исследования, краткая характеристика обследованных больных и методы исследования.

В исследовании представлены клинико-лабораторные данные 182 больных COVID-19. Сбор материала проводился в течении 2021-2022 гг. на базе 2- Зангиатинской специализированной многопрофильной инфекционной больницы Б блока. Обследование пациентов проводилось согласно временным методическим рекомендациям «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19)».

Всего обследовано 182 пациента в возрасте от 23 до 93 лет с диагнозом «коронавирусная инфекция COVID-19» (код по МКБ 10 U07.1 — U07.2), средний возраст больных составил $62,30 \pm 1,04$ года. Из них было 92 (50,5%) мужчин и 90 (49,5%) женщин.

При анализе возрастного состава большая часть обследованных больных была в возрасте от 60 до 80 лет (55,49%)

Согласно рекомендациям ВОЗ по COVID-19 в зависимости от степени тяжести рассматривается легкая, среднетяжелая, тяжелая и крайне тяжелая формы течения коронавирусной инфекции. Самую большую группу обследованных больных (147;80,8%) составили больные тяжелой формой

заболевания, 18 (9,9%) больных составили группу среднетяжелой формой и 17 (9,3%) больных в крайне тяжелой формой заболевания.

В ходе исследования всем пациентам проводилось клинико-биохимическое и иммунологическое обследование (IL-6, IL-17, anti – ssDNA IgG, anti-TPO, anti-GAD, IgM, IgG), пульсоксиметрия, ЭКГ, КТ (МСКТ), УЗИ в начале и в динамике.

Метод молекулярно-генетического исследования осуществлялся путем выделения РНК вируса SARS CoV-2 и проведения полимеразной цепной реакции (ПЦР).

В ходе исследования 53 пациента, выбранные из 182 пациентов, прошли дополнительные иммунологические тесты до и после лечения

- концентрацию интерлейкинов-6, 17 (IL-6, IL-17) цитокинов определяли с помощью набора реактивов фирмы «Вектор-Бест» (Россия). Метод выявления основан на иммуноферментном анализе, твердофазный «сэндвич» вариант.

- количественное определение антител к одноцепочечной ДНК (anti – ssDNA IgG аутоантител) и anti-TPO проводили с использованием наборов реактивов производства «Вектор-Бест» (Россия). Результаты выражены в условных единицах, равных оптической плотности исследуемого образца.

- определение содержания anti-GAD проводили с использованием наборов реактивов производства «ElisaRSR» (Германия). Результаты выражены в условных единицах, равных оптической плотности исследуемого образца.

Статистический анализ клинического материала проводили с использованием пакета программ Excel 2016. Условно отобранные 53 пациента были разделены на две группы (средней и тяжелой степени тяжести). Результаты иммуноферментного анализа сыворотки крови (IL-17, antiTPO, antiGAD, anti – ssDNA IgG) у пациентов до и после лечения были занесены в таблицу Excel. Таблицы и проценты были подготовлены с использованием формул в таблицах Excel. Предполагается, что различия являются статистически достоверными, если $P < 0,05$.

В третьей главе диссертации под названием «Клинико – лабораторная характеристика больных коронавирусной инфекцией» описаны клиническая характеристика исследуемых пациентов, Корреляционные связи данных физикальных исследований (пульсоксиметрии и частоты дыхания), особенности лабораторных исследований у больных коронавирусной инфекцией и характеристика больных коронавирусной инфекцией с летальным исходом.

Нами проведен сравнительный анализ клинических проявлений обследованных нами больных коронавирусной инфекцией.

Одним из начальных проявлений заболевания у обследованных нами больных являлась лихорадка (98;53,8%), тщательный сбор анамнеза позволил установить, что в начале заболевания большую часть больных беспокоила температура до 380С, с дальнейшим повышением температуры выше 380С,

что указывает на возможное развитие осложнения коронавирусной инфекции – пневмонию. Сравнительный анализ температуры обследованных нами больных в зависимости от тяжести течения показывает, что температура от 370С до 380С одинаково часто встречалась среди больных со среднетяжелым течением заболевания ($64,219 \pm 2,14\%$), а температура от 380С до 390С чаще регистрировалась у больных крайне тяжелой формой ($45,5 \pm 2,03\%$). Температура выше 390С отмечалась у 2-х больных с тяжелой ($2,50 \pm 0,18\%$) и 2-х больных с крайне тяжелой формой ($4,08 \pm 0,20\%$).

У 172 (94,51%) больных отмечалась слабость, которая более выражена была у больных тяжелой формой (97,3%).

Из 182 больных коронавирусной инфекцией кашель беспокоил 133 (73,08%) больных, в основном сухого характера, иногда с незначительной мокротой. На кашель жаловались 109 (74,15%) больных с тяжелым течением, из 18 больных среднетяжелой формой заболевания 13 (72,2%) и из 17 обследованных нами больных с крайне тяжелым течением коронавирусной инфекцией беспокоил 11 (64,7%) лиц.

Одышка беспокоила 170 (93,4%) больных, обследованных нами, в группе больных с тяжелым течением этот симптом отмечался у 142 (96,6%) больных, из 18 больных со среднетяжелым течением заболевания одышка беспокоили 16 (88,9%) больных, из 17 больных с крайне тяжелым течением данный симптом отмечался у 12 (70,6%) больных.

Также частым симптомом у обследованных нами больных были мышечные боли. Миалгии беспокоили 85 (46,7%) больных, в основном, за счет выявления данного симптома у больных с тяжелым течением заболевания (71; 48,3%), для больных с крайне тяжелым течением данный симптом был более характерен (52,5%) относительно частоты регистрации у больных со среднетяжелым течением (38,9%) и тяжелым течением (46,7%) ($P < 0,05$).

90 (49,45%) больных беспокоили головные боли, при этом из 147 больных тяжелой формой заболевания данный симптом был выявлен у 49,7%, у 55,56% больных среднетяжелой и 41,2% больных крайне тяжелой формой больных.

Из проявлений нарушения функции желудочно-кишечного тракта больных беспокоили снижение аппетита (129; 70,9%), тошнота (29; 15,9%), диарея (4; 2,2%).

Боли в горле беспокоили больных всего в 4 (2,2%) случаях. Больных больше беспокоило першение в горле (85; 46,7%).

Нами проведен анализ физикального обследования больных. На основании показателей артериального давления (АД), пульса, частоты дыхания, концентрации кислорода в крови (сатурация), установлено, что при повышении температуры, как и следовало ожидать, отмечается учащение пульса у больных среднетяжелой формой в среднем до $86,83 \pm 3,42$ уд. в минуту, при тяжелой форме до $90,23 \pm 1,42$ и при крайне тяжелом течении учащение пульса отмечалось до $101,2 \pm 2,36$ ударов в минуту (Таблица 1).

Таблица 1

Показатели физикальных обследований больных с различной формой тяжести COVID-19

показатели	Среднетяжелая форма n=18	Тяжелая форма n=147	Крайне тяжелая форма n=17
А/Д мм.рт.ст.	122,4/78,4	132,8/86,7	144,4/88,6
Пульс уд/ связи смин.	86,83±3,42	90,23±1,42	101,2±2,36*•
Частота дыхания, уд.в мин.	16,17±0,76	24,51±0,36*	28,94±1,01*•
SpO ₂ , %	89.83±1.03	86,77±0,75*	78,24±1,32*•

Примечание: *-P<0,05 достоверна разница показателей относительно показателей больных со среднетяжелой формой заболевания; *•-P<0,05 достоверна разница показателей относительно показателей больных с тяжелой формой заболевания

У большинства наблюдаемых нами пациентов (97; 53,30%) клиническая картина характеризовалась наличием двусторонней вирусной пневмонии, у 76 (41,76%) была выявлена полисегментарная пневмония. У 9 (4,95%) человек заболевание протекало без поражения легких.

От общего числа больных (n=182) ДН разной степени тяжести регистрировалась у 179 (98,35%) больных: ДН-1 — у 21 (11,53%) человек, ДН-2 — у 80 (43,95%), ДН-3 — у 78 (42,86%). У 3 (1,64%) пациентов признаков ДН не было. Также проведен анализ распределения острой дыхательной недостаточности в зависимости от тяжести и пола обследованных больных. Полученные результаты показывают, что ОДН 1 степени в основном была установлена у больных женского пола, тогда как ОДН 2 и 3 степени в основном наблюдалась у больных мужского пола (Таблица 2).

Таблица 2

Распределение дыхательной недостаточности при COVID-19 в зависимости от пола и тяжести течения заболевания

Показатель	Среднетяжелая форма (n=18)		Тяжелая форма (n=147)		Крайне тяжелая форма (n=17)	
	Жен.	Муж.	Жен.	Муж.	Жен.	Муж.
ОДН 1	7 (38,9%)	3 (16,7%)	8 (5,44%)	3 (2,0%)		
ОДН 2	1 (5,6%)	2 (11,1%)	35 (23,81%)	39(26,53%)	1 (5,88%)	2 (11,76%)
ОДН 3	1 (5,56%)	1 (5,56%)	31(21,09%)	31(21,09%)	2 (11,8%)	12 (70,6%)

Степень тяжести пневмоний устанавливалась при проведении КТ в соответствии с принятой градацией по объему поражения легочной ткани и распределялась следующим образом: КТ-1 — у 32.5%%, КТ-2 — у 45%, КТ-3 — у 19.10%, КТ-4 – у 3.30% больных.(Рисунок 1)

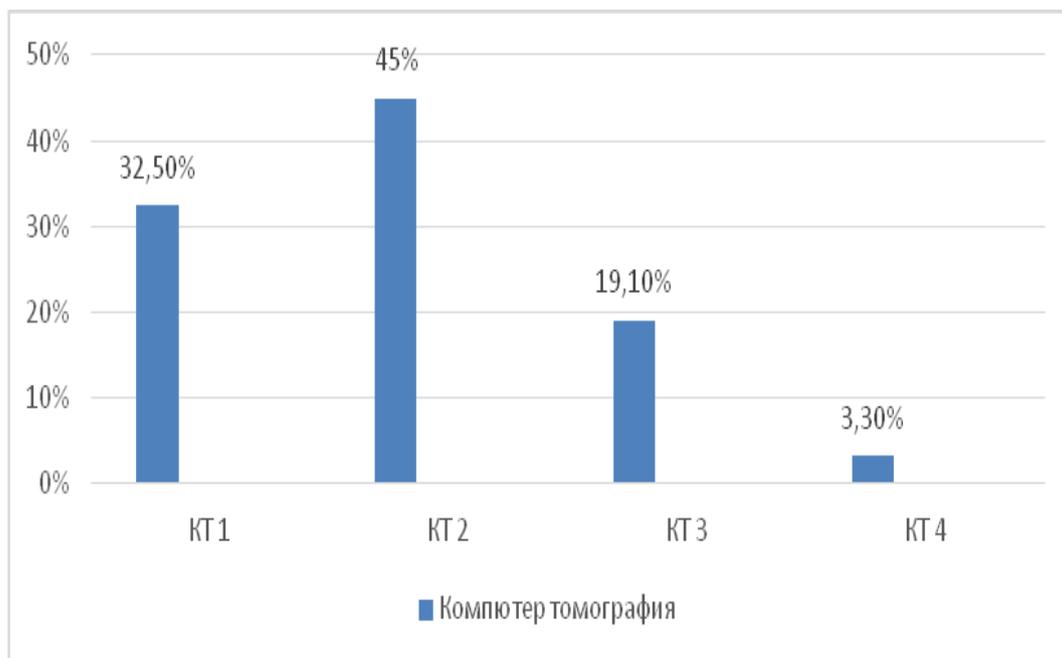


Рис.1. Состояние легких у обследованных больных с COVID-19 по данным компьютерной томографии (%)

Нами проведен анализ сроков поступления в стационар - наибольшее количество пациентов поступали на 2 - 10 день (108; 59,34%), причем на 3-ий (16; 8,9%), на 5-ый (16; 8,9%), на 7-ой (20; 11,0%) и на 10-ый день (24; 13,2%). Больные при крайне тяжелом течении заболевания поступали в основном на 5-ый день (6; 35,3%) болезни.

Нами проанализирована частота встречаемости сопутствующей патологии у пациентов. Анализ показал, что у 100,0% (182) больных определены сопутствующие заболевания, из которых наиболее часто (110; 60,44%) выявлена ишемическая болезнь сердца (ИБС), которая достоверно выявлена у больных с крайне тяжелым (70,59%) и тяжелым течением заболевания (62,59%), у 75% больных была выявлена гипертоническая болезнь (ГБ) и большую часть больных беспокоила ГБ 3-ей степени одинаково часто как больных с тяжелым течением (56,46%), так и с крайне тяжелым (65%). У 61 (33,5%) больных был выявлен сахарный диабет – 2-го типа (у 52; 28,6% случаях у больных тяжелой формы). У 25 (13,8%) обследованных нами больных было установлено различной степени ожирение, причем в 23 (12,6%) случае это были больные с тяжелой формой заболевания. Из всех больных с избыточным весом 82,6% составляли лица женского пола.

Также регистрировались единичные случаи сопутствующей ВИЧ-инфекции (2; 1,1%), хронического вирусного гепатита С (8; 4,4%), бронхиальная астма (2; 1,1%), ХОБЛ у 5-х (2,7%) больных, цирроз печени (5; 2,7%), кахексия (7; 3,84%), хронический пиелонефрит (5; 2,7%).

При этом нами выявлено 43 (35,5%) больных, у которых впервые сахарный диабет диагностировался как осложнение коронавирусной инфекции (таблицы 3-4).

Таблица 3

Частота выявленных осложнений обследованных больных при COVID-19 в зависимости от тяжести течения заболевания (M±m)

Осложнение	Средне тяжелая (n=18)		Тяжелая (n=147)		Крайне тяжелая (n=17)		Общая (182)		
	абс	%	абс	%	абс	%	абс	%	
Сахарный диабет	3	16,67±0,96*	36	24,49±0,41	4	23,53±1,18*•	43	23,63±0,36	
2-х ст.интерпневмония	11	61,11±1,84*	73	49,66±0,58	13	76,47±2,11*•	97	53,30±0,54	
полисегментар интерпневмония	3	16,67±0,96*	69	46,94±0,56	10	58,82±1,85*•	76	41,76±0,48	
ДН	1	10	55,56±1,75*	11	7,48±0,23	-	-	21	11,54±0,25
	2	3	16,67±0,96*	74	50,34±0,58	3	17,65±1,02*•	80	43,96±0,49
	3	2	11,11±0,79*	62	42,18±0,53	14	82,35±2,19*•	78	42,86±0,48
ОССН	-	-	6	4,08±0,17	2	11,76±0,83*•	8	4,40±0,16	
сепсис	1	5,56±0,56*	1	0,68±0,07	-	-	2	1,10±0,08	
энцефалопатия	1	5,56±0,56	8	5,44±0,19	3	17,65±1,02*•	12	6,59±0,19	
полиорганная недостаточность	-	-	1	0,68±0,07	3	17,65±1,02	4	2,20±0,11	
Тромбоз сосудов	-	-	-	-	2	11,76±0,83	2	1,10±0,08	

Примечание: *-P<0,05 достоверна разница показателей относительно показателей больных с тяжелой формой заболевания; *•-P<0,05 достоверна разница показателей относительно показателей больных с среднетяжелой формой заболевания

Таблица 4
Распределение первые выявленного сахарного диабета при COVID-19 в зависимости от тяжести течения заболевания (n=43) (M±m)

Показатель	Среднетяжелая форма (n=18)	Тяжелая форма (n=147)	Крайне тяжелая форма (n=17)
СД 1	-	1 (0,68±0,07%)	1 (5,88±0,59)
СД 2	3 (16,67±0,96%)	36 (24,49±0,41%)*	2 (17,65±1,02%)*•

Примечание: *-P<0,05 достоверна разница показателей относительно показателей больных со среднетяжелой формой заболевания; *•-P<0,05 достоверна разница показателей относительно показателей больных с тяжелой формой заболевания

У больных COVID-19 проанализированы основные лабораторные показатели при поступлении в стационар. Были выявлены низкие показатели гемоглобина у больных тяжелой и крайне тяжелой формой заболевания (106,7±2,0 и 105,6±8,3 г/л, соответственно). Тогда как, у больных среднетяжелой формой данный показатель составлял 118,8±6,1 г/л. Выявлен повышенный уровень лейкоцитов у больных коронавирусной инфекцией. Так, анализ показателей ОАК показывает наличие лейкоцитоза у больных тяжелой и крайне тяжелой формой заболевания (12,7±0,69 и 15,7±2,5 тыс/куб мм, соответственно). Также на наличии воспалительного процесса в организме указывают и повышенные значения СОЭ у обследованных нами больных, при тяжелой - 24,0±1,2, при среднетяжелой -19,9±3,1 и крайне тяжелой формах - 23,0±3,5 мм в час, соответственно (табл. 5).

Таблица 5

Показатели ОАК у обследованных больных COVID-19 (M±m)

Показатели	Средне тяжелая (n=18)	Тяжелая (n=147)	Крайне тяжелая (n=17)	Общая (n=182)
Гемоглобин (110-160 г/л)	118,8±6,1	106,7±2,0	105,6±8,3	107,7±1,9
Лейкоциты 4-9 тыс/куб мм	7,4±0,87*	12,7±0,69	15,7±2,5	12,5±0,63
Эритроциты (3,9-5,3 млн/куб.мм)	9,7±5,4	4,0±0,07	3,8±0,26	4,5±0,53
Тромбоциты (150-390 тыс/куб мм)	251,1±23,1	262,2±8,3	270,9±29,5	261,9±7,6
Лимфоциты (19-37%)	28,1±4,2*	13,4±0,94	12,7±1,7	14,7±0,93
СОЭ (1-15 мм/ч)	19,9±3,1	24,0±1,2	23,0±3,5	23,6±1,1

Примечание: *-P<0,05 достоверна разница показателей относительно показателей больных с тяжелой формой заболевания

Сравнение показателей биохимического анализа крови позволили выявить достоверное повышение С-реактивного белка (в норме от 0 до 5 мг/л.) в среднем до 37,5±2,5 мг/л, при этом наиболее высокий уровень зарегистрирован у больных крайне тяжелой формой заболевания (63,2±9,3 мг/л). Наблюдалось значимое увеличение глюкозы крови, наиболее выраженное при тяжелом и крайне тяжелом течении заболевания (8,3±0,38 и 8,2±0,96 ммоль/л, соответственно). Также у больных с крайне тяжелым течением выявлено некоторое увеличение показателей ферментов печени, общего и прямого билирубина и мочевины крови (Табл.6).

Таблица 6

Показатели биохимического анализа крови до лечения у обследованных больных COVID-19 (M±m)

Показатели	Средне тяжелая (n=18)	Тяжелая (n=147)	Крайне тяжелая (n=17)	Общая (182)
Глюкоза (3,3-6,5 ммоль/л)	7,5±0,90	8,3±0,38	8,2±0,96	8,2±0,33
АЛТ до 40 Ед/л	26,2±3,6	36,9±2,9	43,1±10,3*•	36,4±2,5
АСТ до 40 Ед/л	28,6±4,3*	43,6±4,4	63,5±23,0*•	44,0±4,1
Общ.белок (64-85 г/л)	69,7±1,5	66,2±0,51	65,3±1,6	66,4±0,45
Альбумин 35-50 г/л	34,9±1,8	33,7±0,41	32,7±0,99	33,7±0,32
Холестирин до 5,17 ммоль/л	3,3±0,0	4,0±0,28	3,5±0,17	3,9±0,11
Мочевина 2,5-8,3 ммоль/л	5,6±0,50*	9,9±0,72	9,1±0,99*•	9,4±0,58
Креатинин 62-115 ммоль/л	81,6±6,0*	107,4±7,2	109,0±1,30*•	104,8±5,8
Общ.бил. до 21,0 мкмоль/л	7,9±0,58*	14,9±1,6	26,8±10,1*•	15,8±1,5
Прям 0-5,1 мкмоль/л	2,6±0,44*	7,0±1,3	7,9±2,4*•	6,9±0,79
СРБ	34,0±19,2	34,1±3,3	63,2±9,3	37,5±2,5
Калий	4,6±0,17	4,2±0,19	4,5±0,25	4,3±0,07
Натрий	144,8±6,2	149,1±1,8	152,3±2,0	149,4±0,65
Кальций 2,02-2,6 ммоль/л	1,9±0,09	2,0±0,20	1,80±0,0	2,0±0,06

Примечание: *-P<0,05 достоверна разница показателей относительно показателей больных с тяжелой формой заболевания; *•-P<0,05 достоверна разница показателей относительно показателей больных со среднетяжелой формой заболевания

Так, полученные результаты исследования показателей ИЛ 6, Д-димера, прокальцитонина и ферритина в динамике заболевания обследованных нами больных, показывают, что при поступлении средние показатели Д-димера у больных тяжелой формой были в 3 раза выше (1669,9±146,9 нг/л), а при крайне тяжелой форме в 4 раза (1946,1±581,8 нг/л) выше допустимых значений; значения ферритина также были повышенными при тяжелом (287,7±18,3 мкг/л) и при крайне тяжелом течении заболевания (362,7±54,4 мкг/л). Анализ значений уровня прокальцитонина показал повышение выше контрольных значений только у больных в крайне тяжелой форме (Табл. 7).

Таблица 7

Показатели иммуноферментного анализа в сыворотки крови у больных COVID-19 (M±m)

Показатели		Средне тяжелая (n=18)	Тяжелая (n=147)	Крайне тяжелая (n=17)	Общая (n=182)
ИФА до лечение	Д-димер <500 нг/л	546,6±139,0*	1669,9±146,9	1946,1±581,8	1633,3±103,9
	Прокалцитонин 0,5-2 нг/мл	0,19±0,02*	1,3±0,25	2,7±1,0	1,3±0,20
	Ферритин для муж.20-250 мкг/л для жен.10-120 мкг/л	28,8±8,8*	287,7±18,3	362,7±54,4	283,5±13,8
	IL-6 0-7,0 pg/ml	10,8±4,1*	39,9±5,2	30,8±9,7	36,5±4,1
	IgG >10.0BAU/ml	1,6±0,48	1,2±0,25	2,4±1,2	1,3±0,17
	IgM	0,48±0,44	0,86±0,54	0,46±0,37	0,80±0,30
	ИФА после лечение	Д-димер <500 нг/л	571,4±26,3	842,3±130,5	1715,0±919,1
Прокалцитонин 0,5-2 нг/мл		30,6±30,2*	0,64±0,18	0,52±0,08*•	2,0±0,84
Ферритин для муж.20-250 мкг/л для жен.10-20 мкг/л		453,0±23,2*	285,4±28,0	546,0±32,7*•	295,6±13,3
IL-6 0-7,0 pg/ml		3,0±1,4*	23,1±6,0	18,4±6,1*•	22,9±3,5
IgG >10.0BAU/ml		1,7±0,07	2,7±0,69	0,63±0,56*•	2,4±0,26
IgM		0,05±0,0	0,62±0,18	0,52±0,47	0,59±0,07

Примечание: *- P<0,05 достоверна разница показателей относительно показателей больных с тяжелой формой заболевания; *•-P<0,05 достоверна разница показателей относительно показателей больных со среднетяжелой формой заболевания

Повышенные значения ИЛ-6 отмечались при всех формах тяжести обследованных больных (при тяжелой 39,9±5,2; при среднетяжелой 10,8±4,1 и при крайне тяжелой 30,8±9,7 pg/ml).

Значения ферритина при тяжелой степени не изменились, сохраняя высокий уровень, при крайне тяжелой степени отмечается нарастание

значений в среднем от 362,7 при поступлении до 546,0 мкг/л в динамике лечения. В динамике заболевания, как при тяжелой, так и при крайне тяжелой форме, также отмечается положительная тенденция в направленности значений провоспалительного ИЛ- 6 (от 39,9 до 23,1 pg/ml, соответственно и от 30,8 до 18,4 pg/ml, соответственно) (Табл.7).

Вместе с этим, анализ гуморального иммунитета по данным неспецифических IgG и IgM, показывает повышенные значения иммуноглобулинов острого воспаления, т.е. наличие высоких значений IgM.

Наличие или повышение иммуноглобулинов указывают на то, что в организме протекает активный воспалительный процесс

Пациенты пожилого возраста и пациенты с сопутствующими заболеваниями подвержены более высокому риску быстрого прогрессирования инфекции, повреждению органов, вторичной инфекции и септическому шоку, приводящих к смерти. У пациентов с тяжелой и крайне тяжелой формой COVID-19 развивается иммунодефицит с лимфопенией, повышаются уровни лабораторных показателей системного воспаления (количество лейкоцитов, тромбоцитов, лимфоцитов, уровни СРБ, D-димера, основных воспалительных цитокинов, прокальцитонина, ферритина, АЛТ, АСТ, общего билирубина, прямого билирубина, креатинина, мочевины в крови) по сравнению с показателями у здоровых людей и больных COVID-19 средней степени тяжести. Все эти показатели являются прогностическими маркерами, определение которых необходимо для прогнозирования тяжелого течения заболевания и развития летального исхода, для своевременного назначения и проведения интенсивных мероприятий и изменения тактики лечения.

В четвертой главе диссертации под названием «Показатели аутоиммунного статуса при инфекции COVID-19» представлено оценка аутоиммунных показателей у пациентов с COVID-19 и оценка аутоиммунных показателей в динамике терапии у пациентов с COVID-19.

Нами был изучен уровень ряда аутоантител в остром периоде COVID-19. В сыворотке периферической крови мы определяли следующие маркеры аутоиммунизации:

аутоиммунные антитела класс G к одноцепочечной ДНК (антитела к оДНК);

аутоантитела к тиреопероксидазе (анти-ТПО);

аутоантитела к глутаматдекарбоксилазе (GAD).

Также мы рассмотрели уровень интерлейкина 17 (IL-17), как одного из цитокинов, участвующих не только в процессе активизации процесса воспаления, но и как принимающего активное участие в регуляции аутоиммунных механизмов.

Для проведения иммунологических исследований нами были отобраны 53 пациента в возрасте от 23 до 93 лет, среднетяжелого и тяжелого течения COVID 19, не имеющих в анамнезе выраженной аутоиммунной патологии, злокачественных образований и др. вирусных заболеваний. Группу контроля составили 20 здоровых вакцинированных лиц, которые в течении последнего года не болели осложнённым течением SARS-CoV-2.

В связи с этим мы изучили синтез IL-17 в динамике наблюдения исследованных больных. Анализ полученных данных по степени тяжести заболевания выявил разницу по уровню данного цитокина в динамике лечения.

В группе с тяжелым течением заболевания – уровень IL-17 уже при поступлении был достоверно выше контрольных показателей в 4,4 раза. И

при повторном его исследовании в конце периода наблюдения повысился еще больше и был выше контрольных показателей в 5,4 раза (рис.2)

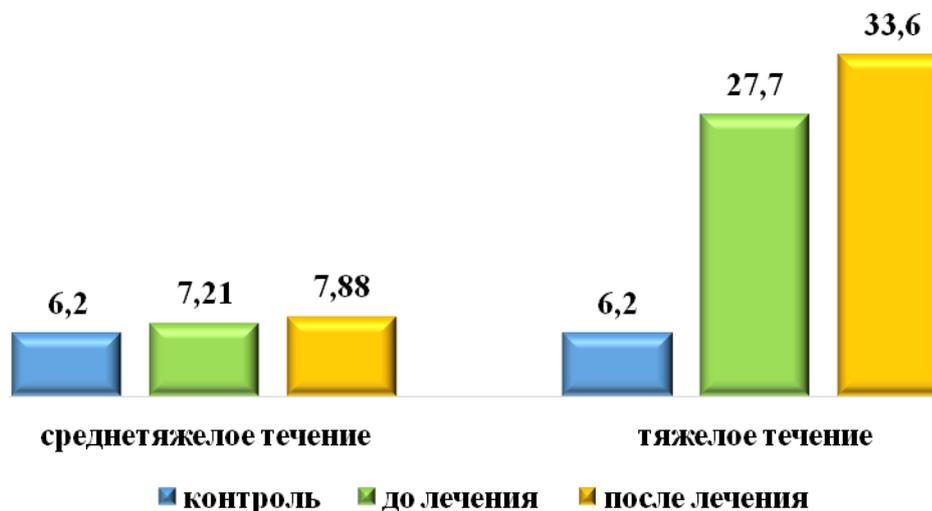


Рис.2. Динамика показателей IL-17 у исследованных пациентов с COVID-19 в зависимости от степени тяжести, (пг/мл)

Таким образом, выявленные особенности в динамике уровня IL-17 в зависимости от тяжести течения заболевания, подтверждают его существенный вклад в формировании тяжести инфекционного процесса при COVID-19, в следствии синергичного взаимодействия с IL-6, способствуя персистенции вируса и защищая инфицированные клетки от апоптоза.

При рассмотрении уровня аутоиммунных маркеров в зависимости от степени тяжести заболевания выявлены определенные закономерности (рис.3 и рис.4). Так при тяжелом течении инфекционного процесса при COVID-19 отмечается повышение уровня аутоиммунных антител к оДНК также же как IL-17. Уровень антител к оДНК в 6,5 раз достоверно ($P > 0,05$) превышает показатели в контрольной группе ($10,4 \pm 1,2$ пг/мл против $1,6 \pm 0,4$ пг/мл соответственно). И особое внимание хотелось обратить на тот факт, что после проведенного лечения уровень этого аутоиммунного маркера только возрос и составил $20,1 \pm 1,8$ пг/мл, что почти в 2 раза выше показателя при поступлении, и в 12,6 раз выше показателей контрольной группы (рис.4.)

При анализе уровня аутоантител при среднетяжелом течении инфекционного процесса мы выявили высокие показатели аутоантител к глутаматдекарбоксилазе и тиреопероксидазе. Так, до лечения эти показатели были выше контрольных показателей в 14,4 и 7,9 раз, а после получения терапии эти показатели только увеличились и стали больше контрольных цифр в 12,9 и в 7 раз соответственно (рис.3.).

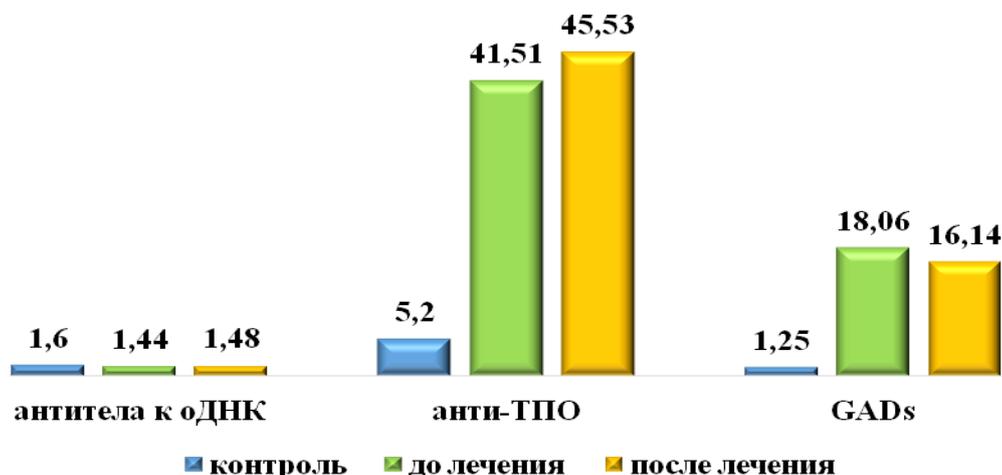


Рис.3. Динамика уровня аутоантител у исследованных пациентов с COVID-19 при среднетяжелом течении, (пг/мл)

Обращает на себя тот факт, что при тяжелом течении заболевания эти показатели не имели столь выраженную динамику, а по анти-GAD – даже отмечается снижение показателей по отношению к контрольным цифрам (рис.4).

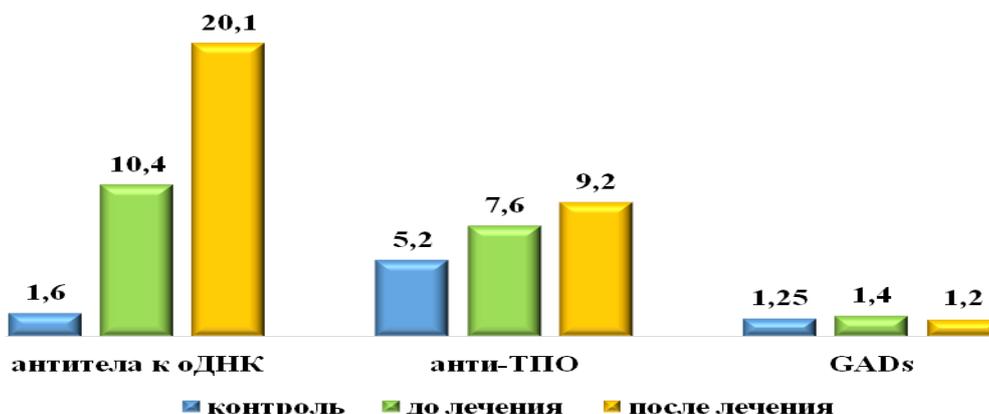


Рис.4. Динамика уровня аутоантител у исследованных пациентов с COVID-19 при тяжелом течении, (пг/мл)

Таким образом, при анализе полученных данных выявлено, что процесс аутоиммунизации имеет место быть при различных степенях тяжести инфекционного процесса, а при тяжелом течении, возможно обуславливает переход состояния в крайне тяжелое. При среднетяжелом течении заболевания аутоиммунизация проявляется в увеличении тканевых аутоантител (анти-GAD, анти-ТПО), что говорит о локальном течении процесса, тогда как при тяжелом течении возрастает уровень системных аутоантител (антитела к оДНК) и IL-17, который и обуславливает бурную иммунологическую реакцию у данной группы пациентов, возможно проводящих к переходу в крайне-тяжелое состояние и летальные исходы.

Для оценки полученных результатов аутоантител к глутаматдекарбоксилазе, тиреопироксидазе и антител класс G к одноцепочечной ДНК до и после лечения обследованные больные были условно разделены на группы:

пациенты с повышенным уровнем аутоантител в день госпитализации;

пациенты с повышенным уровнем аутоантител до начала терапии, но не снизившиеся в динамике;

пациенты, у которых уровень антител был повышенным при поступлении и после лечения показатели изученных аутоантител стали еще выше;

пациенты с изначально сниженным уровнем антител, а после полученной терапии их концентрация стала выше;

пациенты с положительной динамикой, т.е. повышенным уровнем антител в день поступления и показателями ниже контрольных значений после проведенных терапевтических мероприятий.

Таким образом, анализ полученных нами данных в исследуемой когорте пациентов выявил гиперцитокинемию основных провоспалительных медиаторов -ИЛ-6 и ИЛ-17 и наличие аутоантител (к глутаматдекарбоксилазе, тиреопироксидазе и антител класс G к одноцепочечной ДНК) характерных для ревматических заболеваний и эндокринной патологии, что диктует проведение дополнительных диагностических тестов и продолжения патогенетически обоснованных реабилитационных мероприятий больных, перенесших коронавирусную инфекцию для профилактики развития осложнений.

ВЫВОДЫ

В результате исследования, проведенного по теме «Клинико-лабораторная особенности у больных COVID-19» на диссертацию доктора философских наук (PhD), были представлены следующие выводы:

1. Установлено, что в раннем периоде заболевания COVID-19 у больных отмечаются в основном астено-вегетативные симптомы (94%), появление лихорадки (53,8%), кашля (73%) и одышки (93%);

2. Установлено, что тяжесть и смертность от COVID-19 были связаны с сопутствующими заболеваниями у пациентов с ишемической болезнью сердца (60,44%), артериальной гипертонией (75%), сахарным диабетом (33,5%) и ожирением (14%);

3. доказано, у больных COVID-19 высокий уровень отмечены лейкоцитоз (59%), лимфопения (84,6%), СОЭ (63%), С-реактивный белок (56,59%), мочевины (43%), D-димер (90%) и Ферритин (45%) не зависят от тяжести заболевания;

4. Выявлено, что при среднее тяжелых и тяжелых формах COVID-19 при ИФА исследование в сыворотке крови отмечается высокие показатели провоспалительных цитокинов - ИЛ-6 ($36,5 \pm 4,1$), ИЛ-17 ($20,63 \pm 1,85$) и аутоантител anti-GAD ($7,41 \pm 5,57$), anti-TPO ($20,42 \pm 10,42$) и ssDNA -IgG ($2,0 \pm 0,72$);

5. Установлено, что повышенные уровни ИЛ-6, ИЛ-17, anti-GAD, anti-TPO и anti - ssDNA -IgG у пациентов с COVID-19 являются прогностическими критериями клинического течения заболевания;

**SCIENTIFIC COUNCIL DSc.04/30.12.2019.Tib.30.01 ON AWARDING
SCIENTIFIC DEGREES AT THE TASHKENT MEDICAL ACADEMY,
THE REPUBLICAN SPECIALIZED SCIENTIFIC–PRACTICAL
MEDICAL CENTER OF EPIDEMIOLOGY, MICROBIOLOGY,
INFECTIOUS AND PARASITIC DISEASES**

**THE REPUBLICAN SPECIALIZED SCIENTIFIC–PRACTICAL
MEDICAL CENTER OF EPIDEMIOLOGY, MICROBIOLOGY,
INFECTIOUS AND PARASITIC DISEASES**

AKRAMOVA IRODA ABROLDJANOVNA

**CLINICAL AND LABORATORY FEATURES
PATIENTS WITH COVID-19**

14.00.10 – Infectious Diseases

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

Tashkent – 2025

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 B2021.2.PhD/Tib1906

The dissertation was completed at the Republican Specialized Scientific and Practical Medical Center for Epidemiology, Microbiology, Infectious and Parasitic Diseases.

The abstract of the dissertation in three languages (Uzbek, Russian) and a summary (in English) are posted on the TMA website (www.tma.uz) and on the information and educational portal «ZiyoNet» (www.ziynet.uz).

Scientific supervisor:

Tadjiev Batir Mirkhashimovich
Doctor of Medical Sciences, professor

Official opponents:

Aripov Orifjon Abdumalikovich
Doctor of Medical Sciences, docent

Ibadova Gulnara Alievna
Doctor of Medical Sciences, professor

Leading organization:

Bukhara State Medical Institute

The defense of the doctoral dissertation will be held on «__» _____ 2025, at _____ at the meeting of the Scientific Council DSc.04/30.12.2019.Tib.30.01 for awarding scientific degrees at the Tashkent Medical Academy, the Republican Specialized Scientific and Practical Medical Center for Epidemiology, Microbiology, Infectious and Parasitic Diseases (Address: 100109, Tashkent, Almazar district, Farobi St. 2. Tel/fax: (+99871) 150-78-25, e-mail: tta2005@mail.ru).

The doctoral dissertation can be looked through in the Information Resource Centre of the Tashkent Medical Academy (registered under _____). Address: 100109, Tashkent, Almazar district, str. Farobi 2. Tel/fax: (+99871) 150-78-25.

The abstract of the dissertation was distributed on «__» _____ 2024.
(Registry record N _____ dated «__» _____ 2024).

L.N. Tuychiev

Chairman of the Scientific Council on Award of Scientific Degrees, Doctor of Medicine, professor

N.U. Tadjieva

Scientific Secretary of the Scientific Council on Award of Scientific Degrees, Doctor of Medicine, docent

G.A. Ibadova

Chairman of scientific council on awarding of scientific degrees, doctor of medical sciences, professor

INTRODUCTION (abstract of the PhD thesis)

The aim of the research work: identification of clinical and laboratory characteristics of patients with COVID-19.

The object of the study were 182 patients with COVID-19 who were hospitalized during 2021-2022. at the clinic of the Zangiata Specialized Multidisciplinary Infectious Diseases Hospital, Block B, and the Institute of Immunology and Human Genomics.

The scientific novelty of the research is as follows:

it has been proven that high levels of cytokines IL-6 and IL-17a, associated with inflammation, in the blood during COVID-19 disease are associated with severe disease;

it was found that an increase in the levels of class G autoantibodies in single-stranded DNA, glutamate decarboxylase and the thyroid peroxidase enzyme in the blood serum of patients with COVID-19 is associated with a severe course of the disease;

a predisposition to the development of autoimmune diseases in COVID-19 patients has been proven, based on the determination of increased levels of autoantibodies against class G single-stranded DNA and thyroid peroxidase enzymes in the blood serum;

it was discovered for the first time that an increase in the levels of autoantibodies glutamate decarboxylase and the enzyme thyroid peroxidase in patients with COVID-19 is a marker of complications associated with the endocrine and cardiovascular systems.

Implementation of research results. According to the conclusion of the Expert Council of the Republican Specialized Scientific and Practical Medical Center for Epidemiology, Microbiology, Infectious and Parasitic Diseases No. 1 n-z/42 dated May 1, 2024:

first scientific novelty: it has been proven that high levels of cytokines IL-6 and IL-17a, associated with inflammation, in the blood during COVID-19 disease are associated with severe disease. Significance of scientific novelty: elevated levels of interleukins IL-6 and IL-17 in patients with COVID-19 are associated with severe disease. Introduction of scientific novelty into practice: The obtained scientific and practical data were introduced into the practice of the Republican Specialized Zangiata Hospital No. 1 in accordance with Order No. 27-P dated February 9, 2023, as well as into the practice of the Khorezm Regional Infectious Diseases Hospital in accordance with Order No. 15-X of June 10 2023. *The social significance:* starting from the day of treatment in a medical institution, the levels of interleukins IL-6 and IL-17 are detected in patients with COVID-19, which makes it possible for early detection of the acute stage of the disease. *The economic significance:* thanks to the possibility of early detection of the acute stage of COVID-19 disease by measuring IL-6 and IL-17 in the hospital from the moment of treatment, it was possible to reduce treatment costs to 1,250,000 soums. *Conclusion:* Identification of IL-6 and IL-17 indices in patients with COVID-19

from the moment they went to the hospital made it possible to reduce the cost of treating one patient with COVID-19 in an infectious diseases hospital in the amount of 1,250,000 soums, and also provided the opportunity savings in the amount of 220,000 soums from extra-budgetary sources.

second scientific novelty: it was found that an increase in the levels of class G autoantibodies in single-stranded DNA, glutamate decarboxylase and the thyroid peroxidase enzyme in the blood serum of patients with COVID-19 is associated with a severe course of the disease. Significance of scientific novelty: it was found that the levels of class G autoantibodies against single-stranded DNA, glutamate decarboxylase and thyroid peroxidase in the blood serum of patients with COVID-19 increase with the severity of the disease. Introduction of scientific novelty into practice: scientific and practical data on the increase in class G autoantibodies against single-stranded DNA, glutamate decarboxylase and thyroid peroxidase in the blood serum of patients with COVID-19 and their connection with severe disease were introduced into practice at the Republican Zangiata Specialized Hospital No. 1 by order No. 27-P dated February 9, 2023 and the Khorezm Regional Infectious Diseases Hospital by order No. 15-X dated June 10, 2023. *The social significance:* determination of class G autoantibodies against single-stranded DNA, glutamate decarboxylase and thyroid peroxidase in the blood serum of patients with COVID-19 before hospital treatment allows for timely prevention of severe COVID-19. *The economic significance:* thanks to the study of class G autoantibodies in single-stranded DNA, glutamate decarboxylase and thyroid peroxidase in the blood serum of patients with COVID-19 before the start of hospital treatment, timely diagnosis and treatment helped reduce the length of stay of patients in the hospital, which saved budgetary funds in the amount of 1,850,417 soums and extra-budgetary funds in the amount of 220,000 soums per patient. *Conclusion:* as a result of determining in the blood serum of patients with COVID-19 the indicators of class G antibodies in single-stranded DNA, glutamate decarboxylase and thyroperoxidase before hospital treatment, it was possible to timely prevent the severe course of COVID-19, thereby reducing the length of stay of patients in the hospital.

third scientific novelty: a predisposition to the development of autoimmune diseases in COVID-19 patients has been proven, based on the determination of increased levels of autoantibodies against class G single-stranded DNA and thyroid peroxidase enzymes in the blood serum. Significance of scientific novelty: means that the predisposition to the development of autoimmune diseases in patients infected with COVID-19 was due to an increase in the level of autoantibodies against single-stranded DNA class G and thyroid peroxidase enzymes in the blood serum. Introduction of scientific novelty into practice: Scientific and practical data on the study of autoantibodies against class G single-stranded DNA and thyroid peroxidase enzymes in blood serum in patients with COVID-19 were introduced into practice at the Republican Zangiata Specialized Hospital No. 1 according to Order No. 27-P dated February 9, 2023 year and in the Khorezm Regional Infectious Diseases Hospital in accordance with order No. 15-X of June 10, 2023.

The social significance: the study of autoantibodies against class G single-stranded DNA and thyroid peroxidase enzymes in the blood serum of patients with COVID-19 made it possible to identify a predisposition to the development of autoimmune diseases in patients that arise during illness and rehabilitation, thereby preventing early disability. *The economic significance:* it was established that the predisposition to the development of autoimmune diseases in patients infected with COVID-19 was due to an increase in the level of autoantibodies against class G single-stranded DNA and thyroid peroxidase enzymes in the blood serum. The study of this phenomenon made it possible to reduce the length of their stay in the hospital, which led to budgetary savings in the amount of 1,119,564 soums and extra-budgetary funds in the amount of 220,000 soums per patient. *Conclusion:* it was established that the predisposition to the development of autoimmune diseases in patients infected with COVID-19 was due to an increase in the level of autoantibodies against class G single-stranded DNA and thyroid peroxidase enzymes in the blood serum. The study of this phenomenon made it possible to reduce the length of their stay in the hospital, which led to budgetary savings in the amount of 1,119,564 soums and extra-budgetary funds in the amount of 220,000 soums per patient.

fourth scientific novelty: it was discovered for the first time that an increase in the levels of autoantibodies glutamate decarboxylase and the enzyme thyroid peroxidase in patients with COVID-19 is a marker of complications associated with the endocrine and cardiovascular systems. *Significance of the scientific discovery:* An increase in glutamate decarboxylase and the thyroid peroxidase enzyme indicators over time in patients with COVID-19 who do not have a history of endocrine diseases indicates the possible development of diseases of the endocrine and cardiovascular systems. *Introduction of scientific novelty into practice:* Scientific and practical data on the study of the dynamics of glutamate decarboxylase and the thyroid peroxidase enzyme in patients with COVID-19 who do not have a history of endocrine diseases were introduced into practice at the Republican Zangiata Specialized Hospital No. 1 by order No. 27-P dated February 9, 2023 and in the infectious diseases hospital of the Khorezm region by order No. 15-X dated June 10, 2023. *The social significance:* the study of the dynamics of glutamate decarboxylase and the thyroid peroxidase enzyme indices in patients with COVID-19 who do not have a history of endocrine diseases made it possible to identify a risk group predisposed during the period of illness and rehabilitation to the development of endocrine and cardiovascular diseases -vascular systems. *The economic significance:* the dynamics of glutamate decarboxylase and the thyroid peroxidase enzyme indices in patients who have recovered from COVID-19 without a history of endocrine diseases indicate the possible development of complications in the endocrine and cardiovascular systems. This allowed early detection and treatment of complications, which contributed to a reduction in treatment time in the hospital and savings for one patient of up to 1,119,564 soums from the budget and 220,000 soums from extra-budgetary funds. *Conclusion:* the dynamics of glutamate decarboxylase and the thyroid peroxidase enzyme indices

in patients who have recovered from COVID-19 without a history of endocrine diseases indicate the possible development of complications in the endocrine and cardiovascular systems. This allowed early detection and treatment of complications, which contributed to a reduction in treatment time in the hospital and savings for one patient of up to 1,119,564 soums from the budget and 220,000 soums from extra-budgetary funds.

Approbation of scientific results. The scientific results obtained were discussed at 5 scientific conferences, including 2 international and 3 republican international scientific and practical conferences.

The structure and scope of the thesis. The dissertation consists of an introduction, four chapters, conclusions, conclusions, practical recommendations and a list of cited literature. The volume of text material is 117 pages.

ЭЪЛОН ҚИЛИНГАН ИШЛАР РЎЙХАТИ
СПИСОК ОПУБЛИКОВАННЫХ РАБОТ
LIST OF PUBLISHED WORKS

I бўлим (I часть; part I)

1. Акрамова И.А., Таджиев Б.М., Хакимов Б.Б., Муминов О.А., Агзамова М.Н. Кекса беморларда Ковид-19 нинг оғир кечишида башоратчи омиллар // Журнал Инфекция, иммунитет и фармакология.-Тошкент, 2021.- №3.- 22-25 б. (14.00.00: №15)
2. Таджиев Б.М., Акрамова И.А. Клиническая характеристика и исходы новой коронавирусной инфекции у взрослых // Журнал Инфекция, иммунитет, фармакология.-Ташкент, 2022.-№3.- Часть 2.- С.43-48. (14.00.00: №15)
3. N.Ya.Fayzullaeva, I.A.Akramova, B.M.Tadjiev, L.G.Sabirzyanova, U.P.Nabieva. The role of interleukin -17 in COVID-19 // ScienceAsia 48(2022):P.1145-1150 <https://www.scienceofasia.org/abstract/abstract%3D238> (IF-1,2-Q2)
4. I.A.Akramova The role of pro-inflammatory cytokines in the immunopathogenesis of COVID 19 // American Journal of Medicine and Medical Sciences // p-ISSN: 2165-901X, e-ISSN: 2165-9036, 2022; 12(12): 1239-1243 <http://article.sapub.org/10.5923.j.ajmms.20221212.14.html> (14.00.00: №2)
5. Акрамова И.А., Файзуллаева Н.Я., Набиева У.П., Рауфов А.А. Диагностическое значение цитокинов и антител к одноцепочечной ДНК у больных с COVID-19 //Журнал Теоретической и клинической медицины. - Ташкент, 2023.- №4 - С. 275-280. (14.00.00: №3)

II бўлим (II часть; part II)

6. B.M.Tadjiev, I.A.Akramova. Analysis of the morbidity of Coronavirus infection // International Conference Bridge to science: Research works. San Francisco, California, USA 2020, P. 11-13.
7. Акрамова И.А., Таджиев Б.М., Хакимов Б.Б., Агзамова М.Н., Ходжаниязова Д.М. Клиническое значение интерлейкина-6 больных с Covid-19 // Материалы научно-практической online конференция с международным участием // Распространенность COVID-19 в различных регионах СНГ, клиника и диагностика – Ташкент 2021 - С.5
8. Акрамова И.А., Таджиев Б.М., Миррахимова Н.М. Клинические характеристики и факторы риска тяжести у больных COVID-19 // Материалы VII конгресса Евро – Азиатского общества по инфекционным болезням // Журнал инфектологии Приложение 1, Том 14 №2, Санкт Петербург, 2022 - С 9-10.
9. Акрамова И.А., Таджиев Б.М., Туйчиев Ж.Д., Хакимов Б.Б., Агзамова М.Н. Клиническая характеристика тяжелого течения COVID-19 у больных пожилого возраста // Материалы международной научно-

практической онлайн конференции, посвященной году Поддержки молодежи и укрепления здоровья населения // Коронавирусная инфекция: диагностика, лечение и профилактика – Фергана 2021 - С.129-130.

10. Туйчиев Ж.Д., Эралиев У.Э., Акрамова И.А., Комилова Н.К. Национальные рекомендации по антибиотикотерапии при COVID-19 // Материалы международной научно-практической онлайн конференции, посвященной году Поддержки молодежи и укрепления здоровья населения // Коронавирусная инфекция: диагностика, лечение и профилактика – Фергана 2021 – С. 129-130.

11. Таджиев Б.М., Акрамова И.А., Файзуллаева Н.Я. COVID-19 билан оғриган беморларда битта занжирли ДНКга антитаначалар ва цитокинлар даражасини аниқланишининг диагностик аҳамияти // Услубий тавсиянома. –Тошкент, 2023. - 20 б.

Автореферат «Тошкент тиббиёт академияси ахборотномаси»журнали таҳририятида таҳрирдан ўтказилиб, ўзбек, рус ва инглиз тилларида матнлар ўзаро мувофиқлаштирилди.

1715



Босишга рухсат этилди: 19.12.2024 йил
Бичими 60x84 $\frac{1}{16}$. «Times New Roman»
гарнитурда рақамли босма усулда чоп этилди.
Шартли босма табоғи 3,25. Адади 100. Буюртма № 158

**“Fan va ta’lim poligraf” MChJ босмахонасида чоп этилди.
Тошкент шаҳри, Дўрмон йўли кўчаси, 24-уй.**