

**АБУ АЛИ ИБН СИНО НОМИДАГИ БУХОРО ДАВЛАТ ТИББИЁТ
ИНСТИТУТИ ҲУЗУРИДАГИ ИЛМИЙ ДАРАЖАЛАР БЕРУВЧИ
DSc.04/30.04. 2022.Tib.93.02 РАҚАМЛИ ИЛМИЙ КЕНГАШ**
**АБУ АЛИ ИБН СИНО НОМИДАГИ БУХОРО ДАВЛАТ ТИББИЁТ
ИНСТИТУТИ**

КАЗАКОВ БЕКЗОД ШОДИЁРОВИЧ

**COVID-19 ЎТКАЗГАН БЕМОРЛАРДА КОГНИТИВ
БУЗИЛИШИНING ГЕМОСТАЗ ТИЗИМИ КЎРСАТКИЧЛАРИ
БИЛАН ЎЗARO БОҒЛИҚЛИГИ ЖИҲАТЛАРИ**

**14.00.13- Неврология
14.00.29 – Гематология ва трансфузиология**

**ТИББИЁТ ФАНЛАРИ БЎЙИЧА ФАЛСАФА ДОКТОРИ (PhD)
ИЛМИЙ ДАРАЖАСИНИ ОЛИШ УЧУН ЁЗИЛГАН**

Бухоро – 2024

Фалсафа доктори (PhD) диссертацияси автореферати мундарижаси

Оглавление автореферата диссертации доктора философии (PhD)

Contents of abstract of dissertation for the Doctor of Philosophy (PhD)

Казаков Бекзод Шодиёрович

COVID-19 ўтказган беморларда когнитив бузилишининг гемостаз тизими кўрсаткичлари билан ўзаро боғлиқлиги жиҳатлари 3

Казаков Бекзод Шодиёрович

Аспекты взаимосвязи когнитивных нарушений с показателями системы гемостаза у пациентов с COVID-19..... 21

Kazakov Bekzod Shodiyorovich

Aspects of the relationship between cognitive impairment and hemostasis system parameters in patients with COVID-19..... 39

Эълон қилинган ишлар рўйхати

Список опубликованных работ

List of published works 43

**АБУ АЛИ ИБН СИНО НОМИДАГИ БУХОРО ДАВЛАТ ТИББИЁТ
ИНСТИТУТИ ҲУЗУРИДАГИ ИЛМИЙ ДАРАЖАЛАР БЕРУВЧИ**
DSc.04/30.04. 2022.Тиб.93.02 РАҚАМЛИ ИЛМИЙ КЕНГАШ
БУХОРО ДАВЛАТ ТИББИЁТ ИНСТИТУТИ

КАЗАКОВ БЕКЗОД ШОДИЁРОВИЧ

**COVID-19 ЎТКАЗГАН БЕМОРЛАРДА КОГНИТИВ
БУЗИЛИШНИНГ ГЕМОСТАЗ ТИЗИМИ КЎРСАТКИЧЛАРИ
БИЛАН ЎЗARO БОҒЛИҚЛИГИ ЖИҲАТЛАРИ**

14.00.13- Неврология

14.00.29 – Гематология ва трансфузиология

**ТИББИЁТ ФАНЛАРИ БЎЙИЧА ФАЛСАФА ДОКТОРИ (PhD)
ИЛМИЙ ДАРАЖАСИНИ ОЛИШ УЧУН ЁЗИЛГАН
АВТОРЕФЕРАТИ**

Бухоро – 2024

Фалсафа доктори (PhD) диссертацияси мавзуси Ўзбекистон Республикаси Олий таълими, фан ва инновациялар вазирлиги ҳузуридаги Олий аттестация комиссиясида №В2022.1.PhD/Tib2471 рақам билан рўйхатга олинган.

Диссертация Бухоро давлат тиббиёт институтида бажарилган.

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

Илмий раҳбар:

Ходжаева Дилбар Таджиевна
тиббиёт фанлари доктори, профессор

Болтаев Камол Жумаевич
Тиббиёт фанлари доктори, доцент

Расмий оппонентлар:

Ётақчи ташкилот:

Диссертация ҳимояси Бухоро давлат тиббиёт институти ҳузуридаги DSc.04/.30.04.2022.Tib.93.02 рақамли Илмий кенгашнинг 2023 йил «___» _____ соат _____ даги мажлисида бўлиб ўтади. (Манзил: 200118, Бухоро шаҳри Ғиждувоний кўчаси 23 уй. Тел./факс: (+99865) 223-00-50; e-mail: buhme@mail.ru).

Диссертация билан Бухоро давлат тиббиёт институтининг Ахборот-ресурс марказида танишиш мумкин (_____ рақам билан рўйхатга олинган). Манзил: 200118, Бухоро Ғиждувоний кўчаси 23 уй Тел./факс: (+99865) 223-00-50.

Диссертация автореферати 2024 йил «___» _____ куни тарқатилди.

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

Д.И. Туксанова

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

Н.Ш.Ахмедова

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

Г.А. Ихтиярова

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

КИРИШ (фалсафа доктори (PhD) диссертацияси аннотацияси)

Диссертация ишининг долзарблиги ва зарурати. Дунёда коронавирус инфекцияси туфайли кузатилган ўлим ҳолатлари биринчи ўринда туради. ЖССТнинг маълумотларига кўра, «коронавирус инфекцияси билан дунёнинг 228 та давлатида тарқалган бўлиб, 08.11.2022 ҳолатига кўра дунё бўйича тахминан 632 533 408 одам зарарланган, кунлик ўсиш ҳолати 161 749 тани, ўлим ҳолатлари эса 6 592 320 тани ташкил этди...»¹. Қатор олимларнинг ишлари натижаларида коронавируснинг вирулентлиги SARS-CoV-2 нинг ташқи мембранасидаги S оқсил рецептор-боғловчи доменининг ангиотензин-айлантирувчи фермент 2 (ACE2) билан таъсири натижасида юзага келади. SARS-CoV-2 қон томир эндотелийсидаги ACE2 билан боғланиб, эндотелиал дисфункция, қон томир ўтказувчанлиги ошиши, микроциркуляция бузилиши, томирларда тромбофилия ва тромб ҳосил бўлишига олиб келади. Бугунги кунда аҳоли орасида вирусли касалликлар кенг тарқалган бўлиб, илм-фанда уларнинг баъзилари нейротроп хусусиятга эга бўлиб, МНС зарарланиши оқибатида нейрнопсихатрик, когнитив, аффектив бузилишлар намоён бўлиши исботланган. Нейротропизм хусусияти COVID-19 инфекцияси кўзгатувчиси бўлган SARS-CoV-2 вирусиди ҳам мавжуд.

Жаҳонда коронавирус инфекциясида гемостаз тизими бузилиш хусусиятларини олдини олишда юқори самарадорликка эришиш мақсадида қатор илмий тадқиқотлар олиб борилмоқда. Жумладан, коронавирус инфекцияси билан касалланган беморларда тромбоэмболик синдром клиник кўринишини асослаш, беморларда тромбоцитлар миқдори, коагуляцион гемостаз кўрсаткичларини ўрганишдан иборат. Коронавирус инфекцияси билан касалланган беморларда томир-тромбоцитар, коагуляцион гемостаз ўзгаришларини қиёсий таққослаш ҳамда томир-тромбоцитар ва коагуляцион гемостаз ўзгаришларни даволаш тизимини такомиллаштириш ва унинг самарадорлигини баҳолаш механизминини ишлаб чиқишдан иборат. Касалликни ташхислашда тромботик асоратларни олдини олиш алоҳида аҳамият касб этади.

Мамлакатимиз тиббиёт соҳасини сифат жихатдан ривожлантириш, аҳолига кўрсатилаётган тиббий хизмат сифатини ошириш борасида, жумладан хавфли вируслар орқали тарқалаётган касалликларини ташхислаш ва даволаш даражасини янги поғонага кўтариш бўйича мақсадли чора-тадбирлари бажарилмоқда. «Мамлакатимизда аҳолига кўрсатилаётган тиббий ёрдамнинг самарадорлиги, сифати ва оммабоплигини ошириш, шунингдек, тиббий стандартлаштириш тизимини шакллантириш, ташхис қўйиш ва даволашнинг юқори технологик усулларни жорий қилиш, патронаж хизмати ва диспансеризациянинг самарали моделларини яратиш орқали, соғлом турмуш тарзини қўллаб-қуватлаш ва касалликларни профилактика қилиш...»¹ каби

¹ ЖССТ нинг 2022 йил ҳисоботи.

вазифалари белгиланган. Ушбу вазифаларни амалга ошириш аҳоли орасида коронавирус инфекциясини ташхислаш ва даволашда замонавий тиббий хизмат кўрсатиш даражасини янги босқичга кўтариш ва сифатли тиббий хизмат кўрсатишда замонавий технологияларни қўллашни такомиллаштириш орқали тромботик асоратларни камайтириш имконини беради.

Ўзбекистон Республикаси Президентининг 2018 йил 7 декабрдаги ПФ–5590–сон «Ўзбекистон Республикаси соғлиқни сақлаш тизимини тубдан такомиллаштириш бўйича комплекс чора–тадбирлари тўғрисида», 2020 йил

25 июлдаги ПФ–6035–сон «Коронавирус пандемиясини юмшатиш, аҳолининг санитария–эпидемиологик осойишталиги ва саломатлигини сақлаш тизимини тубдан такомиллаштириш чора–тадбирлари тўғрисида»ги фармонлари, 2020 йил 26 мартдаги ПҚ–4649–сон «Ўзбекистон Республикасида коронавирус инфекцияси кенг тарқалишининг олдини олишга доир қўшимча чоратадбирлар тўғрисида», 2020 йил 27 июлдаги ПҚ–4790–сон «Ўзбекистон Республикаси санитария–эпидемиологик осойишталик ва жамоат саломатлиги хизмати фаолиятини ташкил қилиш чора–тадбирлари тўғрисида»ги қарорлари ҳамда мазкур соҳага тегишли бошқа меъёрий ҳуқуқий ҳужжатларда белгиланган вазифаларни бажаришга мазкур диссертация тадқиқоти муайян даражада хизмат қилади.

Ўзбекистон Республикаси Президентининг 2020 йил 12 ноябрдаги ПҚ–4891–сон «Тиббий профилактика ишлари самарадорлигини янада ошириш орқали жамоат саломатлигини таъминлашга оид қўшимча чора–тадбирлари тўғрисида» қарорлари 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 йўналишига мувофиқ бажарилган.

Муаммонинг ўрганилганлик даражаси. Дунё аҳолиси бошидан кечирган COVID-19 инфекцияси анаъанавий респиратор касаллик деб талқин қилинган бўлсада, 85% гача беморларда қатор неврологик синдромлар, жумладан бош оғриғи, бош айланиши, миалгия, таъм ва ҳид билишнинг бузилиши каби белгилар кузатилди (Mao et al., 2020). Неврологик симптомлардан энг кўп кузатилиб, касалликнинг дастлабки кунларидан бошланиб, тузалишдан кейин ҳам анча сақланган клиник белги бу- таъм ва ҳид билишнинг бузилишидир (Lechien et al., 2020; Mao et al. al., 2020 ; Romero-Sánchez et al., 2020). Олиб борилган кенг қамровли тадқиқотларда когнитив бузилишлар постковид (SARS-CoV-2 билан касалланиб ўтгандандан 12 ой ва ундан кейин) синдромда ҳам яққол намоён бўлишини кузатиш мумкинлигини кўрсатмоқда. Когнитив бузилишлар постковид давридаги 70% дан ортиқ беморларда аниқланган (Cirulli et al., 2020 ; Bliddal et al., 2021 ; Davis et al., 2021), улар орасида энг кўп учрагани бу хотира ва диққат бузилишидир (Davis et al., 2021).

COVID-19 билан боғлиқ коагулопатиялар SARS-CoV-2 инфекциясининг энг яққол намоён бўлган клиник белгиларидан бўлиб, узоқ вақт олиб борилган илмий изланишлар бу ҳолатни вируснинг хусусиятлари ва касалликнинг патогенетик механизми билан боғлиқлигини исботлади (McAlpine L. S. et al., 2021). Ушбу коагулопатия терида тошмалар пайдо бўлишидан тортиб қонда айланиб юрувчи макро ва микротромблар пайдо бўлиши, ички органларда қон қуюлиши, миокард инфаркти, инсульт каби оғир клиникалар билан намоён бўлди (Leopold V. et al., 2021). Бошқа респиратор инфекцияга қараганда COVID-19 билан касалланган беморларда қон ивиши билан боғлиқ ўзгаришлар кўпроқ ва оғирроқ шаклда кечганлигига гувоҳ бўлдик. Деярли барча беморларда қон плазмасида D-димер, C-реактив оқсил, P-селектин ва фибриноген миқдорининг ошиши кузатилди (Tang N., Li D., 2020; Agrati, C. et al., 2021).

Дунёда сўнгги йилларда коронавирус инфекциясини эрта ташхислаш, даволаш ва асоратларини башоратлашга бағишланган ишлар кўп бўлишига қарамасдан, адабиётларда айрим гемостатик кўрсаткичлар аҳамияти муҳокамаси давом этмоқда, бу эса касалликни эрта аниқлаш ва асоратларини олдини олиш мақсадида янада мукаммал текширишлар олиб бориш лозимлигини кўрсатади. Охирги маълумотларга кўра, COVID-19да ялиғланиш цитокинларининг ошиши цитокин бўронига сабабчи бўлади, у эса қон томир эндотелийсини зарарлайди, тўқима тромбопластини экспрессиясини стимуллайди, натижада қон ивиш тизими фаоллашади (Петров В.И. ва б., 2021; Қурбанова З.Ч., 2022).

Ўзбекистонда сўнгги йилларда А.Г. Гадаев, А.Н.Арипов, Х.А. Акилов, А.Р. Облоқулов томонидан COVID-19 да буйрақлар функционал захираси ва гемодинамик кўрсаткичлари, COVID-19 пандемиясида аҳолига ихтисослаштирилган стационар тиббий ёрдам самарадорлигини ошириш, коронавирус инфекциясининг сероэпидемиологик таҳлиллари асосида профилактик ва эпидемияга қарши чора-тадбирларни такомиллаштириш, Ходжиева Д.Т., Сафаров К.К. илмий тадқиқотларида инфекциянинг неврологик ва депрессив таъсири баҳоланган бўлса Ш.А. Бабажанова, З.Ч. Қурбанова, Қ.Т. Бобоев каби олимлар томонидан коронавирус инфекциясида гемостаз тизимининг бузилишини ташхислаш ва даволаш тизимини такомиллаштиришга қаратилган илмий тадқиқотлар олиб борилган. Коронавирус инфекциясида ва постковид даврда гемостаз бузилиши хусусиятлари ҳамда унинг патогенетик аспекти охиригача ўрганилмаган.

Диссертация мавзусининг диссертация бажарилган олий таълим муассасасининг илмий-тадқиқот ишлари режалари билан боғлиқлиги.

Ушбу диссертация иши Абу Али ибн Сино номидаги Бухоро давлат тиббиёт институти илмий-тадқиқот ишлари режасига мувофиқ (22/26.05.2022) «COVID – 19 дан кейинги даврда Бухоро минтақаси аҳолиси саломатлигига таъсир этувчи патологик омилларни эрта аниқлаш, ташхислаш ҳамда янги даволаш профилактика усуллари ишлаб чиқиш» мавзуси доирасида бажарилган (2022-2026 йй.).

Тадқиқотнинг мақсади: COVID-19 билан касалланган беморларда когнитив бузилишларнинг намоён бўлиши жиҳатлари ва гемостаз тизими кўрсаткичлари орасидаги боғлиқликни баҳолаш.

Тадқиқотнинг вазифалари:

COVID-19 билан касалланган беморларда касалликдан кейинги эрта даврларда (6 ойгача) когнитив бузилишларнинг учраш шакллари ва частотасини баҳолаш;

COVID-19 билан касалланган беморларда касалликдан кейинги кечки даврларда (6 ойгача) когнитив бузилишнинг учраш шакллари ва частотасини баҳолаш;

COVID-19 билан касалланган беморларда кузатилган когнитив белгилар намоён бўлишининг касаллик кечиш оғирлиги, ёш, жинс боғлиқлигини солиштирма ўрганиш;

COVID-19 билан касалланган беморларда кузатилган когнитив белгилар ривожланишининг гемостаз кўрсаткичлари билан боғлиқлигини баҳолаш;

COVID-19 ўтказган беморларда постковид даврда когнитив бузилишларни эрта ташхислаш ва олдини олиш чора тадбирларини такомиллаштириш

Тадқиқотнинг объекти сифатида Бухоро шаҳрида фаолият олиб бораётган Анвар мед ишонч хусусий клиникасига мурожаат қилиб келган, анамнезида COVID-19 инфекциясини ўтказган жами 135 нафар бемор жалб қилинди. Назорат гуруҳи сифатида 40 та COVID-19 ўтказмаган шахслар ўрганилди.

Тадқиқотнинг предмети капиляр ва веноз қон, қон плазмаси, когнитив белгиларни аниқлашга мўлжалланган тестлар.

Тадқиқотнинг усуллари. Тадқиқотда объектив кўрув, анамнез йиғиш, неврологик симптомларни аниқлашга мулжалланган интеллектуал тестлар, умумий клиник-лаборатор, биокимёвий текширувни қўллаш, коагулограмма таҳлили, SARS-Cov-19 вирусига қарши антителони (IgG ва IgA) аниқлаш, коагулограмма, тромбоцитлар сони, D-димер, Виллебранда омили, функционал-диагностик текширишлар (бош мия қон томирлари доплерографияси), статистик таҳлил каби усуллардан фойдаланилган.

Тадқиқотнинг илмий янгилиги қуйидагилардан иборат:

COVID-19 нинг турли клиник даражалари билан оғриган беморларда эрта постковид даврда ваҳима ва депрессия белгилари, кечки постковид даврида эса хотира ва диққат бузилишининг кучайиб бориш эҳтимоллиги юқорилиги асосланган;

постковид даврда когнитив бузилишлар намоён бўлишида ёш ва жинс аҳамиятли омиллар бўлиб, депрессия кўпроқ катта ёшли аёлларда, ваҳима синдроми эса ўрта ёшлиларда намоён бўлиши аниқланган;

COVID-19 нинг енгил даражаси билан касалланган, лекин патогенетик даво олмаган беморларда кечки постковид даврда хотира ва диққат бузилиши кучайиб бориши исботланган;

постковид даврда когнитив бузилишлар ҳамда бирламчи ва иккиламчи гемостаз кўрсаткичлари (Виллебранда омили, протромбин вақти)га орасида

боғлиқ мавжудлиги асосланган ва олдини олиш тадбирлари такомиллаштирилган.

Тадқиқотнинг амалий натижалари қуйидагилардан иборат:

COVID-19 нинг турли клиник даражалари билан оғриган беморларда эрта постковид даврда ваҳима ва депрессия белгилари, кечки постковид даврида эса хотира ва диққат бузилишининг кучайиб бориш эҳтимоллиги юқорилиги асосланган;

Постковид даврда когнитив бузилишлар намоён бўлишида ёш ва жинс аҳамиятли омиллар бўлиб, депрессия кўпроқ катта ёшли аёлларда, ваҳима синдроми эса ўрта ёшлиларда намоён бўлиши аниқланган;

COVID-19 нинг енгил даражаси билан касалланган, лекин патогенетик даво олмаган беморларда кечки постковид даврда хотира ва диққат бузилиши кучайиб бориши исботланган;

COVID-19 нинг симптомсиз кечган ва енгил даражалари билан оғриган беморларда когнитив бузилишлар учраш частотаси ўрганилган ривожланишини башоратлашда гемостаз тизимидаги ўзгаришларнинг патогенетик аҳамияти ва уни башоратлаш маркерлари аниқланган, услубий тавсиялар ишлаб чиқилган;

Анамнезида COVID-19 ўтказган беморларда когнитив бузилишлар асоратларининг олдини олиши илмий асослаб кўрсатиб берилган.

Тадқиқот натижаларининг ишончлилиги. Тадқиқотда қўлланилган назарий ёндашув ва замонавий усуллар, олиб борилган текширувларнинг услубий жиҳатдан тўғрилиги, беморлар сонининг етарлилиги, танланган материалнинг етарли миқдордалиги, умумклиник, биокимёвий ва статистик тадқиқот усулларига асосланганлиги, тадқиқот натижаларининг халқаро ва маҳаллий тадқиқотлар билан таққосланганлиги, хулоса, олинган натижаларнинг ваколатли тузилмалар томонидан тасдиқланганлиги ва натижаларнинг ишончлилиги билан асосланади.

Тадқиқот натижаларининг илмий ва амалий аҳамияти.

Тадқиқот натижаларининг илмий аҳамияти COVID-19 ўтказган беморлар орасида касалликдан кейинги эрта ва кечки даврларда когнитив бузилишларнинг учраш частотаси ва клиник намоён бўлиш шакллари аниқланган;

COVID-19 ўтказган беморларда кузатилдиган когнитив белгиларнинг намоён бўлиши ва кечиш оғирлиги даражаси жиҳатлари ёш, жинс ва постковид асоратлар аспектида солиштирма ўрганилиб, бу кўрсаткичларнинг хавф омили сифатида аҳамияти асосланганлиги билан изоҳланади.

Тадқиқот натижаларининг амалий аҳамияти COVID-19 нинг турли клиник даражалари билан оғриган беморларда эрта ва кечки постковид даврида когнитив бузилишлар ривожланиши ва кечишини башоратловчи омиллар ўрганилган, аҳамияти баҳоланган, ҳамда амалиётга татбиқ этилганлиги, COVID-19 нинг симптомсиз кечган ва енгил даражалари билан оғриган беморларда когнитив бузилишлар ривожланишини башоратлашда гемостаз тизимидаги ўзгаришларнинг патогенетик аҳамияти ва уни

башоратлаш, олдини олиш тадбирлари ишлаб чиқилганлиги билан изоҳланади.

Тадқиқот натижаларининг жорий қилиниши. COVID-19 ўтказган беморларда когнитив бузилишининг гемостаз тизими кўрсаткичлари билан ўзаро боғлиқлиги жиҳатлари бўйича олинган илмий натижалар асосида «COVID-19 билан касалланган беморларда хотира ва диъият бузилишининг эрта ва кечки белгиларини аниқлаш ва раебилитация чора тадбирларини такомиллаштириш» ва «COVID-19 ўтказган беморларда гемостаз тизимидаги шзгариларнинг когнитив бузилишлар ривожланишидаги патогенетик аҳамияти ва уни коррекциялаш» мавзусидаги услубий тавсияномалари тасдиқланган (Соғлиқни сақлаш вазирлигининг ҳузуридаги Илмий техник кенгашнинг 2024 йил 22 октябрдаги 07/104 -сон хулосаси) Ушбу тавсияномаларда COVID-19 инфекциясининг турли клиник даражалари билан оғиган беморларда эрта ва кечки постковид даврда когнитив бузилишлар намоён бўлиши, учраш частотаси, унинг ёш ва жинс омилларига боғлиқлиги, шунингдек КБ намоён бўлишининг патогенетик даво, яъни антикоагулянт ва антиагрегантларга боғлиқлиги ўрганилган ва олинган хулосалар асосида КБ эрта аниқлаш ва олдини олишнинг клиник – лаборатор усулларини мувофиқлаштиришга хизмат қилган;

Республика шошилич тиббий ёрдам илмий маркази Жиззах филиали бўйича буйруқ (04.09.2024 й.; №111), Бухоро вилоят кўп тармоқли тиббиёт маркази бўйича буйруқ (22.08.2024 й.; №04/6980) фаолиятларига тадбиқ этилди.

Тавсияномаларда келтирган чора тадбирларни амалиётга тадбиқ этиш орқали эрат ва кечки пост ковид даврда КБ эрта аниқлаш беморларнинг врачга муурожаатлар сонини камайтиради, стационар даво кунлари қисқари. Шу ҳисобдан ҳар бир бемор учун бюджетдан ташқари маблағлардан 346 604 сўм тежалади.

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

Тадқиқот натижаларининг эълон қилинганлиги. Диссертация мавзуси бўйича жами 14 та илмий иш чоп этилган бўлиб, шулардан Ўзбекистон Республикаси Олий аттестация комиссиясининг докторлик диссертациялари асосий илмий натижаларини чоп этиш тавсия этилган илмий нашрларда 10 та мақола, жумладан 3 таси республика ва 7 таси хорижий журналларда нашр этилган.

Диссертациянинг ҳажми ва тузилиши. Диссертация таркиби кириш, тўртта боб, хотима, хулосалар ва амалий тавсиялар ҳамда фойдаланилган адабиётлар рўйхатидан иборат. Диссертациянинг ҳажми 126 бетни ташкил этади.

ДИССЕРТАЦИЯНИНГ АСОСИЙ ҚИСМИ

Кириш қисмида ўтказилган тадқиқотларнинг 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 натижаларининг амалиётга жорий қилиниши, нашр этилган ишлар ва диссертация тузилиши бўйича маълумотлар келтирилган.

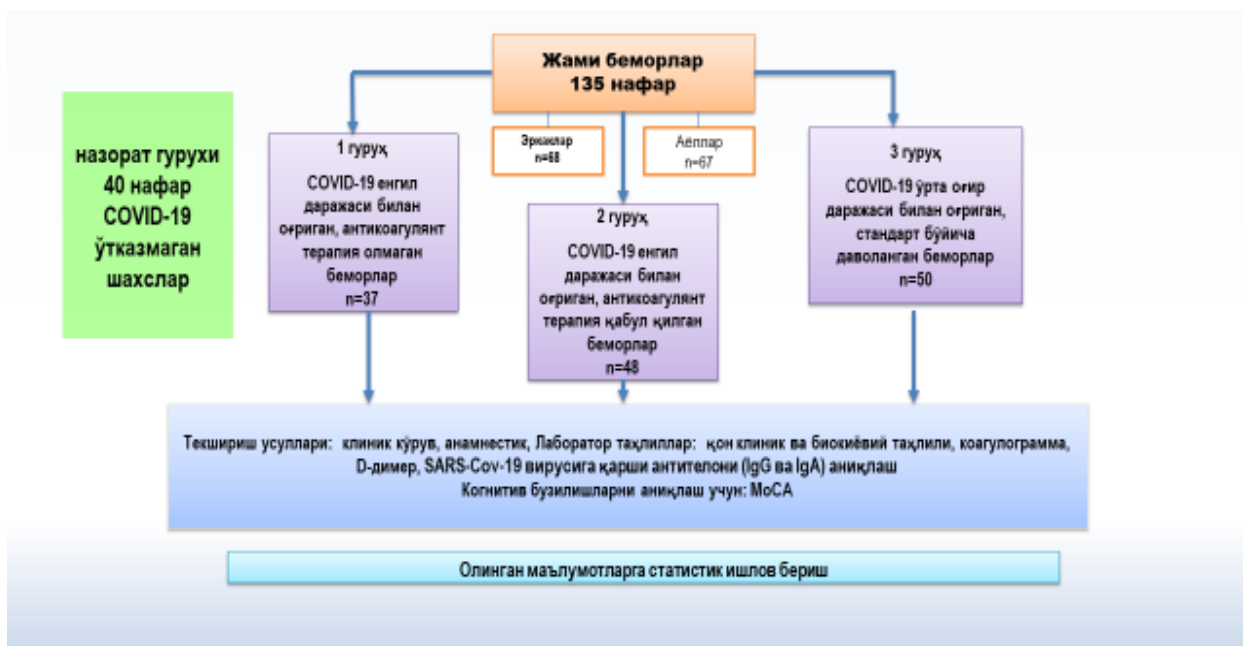
Диссертациянинг **COVID-19 пандемияси ва унинг турли орган ва тизимларга таъсири** деб номланган биринчи бобида тўртта параграфдан иборат бўлиб, унда COVID-19 пандемияси хусусиятлари, коронавирус инфекцияси клиник кечиш хусусиятлари, патогенези, постковид даврда нерв системаси шикастланишига илмий ёндашувлар батафсил ёритилган ҳамда изчил ўрганилиши талаб этиладиган саволлар аниқланган. Боб олиб бориладиган илмий-тадқиқот ишининг муҳимлигини асослаб берувчи хулоса билан яқунланган.

Диссертациянинг **«Тадқиқот материаллари ва усуллари»** деб номланган иккинчи бобида COVID-19 ўтказган беморларда когнитив бузилишларнинг коронавирус инфекцияси клиник кечиш даражаси, ёш ва жинсга боғлиқ аспекти КБ ларни эрта аниқлаш ва олдини олиш мақсадида ўтказилиши режалаштирилган клиник, лаборатор- инструментал ва тиббий-ижтимоий текшириш усуллари, уларнинг диагностик аҳамияти, ўтказилиш тартиби ва амал қилиниши зарур бўлган чора-тадбирлар келтирилган.

Тадқиқотга Бухоро вилоятининг Бухоро шаҳрида фаолият олиб бораётган Анвар Мед Ишонч хусусий клиникасига мурожаат қилиб келган, анамнезида COVID-19 инфекциясини ўтказган жами 135 нафар бемор жалб қилинди. Назорат гуруҳи сифатида 40 та COVID-19 ўтказмаган шахслар ўрганилди.

Беморлар 2 даврда ўрганилди: эрта постковид давр- касалангандан кейинги 6 ойгача ва кечки постковид давр- касалангандан кейинги 6 -18 ойгача (1- расм).

Ташхис қўйишда “Коронавирус инфекцияси билан касалланган беморларни даволаш бўйича вақтинчалик тавсиялар” 8-таҳририда келтирилган диагностик мезонлардан фойдаланилди. КИ оғирлик даражасини белгилашда клиник белгилари (ҳарорат ошиши, нафас олиш сони, юрак қисқариш сони), қоннинг кислород билан сатурацияси, лаборатор кўрсаткичлар, кўкрак қафаси компьютер томографиясидаги ўзгаришлар каби белгилар ҳисобга олинди. Шу билан бирга беморнинг шикоятлари (йўтал, ҳарорат ошиши, кўп терлаш, нафас сиқиши, умумий холсизлик, бош оғриши ва б.), касаллик анамнези (КИ билан касалланган бемор билан контактда бўлиши, касалланиш кунлари, хамроҳ касалликлари ва б.) ҳам ўрганилди.



1-расм. Тадқиқот дизайни.

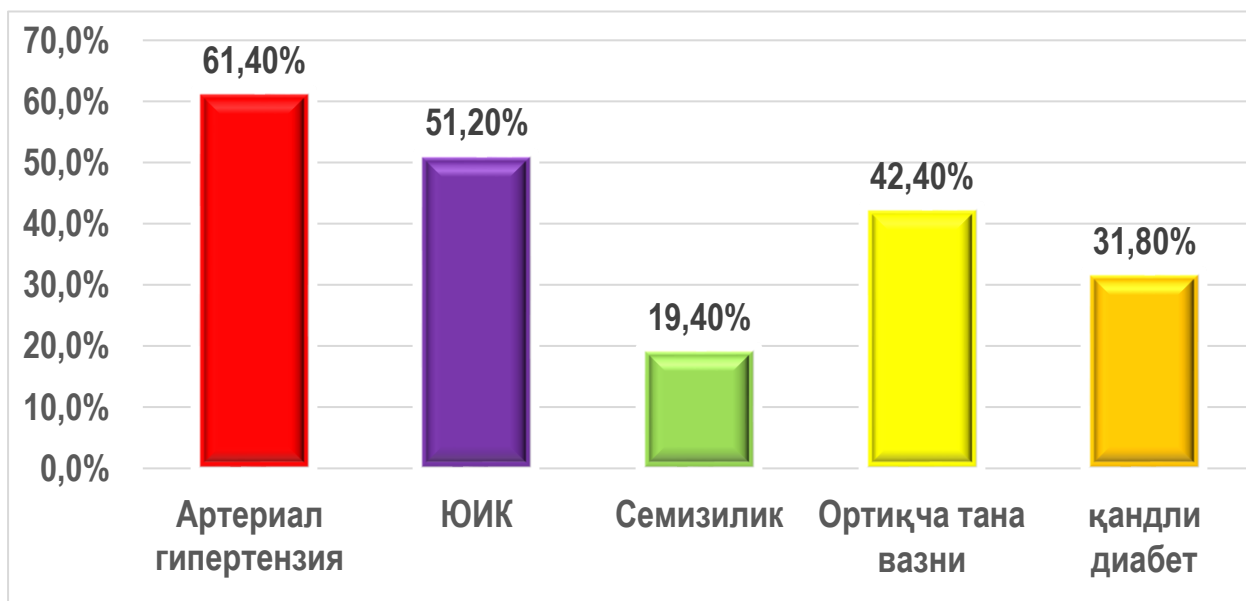
Тадқиқотга жалб қилинганлар орасида эркаклар 50,4% (n=68), аёллар 49,6% (n=67) ни ташкил этди. Беморларнинг ўртача ёши $51 \pm 0,8$ га тенг.

Беморларнинг клиник ҳолатини текшириш ва баҳолаш ЖССТ мутахассисларининг амалий соғлиқни сақлаш бўйича тавсияларига мувофиқ амалга оширилди (WHO, Geneva, 2012).

Кузатув даври тугагандан сўнг олинган маълумотлар статистик таҳлил ўтказиш мақсадида Excel муҳаррири жамланган жадвалларга киритилди. Олинган натижаларнинг статистик таҳлили вариацион статистика усулида ўтказилди. Ўртача арифметик ва ўртача стандарт хатоликлар ҳисоблаб чиқилди ва гуруҳлар орасидаги тафовутлар ишончилиги Стьюдент (t) мезони ёрдамида аниқланди. Корреляцион таҳлил Пирсон (r) ва Спирмен (Rs) корреляцион коэффицентларини қўллаш орқали амалга оширилди.

Диссертациянинг «COVID-19 ўтказган беморларда когнитив бузилишлар намоён бўлиши хусусиятлари таҳлили» деб номланган учинчи бобида тадқиқотга жалб қилинган 135 нафар COVID-19 ташхиси қўйилган беморларда анамнестик, клиник ва лаборатор инструментал диагностика усуллари ёрдамида эрта ва кечки постковид даврда когнитив бузилишлар учраш частотаси ва ривожланишига таъсир қилувчи коморбид ҳолатлар учраш даражасини ўрганилди (2-расм).

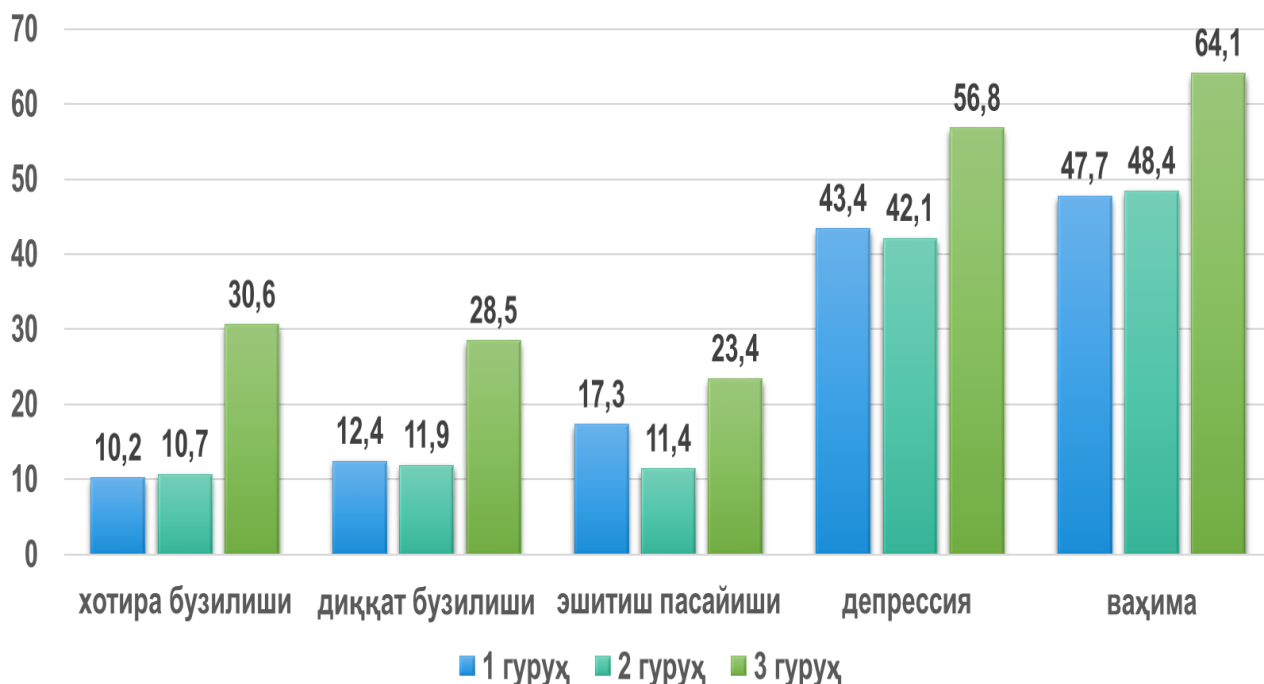
Тадқиқотга жалб қилинган беморларда коморбид ҳолатда кузатилган патологиялар артериал гипертония (61,4%), юрак ишемик касаллиги (51,2%), ортиқча тана вазни ва семизлик (мос ҳолда 42,4% ва 19,4%), ҳамда қандли диабет (31,8%) ҳолатларда аниқланди.



2-расм. Тадқиқотга жалб қилинган COVID-19 билан касалланган беморларда аниқланган коморбид ҳолатлар таҳлили

Барча тадқиқот гуруҳларида МоСА тест-шкаласи ёрдамида когнитив бузилишлар учраш турлари ва частотаси ўрганилди ҳамда гуруҳлараро солиштирма таҳлили ўтказилди (3-4-расмлар)

Таҳлиллар шуни кўрсатдики, эрта постковид даврда КБлардан ваҳима депрессия, хотира ва диққат бузилиши эшитиш кобиятининг пасайиши кабилар ўрганилди.

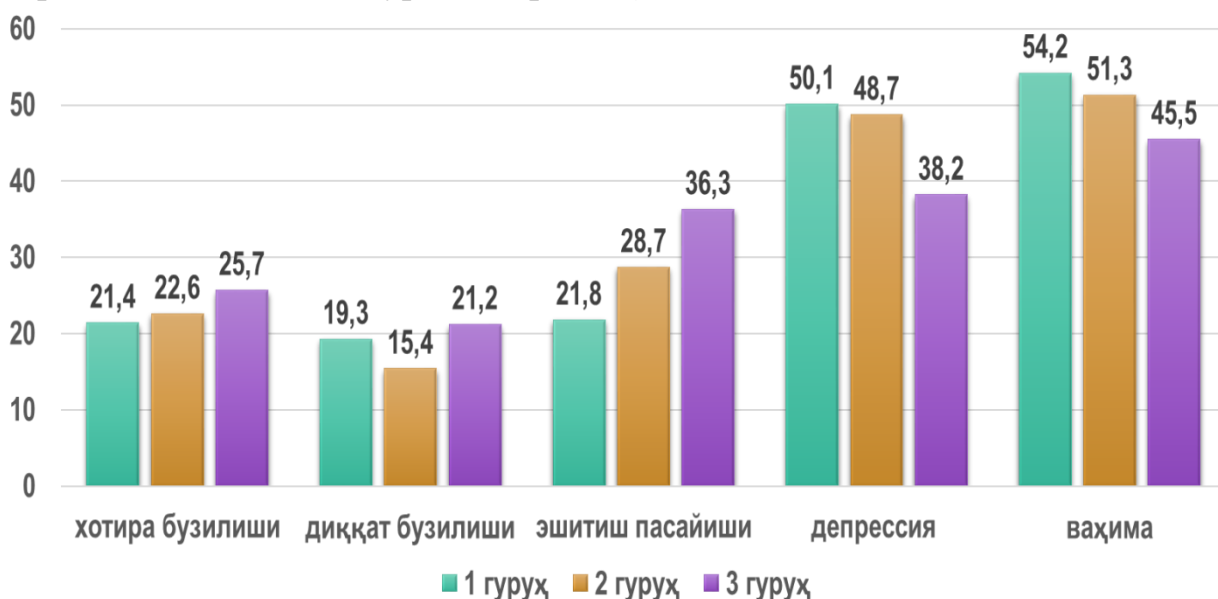


3- расм. COVID-19 билан касалланган беморларда касалликдан кейинги эрта даврларда (6 ойгача) когнитив бузилишларнинг учраш шакллари ва частотаси (%)

Эрта постковид даврда (6 ойгача) энг кўп учраган белги ваҳима ва депрессия бўлиб, гурухлараро солиштирма тахлилда инфекциянинг ўрта оғир даражаси билан касалланган 3 гурух беморларида барча кўрсаткичлар юқорилиги аникланди. Учраш даражаси бўйича кейинги ўринда 1-гурух беморлари бўлиб энгил даража COVID-19 билан касалланган ва даволанганларда ўрганилган барча КБ энг паст учраш даражасини кўрсатди.

Кечки постковид даврда КБ намоён бўлиши гурухлараро солиштирма тахлилда эса дапрессия ва ваҳима аксинча 1ва 2-гурухларда 3-гурухга нисбатан кўпроқ аникланди, мос холда ваҳима 44,6; 42,4;38,2% депрессия 54,2;51,3;45,5%, ($p<0,05$).

Хотира ва диққат бузилиши эса эрта постковид даврга нисбатан кўпроқ кузатиб, бу кўрсаткичлар учраш даражаси 3 гурухда устунлик килсада 1-гурухда эрта постковид даврга нисбатан юқори. Жумладан 1-гурухда хотира пасайиши 2,09 мартага, диққат бузилиши 1,6 мартага, эшитиш пасайиши 1,26 мартага кўпроқ учради. 2-гурухда эса хотира пасайиши 2,1 мартага, диққат бузилиши 2,3 мартага, эшитиш кобилиятининг пасайиши 1,9 мартага купроқ кузатилди. 3-гурухда бу курсаткичлар гурухлараро солиштирма тахлилида энг юқори учраш частотасида бўлсада, эрта постковид даврга нисбатан камайиб бориш тенденциясини кўрсатди ($p<0,01$).



4- расм. COVID-19 билан касалланган беморларда касалликдан кейинги эрта даврларда (6-18 ой) когнитив бузилишларнинг учраш шакллари ва частотаси (%)

Тадқиқот ишининг кейинги босқичларида COVID-19 инфекциясини ўтказган беморларда эрта ва кечки постковид даврда КБ учрашининг ёш ва жинсга боғлиқлик хусусиятлари тахлили ўтказилди. Беморлар ЖССТ нинг 2017 йилдаги таснифига асосан ёш бўйича 2 гурухга ажратилди: 18-45 ёш (ўрта ёш) ва 46-60 ёш (катта ёш). 1-жадвалда эрта постковид даврда

когнитив бузилишлар учрашининг ёш ва жинс аспектидаги таҳлили келтирилган.

1- жадвал

COVID-19 билан касалланган беморларда кузатилган когнитив бузилиш намоён бўлишининг ёш ва жинсга боғлиқлиги солиштирма ўрганиш (эрта постковид даврда)

Когнитив ўзгаришлар	Ёш		жинс	
	Ўрта ёш n=59	катта ёш n=76	Эркак n=68	Аёл n=67
Хотира бузилиши	32,6	44,5	40,1	47,2
Диққат бузилиши	31,9	42,4	39,8	45,5
депрессия	34,4	48,1	40,3	53,4
Ваҳима	57,3	61,2	53,5	48,5

Жадвалдан кўриниб турибтики, эрта постковид даврда хотира ва диққат бузилиши катта ёшдагиларда ва аёллар орасида кўпроқ аниқланган бўлса (мос ҳолда 44,5% ва 47,2%, $p < 0,05$), депрессия ўрта ёшдаги эркакларда кўпроқ кузатилиди (63,7% ва 57,3%, $p < 0,05$). Ваҳима белгилари эса катта ёшли эркакларда юқори кўрсаткичларга эга бўлди (мос ҳолда 61,2% ва 53,5%, $p < 0,01$).

Худди шундай солиштирма таҳлил кечки постковид даврда ҳам ўтказилди (2-жадвал).

2- жадвал

COVID-19 билан касалланган беморларда кузатилган когнитив бузилиш намоён бўлишининг ёш ва жинсга боғлиқлиги солиштирма ўрганиш (кечки постковид даврда)

Когнитив ўзгаришлар	ёш		Жинс	
	Ўрта ёш n=59	катта ёш n=76	Эркак n=68	Аёл n=67
Хотира бузилиши	21,7±	57,2	47,4	58,2
Диққат бузилиши	24,2	48,6	29,7	49,1
депрессия	43,7	50,7	47,3	56,5
Ваҳима	25,3	42,5	38,8	42,7

Ушбу таҳлил натижалари бўйича хотира ва диққат бузилиш катта ёшли аёлларда кўпроқ кузатилган бўлсада, учраш даражасида ошиш тенденцияси кузатилди. Яъни хотира бузилиши катта ёшлиларда 0,8 мартага, эркакларда 0,84 мартага, аёлларда 0,81 мартага ошганлиги аниқланди.

Ваҳима белгилари пасайиш тенденциясига эга бўлсада, депрессия ошиши кузатилди. Депрессия ҳолати ўрта ёшлиларда 0,78 мартага, катта ёшдагиларда 0,95 мартага, эркакларда 0,85 мартага, аёлларда эса 0,95 мартага ошганлиги аниқланди ($p < 0,05$)

Тадқиқот ишида когнитив бузилишлардан хотира бузилиши хусусиятларини эрта ва кечки пост ковид даврдаги бузулиш хусусиятлари баҳоланди ва гуруҳлараро солиштирма таҳлил ўтказилди.

Бунда А.Р. Лаурия () нинг 10 сўзни эслаш усулидан фойдаланилди ва тадқиқот гуруҳидаги беморларда қисқа, ҳамда узоқ муддатли хотира, шунингдек эслаш самарадорлиги баҳоланди.

Эрта постковид даврда қисқа муддатли хотира бузилиши устунлик қилиб, унинг намоён бўлиши касаллик оғирлик даражасига мос келди (3-жадвал). Энг паст кўрсаткич 3-гуруҳ беморларида кузатилиб, ўртача $6,0 \pm 0,3$ га мос келди.

3-жадвал

Эрта постковид даврда «10 сўзни эслаш» усулида хотира муддати ва самарадорлигини баҳолаш натижалари (А.Р. Лаурия бўйича)

	Назорат гуруҳи n=40	1 гуруҳ n=37	2 гуруҳ n=48	3 гуруҳ n=50
Қисқа муддатли хотира	$8,8 \pm 0,2$	$6,2 \pm 0,7^{**}$	$6,3 \pm 0,4^{**\wedge}$	$6,0 \pm 0,3^{**\wedge\wedge}$
Узоқ муддатли хотира	$9,0 \pm 0,1$	$6,8 \pm 0,5^{**}$	$6,8 \pm 0,3^{**}$	$7,5 \pm 0,2^{**\wedge\wedge}$
Эслаш самарадорлиги (%)	$93,4 \pm 1,9$	$72,4 \pm 2,7^{**}$	$76,9 \pm 2,6^{**\wedge}$	$71,8 \pm 2,5^{**\wedge\wedge}$

Изоҳ: Изох: *- назорат гуруҳи билан солиштирма таҳлил ишончлилик аҳамияти, бунда: $*-p < 0,05$; $**p < 0,01$; ^- гуруҳлараро солиштирма таҳлил ишончлилик аҳамияти, бунда $\wedge-p < 0,05$; $\wedge\wedge p < 0,01$

Ушбу даврда узоқ муддатли хотира бузилиши аксинча инфекциянинг энгил даражаси билан касалланган беморларда кузатилди, ўртача $6,8 \pm 0,5$ ни ташкил этди. Эслаш самарадорлиги юқори кўрсаткичи 2-гуруҳда кузатилди ($76,9 \pm 2,6\%$). Лекин кўрсаткичлар назорат гуруҳи билан солиштириб кўрилганда 1 –гуруҳда 0,77 марта, 2-гуруҳда 0,82 марта, 3-гуруҳда 0,76 марта пасайганлиги аниқланди ($p < 0,01$).

Кечки постковид даврда ҳам гуруҳларда 10 сўзни эслаш усули ердамида хотира пасайиши аниқланди ва солиштирма таҳлил ўтказилди (4-жадвал)

Таҳлил натижалари шуни кўрсатдики, кечки постковид даврда узоқ муддатли хотира нисбатан тикланган бўлсада, қисқа муддатли хотира 1 ва 2-гуруҳ беморларида эрта постковид даврга нисбатан мос ҳолда ўртача 0,95 марта пасайган. Эслаш самарадорлиги эса 3 гуруҳда 1,07 мартага ошган бўлса, 1 гуруҳда 0,94 марта, 2-гуруҳда 0,93 мартага камайганлиги аниқланди ($p < 0,01$)

Эрта постковид даврда «10 сўзни эслаш» усулида хотира муддати ва самарадорлигини баҳолаш натижалари (А.Р. Лаурия бўйича)

	Назорат гурухи n=40	1 гурух n=37	2 гурух n=48	3 гурух n=50
Қисқа муддатли хотира (та сўз)	8,8±0,2	5,9±0,6**	6,1±0.4**^	6,9±0.3**^^
Узоқ муддатли хотира (та сўз)	9,0±0,1	7,4±0,5**	7,9±0.3**^	8,1±0,2*^
Эслаш самарадорлиги (%)	93,4±1,9	68,4±2,7**	72,3±2,6**^	77,1±2,5**^

Изоҳ: *- назорат гуруҳи билан солиштирма таҳлил ишончлилик аҳамияти, бунда: * - $p < 0,05$; ** $p < 0,01$; ^- гуруҳлараро солиштирма таҳлил ишончлилик аҳамияти, бунда ^ - $p < 0,05$; ^^ $p < 0,01$

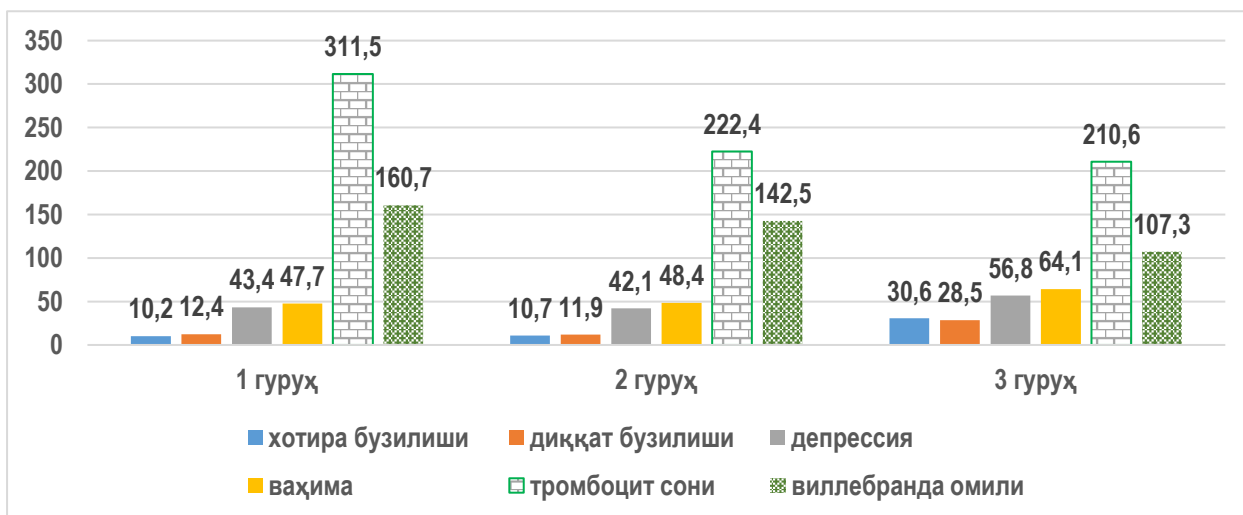
Хулоса қилиб айтиш мумкинки, кечки пост ковид даврда беморларда қисқа муддатли хотира бузилиши яққолроқ намоён бўлиб, энгил ковид ўтказган, айниқса даволанмаган беморларда кўпроқ кузатилди. Бу эса постковид даврдаги КБ намон бўлиши беморларнинг инфекция юқтирган даврдаги патогенетик даво билан боғлиқлигини кўрсатади.

Диссертация ишининг “COVID -19 ўтказган беморларда гемостаз системаси бузилиши хусусиятлари ва унинг когнитив бузилишлар ривожланишидаги ўрни” деб номланган IV бобида эрта ва кечки постковид даврда бирламчи (тромбоцитлар ва Виллебранда омили) ва иккиламчи гемостаз (ФҚТВ, ФНГ ва D-димер) кўрсаткичларининг ўзгариши ва гуруҳлараро солиштирма таҳлили натижалари келтирилган. Шунингдек бу бобда эрта ва кечки постковид даврда гемостазда кузатилган ўзгаришлар ва уларнинг КБ намоён бўлиши билан корреляцион боғлиқликларини ўрганиш натижалари баён қилинган.

Гуруҳлар аро солиштирма таҳлил натижалари шуни кўрсатдики эрта постковид даврда когнитив бузилишлар яққол намоён бўлиши 3-гурух беморларида аниқланган, бўлса, энг паст кўрсаткичлар 2-гурух беморларида кузатилди. Эътиборли жиҳати шундаки инфекциянинг энгил даражаси билан касалланиб, даволанмаган беморларда эрта пост ковид даврда когнитив бузилишлардан диққат бузилиши намоён бўлиши 2 гуруҳга нисбатан 0,9 мартага, депрессия эса 0,97 марта кўп кузатилди.

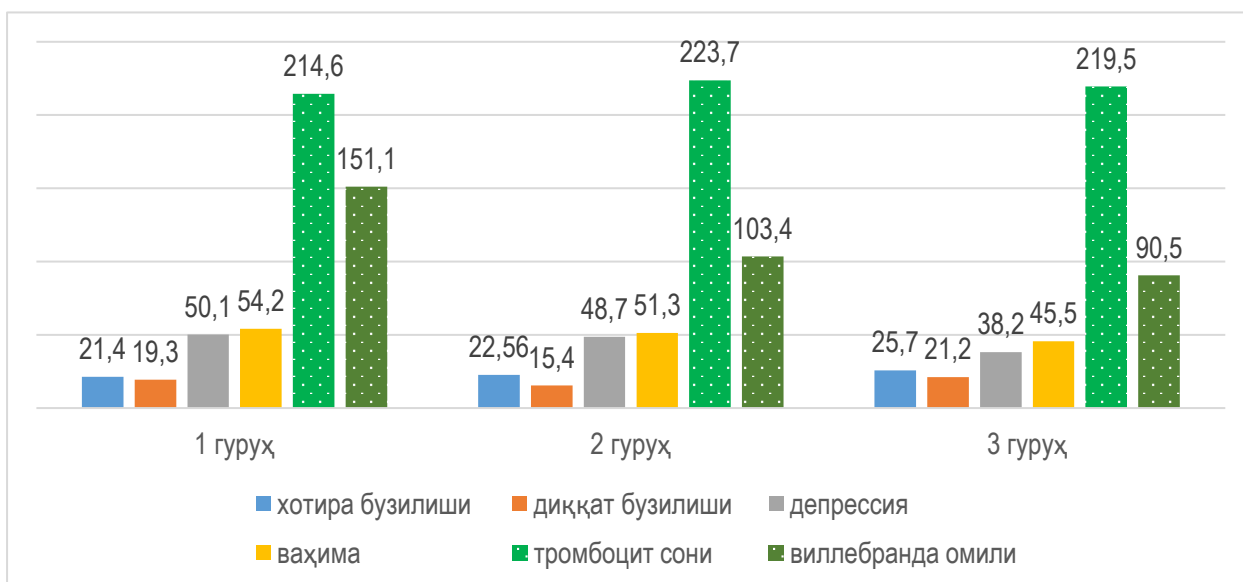
Бирламчи гемостаз кўрсаткичлари ва КБ учраш даражаси оарсидаги боғлиқлик таҳлили шуни кўрсатдики тромбоцитлар сони ва Виллебранда омили кўрсаткичлари ва пост ковид КБ намоён бўлиши орасида ишончли статистик боғлиқлик аниқланмади ($p > 0,05$).

5- расмда эрта постковид даврда КБ намоён бўлиши ва бирламчи гемостаз орасидаги боғлиқликлар солиштирма таҳлили келтирилган.



5-расм. COVID-19 билан касалланган беморларда кузатилган когнитив бузилиш намоён бўлишининг бирламчи гемостаз омиллари билан боғлиқлик таҳлили (эрта постковид даврда)

Эрта пост ковид даврда инфекциянинг энгил даражаси билан касалланиб, даволанмаган беморларда тромбоцитлар сони ва Виллебранда омили кўрсаткичи энг юқори эканлиги кузатилди. Когнитив белгилар касаллик ўрта оғир даражасида яққолроқ намоён бўлган бўлсада, гуруҳлараро солиштирма таҳлилда фарқлар катта эмас. Шундай таҳлил кечки постковид даврда ҳам ўтказилди (6-расм).

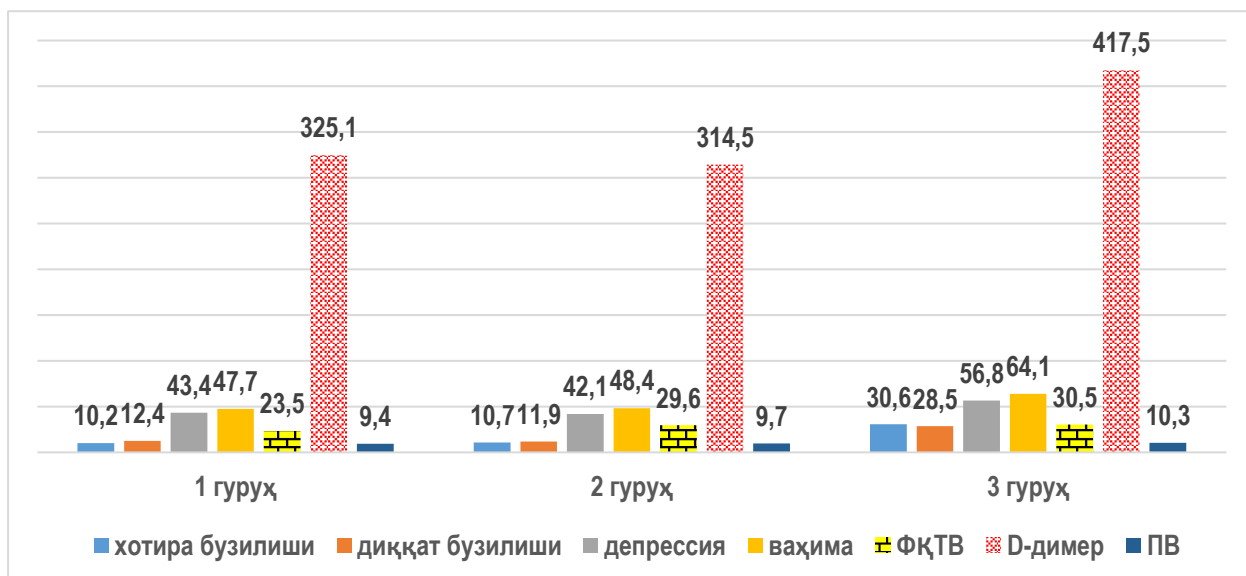


6-расм. COVID-19 билан касалланган беморларда кузатилган когнитив бузилиш намоён бўлишининг бирламчи гемостаз омиллари билан боғлиқлик таҳлили (кечки постковид даврда)

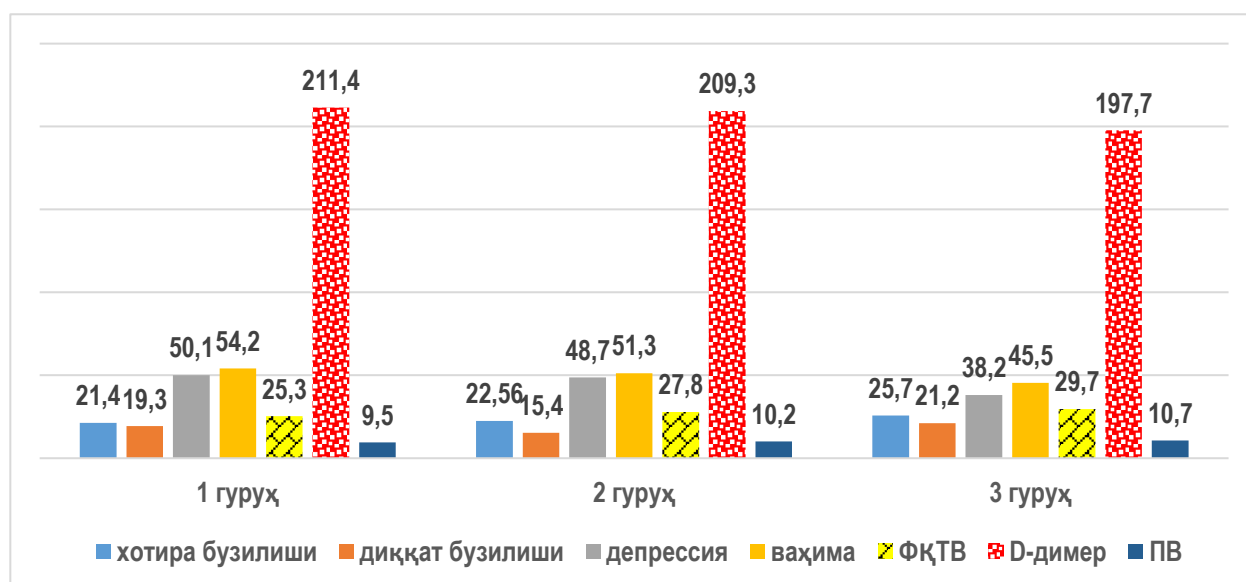
Кечки постковид даврда тромбоцитлар миқдори меъёрда бўлсада 1-гуруҳ беморларида Виллибранда омили фаоллиги юқори эканлиги

аниқланди. Унга мос ҳолда бу беморларда КБ учраш даражаси ҳам қолган гуруҳларга нисбатан кўпроқ кузатилди.

Эрта ва кечки постковид даврда КБ нинг намоён бўлишини иккиламчи гемостаздаги ўзгаришлар билан боғлиқлик ҳолати таҳлили ўтказилди (7-8-расм)



7-расм. COVID-19 билан касалланган беморларда кузатилган когнитив бузилиш намоён бўлишининг иккиламчи гемостаз билан боғлиқлик таҳлили (эрта постковид даврда)



8-расм. COVID-19 билан касалланган беморларда кузатилган когнитив бузилиш намоён бўлишининг иккиламчи гемостаз билан боғлиқлик таҳлили (кечки постковид даврда)

Эрта постковид даврда иккиламчи гемостаз кўрсаткичларидан ФҚТВ, D-димер ва протромбин вақти кўрсаткичлари гуруҳлар аро солиштирма таҳлили

ўтказилди. Таҳлил натижалари барча гуруҳларда ушбу кўрсаткичлар меъёр атрофида бўлсада, назорат гуруҳига нисбатан ФҚТВ кўрсаткичи 0,97 марта, ПВ 1.1 марта қисқа ва D-димер кўрсаткичи барча гуруҳларда юқори эканлиги кузатилди. D-димер кўрсаткичи юқорилиги тенденцияси касаллик кечиш оғирлиги билан тўғри пропорционал ошиб бориши аниқланди.

КБ ва иккиламчи гемостаз кўрсаткичлари орасида боғлиқликлар таҳлили шуни кўрсатдики, гиперкоагуляция кўрсаткичлари ошиши ва КБ намоён бўлиши орасида параллел ўсиб бориш тенденцияси мавжуд.

Кечки постковид даврда КБ 1 ва 2 гуруҳда кўпроқ намоён бўлганлиги олдинги бобда баён қилинган эди. Иккиламчи гемостах кўрсаткичлари таҳлилида шу аниқландики, ФҚТВ кўрсаткичи нормада бўлсада, стандарт даво олган 3- гуруҳ беморларига нисбатан 1,08 марта қисқа. D-димер кўрсаткичида ҳам худди шундай тенденция аниқланди. Кўрсаткичлар меъёр даражасида бўлсада 1 гуруҳ беморларида 3- гуруҳга нисбатан 1,7 марта, 2-гуруҳга нисбатан 1,01 марта юқори эканлиги аниқланди ($p < 0,01$).

Протромбин вақти кўрсаткичи ҳам кечки пост ковид даврда эрта пост ковид даврга нисбатан меъёр даражасига тушган бўлсада, айнан ушбу кўрсаткичда гиперкоагуляция хусусияти сақлаб қолинганлиги ва унга мос ҳолда когнитив бузилишлар анмоён бўлиб бориш даражаси ҳам юқорилиги аниқланди.

ХУЛОСА

« COVID-19 ўтказган беморларда когнитив бузилишининг гемостаз тизими кўрсаткичлари билан ўзаро боғлиқлиги жиҳатлари » мавзусидаги диссертация иши бўйича олиб борилган тадқиқотлар натижасида қуйидаги хулосалар тақдим этилди:

1. COVID-19 билан касалланган беморларда касалликдан кейинги эрта даврларда (6 ойгача) когнитив бузилишладан ваҳима, депрессия, хотира ва диққат бузилиши каби белгилар кўпроқ кузатилиб, бу даврда ваҳима (64,1%) ва депрессия (58.6%) учраш даражаси юқори эканлиги аниқланди.
2. Кечки постковид даврда КБ дан ваҳима кўрсаткичи эртапостковид даврга нисбатан пасайид, депрессия 0,94 мартага ошганлиги, беморларда хотир ва диққат бузилиши эрта даврга нисбатан яққолроқ намоён бўлганлиги кузатилди.
3. COVID-19 билан касалланган беморларда кузатилган когнитив белгилар намоён бўлишининг эрта постковид даврда касаллик кечиш оғирлиги билан боғлиқлиги кузатилган бўлса, кечки постковид даврда касалликнинг энгил босқичи билан касаллаган, лекин патогенетик даво муолажалари қабул қилмаган беморларда яққолроқ намоён булиши аниқланди.
4. Эрта постковид даврда КБ лар ўрта ёшли беморларда ва аёлларда кўпроқ аниқланган бўлса, кечки даврда депрессия эркакларга кўпроқ аниқланди.

5. COVID-19 билан касалланган беморларда эрта ва кечки постковид даврда когнитив бузилишлар намоён бўлиши беморларнинг ўз вақтида патогенетик (антиагрегант ва антикоагулянт терапия) даво чораларини олганлиги билан боғлиқ бўлиб, касаллик енгил даражада кечган бўлсада, патогенетик даво олмаган беморларда постковид даврда хотира ва диққат бузилиши, депрессия каби когнитив бузилишлар учраш даражаси ошиб боради
6. COVID-19 билан касалланган беморларда когнитив бузилишларни эрта ташхислаш ва олдини олишда анамнестик маълумотларда ўз вақтида патогенетик даво олганлиги, муддати инобатга олиниши ва альбатта гемостаз кўрсаткичларига асосланиб антиагрегант терапия ўтказиш лозим.

**НАУЧНЫЙ СОВЕТ ПО ПРИСУЖДЕНИЮ УЧЕНЫХ СТЕПЕНЕЙ
DSc.04/30.04.2022.Tib.93.02 ПРИБУХАРСКОМ ГОСУДАРСТВЕННОМ
МЕДИЦИНСКОМ ИНСТИТУТЕ ИМЕНИ АБУ АЛИ ИБН СИНА**

**БУХАРСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ
ИНСТИТУТ ИМЕНИ АБУ АЛИ ИБН СИНА**

КАЗАКОВ БЕКЗОД ШОДИЁРОВИЧ

**АСПЕКТЫ ВЗАИМОСВЯЗИ КОГНИТИВНЫХ НАРУШЕНИЙ С
ПОКАЗАТЕЛЯМИ СИСТЕМЫ ГЕМОСТАЗА У ПАЦИЕНТОВ С
COVID-19**

**14.00.13 – Неврология
14.00.29- Гематология и трансфузиология**

**АВТОРЕФЕРАТ
диссертации доктора философии по медицинским наукам (PhD)**

БУХАРА – 2024

Тема диссертации доктора медицинских наук зарегистрирована в Высшей аттестационной комиссии при Министерстве высшего образования, науки и инновации Республики Узбекистан №В2022.1.PhD/Tib2471

Диссертация выполнена в Бухарском медицинском институте.

Автореферат диссертации на трех языках (узбекский, русский, английский (резюме)) размещен на веб-странице научного совета (www.bsmi.uz) и информационно-образовательном портале “ZiyoNet”(www.ziynet.uz).

Научные руководители:

Ходжиева Дилбар Таджиевна
доктор медицинских наук, профессор

Болтаев Камол Жумаевич
доктор медицинских наук, доцент

Официальные оппоненты:

Ведущая организация:

Защита диссертации состоится «___» _____ 2024 г. в _____ часов на заседании научного совета DSc.04/30.04.2022.Tib.93.02 при Бухарском государственном медицинском институте (адрес: 200118, Бухара, ул. Гиждувани 23 Тел./факс: (+99865) 223–00–50.

С докторской диссертацией можно ознакомиться в Информационно-ресурсном центре Бухарского государственного медицинского института (зарегистрирована за №___). Адрес: 200118, Бухара, проспект Гиждувани 23 Тел./факс: (+99865) 223–00–50.

Автореферат диссертации разослан «___» _____ 2024 года.

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

Д.И. Туксанова

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

Н.Ш. Ахмедова

ученый секретарь научного совета по присуждению учёных степеней, доктор медицинских наук (DSc), доцент

Г.А.Ихтиярова

председатель научного семинара при научном совете по присуждению учёных степеней, доктор медицинских наук, профессор

ВВЕДЕНИЕ (аннотация диссертации доктора философии (PhD))

Актуальность и востребованность темы диссертации. Коронавирусная инфекция занимает первое место в мире по количеству смертности. По данным ВОЗ, "коронавирусная инфекция распространилась в 228 странах мира, по состоянию на 08.11.2022 во всем мире инфицировано около 632 533 408 человек, ежедневный прирост - 161 749, случаев смерти - 6 592 320..."².

По результатам работ ряда ученых, вирулентность коронавируса обусловлена взаимодействием рецепторсвязывающего домена белка S во внешней мембране SARS-CoV-2 с ангиотензинпревращающим ферментом 2 (АПФ2). SARS-CoV-2 связывается с ACE2 в эндотелии сосудов, вызывая эндотелиальную дисфункцию, повышение проницаемости сосудов, нарушения микроциркуляции, тромбофилию и образование тромбов в сосудах. Сегодня вирусные заболевания широко распространены среди населения, наукой доказано, что некоторые из них имеют нейротропную природу, а в результате поражения ЦНС проявляются нервно-психические, когнитивные и аффективные расстройства. Свойство нейротропизма присутствует и у вируса SARS-CoV-2, который является возбудителем инфекции COVID-19.

В мире проводится ряд научных исследований с целью достижения высокой эффективности профилактики нарушений системы гемостаза при коронавирусной инфекции. В частности, оно заключается в обосновании клинической картины тромбоэмболического синдрома у больных коронавирусной инфекцией, изучении количества тромбоцитов у больных и показателей коагуляционного гемостаза. Он заключается в сравнительном сравнении изменений сосудисто-тромбоцитарного, коагуляционного гемостаза у больных коронавирусной инфекцией, а также разработке механизма совершенствования системы лечения васкулярно-тромбоцитарных и коагуляционных изменений гемостаза и оценке ее эффективности. Особое значение в диагностике заболевания имеет профилактика тромботических осложнений.

В нашей стране принимаются целенаправленные меры по повышению качества медицинской сферы, повышению качества медицинских услуг, оказываемых населению, в том числе по поднятию на новый уровень уровня диагностики и лечения заболеваний, распространяемых опасными вирусами. «Повышение эффективности, качества и популярности медицинской помощи, оказываемой населению в нашей стране, а также формирование системы медицинской стандартизации, внедрения высокотехнологичных методов диагностики и лечения, создания эффективных моделей патронажного обслуживания и отпуска, поддержания Определены задачи здорового образа жизни, такие как поддержка и профилактика заболеваний. Реализация данных задач позволяет поднять на новый уровень уровень современных медицинских

² Отчет ВОЗа. 2022 год.

услуг по диагностике и лечению коронавирусной инфекции среди населения и снизить тромботические осложнения за счет совершенствования использования современных технологий.

Результаты комплексного исследования, проведенного в нашей республике в рамках реализации следующих: Указ Президента Республики Узбекистан от 7 декабря 2018 года «О комплексных мерах по коренному совершенствованию системы здравоохранения Республики Узбекистан», ПФ-6035 от 25 июля 2020 года Указы о мерах по смягчению последствий пандемии коронавирусной инфекции, коренным образом улучшить санитарно-эпидемиологический мир и систему здравоохранения населения, РП-4649 от 26 марта 2020 года «О дополнительных мерах по предотвращению распространения коронавирусной инфекции в Республике Узбекистан», РП-4790 от 27 июля 2020 года «Санитарно-эпидемиологическая стабильность Республики Узбекистан» и решения о мерах по организовывать деятельность органов здравоохранения» и другие нормативно-правовые документы, относящиеся к этой области. Настоящее диссертационное исследование в определенной степени служит решению поставленных задач.

Также в нашей республике сегодня коренное совершенствование системы здравоохранения направлено на адаптацию оказания медицинских услуг населению к требованиям мировых стандартов и снижение заболеваемости неинфекционными хроническими заболеваниями в различных ее регионах». повышение эффективности, качества и популярности медицинской помощи, оказываемой населению в нашей стране, а также формирование системы медицинской стандартизации, создание эффективных моделей патронажного обслуживания и диспансеризации, поддержки здорового образа жизни и профилактики заболеваний...»³. Реализация этих задач, разработка профилактических мероприятий, направленных на снижение частоты возникновения различных осложнений среди населения, совершенствование использования современных технологий, повышение качества раннего выявления течения основного заболевания, формирование здорового образа жизни позволят снизить уровень инвалидности.

Соответствие исследования приоритетным направлениям развития науки и технологий в Республике. Это исследование является основой развития науки и техники республики. Выполняется в соответствии с приоритетным направлением VI. "Медицина и фармакология".

Степень изученности проблемы. COVID-19, вызванный коронавирусом тяжелого острого респираторного синдрома 2 (SARS-CoV-2), часто характеризуется как респираторное заболевание. Однако, до 85% пациентов испытывают ряд неврологических синдромов, включая головную боль, головокружение, миалгию и нарушения вкуса и обоняния (Mao et al., 2020).

Среди неврологических симптомов наиболее наблюдаемым клиническим признаком, начиная с первых дней заболевания и сохраняющимся даже после выздоровления, является нарушение вкуса и обоняния (Lechien et al., 2020;

³ № УП-4063 «О мерах по профилактике неинфекционных заболеваний, поддержке здорового образа жизни и повышению уровня физической активности населения»

Мао et al., 2020; Romero -Санчес и др., 2020). Обширные исследования показали, что когнитивные нарушения могут наблюдаться и при постковидном (через 12 месяцев после заражения SARS-CoV-2) синдроме. Когнитивные расстройства выявляются более чем у 70% постковидных пациентов (Cirulli et al., 2020; Bliddal et al., 2021; Davis et al., 2021), среди которых наиболее распространенными являются расстройства памяти и внимания (Davis и др., 2021).

Коагулопатии, связанные с COVID-19, являются наиболее очевидными клиническими признаками инфекции SARS-CoV-2, а многолетние научные исследования доказали, что это состояние связано с характеристиками вируса и патогенетическим механизмом заболевания (McAlpine L.S. et al., 2021). Эта коагулопатия проявлялась тяжелыми клиническими состояниями: от появления высыпаний на коже до появления макро- и микротромбов, циркулирующих в крови, кровотечений во внутренних органах, инфаркта миокарда, инсульта (Леопольд В. и др., 2021). Мы наблюдаем все более серьезные изменения коагуляции у пациентов с COVID-19, чем при других респираторных инфекциях. Увеличение количества D-димера, S-реактивного белка, R-селектина и фибриногена в плазме крови наблюдалось практически у всех пациентов (Tang N., Li D., 2020; Agrati, C. et al., 2021).

Несмотря на то, что в последние годы в мире проведено много работ, посвященных ранней диагностике, лечению и прогнозированию осложнений коронавирусной инфекции, значение некоторых показателей гемостаза продолжает дискутироваться в литературе, что указывает на необходимость проводить более тщательные обследования с целью раннего выявления заболевания и предотвращения его осложнений. По последним данным, повышение воспалительных цитокинов при COVID-19 вызывает цитокиновый шторм, который повреждает эндотелий сосудов, стимулирует экспрессию тканевого тромбопластина, в результате чего активируется свертывающая система крови (Петров В.И. и др., 2021; Курбанова З.Ч., 2022).

В последние годы в нашей республике проведены ряд научных исследовательских работ со стороны ученых, такие как А.Г. Гадаев, А.Н. Арипов, Х.А. Акилов, А.Р. Облокулова и изучена изменение функционального резерва и гемодинамических показателей почек при COVID-19, исследовано повышение эффективности специализированной стационарной медицинской помощи населению в период пандемии COVID-19, совершенствование профилактических и противоэпидемических мероприятий на основе сероэпидемиологических анализов коронавируса. инфекция.

В научных работах Ходжиева Д.Т., Сафаров К.К были оценены неврологические и депрессивные эффекты инфекции. А при исследованиях Ш.А. Бабаянова и З.Ч. Курбанова, К.Т., Бобоева К.Т. проводили научные исследования, направленные на совершенствование системы диагностики и лечения нарушений системы гемостаза при коронавирусной инфекции.

Но к сожалению особенности нарушения гемостаза, при коронавирусной инфекции и постковидном периоде и его патогенетические аспекты до конца не изучены.

Связь темы диссертации с планами научно-исследовательской работы высшего учебного заведения, в котором выполняется диссертация. Диссертация выполнена в соответствии с планом НИР Бухарского государственного медицинского института имени Абу Али ибн Сины (22/26.01.2022) «Раннее выявление, диагностика и разработка новых методов лечения и профилактики патологических факторов, влияющих на здоровье населения». Бухарской области в период после COVID-19» (2022-2026 гг.).

Цель исследования. Оценка связи между аспектами проявления когнитивных нарушений и показателями системы гемостаза у пациентов с COVID-19.

Задачи исследования:

Оценка характера и частоты встречаемости когнитивных нарушений в раннем постковидном периоде (до 6 месяцев) после заболевания у пациентов переносившие COVID-19;

Оценка характера и частоты встречаемости когнитивных нарушений в позднем постковидном периоде (до 6 месяцев) после заболевания у пациентов переносившие COVID-19;

Сравнительное анализ встречаемости когнитивных нарушений у больных переносившие COVID-19, в раннем и позднем постковидном периоде в аспекте пола и возраста;

Оценка связи между развитием когнитивных симптомов и показателями гемостаза у больных переносившие COVID-19 при разных постковидных;

Совершенствование мер ранней диагностики и профилактики когнитивных нарушений у пациентов с COVID-19 в постковидный период.

Объект исследования. В качестве объекта исследования изучены 135 пациентов с историей заражения COVID-19, обратившихся в действующую в Бухаре частную клинику «Анвар мед ишонч». В качестве контрольной группы были исследованы 40 человек, у которых не было COVID-19.

Предмет исследования. капиллярная и венозная кровь, плазма крови, моча.

Методы исследования. Исследование включает объективное обследование, сбор анамнеза, интеллектуальные тесты на определение неврологической симптоматики, общеклиническую лабораторную, биохимическое обследование, анализ коагулограммы, выявление антител (IgG и IgA) к вирусу SARS-Cov-19, коагулограмму, количество тромбоцитов, Д-димер, фактор Виллебранда, функционально-диагностические тесты (доплерография сосудов головного мозга), статистический анализ.

Научная новизна исследования заключается в том, что:

обосновано что у пациентов с разной клинической степенью COVID-19 чаще наблюдаются симптомы тревоги и депрессии в раннем постковидном периоде, а расстройства памяти и внимания – в позднем постковидном периоде;

установлено, что важными факторами проявления когнитивных нарушений в постковидный период являются возраст и пол, при этом

депрессия чаще встречается у женщин старшего возраста, а панический синдром чаще встречается у людей среднего возраста;

доказано что дефицит памяти и внимания ухудшается в позднем постковидном периоде у пациентов с легкой формой заболевания COVID-19, не получавших патогенетического лечения;

Доказано корреляционный связь между развитием когнитивных нарушений и показателями первичного и вторичного гемостаза (фактор Виллебранда, протромбиновое время), а также разработано алгоритм профилактических мероприятий.

Практические результаты исследования заключается в следующем:

обоснованы и внедрены в практику аспекты обеспечения возможности профилактики развития и течения когнитивных нарушений у пациентов с разным клиническим уровнем COVID-19 в раннем и позднем постковидном периоде;

Определена патогенетическая значимость изменений системы гемостаза и ее прогностических маркеров в прогнозировании развития когнитивных нарушений у пациентов с легкой и бессимптомной стадией COVID-19, разработаны методические рекомендации;

Достоверность результатов исследования Теоретический подход и современные методы, использованные в исследовании, методологическая правильность проведенных обследований, адекватность количества пациентов, достаточность отобранного материала, основа общеклинических, биохимических и статистических методов исследования, сравнение результатов. результаты исследований с международными и отечественными исследованиями, заключение, утверждение полученных результатов уполномоченными структурами и обоснование достоверности результатов.

Научная и практическая значимость результатов исследования.

Научная значимость результатов исследования заключается в том, что проявления когнитивных симптомов и тяжесть симптомов, наблюдаемых у пациентов с COVID-19, сравнивались с точки зрения возраста, пола и постковидных осложнений, а также объяснялась важность этих показателей как фактора риска развития когнитивных нарушений в постковидном периоде;

Практическая значимость результатов исследования заключается в том, что изучены факторы, прогнозирующие развитие и течение когнитивных нарушений в раннем и позднем постковидном периоде у пациентов с разным клиническим уровнем заболевания COVID-19, оценена их значимость и определены были применены на практике, а также при легкой степени течения COVID-19 без симптомов. Патогенетическое значение изменений в системе гемостаза в прогнозировании развития когнитивных нарушений у больных пациентов и меры профилактики постковидных осложнений на основе его прогнозирования..

Внедрение результатов исследований в практику. На основе полученных научных результатов по аспектам корреляции когнитивных нарушений с показателями системы гемостаза у больных COVID-19 «Выявление ранних и поздних симптомов нарушений памяти и режима питания у больных COVID-19 и совершенствование реабилитационных

мероприятий» » и «Улучшение показателей гемостаза у больных COVID-19» Патогенетическая роль изменений в развитии когнитивных нарушений и ее коррекция» утверждены методические рекомендации по теме (справка Минздрава № 8н-р/741 и 8н-р/742 от 27 августа 2022 г.). -ковидный период у больных с различной клинической степенью инфекции COVID-19, частотой, ее зависимостью от возрастных и половых факторов, а также патогенетическим лечением проявлений КБ, т.е. на основании полученных выводов изучена зависимость от антикоагулянтов и антиагрегантов и послужила основой координации клиничко-лабораторных методов раннего выявления и профилактики КБ;

Научно-исследовательская работа внедрена в практику на базе Джизакской филиалк Республиканского научно-исследовательского центра скорой медицинской помощи (приказ №111 от 04.09.2024) и многопрофильному медицинскому центру Бухарской области (приказ № 04/6980 от 22.08.2024). (Заключение Министерства здравоохранения 07/104 от 22 октября 2024 года).

Раннее выявление КБ в раннем и позднем постковидном периоде путем реализации мероприятий, указанных в рекомендациях, позволит сократить количество обращений к врачу, сократить дни стационарного лечения. За счет этого за счет внебюджетных средств на каждого пациента будет сэкономлено 346 604 сума.

Обоснование результатов исследования. Результаты исследований обсуждались на 5 научно-практических конференциях, в том числе 2 международных и 3 республиканских научно-практических конференциях.

Публикация результатов исследования. Всего по теме диссертации опубликовано 11 научных работ, из них 6 статей опубликованы в научных изданиях, рекомендованных к публикации основных научных результатов докторских диссертаций ВАК Республики Узбекистан, в том числе 4 в республике и 2 в зарубежных журналах.

Структура и объем диссертации. Состав диссертации состоит из введения, четырех глав, заключения, выводов и практических рекомендаций, а также списка использованной литературы. Объем диссертации составляет 116 страниц.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ ДИССЕРТАЦИИ

В части введения диссертационной работы обосновывается актуальность и необходимость научно-исследовательской работы, описываются ее цель и задачи, объект и предмет, показывается ее совместимость с приоритетными направлениями развития науки и техники республики, ее научная новизна и практическая направленность. Описываются результаты, раскрывается научная и практическая значимость полученных результатов, результаты исследования, применяемые на практике, информация о структуре диссертации, опубликованных работ и диссертации.

Первая глава диссертации, названная «Пандемия COVID-19 и ее влияние на различные органы и системы», состоит из четырех параграфов, в которых даны

характеристика пандемии COVID-19, клиническое течение коронавирусной инфекции, патогенез и научные данные. Подробно обозначены подходы к поражению нервной системы в постковидный период, вопросы, которые требуют решения и последовательного изучения. Глава завершается выводом, обосновывающим важность проведенной исследовательской работы.

Во второй главе диссертации, озаглавленной «Материалы и методы исследования», планируется провести клинические, лабораторно-инструментальные, клиничко-лабораторно-инструментальные аспекты когнитивных нарушений у больных COVID-19 с целью раннего выявления и профилактики хронической болезни почек, а также методы медико-социальной экспертизы, их диагностическое значение, порядок проведения и необходимые мероприятия.

В исследовании приняли участие 135 пациентов с историей заражения COVID-19, обратившихся в действующую в Бухаре частную клинику «Анвар мед ишонч». В качестве контрольной группы были исследованы 40 человек, у которых не подтверждены COVID-19.

Больных обследовали в 2 периода: ранний постковидный период - до 6 мес после заболевания и поздний постковидный период - до 6-18 мес после заболевания (рис. 1).

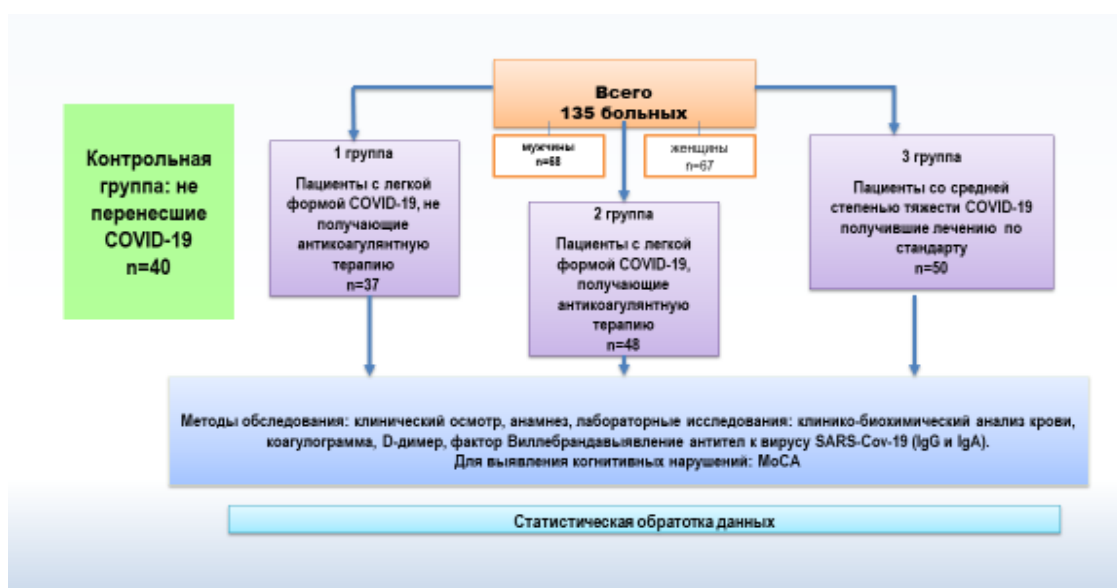


Рис. 1. Дизайн исследования

Диагноз устанавливался с использованием диагностических критериев, представленных в 8-й версии рекомендаций «Предварительных рекомендаций по лечению больных коронавирусной инфекцией». При определении тяжести КИ учитывали клинические симптомы (повышение температуры, частоты дыхания, частоты сердечных сокращений), сатурацию крови кислородом, лабораторные показатели, изменения данных компьютерной томографии органов грудной клетки. При этом учитываются жалобы больного (кашель, повышение температуры, обильное потоотделение, одышка, общая слабость, головная боль и др.), анамнез

(контакт с больным КИ, дни болезни, сопутствующие заболевания и др.).) также были изучены.

В исследовании приняли участие 50,4% (n=68) мужчин и 49,6% (n=67) женщин. Средний возраст больных $51 \pm 0,8$.

Обследование и оценка клинического состояния больных проводились в соответствии с рекомендациями экспертов ВОЗ по практическому здравоохранению [ВОЗ, Женева, 2012].

После окончания периода наблюдения полученные данные вводились в таблицы, составленные редактором Excel с целью статистического анализа. Статистический анализ полученных результатов проводился методом вариационной статистики. Рассчитывали средние арифметические и стандартные ошибки среднего значения, а достоверность различий между группами определяли с помощью критерия Стьюдента (t). Корреляционный анализ проводился с использованием коэффициентов корреляции Пирсона (r) и Спирмена (Rs).

В третьей главе диссертации под названием «**Анализ особенностей проявления когнитивных нарушений у больных COVID-19**» у 135 пациентов с диагнозом COVID-19, привлеченных к исследованию, с использованием анамнестических, клиничко-лабораторных инструментальных методов диагностики методами, когнитивные расстройства, влияющие на частоту и развитие когнитивных расстройств в раннем и позднем постковидном периоде, изучен уровень встречаемости коморбидных состояний (рис. 2).

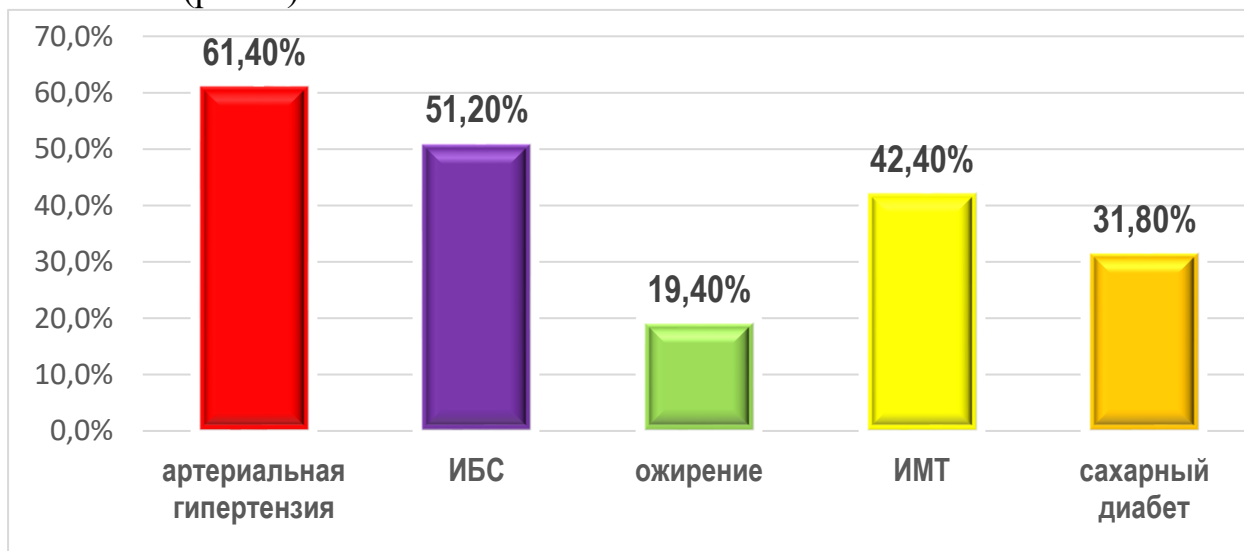


Рисунок 2. Анализ коморбидных состояний, выявленных у пациентов с COVID-19, включенных в исследование, %

Среди больных, включенных в исследование, наблюдалась коморбидная патология: артериальная гипертензия (61,4%), ишемическая болезнь сердца (51,2%), избыточная масса тела и ожирение (42,4% и 19,4% соответственно), сахарный диабет (он выявлен у 31,8% пациентов).) случаи.

Во всех группах исследования с использованием тестовой шкалы MoSA были изучены виды и частота когнитивных расстройств, а также проведен межгрупповой сравнительный анализ (рис. 3-4).

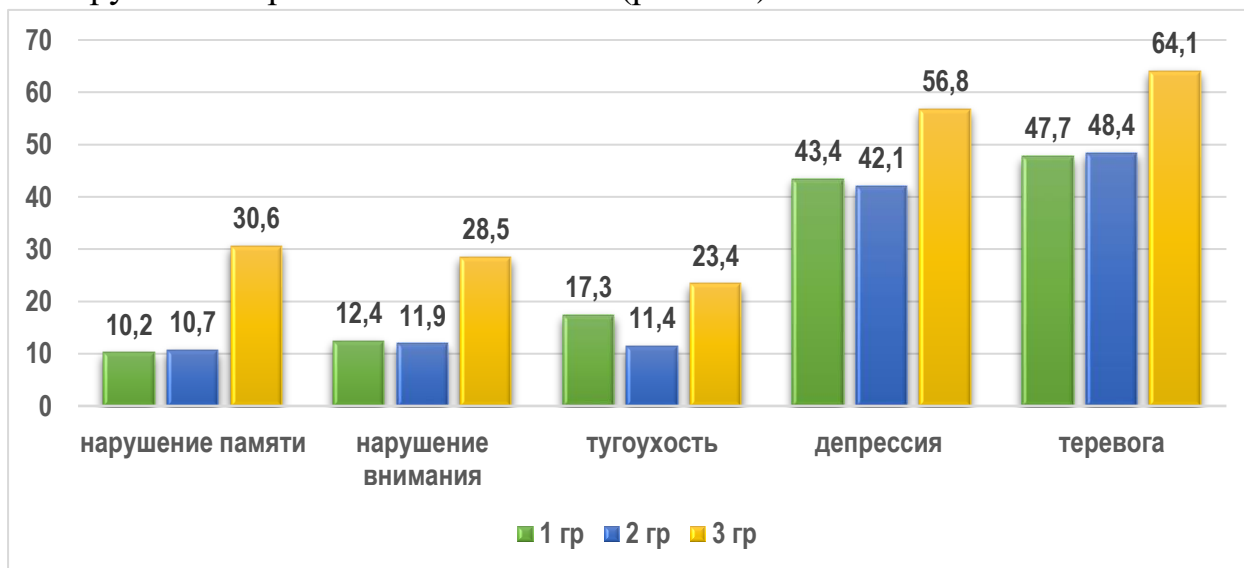


Рисунок 3. Закономерности и частота (%) когнитивных нарушений в ранние сроки (до 6 мес) после заболевания у пациентов с COVID-19.

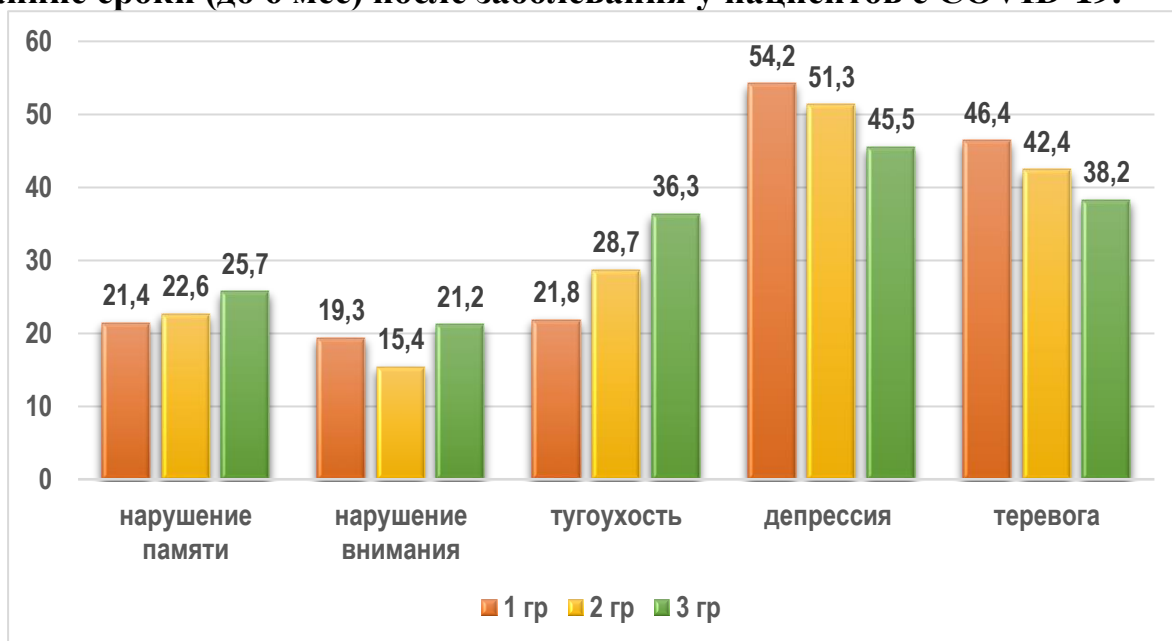


Рисунок 4. Закономерности и частота (%) когнитивных нарушений в ранние послеболезные периоды (6–18 месяцев) у пациентов, инфицированных COVID-19.

Анализ показал, что в раннем постковидном периоде у КБ изучались паническая депрессия, нарушения памяти и внимания, а также тугоухость.

В раннем постковидном периоде (до 6 мес) наиболее распространенными симптомами являются паника и депрессия, а при межгрупповом сравнительном анализе все показатели оказались высокими у 3 групп пациентов с умеренным уровнем инфицированности. Далее по заболеваемости пациенты группы 1 показали самый низкий уровень

заболеваемости среди всех исследованных КН у легко инфицированных и пролеченных пациентов с COVID-19.

В позднем постковидном периоде при межгрупповом сравнительном анализе депрессия и паника чаще встречались в 1-й и 2-й группах, чем в 3-й, соответственно паника составила 44,6; 42,4;38,2% депрессия 54,2;51,3;45,5%, ($p<0,05$).

Нарушения памяти и внимания наблюдаются чаще, чем в раннем постковидном периоде, причем уровень этих показателей в 3 группе выше, чем в раннем постковидном периоде. В частности, в группе 1 наблюдалось в 2,09 раза больше нарушений памяти, в 1,6 раза больше нарушений внимания и в 1,26 раза больше потери слуха. Во 2-й группе снижение памяти наблюдалось в 2,1 раза, нарушение внимания в 2,3 раза, слуха в 1,9 раза. В 3-й группе эти показатели имели наибольшую частоту при межгрупповом сравнительном анализе, но имели тенденцию к снижению по сравнению с ранним постковидным периодом ($p<0,01$).

На следующих этапах исследовательской работы был проведен анализ возрастных и половых особенностей возникновения КБ в раннем и позднем постковидном периоде у пациентов, перенесших инфекцию COVID-19. Пациенты были разделены на 2 возрастные группы по классификации ВОЗ 2017 г.: 18–45 лет (средний возраст) и 46–60 лет (старший возраст). В таблице 1 представлен анализ заболеваемости когнитивными нарушениями в раннем постковидном периоде по возрасту и полу.

Таблица 1

Результаты сравнительного анализа когнитивных нарушений у пациентов с COVID-19 по возрасту и полу (в раннем постковидном периоде)

Когнитивные изменения	возраст		пол	
	Средний возраст n=59	Старший возраст n=76	муж n=68	Жен. n=67
Нарушение памяти	32,6	44,5	40,1	47,2
Нарушение внимания	31,9	42,4	39,8	45,5
Депрессия	34,4	48,1	40,3	53,4
Теревога	57,3	61,2	53,5	48,5

Как видно из таблицы, в раннем постковидном периоде нарушения памяти и внимания чаще встречаются у людей старшего возраста и у женщин (44,5% и 47,2% соответственно, $p<0,05$), тогда как депрессия чаще встречается у людей среднего и среднего возраста а также мужчины пожилого возраста (63,7% и 57,3%, $p<0,05$). Панические симптомы были выше у мужчин старшего возраста (61,2% и 53,5% соответственно, $p<0,01$).

Аналогичный сравнительный анализ был проведен в поздний постковидный период (табл. 2). По результатам данного анализа, хотя нарушения памяти и внимания чаще встречались у женщин старшего возраста, наблюдалась тенденция к увеличению заболеваемости. То есть установлено, что нарушения памяти у взрослых увеличились в 0,8 раза, у мужчин – в 0,84 раза, у женщин – в 0,81 раза.

Таблица 2

Результаты сравнительного анализа когнитивных нарушений у пациентов с COVID-19 по возрасту и полу (в позднем постковидном периоде)

Когнитивные изменение	возраст		пол	
	средний n=59	старший n=76	Муж. n=68	жен n=67
Нарушение памяти	21,7±	57,2	47,4	58,2
Нарушение внимания	24,2	48,6	29,7	49,1
Депрессия	43,7	50,7	47,3	56,5
Тревога	25,3	42,5	38,8	42,7

Хотя симптомы паники имели тенденцию к уменьшению, депрессия усилилась. Установлено, что депрессия в 0,78 раза выше у людей среднего возраста, в 0,95 раза выше у пожилых людей, в 0,85 раза выше у мужчин и в 0,95 раза выше у женщин ($p<0,05$).

В исследовании оценивались характеристики когнитивных нарушений и нарушений памяти в раннем и позднем постковидном периоде, а также проводился сравнительный анализ между группами.

При этом использован метод запоминания 10 слов по Лаурии и оценена кратковременная и долговременная память, а также эффективность запоминания.

В раннем постковидном периоде преобладали нарушения кратковременной памяти, выраженность которых соответствовала тяжести заболевания (табл. 3). Самый низкий показатель наблюдался у больных 3-й группы и соответствовал в среднем $6,0\pm 0,3$.

В этот период у больных с легким уровнем инфекции наблюдалось ухудшение долговременной памяти, в среднем оно составляло $6,8\pm 0,5$. Высокий показатель эффективности запоминания наблюдался во 2-й группе ($76,9\pm 2,6\%$). Однако при сравнении показателей с контрольной группой выяснилось, что в 1-й группе они снизились в 0,77 раза, во 2-й группе - в 0,82 раза, в 3-й группе - в 0,76 раза ($p<0,01$).

Таблица 3

**Результаты оценки объема и эффективности памяти методом
«запомни 10 слов» в раннем постковидном периоде (по А. Р. Лаурии)**

	Контрольная группа n=40	1 группа n=37	2 группа n=48	3 группа n=50
Кратковременная память	8,8±0,2	6,2±0,7**	6,3±0.4**^	6,0±0.3**^
Долговременная память	9,0±0,1	6,8±0,5**	6,8±0.3**	7,5±0,2**^^
Продуктивность запоминания (%)	93,4±1,9	72,4±2,7**	76,9±2,6**^	71,8±2,5**^^

Примечание: *- достоверность сравнительного анализа с группой контроля, где: *-p<0,05 и **-p<0,01; ^- значимость достоверности межгруппного сравнительного анализа, где ^-p<0,05 и ^^-p<0,01

В позднем постковидном периоде в группах выявлено снижение памяти по методу запоминания 10 слов и проведен сравнительный анализ (табл. 4).

Таблица 4

**Результаты оценки объема и эффективности памяти методом
«запомни 10 слов» в позднем постковидном периоде (по А. Р. Лаурии)**

	Контрольная группа n=40	1 группа n=37	2 группа n=48	3 группа n=50
Кратковременная память	8,8±0,2	5,9±0,6**	6,1±0.4**^	6,9±0.3**^^
Долговременная память	9,0±0,1	7,4±0,5**	7,9±0.3**^	8,1±0,2*^
Продуктивность запоминания (%)	93,4±1,9	68,4±2,7**	72,3±2,6**^	77,1±2,5**^

Примечание: *- достоверность сравнительного анализа с группой контроля, где: *-p<0,05 и **-p<0,01; ^- значимость достоверности межгруппного сравнительного анализа, где ^-p<0,05 и ^^-p<0,01

Результаты анализа показали, что если долговременная память относительно восстанавливалась в позднем постковидном периоде, то кратковременная память снижалась в среднем в 0,95 раза у пациентов 1 и 2 группы, что соответствует раннему постковидному периоду. Установлено, что эффективность запоминания увеличилась в 3 группах в 1,07 раза, в 1 группе снизилась в 0,94 раза, во 2 группе - в 0,93 раза (p<0,01).

В заключение можно сказать, что в позднем постковидном периоде ухудшение кратковременной памяти было более выражено у пациентов, и оно

чаще наблюдалось у пациентов, перенесших ковид легкой степени тяжести, особенно у нелеченых пациентов. Это показывает, что возникновение КН в постковидном периоде связано с патогенетическим лечением больных в период заражения.

В главе IV диссертации под названием «**Особенности нарушений системы гемостаза у больных COVID-19 и ее роль в развитии когнитивных нарушений**» представлены изменения первичных (тромбоциты и фактор Виллебранда) и вторичных показателей гемостаза (FQTV, FNG и D-димер).) в раннем и позднем постковидном периоде и представлены результаты межгруппового сравнительного анализа. Также в данной главе описаны результаты исследования наблюдаемых изменений гемостаза в раннем и позднем постковидном периоде и их корреляция с проявлением КБ.

На рисунке 5 представлен сравнительный анализ взаимосвязи проявления КБ и первичного гемостаза в раннем постковидном периоде.

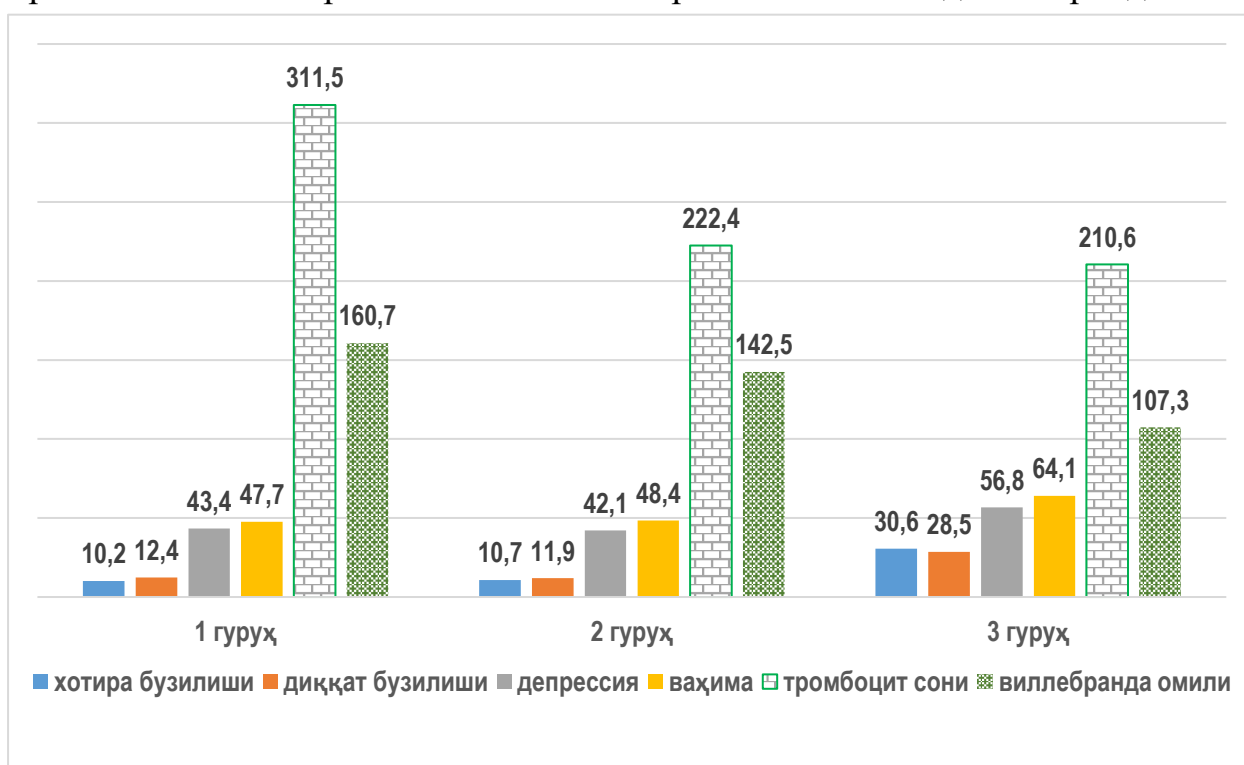


Рисунок 5. Корреляционный анализ первичных факторов гемостаза когнитивных нарушений у пациентов с COVID-19 (ранний постковидный период)

В раннем постковидном периоде наблюдалось, что пациенты с легкой формой инфекции и не получавшие лечения имели самый высокий уровень тромбоцитов и индекс фактора Виллебранда. Хотя когнитивные симптомы были более выражены при среднетяжелом течении заболевания, различия при

сравнительном анализе между группами оказались недостоверными. Подобный анализ проводился и в позднюю постковидный период (рис. 6)

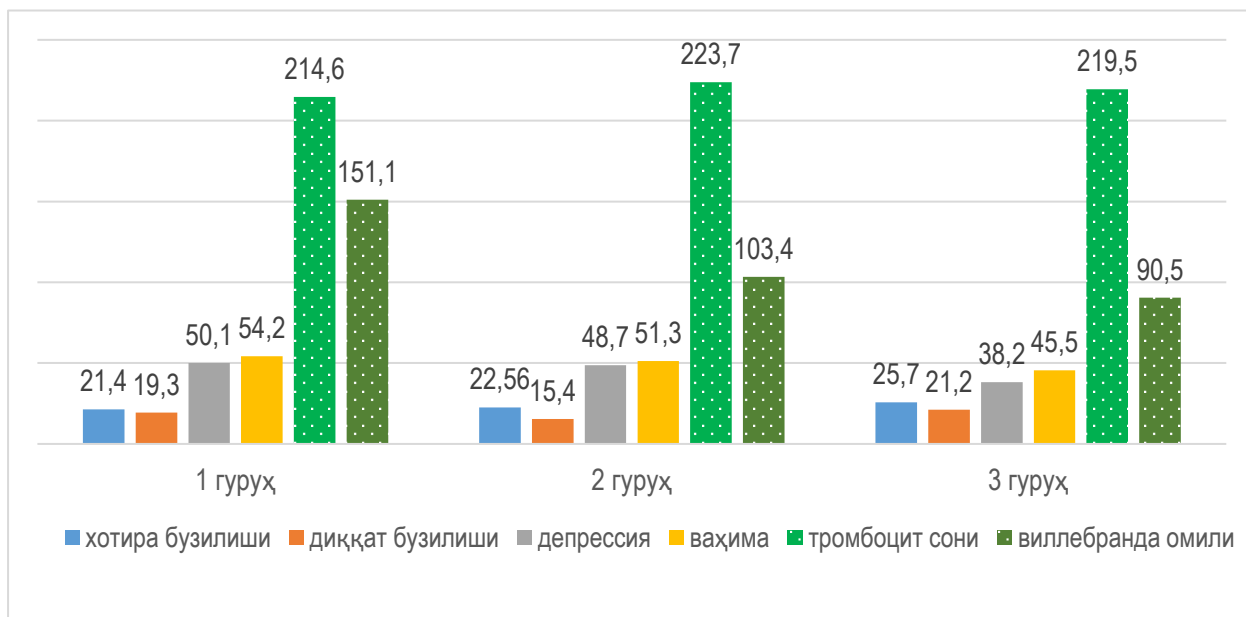


Рисунок 6. Корреляционный анализ первичных факторов гемостаза когнитивных нарушений у пациентов с COVID-19 (поздний постковидный период)

В позднем постковидном периоде, хотя количество тромбоцитов было в норме, у пациентов 1-й группы была обнаружена высокая активность фактора Виллибранда. Соответственно, у этих пациентов также наблюдался уровень КБ по сравнению с остальными. группы.

Проведен анализ случаев связи проявления КБ с изменениями вторичного гемостаза в раннем и позднем постковидном периоде (рис. 7-8).

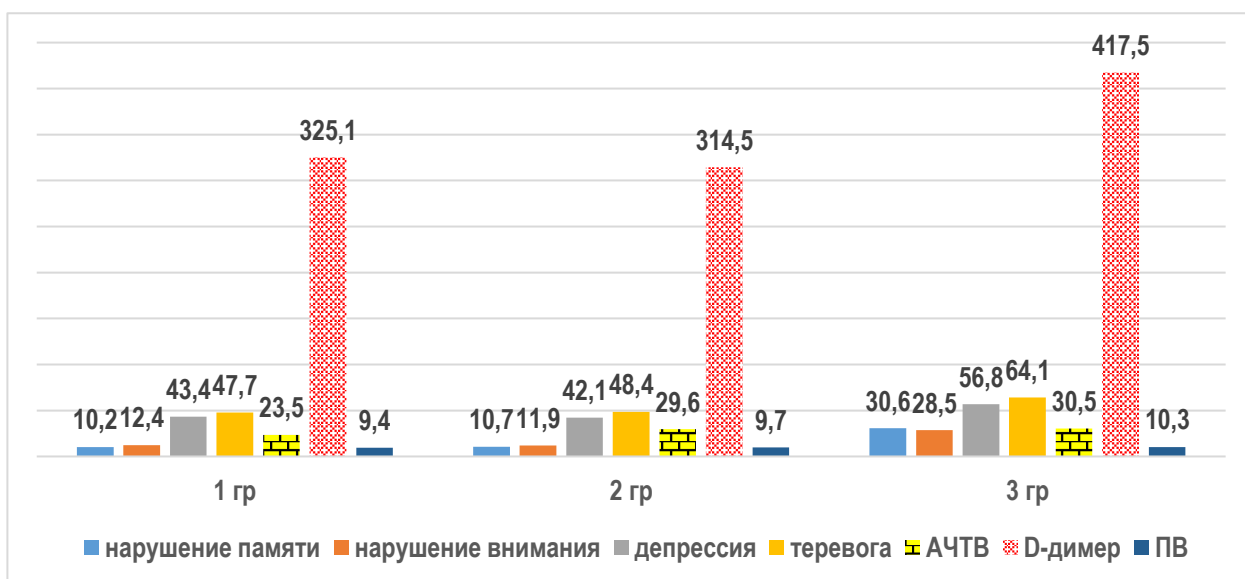


Рисунок 7. Вторичный гемостатический анализ когнитивных нарушений у пациентов с COVID-19 (ранний постковидный период)

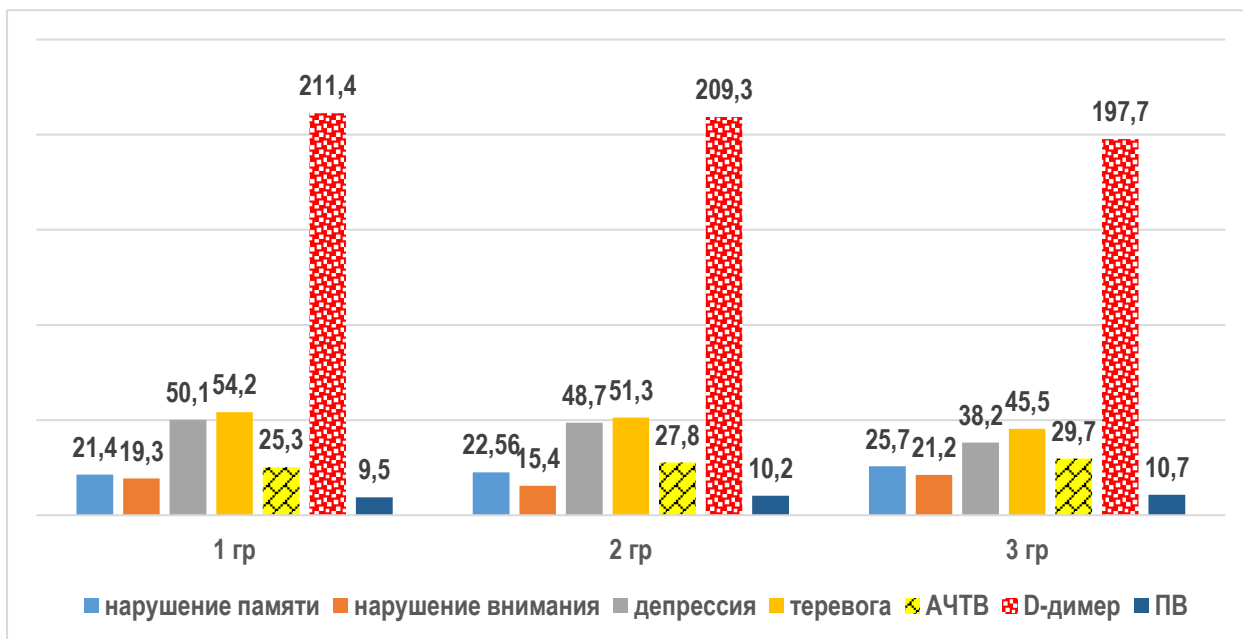


Рисунок 8. Вторичный гемостатический анализ когнитивных нарушений у пациентов с COVID-19 (поздний постковидный период)

Среди вторичных показателей гемостаза в раннем постковидном периоде между группами сравнивались показатели АЧТВ, D-димера и протромбинового времени. Результаты анализа показали, что хотя во всех группах эти показатели находились в пределах нормы, по сравнению с контрольной группой индекс АЧТВ был короче в 0,97 раза, ПВ – в 1,1 раза, индекс D-димера был выше во всех группах. Установлено, что тенденция повышения индекса D-димера увеличивается прямо пропорционально тяжести заболевания.

Анализ корреляций между КН и показателями вторичного гемостаза показал, что имеется тенденция параллельного роста между увеличением показателей гиперкоагуляции и проявлением КН.

В предыдущей главе говорилось, что в поздний постковидный период КН более выражено в 1 и 2 группах. При анализе показателей вторичного гемостаза установлено, что показатель АЧТВ был в норме, но был в 1,08 раза короче по сравнению с пациентами 3-й группы, получавшими стандартное лечение. Аналогичная тенденция обнаружена и по показателю D-димера. Хотя показатели находились на уровне нормы, установлено, что у больных 1-й группы они были в 1,7 раза выше, чем у 3-й группы, и в 1,01 раза выше, чем у 2-й группы ($r < 0,01$).

Хотя показатель протромбинового времени также снизился до нормального уровня в позднем постковидном периоде по сравнению с ранним постковидным периодом, было обнаружено, что в этом показателе сохраняется характеристика гиперкоагуляции и, соответственно, уровень возникновения когнитивных нарушений. также был высоким.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В результате исследования, выполненного по диссертационной работе на тему «Аспекты взаимосвязи когнитивных нарушений с показателями системы гемостаза у пациентов с COVID-19», были представлены следующие выводы:

1. В ранние сроки (до 6 месяцев) после заболевания у больных, инфицированных COVID-19, чаще наблюдались симптомы тревога, депрессии, расстройства памяти и внимания. Соответственно встречаемость тревоги определено у 64,1% и депрессия у 58,6% больных переносившие ковид в раннем постковидном периоде.

2. Отмечено, что в позднем постсудорожном периоде показатели тревоги снизился по сравнению с ранним постковидным периодом, депрессия увеличилась в 0,94 раза, у больных были более выражены нарушения памяти и внимания по сравнению с ранним периодом.

3. Если в раннем постковидном периоде проявление когнитивных симптомов, наблюдавшихся у пациентов, инфицированных COVID-19, было связано с тяжестью заболевания, то в позднем постковидном периоде она была больше отчетливо проявляется у больных, переболевших легкой стадией заболевания, но не получавших патогенетического лечения.

4. В раннем постковидном периоде депрессия чаще встречалась у пациентов среднего возраста и женщин, тогда как в позднем периоде депрессия чаще встречалась у мужчин.

5. Проявление когнитивных нарушений в раннем и позднем постковидном периоде у больных, инфицированных COVID-19, связано со своевременным патогенетическим лечением (антиагрегантная и антикоагулянтная терапия), повышается уровень когнитивных нарушений типа депрессии.

6. При ранней диагностике и профилактике когнитивных нарушений у больных COVID-19 антиагрегантную терапию следует проводить на основе своевременного патогенетического лечения с учетом анамнестических данных, его продолжительности и показателей гемостаза.

**SCIENTIFIC COUNCIL AT THE SCIENTIFIC COUNCIL ON THE
ADMISSION OF SCIENTIFIC DEGREES DSc 04/30.04.2022.Tib.93.02
AT THE BUKHARA STATE MEDICAL INSTITUTE AFTER NAIMED
ABU ALI IBN SINA**

**BUKHARA STATE MEDICAL INSTITUTE AFTER NAIMEDABU ALI
IBN SINA**

KAZAKOV BEKZOD SHODIYOROVICH

**ASPECTS OF THE RELATIONSHIP BETWEEN COGNITIVE
IMPAIRMENT AND HEMOSTASIS SYSTEM PARAMETERS IN
PATIENTS WITH COVID-19**

14.00.13 – Neurology

14.00.29- Hematology and Transfusiology

DISSERTATION ABSTRACT

of the doctor of philosophy (PhD) on medical sciences

Bukhara – 2024

The theme of doctor of philosophy dissertation (PhD) was registered at Higher Attestation Commission under the Cabinet of Ministers of the Republic of Uzbekistan under №B2022.1.PhD/Tib2471

The doctor of philosophy (PhD) dissertation was carried out at Bukhara state medical institute.

The abstract of the dissertation in three languages (uzbek, russian and english(summary)) is available on the website of the Scientific council (www.bsmi.uz) in the information and educational portal «Ziyonet» (www.ziyonet.uz).

Scientific advisers:

Khodjieva Dilbar Tadjievna

Doctor of Medical Sciences, Professor

Boltaev Kamol Jumaevich

Doctor of Medical Sciences, Associate Professor

Official opponents:

The leading organization:

The dissertation will be defended on «__» _____ 2024, at __ hours at a meeting of the Scientific Council DSc04/30.04.2022.Tib.93.02 at Bukhara state medical institute. (Adress: 200118, Bukhara city, Gijduvani street 23, Tel, fax: (+99865)2230050) Website: www.bsmi.uz, E-mail:buhmi@mail.ru).

The doctoral dissertation can be looked throughin the Information Resource Center of Bukhara state medical institute (registred under№____). Adress: Gijduvani street 23, 200118, Bukhara. Tel./fax: (+99865)2230050) Website: www.bsmi.uz, E-mail:buhme@mail.ru).

The abstract of dissertation sent out «__» _____ 2024

(Protocol at the register№__ from«__» _____ 2024)

D.I. Tuksanova

Chairman of the Single scientific council onawarding of the scientific degrees, Doctor of medical sciences,professor

N.Sh. Akhmedova

Scientific Secretary of the Singlescientific council on Awarding of Scientific Degrees, Doctor of medical sciences, dotcent

G.A.Ixtiyarova

Chairman of a Single scientificseminar of the Single Scientific council on awarding of the scientific degrees, Doctor of medical sciences, professor

INTRODUCTION (abstract of PhD thesis)

The aim of the research is evaluation of the relationship between aspects of cognitive impairment and hemostatic system indicators in patients with COVID-19.

Research objectives:

to assess the nature and frequency of cognitive impairment in the early post-COVID period (up to 6 months) after the disease in patients who have had COVID-19;

to assess the nature and frequency of cognitive impairment in the late post-COVID period (up to 6 months) after the disease in patients who have had COVID-19;

to conduct a comparative analysis of the incidence of cognitive impairment in patients who have had COVID-19 in the early and late post-COVID periods in terms of poly and age;

to assess the relationship between the development of cognitive symptoms and hemostasis parameters in patients who have had COVID-19 with different post-COVID;

to improve measures for early diagnosis and prevention of cognitive impairment in patients with COVID-19 in the post-COVID period.

Research object. Object of the study. The object of the study was 135 patients with a history of COVID-19 infection who applied to the private clinic "Anvar Med Ishonch" operating in Bukhara. Forty people who did not have COVID-19 were studied as a control group.

The subject of the research. The subject of the study was capillary blood, venous blood serum, urine.

Scientific originality of the research:

it has been substantiated that patients with different clinical degrees of COVID-19 more often experience symptoms of confusion and depression in the early post-COVID period, and memory and attention disorders in the late post-COVID period;

it has been established that age and gender are important factors in the manifestation of cognitive impairment in the post-COVID period, with depression more common in older women, and panic syndrome more common in middle-aged people;

it has been proven that memory and attention deficit worsens in the late post-COVID period in patients with a mild form of COVID-19 who have not received pathogenetic treatment;

a correlation has been proven between the development of cognitive impairment and indicators of primary and secondary hemostasis (von Willebrand factor, prothrombin time), and an algorithm for preventive measures has been developed.

Reliability of the research results Theoretical approach and modern methods used in the study, methodological correctness of the examinations conducted, adequacy of the number of patients, sufficiency of the selected material, the basis of general clinical, biochemical and statistical research methods, comparison of the results. research results with international and domestic studies, conclusion,

approval of the results by authorized bodies and justification of the reliability of the results. Scientific and practical significance of the research results.

The scientific significance of the research results lies in the fact that the manifestations of cognitive symptoms and the severity of symptoms observed in patients with COVID-19 were compared in terms of age, gender and post-COVID complications, and the importance of these indicators as a risk factor for the development of cognitive impairment in the post-COVID period was explained; The practical significance of the study results is that the factors predicting the development and course of cognitive impairment in the early and late post-COVID period in patients with different clinical levels of COVID-19 disease were studied, their significance was assessed and they were determined and applied in practice, as well as in mild COVID-19 without symptoms. Pathogenetic significance of changes in the hemostasis system in predicting the development of cognitive impairment in sick patients and measures to prevent post-COVID complications based on its prediction.

The structure and scope of the dissertation. The dissertation consists of an introduction, 5 chapters, a conclusion, practical recommendations and a list of references. The volume of work is presented on 120 pages.

CONCLUSIONS

1. As a result of the study carried out on the dissertation work on the topic "Aspects of the relationship between cognitive impairment and hemostasis system indicators in patients with COVID-19", the following conclusions were presented:
2. 1. In the early stages (up to 6 months) after the disease, patients infected with COVID-19 more often experienced symptoms of anxiety, depression, memory and attention disorders. Accordingly, the incidence of anxiety was determined in 64.1% and depression in 58.6% of patients who had COVID in the early post-COVID period.
3. 2. It was noted that in the late post-convulsive period, the indicators of anxiety decreased compared to the early post-COVID period, depression increased by 0.94 times, patients had more pronounced memory and attention disorders compared to the early period.
4. 3. If in the early post-COVID period the manifestation of cognitive symptoms observed in patients infected with COVID-19 was associated with the severity of the disease, then in the late post-COVID period it was more clearly manifested in patients who had a mild stage of the disease, but did not receive pathogenetic treatment.
5. 4. In the early post-COVID period, depression was more common in middle-aged patients and women, while in the late period depression was more common in men.
6. 5. The manifestation of cognitive impairment in the early and late post-COVID period in patients infected with COVID-19 is associated with timely

pathogenetic treatment (antiplatelet and anticoagulant therapy), the level of cognitive impairment such as depression increases.

7. 6. With early diagnosis and prevention of cognitive impairment in patients with COVID-19, antiplatelet therapy should be carried out on the basis of timely pathogenetic treatment, taking into account the anamnestic data, it will be continued

ЭЪЛОН ҚИЛИНГАН ИШЛАРИ РЎЙХАТИ
СПИСОК ОПУБЛИКОВАННЫХ РАБОТ
LIST OF PUBLISHED WORKS

I бўлим (I часть; part I)

1. Kazakov B.Sh. Morfofunctional factors leading to individual formation of COVID-19-associated ischemic stroke // Тиббиётда янги кун. – 2021. – №5 (37). – С. 122-124 (14.00.00. № 22)
2. Хайдарова Д.К., Казаков Б.Ш. Оптимизация лечения когнитивной дисфункции развивающейся на фоне сахарного диабета // Журнал неврологии и нейрохирургических исследований. – 2021. – №4. – С. 54-61 (14.00.00.)
3. Kazakov B.Sh., Khodjiyeva D.T. Clinical and Neurological Factors in the Formation of Individual Predisposition to Associated Ischemic Stroke // American Journal of Medicine and Medical Sciences. – 2021 – 11(2), P. 130-133 (14.00.00. №2)
4. Казаков Б.Ш, Жумаева З.К. COVID-19 билан оғриган беморларда когнитив бузилишлар клиник кечишининг ўзига хос хусусиятлари // Тиббиётда янги кун. – 2024. – №11(73). – С. 1008-1011 (14.00.00. № 22)
5. Казаков Б.Ш, Болтаев К.Ж. COVID-19 ўтказган беморларда когнитив бузилишининг гемостаз тизими кўрсаткичлари билан ўзаро боғлиқлиги жиҳатлари // Тиббиётда янги кун. – 2024. – №12(74). – С. 439-443 (14.00.00. № 22)

II бўлим (II часть; II part)

6. Kazakov B.Sh., Khaydarova D.K., Khodjiyeva D.T. Clinical and neurological factors in the formation of individual predisposition to COVID-associated ischemic stroke // International Engineering Journal For Research and Development. – 2020. – Vol 5. – P. 1-4.
7. Kazakov B.Sh., Khodjieva D.T., Khaydarova D.K., Khaydarov N.K. Clinical and neurological factors in the formation of an individual predisposition to COVID-associated ischemic stroke // European Journal of Molecular & Clinical Medicine. – 2020. – Volume 7, Issue 7. – P. 5776-5779.
8. Kazakov B.Sh., Khodjieva D.T. Clinical rehabilitation of patients with cerebral stroke caused by a stroke with COVID-19 // European Journal of Molecular & Clinical Medicine. – 2021. – Volume 8, Issue 1. – P. 1446-1451.
9. Kazakov B.Sh. Acute cerebral circulatory disorders and coronavirus disease // Сборник материалов конференции «Научные идеи молодых ученых». Казахстан. 2021. Стр 18-20
10. Казаков Б.Ш. Acute cerebral disorders and coronavirus disease // Сборник научных трудов «Инновационные развитие науки и образования». Павлодар. Казахстан. 2021. Стр 33-35.

11. Kazakov B.Sh. COVID-19 and risk factors in ischemic stroke // European journal of modern medicine and practice. – 2022. – Vol.2. №6. – P. 109-112.
12. Kazakov B.Sh. Formation of an individual predisposition to COVID-associated ischemic stroke // Scientific and international conference “Scientific ideas of young scientists”. Warsaw 2021. – P. 18-19.
13. Kazakov B.Sh., Khodjiyeva D.T. Clinical problems in Neurological Factors leading to Ischemic Stroke Associated COVID-19 // Central Asian journal of medical and natural sciences. 2022 № 4 p. 118-120 (14.00.00.)
14. Kazakov B.Sh., Xodjiyeva D.T. Qandli diabet fonida COVID-19 bilan kasallangan bemorlarda boshmiya insultiga olib keluvchi faktorlarni aniqlaydigan dastur // Elektron hisoblash mashinalari uchun dastur, O‘zbekiston Respublikasi Adliya Vazirligi huzuridagi intellectual mulk agentligining 17.07.2021 dagi № DGU 12197 sonli guvohnomasi.
15. Казаков Б.Ш. COVID-19 ўтказган беморларда хотира ва диққат бузилишининг эрта ва кечки белгиларини аниқлаш ва реабилитация чораларини такомиллаштириш. Услубий тавсиянома, Бухоро, 2022. 23 б.
16. Болтаев К.Ж., Казаков Б. Ш. COVID-19 ўтказган беморларда гемостаз тизимидаги ўзгаришларнинг когнитив бузилишлар ривожланишидаги патогенетик аҳамияти ва уни коррекциялаш. Услубий тавсиянома, Бухоро, 2022. 22 б.