

**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**

САМАРКАНД ДАВЛАТ ТИББИЁТ УНИВЕРСИТЕТИ

САМИБАЕВА УМИДА ХУРШИДОВНА

**БАКТЕРИАЛ ПНЕВМОНИЯ БИЛАН АСОРАТЛАНГАН COVID-19 ДА
ЭНДОТЕЛИАЛ ДИСФУНКЦИЯСИ БЕЛГИЛАРНИНГ
ПАТОГЕНЕТИК АҲАМИЯТИ**

14.00.10 – Юқумли касалликлар

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

ТОШКЕНТ – 2025

Фалсафа доктори (PhD) диссертацияси мавзуси Олий таълим, фан ва инновациялар вазирлиги ҳузуридаги Олий аттестация комиссиясида B2022.3.PhD/Tib3030 рақам билан рўйхатга олинган.

Диссертация Самарқанд давлат тиббиёт университетида бажарилган.

Диссертация автореферати икки тилда (ўзбек, рус, инглиз (резюме)) Илмий кенгаш веб-саҳифанинг (www.tma.uz) ҳамда «Ziyonet» Ахборот таълим порталида (www.ziyonet.uz) жойлаштирилган.

Илмий раҳбар:

Таджиева Нигора Убайдуллаевна
тиббиёт фанлари доктори, профессор

Расмий оппонентлар:

Арипов Орифжон Абдумаликович
тиббиёт фанлари доктори, профессор

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 «_____» _____ соат _____ даги мажлисида бўлиб ўтади. Манзил: 100109, Тошкент ш., Олмазор тумани, Фаробий кўчаси, 2-уй. Тел/факс: (+99878) 150-78-25.

Диссертация билан Тошкент тиббиёт академиясининг Ахборот-ресурс марказида танишиш мумкин (№ _____ рақами билан рўйхатга олинган). Манзил: 100109, Тошкент ш., Олмазор тумани, Фаробий кўчаси, 2-уй. Тел/факс: (+99878) 150-78-14.

Диссертация автореферати 2025 йил «_____» _____ куни тарқатилди.

(2025 йил «_____» _____ даги _____ - рақамли реестр баённомаси).

Л. Н. Тўйчиев

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

Х. Ю. Ахмедова

Илмий даражалар берувчи Илмий кенгаш илмий котиби, тиббиёт фанлари доктори

Б. М. Таджиев

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

КИРИШ (фалсафа доктори (PhD) диссертацияси аннотацияси)

Диссертация мавзусининг долзарблиги ва зарурати. Дунёда SARS-Cov-2 вируси сабаб бўлган COVID-19 пандемияси аҳоли саломатлиги учун жиддий хавф туғдирди. Ўтказилган тадқиқотлар шуни кўрсатадики, «... COVID-19 натижасида ўпкада алвеолоцитлар, эндотелиал хужайралар, иммунитет тизимининг хужайралари шикастланган вирусли инфекцияга боғлиқлиги асосланган...»¹ бўлиб, бунда цитокин, микроваскуляр шикастланишнинг ривожланиши билан тавсифланган турли хил патологик жараёнлар кузатилади, бу ўпка тўқималарида газ алмашинувининг бузилишига олиб келади ва ўткир респиратор дистресс синдром (ЎРДС) ривожланишига ҳисса қўшиши мумкин, тарқалган томир ичидаги коагуляция синдроми, тромбоз ва тромбоэмболия ривожланиши мумкин. Шу билан бирга, клиник ва морфологик хусусиятлар ушбу патологик жараённи анъанавий тушунишдаги пневмоник ўзгаришлардан сезиларли даражада фарқ қилади. Бундай ҳолда, бактериал пневмония касалликнинг асоратларида ўз ўрнини топади ва айнан шу ҳолат микробларга қарши терапияни тайинлаш учун ягона кўрсаткич бўлиб ҳисобланади.

Жаҳонда қатор илмий марказларида COVID-19нинг эндотелиал дисфункция белгиларининг патогенетик аҳамиятини аниқлашга қаратилган бир қатор тадқиқотлар олиб борилмоқда. Бу борада, COVID-19нинг эпидемиологик хусусиятлари ва клиник кўринишларини асослаш, касалликнинг клиник вариантларининг SARS-Cov-2 вирусининг турли штаммларига боғлиқлиги, SARS-Cov-2 вирусининг вирулентлиги ва патогенлигини аниқлаш, касалликнинг оғир шакллари ва асоратларини ривожланиши сабабларини, COVID-19 нинг патогенетик хусусиятларини аниқлаш, SARS-Cov-2 вирусининг генетик ва фенотипик хусусиятларининг клиник ва лаборатор кўринишлари билан ўзаро боғлиқлигини асослаш, COVID-19 га қарши вакциналарнинг самарадорлиги ва хавфсизлигини аниқлаш бўйича тадқиқот натижаларини амалиётга тадбиқ этиш алоҳида аҳамият касб этади.

Мамлакатимизда соғлиқни сақлаш тизимини такомиллаштириш бўйича кенг қамровли тадбирлар амалга оширилмоқда, жумладан, юқумли ва юқумли бўлмаган касалликларнинг олдини олишга алоҳида эътибор қаратилмоқда. Бу борада, «...пандемия ва шу каби офатлар билан боғлиқ жараёнларнинг барвақт олдини олиш, вазиятни ҳар томонлама чуқур таҳлил қилиб, бўлажак хавф-хатарларни, улар билан боғлиқ муаммоларни олдиндан прогноз қилиш, уларнинг ечимига аниқ режа ва чоралар билан тайёр туриш тизимини яратиш.....»² вазифалари белгиланган. Ушбу вазифаларни муваффақиятли ҳал этиш аҳоли орасида турли юқумли касалликларни ташхислаш ва даволаш жараёнида замонавий технологияларни қўллаш, тиббий хизмат сифатини янги

¹ Xu Z., Shi L., Wang Y. et al. Pathological findings of COVID-19 associated with acute respiratory distress syndrome// Lancet Respir Med. - 2020, Apr. -N.8(4).-[P.420–2]. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(20\)30076-X](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(20)30076-X) PMID: 32085846

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

босқичга кўтариш орқали касалликлар оқибатида юзага келадиган ногиронлик ва ўлим кўрсаткичларини камайтириш имконини беради.

Ўзбекистон Республикаси Президентининг 2020 йил 12 ноябрдаги ПФ-6110-сон «Бирламчи тиббий-санитария ёрдами муассасалари фаолиятига мутлақо янги механизмларни жорий қилиш ва соғлиқни сақлаш тизимида олиб борилаётган ислохотлар самарадорлигини янада ошириш чора-тадбирлари тўғрисида», 2022 йил 29 январдаги ПФ-60-сон «2022-2026 йилларга мўлжалланган янги Ўзбекистоннинг тараққиёт стратегияси тўғрисида»ги фармонлари, 2020 йил 12 ноябрдаги ПҚ-4891-сон «Тиббий профилактика ишлари самарадорлигини янада ошириш орқали жамоат саломатлигини таъминлашга оид қўшимча чора-тадбирлар тўғрисида», 2022 йил 25 апрелдаги ПҚ-215-сон «Бирламчи тиббий-санитария ёрдамидани аҳолига яқинлаштириш ва тиббий хизматлар самарадорлигини ошириш бўйича қўшимча чора-тадбирлар тўғрисида»ги қарорлари ҳамда мазкур фаолиятга тегишли бошқа меъёрий-ҳуқуқий ҳужжатларда белгиланган вазифаларни амалга оширишда ушбу диссертация тадқиқоти муайян даражада хизмат қилади.

Тадқиқотнинг республика фан ва технологиялари ривожланишининг устувор йўналишларга боғлиқлиги. Тадқиқот республикада фан ва технологиялар тараққиётининг устувор йўналишлар VI. «Медицина и фармакология» йўналишига мос равишда амалга оширилган.

Муаммонининг ўрганилганлик даражаси. Ҳозирги кунда, турли мамлакатларда касалланишнинг даврий кўтарилиши билан COVID-19 ҳали ҳам жиддий муаммо бўлиб қолмоқда. COVID-19 касаллигини ташҳисоти, даволаш ва унинг асоратлари бўйича кўплаб тадқиқотлар олиб борилишига қарамай, ушбу касаллик патогенезида эндотелиал дисфункция муаммолари, касалликдан кейинги кузатилган асоратлар ривожланиши долзарб бўлиб қолмоқда. Эндотелиал дисфункция, тромбоз ва коагулопатия жаҳон тиббиёт ҳамжамияти томонидан COVID-19 нинг асосий патогенетик кўринишлари сифатида тан олинган [Zhao Y. ва бошқ., 2020]. Askermann M. ва б. бошчилигидаги бир гуруҳ олимлар (2020) томонидан яллиғланиш жараёнлари ва ангиогенез билан боғлиқ генларнинг иштироки бўйича замонавий усуллар ёрдамида аниқланиб, таҳлил қилинган. Тадқиқот натижалари шуни кўрсатдики, COVID-19 билан касалланган беморларда юқори даражадаги ангиогенез мавжудлигини кўрсатди [Askermann M. ва бошқ., 2020]. COVID-19да нафас йўллариининг шикастланишига вирусга боғлиқ механизмлар (шу жумладан SARS-Cov-2 вируси алвеоляр эпителий ҳужайралари ва эндотелиал ҳужайраларга зарар етказиши) ва вирусга боғлиқ бўлмаган механизмлар (иммунологик шикастланиш, шу жумладан периваскуляр яллиғланиш) сабаб бўлади. Ушбу механизмлар биргаликда эндотелиал-эпителий тўсиғини йўқ қилишга ва алвеоляр бўшлиққа оқсил экссудатининг кириб боришига имкон беради, бу бактериал ва замбуруғ флорасининг ривожланиши учун қулай фон яратади [Datta S. D. ва бошқ., 2020]. Ўткир касалликдан тузалгандан кейин узок давом этадиган аломатлар ва кўплаб органларнинг бузилиши билан намоён бўладиган COVID-19 нинг чўзилган шакли хорижий олимлар томонидан қайд этилмоқда. Бу оқсил нейропилин-1 (НРП1) билан боғланиши

мумкин, бу одатда кон томир эндотелиал ўсиш омили (VEGF-A) учун рецептор сифатида хизмат қилади [Талотта Р., 2022]. Россиялик олимлар томонидан, эндотелиал дисфункциянинг вазомотор ва тромбоген шакллари ўрганилган. Бунда, Некаева Е. С. [Некаева Е.С., ва бошқ., 2021] қайд этилишича, COVID-19 касаллигининг авж олиш босқичида гемостаз тизимининг гиперкоагуляцияси (Д-димер ва фибриноген даражасининг ошиши) эндотелиал дисфункция (vWF, ТМ и ЭТ-1 даражасининг ошиши) билан биргаликда фаоллаштирилган.

Сўнгги йилларда республикамизда SARS-Cov-2 бўйича илмий ишлар олиб борилмоқда. Бунда, болалар ва катталардаги COVID-19 нинг клиник ва лаборатория хусусиятлари аниқланди, постковид даврида диагностик скрининг ўтказилиб, ўпка фибрози ва тромбоэмболик асоратларнинг прогностик белгилари аниқланган [Мусабаев Э.И., 2020; Туйчиев Л.Н., 2020, 2021; Ахмедова М.Д., 2020, 2021; Мўминов Д.К., 2022].

Аммо шуни таъкидлаш керакки, COVID-19да эндотелиал дисфункциянинг ангиоген шакли бўйича тадқиқотлар ўтказилмаган. Узок муддатли ўпка асоратлари ривожланишига таъсир қилиши мумкин бўлган VEGF-A каби эндотелиал ҳужайралар биомаркерларни сезиларли даражада оширган беморларни тиклашда доимий эндотелиопатия билан боғлиқ инфекциянинг чўзилган шакллари сабабларини кўрсатадиган ягона изланишлар бўйича маълумотлар мавжуд. Юқоридагилар билан боғлиқ ҳолда шуни ҳам таъкидлаш керакки, ушбу муаммо бўйича алоҳида тадқиқот ишлари мавжуд ва бу ўтказилган тадқиқотнинг долзарблигини белгилайди.

Диссертация тадқиқотининг диссертация бажарилган илмий тадқиқот муассасасининг илмий-тадқиқот ишлари режалари билан боғлиқлиги. Диссертация тадқиқоти Самарканд давлат тиббиет университетининг 012000260-сонли «Ижтимоий аҳамиятга эга юкумли ва юкумли булмаган касалликларнинг олдини олиш, ташхислаш ва даволашнинг илфोर технологияларини ишлаб чиқиш» илмий лойиҳаси доирасида илмий тадқиқот режасига мувофиқ амалга оширилди (2018-2021 йй).

Тадқиқотнинг мақсади бактериал пневмония билан асоратланган COVID-19 да эндотелиал дисфункция белгиларининг патогенетик аҳамиятини аниқлашдан иборат.

Тадқиқотнинг вазифалари:

беморларда COVID-19 нинг пневмония билан асоратланган шакллари клиник ва лаборатор кўринишларининг хусусиятларини аниқлаш;

беморларда COVID-19 нинг пневмония билан асоратланган шаклларида VEGF-A кўрсаткичларини аниқлаш орқали эндотелиал дисфункциясини асослаш;

беморларда COVID-19 нинг пневмония билан асоратланган шакллари ривожланишидаги бактериал патогенлар спектрини аниқлаш;

COVID-19 билан касалланган беморларни даволашда глициризин кислотасининг клиник ва патогенетик таъсирини асослаш;

COVID-19 билан касалланган беморларда эндотелиал дисфункция даражасини аниқлаш ва ажратилган бактериал патогенларни антибиотикларга сезгирликни аниқлаш асосида беморларни даволашни такомиллаштириш.

Тадқиқотнинг объекти сифатида Самарқанд шаҳридаги вилоят ихтисослаштирилган тиббиёт маркази клиникасига ётқизилган пневмония билан асоратланган COVID-19 ташхиси қўйилган 210 нафар беморнинг клиник, лаборатория, инструментал ва анамнестик маълумотлари олинди.

Тадқиқотнинг предмети сифатида урта оғир ва оғир даражали COVID-19 билан касалланган беморларнинг қон намуналари, бурун-ҳалқум суртмаси, балғам намуналари олинди.

Тадқиқотнинг усуллари. Белгиланган вазифаларни бажариш учун (проспектив таҳлил) клиник ва лаборатор усуллари, ПЗР (RNA-SARS-Cov-2), иммунофермент усули (ИЛ-6, ИЛ-1, VEGF-A, Ферритин, D-димер), инструментал усуллар (кўкрак қафаси аъзоларининг КТ, МСКТ, рентгенограммаси), бактериологик усул (клиник аҳамиятга эга бактерияларни ажратиш олиш ва антибиотикларга сезгирлик тестини диск-диффузия усули ёрдамида амалга ошириш) ва статистик (Стьюдент ва P-value мезони аниқлаш) тадқиқот усуллари қўлланилди.

Тадқиқотнинг илмий янгилиги қуйидагилардан иборат:

пневмония билан кечувчи COVID-19 да эндотелиал дисфункция VEGF-A маркерининг эндотелиит ривожланишида патогенетик аҳамияти аниқланган;

пневмония билан кечувчи COVID-19 билан касалланган беморларда касалликнинг авж олиш даврида ва эрта реконвалесценция даврида эндотелиал дисфункция VEGF-A ва яллиғланиш маркерларининг кўрсаткичлари ўртасида боғлиқлик асосланган;

COVID-19 билан касалланган беморларда бактериал асоратларни ривожланишида *Streptococcus spp.*, *Kl. pneumoniae*, *Staph. aureus*, *E.coli* штамmlарининг этиологик аҳамияти аниқланган;

COVID-19 билан касалланган беморлардан ажратилан *Kl. pneumoniae*, *Staph. aureus*, *E.coli* штамmlарининг антибактериал воситаларга юқори резистентлиги аниқланган.

Тадқиқотнинг амалий натижалари қуйидагилардан иборат:

қон зардобидаги VEGF-A қон томир эндотелийси ўсиш омилининг кўрсаткичи касалликнинг ўткир даврида пневмония билан асоратланган COVID-19 нинг оғирлигини башорат қилиш учун ва эрта реконвалесценция даврида беморнинг тикланишнинг тўлиқлигини баҳолаш учун қўлланилиши мумкинлиги билан изоҳланади;

пневмония билан кечувчи COVID-19 билан касалланган беморларга эмпирик антибактериал терапияни бошлаш учун кўрсатма бўлиб, беморни кеч мурожаат қилиши (>8 кунлик касаллик), иситма, йирингли балғам, нафас етишмовчилиги, қонда лейкоцитоз, нейтрофил чапга силжиши билан, прокальцитонин миқдорини ортиши, ўпка тўқимасида фокал ва полисегментар ўзгаришлар хисобланиши асосланган;

беморлардан ажратилган бактериал патогенларга антибиоткларга сезгирликни аниқлаш асосида пневмония билан кечувчи COVID-19 беморларини эмпирик антибактериал даволаш бўйича тавсиялар ишлаб чиқилган;

беморларда эндотелиал дисфункция даражасини аниқлаш асосида COVID-19 билан касалланган беморларни эрта реконвалесценция даврида реабилитация тадбирларида глициризин кислота асосидаги восита самардорлиги асосланган.

Тадқиқот натижаларининг ишончлилиги диссертацияда услубий жиҳатдан тўғри назарий ёндашувлар ва усуллардан фойдаланилганлиги, беморларнинг етарли сони, қўлланилган бактериологик, серологик, статистик таҳлил усуллари, олинган маълумотларга дастурий ёндашув асосида ишлов берилганлиги, шунингдек, тадқиқот давомида олинган тадқиқот натижаларининг ваколатли тузилмалари томонидан тасдиқлангани билан асосланади.

Тадқиқот натижаларининг илмий ва амалий аҳамияти. Тадқиқот натижаларининг илмий аҳамияти қон зардобдаги VEGF-A қон томир эндотелийси ўсиш омилининг кўрсаткичи касалликнинг ўткир даврида пневмония билан асоратланган COVID-19 нинг оғирлигини башорат қилиш учун ва эрта реконвалесценция даврида беморнинг аҳволини мониторинги учун кулланилиши мумкинлиги билан изоҳланади.

Тадқиқот натижаларининг амалий аҳамияти пневмония билан кечувчи COVID-19 билан касалланган беморларни эмпирик антибактериал даволаш ва эрта реконвалесценция даврида беморларни олиб бориш бўйича тавсиялардан фойдаланиш, асоратларни ривожланишини камайтириши, даволаниш муддатларини қисқартириши ҳамда беморларнинг ҳаёт сифатини оширишиди билан изоҳланади.

Тадқиқот натижаларини жорий қилиниши. Ўзбекистон Республикаси Соғлиқни сақлаш вазирлиги ҳузуридаги илмий-техник Кенгашнинг 2024 йил 13 ноябрдаги 8-сонли йиғилиши баённомасига мувофиқ:

биринчи илмий янгилик: пневмония билан кечувчи COVID-19 да эндотелиал дисфункция VEGF-A маркерининг эндотелиит ривожланишида патогенетик аҳамияти аниқланганлиги бўйича таклифлар Самарқанд давлат тиббиёт университети ҳузуридаги эксперт кенгашнинг 2024 йил 29 апрельдаги 71-сон билан тасдиқланган «Пневмония билан асоратланган COVID-19 нинг оғирлик даражаси ва оқибатларини башорат қилишда эндотелиал дисфункция маркерлари» номли услубий тавсиянома мазмунига киритилган. Мазкур тавсиянома Бухоро вилоят юқумли касалликлар шифохонасининг 19.06.2024 йилдаги 90/1-сон ва Республика ихтисослаштирилган эпидемиология, микробиология, юқумли ва паразитар касалликлар илмий-амалий тиббиёт маркази Қашқадарё вилояти филиалининг 27.05.2024 йилдаги 12-сон буйруқлари билан амалиётга жорий этилган (Соғлиқни сақлаш вазирлиги ҳузуридаги Илмий техник кенгашнинг 2024 йил 13 ноябрдаги 8-сон ҳулосаси). *Ижтимоий самардорлиги:* таклиф қилинаётган текширув усули эндотелиал дисфункция маркери VEGF-A ни эрта баҳолаш орқали пневмония

билан асоратланган COVID-19 нинг оғир шакллари ривожланишининг олдини олишга имкон беради. *Иқтисодий самарадорлиги:* пневмония билан асоратланган COVID-19 нинг оғир шакллари эрта ташхислаш, беморларда асоратлар, ўлим ҳолатларини олдини олиш, беморларнинг реабилитациясига сарфланадиган қўшимча қиммат медикаментоз ташхислаш ва даволаш харажатларини камайтириш имконини яратган;

иккинчи илмий янгилик: пневмония билан кечувчи COVID-19 билан касалланган беморларда касалликнинг авж олиш даврида ва эрта реконвалесценция даврида эндотелиал дисфункция VEGF-A ва яллиғланиш маркерларининг кўрсаткичлари ўртасида боғлиқлик асосланганлиги бўйича таклифлар Самарқанд давлат тиббиёт университети ҳузуридаги эксперт кенгашнинг 2024 йил 29 апрельдаги 71-сон билан тасдиқланган «Пневмония билан асоратланган COVID-19 нинг оғирлик даражаси ва оқибатларини башорат қилишда эндотелиал дисфункция маркерлари» номли услубий тавсиянома мазмунига киритилган. Мазкур тавсиянома Бухоро вилоят юқумли касалликлар шифохонасининг 19.06.2024 йилдаги 90/1-сон ва Республика ихтисослаштирилган эпидемиология, микробиология, юқумли ва паразитар касалликлар илмий-амалий тиббиёт маркази Қашқадарё вилояти филиалининг 27.05.2024 йилдаги 12-сон буйруқлари билан амалиётга жорий этилган (Соглиқни сақлаш вазирлиги ҳузуридаги Илмий техник кенгашнинг 2024 йил 13 ноябрдаги 8-сон хулосаси). *Ижтимоий самарадорлиги:* таклиф қилинаётган текширув усули эндотелиал дисфункция маркери VEGF-A ни аниқлаш COVID-19 билан касалланган беморларда касалликни авж олиш ҳамда эрта реконвалесценция давларида ривожланиши мумкин бўлган асоратларни олдини олиш имконини берган. *Иқтисодий самарадорлиги:* пневмония билан асоратланган COVID-19 нинг оғир шакллари эрта ташхислаш, беморларда асоратлар, ўлим ҳолатини олдини олиш, беморларнинг реабилитациясига сарфланадиган қўшимча қиммат медикаментоз ташхислаш ва даволаш харажатларини камайтириш имконини яратган;

учинчи илмий янгилик: COVID-19 билан касалланган беморларда бактериал асоратларни ривожланишида *Streptococcus spp.*, *Kl. pneumoniae*, *Staph. aureus*, *E.coli* штаммларининг этиологик аҳамияти аниқланганлиги бўйича таклифлар Самарқанд давлат тиббиёт университети ҳузуридаги эксперт кенгашнинг 2024 йил 29 апрельдаги 71-сон билан тасдиқланган «Пневмония билан асоратланган COVID-19 нинг оғирлик даражаси ва оқибатларини башорат қилишда эндотелиал дисфункция маркерлари» номли услубий тавсиянома мазмунига киритилган. Мазкур тавсиянома Бухоро вилоят юқумли касалликлар шифохонасининг 19.06.2024 йилдаги 90/1-сон ва Республика ихтисослаштирилган эпидемиология, микробиология, юқумли ва паразитар касалликлар илмий-амалий тиббиёт маркази Қашқадарё вилояти филиалининг 27.05.2024 йилдаги 12-сон буйруқлари билан амалиётга жорий этилган (Соглиқни сақлаш вазирлиги ҳузуридаги Илмий техник кенгашнинг 2024 йил 13 ноябрдаги 8-сон хулосаси). *Ижтимоий самарадорлиги:* таклиф қилинаётган текширув усули пневмония билан асоратланган COVID-19 билан

касалланган беморларни эмпирик антибактериал терапияни асосланган ҳолда тавсия этиш, антибактериал терапияни рационал қўллаш ҳамда клиник аҳамиятга эга микроорганизмларни антибиотикларга резистентлигини ортишини олдини олиш имконини берган. *Иқтисодий самарадорлиги:* пневмония билан асоратланган COVID-19 да эмпирик антибактериал терапияни рационал қўллаш орқали бир нечта антимикроб дори воситаларини қўллашни, асосланмаган ҳолда антибиотикларни тавсия этишга сарфланадиган қўшимча қиммат медикаментоз даволаш харажатларини камайтириш имконини берган;

тўртинчи илмий янгилик: COVID-19 билан касалланган беморлардан ажратилан *Kl. pneumoniae, Staph. aureus, E.coli* штамmlарининг антибактериал воситаларга юқори резистентлиги аниқланганлиги бўйича таклифлар Самарқанд давлат тиббиёт университети ҳузуридаги эксперт кенгашнинг 2024 йил 29 апрельдаги 71-сон билан тасдиқланган «Пневмония билан асоратланган COVID-19 нинг оғирлик даражаси ва оқибатларини башорат қилишда эндотелиал дисфункция маркерлари» номли услубий тавсиянома мазмунига киритилган. Мазкур тавсиянома Бухоро вилоят юқумли касалликлар шифохонасининг 19.06.2024 йилдаги 90/1-сон ва Республика ихтисослаштирилган эпидемиология, микробиология, юқумли ва паразитар касалликлар илмий-амалий тиббиёт маркази Қашқадарё вилояти филиалининг 27.05.2024 йилдаги 12-сон буйруқлари билан амалиётга жорий этилган (Соглиқни сақлаш вазирлиги ҳузуридаги Илмий техник кенгашининг 2024 йил 13 ноябрдаги 8-сон хулосаси). *Ижтимоий самарадорлиги:* таклиф қилинаётган текширув усули пневмония билан асоратланган COVID-19 билан касалланган беморларни эмпирик антибактериал терапияни асосланган ҳолда тавсия этиш, антибактериал терапияни рационал қўллаш ҳамда клиник аҳамиятга эга микроорганизмларни антибиотикларга резистентлигини ортишини олдини олиш, антибактериал терапиядан сўнг ривожланаётган асоратларни олдини олиш имконини берган. *Иқтисодий самарадорлиги:* пневмония билан асоратланган COVID-19 да эмпирик антибактериал терапияни рационал қўллаш орқали бир нечта антимикроб дори воситаларини қўллашни, асосланмаган ҳолда антибиотикларни тавсия этишга сарфланадиган қўшимча ташхисот ва медикаментоз даволаш харажатларини камайтириш имконини берган.

Тадқиқот натижаларининг апробацияси. Тадқиқот натижалари 4 та илмий-амалий анжуманда, шу жумладан 2 та халқаро ва 2 та республика миқёсидаги илмий-анжуманларда ва семинарларда муҳокама қилинди.

Тадқиқот натижаларини абробацияси. Диссертация мавзуси бўйича 12 та илмий иш чоп этилган, шулардан Ўзбекистон Республикаси Олий аттестация комиссиясининг докторлик диссертациялари асосий илмий натижаларини чоп этиш тавсия этилган илмий нашрларда 7 та мақола, жумладан, 6 таси республика, 1 таси хорижий журналларда нашр этилган.

Диссертациянинг тузилиши ва ҳажми. Диссертация таркиби кириш, тўртта боб, хотима, хулоса, амалий тавсиялар ва фойдаланилган адабиётлар рўйхатидан иборат. Диссертациянинг ҳажми 120 бетни ташкил этади.

ДИССЕРТАЦИЯНИНГ АСОСИЙ МАЗМУНИ

Диссертациянинг кириш қисмида тадқиқотнинг долзарблиги ва зарурлиги асосланган, тадқиқот мақсади ва вазифалари, тадқиқот объекти ва предмети, тадқиқотнинг республика фан ва технологиясини ривожлантиришнинг устувор йўналишларига мувофиқлиги кўрсатилган, тадқиқотнинг илмий янгилиги ва амалий натижалари баён қилинган, олинган натижаларнинг илмий ва амалий аҳамияти, тадқиқот натижаларини Соғлиқни сақлаш амалиётига татбиқ этиш, нашр этилган ишлар ва диссертация тузилиши тўғрисида маълумот берилган.

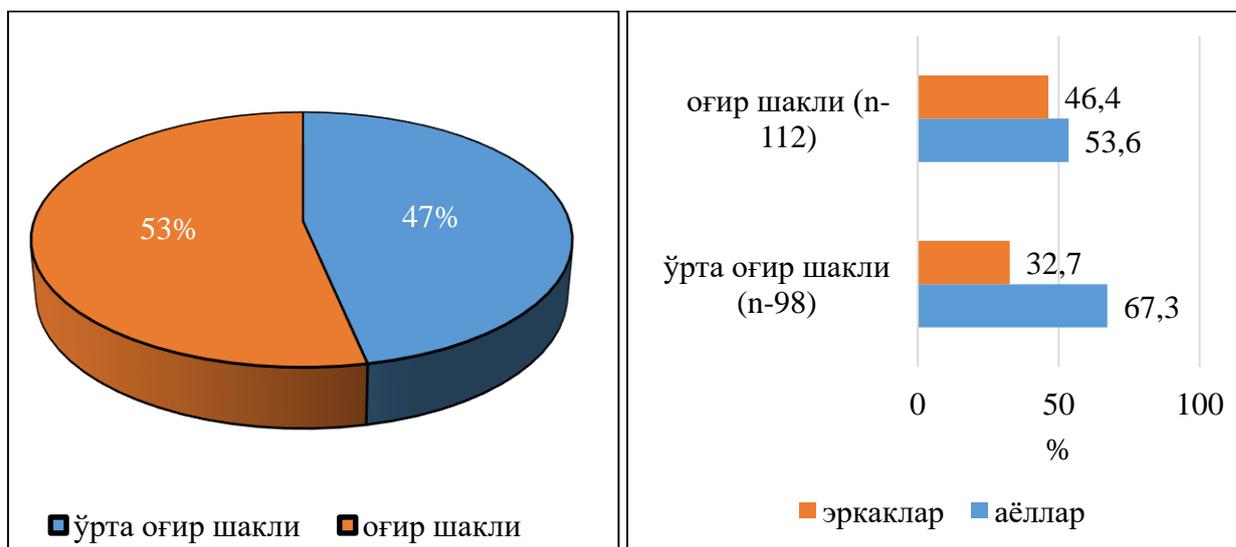
Диссертациянинг «**Янги COVID-19 коронавирус инфекцияси (адабиётлар шарҳи)**» биринчи бобида хорижий ва маҳаллий адабиётлар асосида ўрганилаётган муаммонинг ҳолати ҳақидаги замонавий қарашларнинг батафсил таҳлили келтирилган, COVID-19 нинг этиологик ва патогенетик жиҳатлари тўғрисида, пневмония билан оғриган беморлардан ажратилган микроорганизмларнинг бактериал спектри, клиник кўринишининг хусусиятлари, асоратлари, шунингдек, эндотелиал дисфункция ва пневмония билан асоратланган COVID-19 билан оғриган беморларни бошқариш тамойиллари тўғрисида замонавий маълумотлар мавжуд.

Диссертациянинг «**Бактериал пневмония билан асоратланган COVID-19 да эндотелиал дисфункция маркерларининг патогенетик аҳамияти бўйича материаллар ва тадқиқот усуллари**» деб номланган иккинчи бобида материаллар ва тадқиқот усуллари тавсифланган бўлиб, танланган беморларнинг батафсил тавсифлари, тадқиқотга киритиш ва чиқариш мезонлари тақдим этилган, шунингдек, замонавий ва амалдаги тадқиқот усуллари тавсифланган. Шундай қилиб, тадқиқотда 2020-2022 йилларда Самарқанд вилоят ихтисослаштирилган тиббиёт марказида COVID-19 билан стационар даволанган 210 нафар беморлар киритилди. COVID-19 бўлган беморларни комплекс ташхислаш ва даволаш Ўзбекистон Республикаси соғлиқни сақлаш вазирлиги томонидан тасдиқланган «Янги коронавирус инфекциясининг (COVID-19) олдини олиш, диагностикаси ва даволаш» вақтинчалик услубий тавсияномаларининг беморларни касалхонага ётқизиш даврига тегишли версияларига мувофиқ амалга оширилди. Тадқиқот гуруҳига киритиш мезонлари SARS-CoV-2 учун ПЗР натижалари ижобий бўлган 20 ёшдан ошган беморлар эди. Пневмония билан боғлиқ COVID-19 ташхиси қўйилган умумий 210 бемордан 163 бемор клиник, анамнестик ва лаборатор маълумотлари таҳлили, шунингдек, беморларнинг қонида эндотелиал дисфункция (VEGF-A) маркерлари учун таҳлил ўтказилди. Назорат гуруҳини 20 нафар амалда соғлом одамлар ташкил қилди. Ўрганилаётган намунадаги (n=163) беморларнинг муҳим предикторлари, клиник, лаборатор ва инструментал кўрсаткичларини таҳлил қилиш асосида янги коронавирус инфекциясида вирусли ва бактериал пневмонияни дифференциал диагностикаси учун статистик жиҳатдан муҳим регрессион модель қурилди. Прогностик регрессион моделнинг муҳим предикторлари ва бўсаға кўрсаткичларига асосланиб, беморлар 2 гуруҳга бўлинган.

Глицирризин кислота (Фосфоглив) нинг COVID-19 бўлган беморлардаги клиник ва лаборатор ўзгаришларига мембранани барқарорлаштирувчи ва яллиғланишга қарши таъсирини баҳолаш учун COVID-19 билан касалланган беморларнинг 2та бир хил гуруҳида қиёсий кузатув ўтказилди.

Олинган маълумотлар мутлақ қийматлар ва фоиз кўрсаткичларининг тавсифи билан кўрсатилди. Ўртача кўрсаткичларни таққослашда олинган ўлчовларнинг статистик аҳамияти хато эҳтимолини ҳисоблаш орқали Стюдент мезони билан аниқланди. Тарқатиш (эксцесс мезони бўйича) ва умумий дисперсияларнинг тенглиги (Фишернинг F-мезони) текширилди. Статистик жиҳатдан муҳим ўзгаришлар сифатида аҳамиятлилик даражаси $p < 0,05$ да қабул қилинди. Тадқиқот натижалари кичик намунавий усуллар ёрдамида баҳоланди.

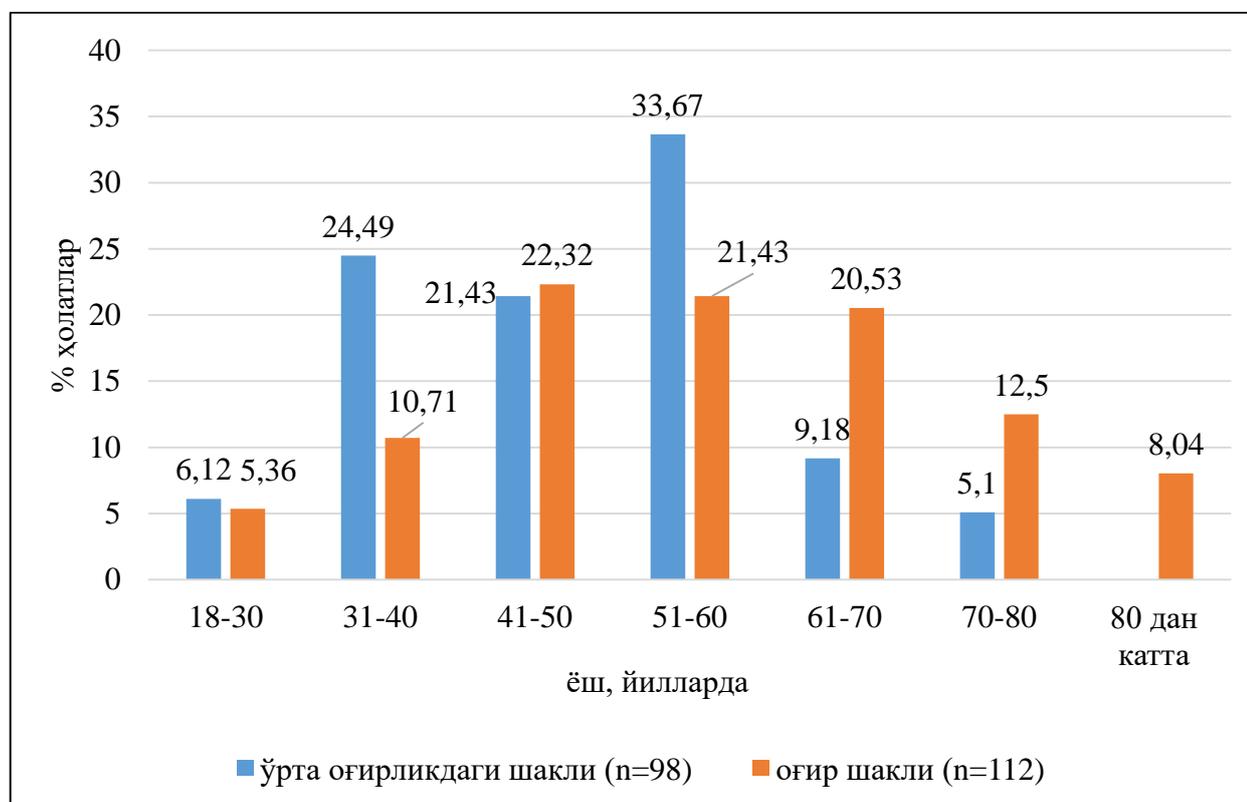
Учинчи «Хусусий тадқиқотлар натижалари. Пневмония билан асоратланган COVID-19 билан оғриган беморларнинг клиник-лаборатор хусусиятлари» бобида пневмония билан боғлиқ COVID-19 билан оғриган беморларнинг клиник ва лаборатор тадқиқотлари натижалари тавсифланган. Беморлар касаллик оғирлик даражасига кўра 2 гуруҳга бўлинган: ўрта оғирликдаги COVID-19 билан касалланган 98 (47%) бемор, оғир даражали COVID-19 билан касалланган 112 (53%) бемор. Анамнездан маълум бўлишича, биз текширган 210 (100%) беморлардан 56/26,6% бемор касалхонага ётқизилишидан олдин амбулатор даволанган, шу жумладан антибактериал терапия (азитромицин, цефтриаксон, левофлоксацин) олган. Касалликнинг ўрта оғир ва оғир даражаси бўлган гуруҳда ҳам беморларнинг аксарияти аёл беморлар эди (1-расм).



1-расм. Текширилган беморларнинг касаллик оғирлик даражаси ва жинси бўйича тақсимланиши (n=210)

Текширувдан ўтган COVID-19 бўлган беморларни ёш бўйича тақсимлаш таҳлили шуни кўрсатдики, беморларнинг энг катта гуруҳи 50 ёшдан ошган беморлар бўлиб, беморларнинг умумий гуруҳидаги ўртача ёши $52,4 \pm 0,99$ ёш (mediana – 52 ёш, min. - 18 ва max. - 89 ёш). Касалликнинг оғир шакли билан

оғриган беморлар гуруҳини ўртача ёши $55,97 \pm 1,19$ ёш бўлган беморлар, касалликнинг оғир шакли билан оғриган аёлларнинг ўртача ёши $57,12 \pm 1,17$ ёшни, эркаклар $54,65 \pm 1,21$ ёшни ташкил этган. Касалликнинг ўрта оғирликдаги шакли бўлган текширилган беморларнинг ўртача ёши $48,48 \pm 1,54$ ёшни ташкил этди, бу беморлар гуруҳидаги аёллар ва эркакларнинг ўртача ёши деярли бир хил бўлди (мос равишда $48,44 \pm 1,54$ ва $48,56 \pm 2,18$ ёш) (2-расм).



2-расм. Текширилаётган беморларнинг касаллик оғирлик даражаси ва ёшига қараб тақсимланиши

Касалхонага ётқизилишдан олдинги ўртача касаллик кунни оғир шакллари ($7,85 \pm 0,32$ кун) билан оғриган беморларда ўрта оғир шакли ($6,91 \pm 0,32$ кун) билан оғриган беморларга қараганда бир оз кўпроқ эди, аммо бу қийматлар ўртасида сезиларли фарқ аниқланмади ($p > 0,05$).

Оғир шаклдаги COVID-19 билан касалланган барча беморлар касалхонага ётқизилишнинг 10-кунида яхшиланиш билан чиқарилди, ўртача ётоқ-кун $8,10 \pm 0,26$ кунни ташкил қилди. COVID-19 нинг ўрта оғир шакли бўлган беморлар ҳам касалхонага ётқизилганининг 8-кунида яхшиланиш билан чиқарилди, ётоқ-кунлари ўртача $7,30 \pm 0,23$ кунни ташкил этди.

Касалликнинг ҳам оғир ҳам ўрта оғир шакллари бўлган барча беморларда касалликнинг ҳароратнинг ошиши (100%) билан ўткир бошланиши кузатилган. Беморларни юқори частота билан йўтал (мос равишда 100; 89,2% ва 94; 95,9%), ҳолсизлик (мос равишда 112; 100% ва 95; 96,94%), иштахани йўқолиши (мос равишда 105; 93,75% ва 93; 94,9%), ҳансираш (мос равишда 94; 83,9% ва 86; 87,8%) каби симптомлар безовта қилган (1-жадвал).

1-жадвал

Текширилган COVID-19 билан касалланган беморларнинг клиник симптомлари таҳлили (n=210)

| Шикоятлар | Оғир шакли (n=112) | | Ўрта оғир шакли (n=98) | | Жами беморлар | |
|------------------------|--------------------|------------|------------------------|-------------|---------------|------------|
| | абс. | % | абс. | % | абс. | % |
| Гипертермия | 112 | 100,0±0,94 | 98 | 100,0±1,01 | 210 | 100,0±0,69 |
| Ҳолсизлик | 112 | 100,0±0,94 | 95 | 96,94±0,99 | 207 | 98,57±0,68 |
| Иштаҳа йўқолиши | 105 | 93,75±0,91 | 93 | 94,90±0,98 | 198 | 94,29±0,67 |
| Миалгия | 26 | 23,21±0,45 | 16 | 16,33±0,41* | 42 | 20,0±0,31 |
| Томоқ қичиши | 34 | 30,36±0,52 | 26 | 26,53±0,52* | 60 | 28,57±0,37 |
| Ваража | 80 | 71,43±0,80 | 12 | 12,24±0,35* | 92 | 43,81±0,46 |
| Ҳансираш | 94 | 83,93±0,86 | 86 | 87,76±0,94* | 180 | 85,71±0,64 |
| Йўтал | 100 | 89,29±0,89 | 94 | 95,92±0,98* | 194 | 92,38±0,66 |
| Аносмия/ гипосонмия | 54 | 48,21±0,65 | 18 | 18,37±0,43* | 72 | 34,29±0,40 |
| Дисгевзия | 43 | 38,39±0,58 | 9 | 9,18±0,31* | 52 | 24,76±0,34 |
| Диарея | 19 | 16,96±0,39 | - | - | 19 | 9,05±0,21 |
| Бош айланиши | 17 | 15,18±0,37 | 12 | 12,24±0,35* | 29 | 13,81±0,26 |
| Кўп терлаш | 47 | 41,96±0,61 | 28 | 28,57±0,54* | 75 | 35,71±0,41 |
| Оёқда оғриқ | 12 | 10,71±0,31 | 5 | 5,10±0,23* | 17 | 8,10±0,20 |

Изоҳ: *- p<0,05 касалликнинг оғир шаклига нисбатан кўрсаткичларда фарқ ишончли

Текширувдан ўтган COVID-19 билан касалланган беморларда коморбид касалликлар таҳлили касалликнинг оғирлик шаклига қараб ўтказилди (2-жадвал).

2-жадвал

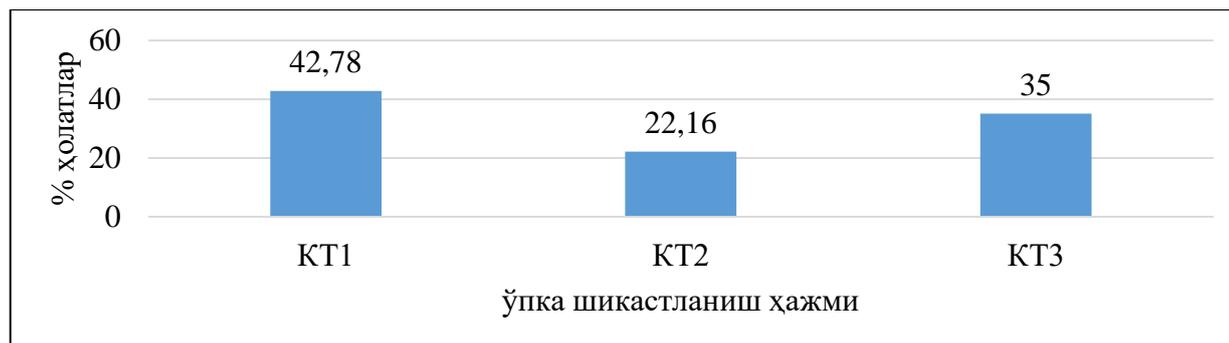
Текширувдан ўтган COVID-19 билан касалланган беморларда йўлдош касалликларнинг таҳлили

| Йўлдош патология | Жами беморлар (n=210) | | Оғир шакли (n=112) | | Ўрта оғир шакли (n=98) | |
|------------------|-----------------------|------------|--------------------|------------|------------------------|-------------|
| | абс. | % | абс. | % | абс. | % |
| ЮИК | 69 | 32,86±0,39 | 46 | 41,07±0,60 | 23 | 23,47±0,49* |
| АГ | 37 | 17,62±0,29 | 28 | 25,0±0,47 | 9 | 9,18±0,31* |
| Семириш | 10 | 4,76±0,15 | 4 | 3,57±0,18 | 6 | 6,12±0,25* |
| Қандли диабет | 16 | 7,62±0,19 | 14 | 12,50±0,33 | 2 | 2,04±0,14* |
| Анемия | 67 | 31,90±0,39 | 40 | 35,71±0,56 | 27 | 27,55±0,53* |
| Бронхиал астма | 7 | 3,33±0,13 | 5 | 4,46±0,20 | 2 | 2,04±0,14* |
| СБЕ | 3 | 1,43±0,08 | 3 | 2,68±0,15 | - | |
| СВГ | 4 | 1,90±0,10 | 2 | 1,79±0,13 | 2 | 2,04±0,14 |
| Жигар гепатози | 5 | 2,38±0,11 | 2 | 1,79±0,13 | 3 | 3,06±0,18* |
| Сур.пиелонефрит | 22 | 10,48±0,22 | 17 | 15,18±0,37 | 5 | 5,10±0,23 |

Изоҳ: *- p<0,05 касалликнинг оғир шаклига нисбатан кўрсаткичларда фарқ ишончли

Хусусий тадқиқотимиз натижасида, ўрганилган беморларнинг 73,8% да (155) анамнезда йўлдош патология борлиги ва уларнинг 56,6% да (119) COVID-19 оғир шаклининг ривожланишига сабаб бўлиши мумкин бўлган кўшма патология (гипертония касаллиги, ЮИК, ҚД, семизлик, сурункали пиелонефрит) мавжудлиги қайд этилди.

Касалхонага ётқизиш вақтида беморларнинг кўпчилигида (92,4%) ўпка тўқималарининг шикастланиш даражасини аниқлаш учун кўкрак қафаси органларининг МСКТ (компьютер томографияси, рентгенограммаси) ўтказилди. Тадқиқотлар натижалари шуни кўрсатдики, 83 (42,8%) беморларда ўпка тўқималарининг 25% гача зарарланиши (КТ-1), 43 (22,2%) беморларда ўпка тўқималарининг 25% дан 50% гача зарарланиши (КТ-2) ва 68 (35%) беморда ўпка тўқималарининг 50% дан юқори зарарланиши (КТ-3) аниқланган (3-расм). 32 (23,0%) беморда даволанишга қарамай, касалхонага ётқизилганда динамикада ўпка тўқималарининг шикастланиши фоизининг ортиши кузатилди, бу КТ-3 ўпкаси шикастланган беморларга хос бўлди.



3-расм. КТ/МСКТ ёрдамида COVID-19 билан текширилган беморларда ўпка тўқималарининг шикастланиш ҳажми (n=194)

Биз текширган беморларда ўткир нафас етишмовчилигининг беморлар жинси ва касаллик оғирлигига қараб тақсимланишининг қиёсий таҳлили шуни кўрсатдики, ЎНЕ-1 асосан касалликнинг ўрта оғир шакли бўлган беморларда (44; 21,0%), лекин аёлларга нисбатан (14; 14,3%) эркакларда (30; 10,2%) кўпроқ аниқланади. Оғир шаклда ЎНЕ-1 аёлларда 10 (8,9%) ҳолатда ва эркакларда 2 (1,8%) ҳолатда аниқланган. Шундай қилиб, ЎНЕ-2 умумий гуруҳда 98 (46,7%) ҳолатда, ўрта оғирликдаги шаклида аёлларда 7 (7,1%) ҳолатда ва эркакларда 3 марта кўп кузатилди (20; 20,4%), оғир кечиша эга гуруҳда ЎНЕ-2 ҳам аёлларда (28; 25,0%) нисбатан эркакларда (43; 38,4%) кўп кузатилди. ЎНЕ-3 фақат оғир шакли бўлган беморда эркакларда (16; 14,3%) аёлларга қараганда 5 марта кўпроқ (3; 2,7%) кузатилди.

Текширилаётган COVID-19 билан касалланган беморларда аниқланган асоратларнинг частотасини таҳлил қилиш натижасида, оғирлик шаклига қараб, 113 (53,8%) беморларда икки томонлама интерстициал пневмония, 73 (34,7%) беморда икки томонлама полисегментал пневмония аниқланган, жумладан, оғир шакли бўлган беморлар 58 тани (51,9%) ташкил этди. 36 (17,14%) беморда тўлиқ сўров ўтказилганда улар илгари гипергликемия белгилари (қонда қанд миқдори, ташналик, қичишиш) бўлмаганлиги аниқланди. Оғир беморлар гуруҳида гипергликемия ўрта оғирликдаги беморларга қараганда 2 баравар кўпроқ аниқланган (мос равишда 26; 23,21% ва 10; 10,2%).

Беморларда нафас етишмовчилиги асосан оғир кечишида кузатилди ва 71 (63,3%) беморда 2 даражали НЕ устунлик қилди. Оғир шакллари бўлган

беморларда 4 та ҳолатда (3,57%) ўткир юрак-қон томир етишмовчилиги кузатилди. Касалликнинг оғир шакли бўлган 6 нафар (5,36%) беморда ва ўрта оғирликдаги 2 (2,04%) беморда энцефалопатия аниқланди.

Жисмоний маълумотларнинг таҳлиliga кўра, тана ҳароратининг кўтарилиши юрак уриш тезлигининг ошишига олиб келади, жумладан, ўрта оғир шакли бўлган беморларда дақиқада ўртача $84,91 \pm 0,75$ зарбагача, оғир шаклда эса дақиқада $96,41 \pm 1,00$ зарбагача ошди.

Ўз навбатида, қоннинг кислород билан тўйинганлиги даражаси патогенетик жиҳатдан кўпинча коронавирус инфекцияси пайтида ривожланадиган нафас етишмовчилиги даражаси билан боғлиқ. Нафас олиш тезлиги ҳам нафас олиш етишмовчилиги даражасига боғлиқ.

Шундай қилиб, ўрта оғир шаклда сатурация ўртача $90,02 \pm 0,27\%$ ни ташкил этди, оғир шаклда сатурациянинг $87,60 \pm 0,67\%$ гача пасайиши кузатилди. Йўтал симптоми 210 (100%) беморда кузатилган. Текширилаётган беморларнинг йўталининг табиатига кўра, касаллик бошланганда 57 (29,38%) беморда кам балғамли йўтал, 112 (57,73%) беморда қуруқ йўтал бўлган. Жараённинг ҳал бўлиш даврида йўтал балғамли бўлиб, баъзан йирингли балғамнинг ажралиши кузатилди. Барча 210 (100%) беморда аускультацияда маҳаллий жисмоний ўзгаришлар аниқланди. Шу билан бирга, 29 (13,98%) беморда шикастланган жойда перкутор товушнинг тўмтоқлашиши, аускультация пайтида нафаснинг сустлашиши қайд этилган. 31 (14,76%) беморда шикастланиш устида нафас олиш характерининг сусайиши кўринишида ўзгариши, 93 (44,29%) беморда дағал нафас олиш қайд этилган. 57 (27,14%) беморда маҳаллий нам хириллашлар ва крепитация аниқланган.

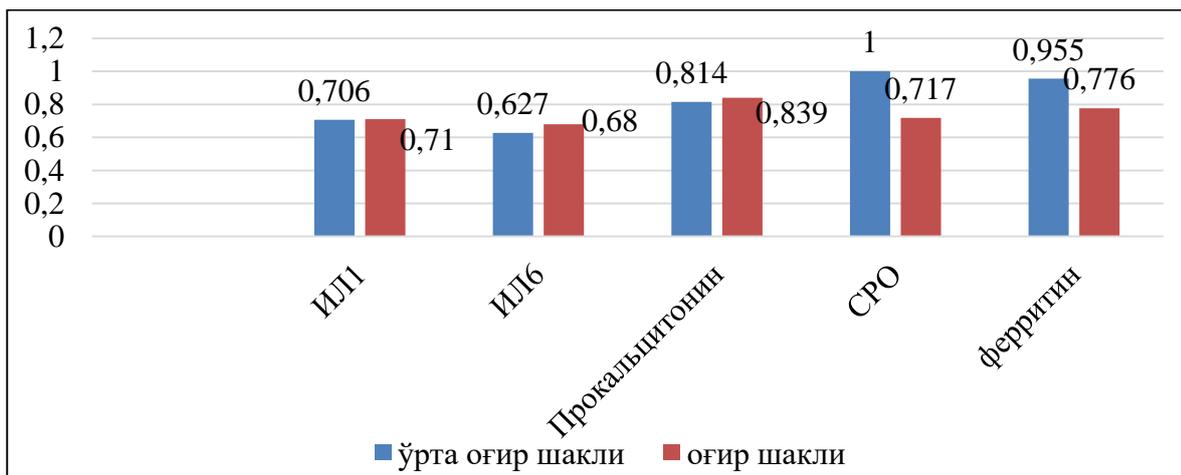
Лаборатор кўрсаткичларнинг ўзгариши катта клиник аҳамиятга эга бўлиб, бу нафақат яллиғланиш жараёнининг оғирлигини баҳолаш, балки даволашни коррекциялаш имконини берди. Умумий қон таҳлилида, асосан, лейкоформула кўрсаткичлари бўйича оғишлар аниқланди. Гуруҳлардаги лейкоцитлар, лимфоцитлар, нейтрофиллар, тромбоцитларнинг ўртача қиймати референс интервал оралиғидан ташқарига чиқмади, оғир шаклга эга бўлган гуруҳда эса ЭЧТ нинг бироз ошиши ($22,95 \pm 1,49$) хос бўлди. Касалликнинг оғир шаклига чалинган беморлар (n-112) орасида 9 беморда лейкопения аниқланди. Оғир шакли бўлган 23 беморда (20,5%) лейкоцитоз ортди ($28,7$ минг/мм³ гача), ўрта оғир шаклида максимал қиймат 11 минг/мм³ ни ташкил этди; лимфопения оғир шаклли беморларда 9,8%, ўртача шаклда 15,3% ҳолларда кузатилди.

Коагуляция бузилишининг акс этиш даражаси касалликнинг оғирлик даражаси билан боғлиқ бўлиб, касалликнинг оғир шаклига чалинган беморларда Д-димер даражаси сезиларли даражада юқори бўлди. СРО, прокальцитонин, ферритин, ИЛ-6 ва ИЛ-1 каби яллиғланиш маркерларининг даражаси ҳам беморларнинг иккала гуруҳида касалликнинг ўткир даврида сезиларли даражада ошди.

Касалхонага ётқизиш вақтида беморлар қоннинг биокимёвий таҳлили кўрсаткичларида сезиларли ўзгаришлар кузатилди. Ушбу ўзгаришларнинг кўлами COVID-19 нинг оғирлик шакли кучайиши билан ортди.

Текширувдан ўтказилган COVID-19 билан касалланган 210 (100%) беморнинг натижалари тахлили шуни кўрсатдики, беморларнинг 186 нафари (88,5%) соғайган ҳолда участка шифокори назорати остида уйига чиқарилган, 16 нафар (7,62%) бемор терапия бўлимига ўтказилган, 5 нафар (2,38%) бемор кардиология бўлимига, 3 нафар (1,42%) бемор даволашни давом эттириш учун пульмонология бўлимига ўтказилган.

Шунингдек, COVID-19 билан касалланган 163 нафар беморда ҳолатнинг оғирлиги, беморлар жинси ва йўлдош касалликларга қараб, қон томир эндотелиал ўсиш омили - VEGF-A - эндотелиал дисфункция маркери ўрганилди. Шундай қилиб, биз қабул пайтида текширган касалликнинг ўрта оғир шакли бўлган беморларда VEGF-A даражаси меъёрий кўрсаткичлардан 2,34 баравар ошди ($303,02 \pm 21,47$ пг/мл, меъёр $129,50 \pm 18,29$ пг/мл, $p < 0,01$). Касалликнинг оғир шакли бўлган беморлар гуруҳида VEGF-A даражаси ўртача $390,52 \pm 29,05$ пг/мл га етди. VEGF-A даражасининг кўтарилиши COVID-19 нинг оғир шакли бўлган беморларда касалхонадан чиққандан сўнг ($466,56 \pm 37,59$ пг/мл) ҳам ошиши кузатилди, касалликнинг ўрта оғир шакли бўлган беморларда эса VEGF-A даражаси, аксинча, $237,60 \pm 17,03$ пг/мл ($p < 0,01$) гача камайди ва жавоб берилгандан кейин 1 ой ўтгач, меъёрий қийматгача камайди.



4-расм. Текширилган беморлар қабул қилинганда турли оғирлик шаклларига кўра VEGF-A маркерининг ИЛ1, ИЛ6, СРО, прокальцитонин ва ферритин билан ўзаро боғлиқлик коэффиценти (n=163)

VEGF-A даражасининг яллиғланиш реакциясининг бошқа маркерлари даражаси ўзгариши ўртасидаги боғлиқликнинг кучини аниқлаш учун корреляцион тахлил касалликнинг оғир ва ўрта оғир шаклларида VEGF-A даражаси билан ИЛ1 цитокин (мос равишда $p=0,711$ ва $0,706$), С-реактив оқсил билан ($p=0,718$ ва $1,0$ мос равишда), ферритин билан касаллик ($p=0,776$ ва $0,955$) ва прокальцитонин (мос равишда $p=0,839$ ва $0,814$) билан кучли тўғридан-тўғри боғлиқликни аниқлади, ИЛ6 ($p=0,681$ ва $0,628$) билан ўртача тўғридан-тўғри корреляция аниқланди (4-расм).

Касаллик динамикасида биз ўрганган барча яллиғланиш

маркерларининг кўрсаткичларида пасайиш кузатилди, шу билан бирга VEGF-A ўсиш омили маркерининг даражаси оғир шаклларда ошишда давом этди ($466,56 \pm 37,59$), ва касалликнинг ўрта оғир шаклларда ($237,60 \pm 17,03$) бир оз камайди. Шу билан бирга, яллиғланишнинг бошқа маркерлари билан турли даражада корреляция сақланиб қолади. Шундай қилиб, VEGF-A касаллигининг оғир ва ўрта оғир шаклларида ўртача тўғридан-тўғри корреляция ИЛ1 (мос равишда $p=0,421$ ва $0,551$), СРО (мос равишда $p=0,548$ ва $0,502$), ферритин ($p=0,304$ ва $0,386$, мос равишда), прокальцитонин билан ($p=0,595$ ва $0,439$, мос равишда), ИЛ6 билан кучли тўғридан-тўғри корреляция (мос равишда $p=0,921$ ва $0,532$) кузатилди.

Тадқиқот шуни кўрсатдики, ўпка тўқималари шикастланиш ҳажми яллиғланиш маркерларининг даражасига мутаносиб эди. VEGF-A даражаси ва қондаги яллиғланиш маркерлари ўртасидаги боғлиқлик унинг яллиғланиш биомаркери сифатидаги ролини, касалликнинг ўткир даврида ҳам, эрта реконвалесценция даврида ҳам эндотелиал дисфункциянинг ривожланишини тасдиқлайди. Бизнинг тадқиқотларимиз шуни кўрсатдики, эндотелиал дисфункция маркери, қон томир эндотелиал ўсиш омили VEGF-A, жинс, ёш ва коморбидлик билан боғлиқ. Тадқиқот натижалари шуни кўрсатдики, қон томир эндотелиал ўсиш омили VEGF-A ва яллиғланиш маркерларининг ортиши касалликнинг оғир шакли бўлган эркак беморларда сезиларли даражада кўпроқ кузатилган. VEGF-A ўсиш омили маркерининг динамикасини таҳлил қилиш турли даражадаги асоратлар ривожланиши ўртасида тўғридан-тўғри боғлиқликни кўрсатди. Шундай қилиб, 2 томонлама интерстициал ва полисегментар пневмония билан оғриган ўрта оғир шакли беморларда касалхонага ётқизилганидан кейин (мос равишда $303,81 \pm 31,67$ ва $347,43 \pm 45,07$ пг/мл) ва жавоб бериш пайтида ($286,51 \pm 28,731$ ва $28,51 \pm 28,714$) пг/мл, мос равишда $p < 0,05$) ҳам, касалликнинг оғир шакллари бўлган беморларда клиникага ётқизилганда ($398,26 \pm 55,87$ ва $402,04 \pm 46,31$ пг/мл, мос равишда, $p < 0,05$) ва реконвалесценция даврида жавоб берилганда ҳам ($449,67 \pm 59,42$ ва $450,94 \pm 458,5$ пг/мл, мос равишда, $p < 0,05$) меъёрий қийматларига ($129,50 \pm 18,29$ пг/мл) нисбатан сезиларли даражада ошиши кузатилди. Биз текширган беморларда қандли диабет, НЕ 3-даражаси, ўткир юрак-қон томир етишмовчилиги, энцефалопатия каби асоратларнинг ривожланиши юқори даражадаги эндотелиал дисфункция билан бирга кечиб, касалликнинг оғир шаклларида сезиларли акс этди ($686,05 \pm 59,66$; $86,05 \pm 59,6$; $793,11 \pm 193,35$ ва $758,01 \pm 93,51$, мос равишда $p < 0,01$), бу ҚД, ЎЮҚТЕ ва энцефалопатияда реконвалесценция даврида ҳам ошишда давом этди (мос равишда $734,92$; $845,73$ ва $816,78$ пг/мл).

Сурункали йўлдош касалликлари бўлган барча беморларда эндотелиал дисфункция кузатилади. COVID-19 фонида коморбидлиги бўлган беморлар сурункали йўлдош патологиянинг декомпенсацияси ва ўткир асоратларнинг ривожланиши туфайли нохуш оқибатлар хавфини оширади.

Кузатувдаги беморларда юрак ишемик касаллиги (ЮИК), артериал гипертензия (АГ), анемия, қандли диабет (ҚД), сурункали пиелонефрит (СП) ва семизлик каби йўлдош касалликлари бўлган беморларда ($n=163$) VEGF-A

эндотелиал дисфункция маркерларини таҳлил қилганда, бу кўрсаткичнинг юқори даражаси аниқланди, бу касалликнинг оғир шаклларининг ҳам ўткир даврида, ҳам эрта реконвалесценция даврида намоён бўлди. Эндотелиал дисфункциянинг узок муддат сақланиб туриши COVID-19 да барқарор эндотелиопатия шароитида сурункали касалликларнинг авж олиш эҳтимоли юқори эканлигини кўрсатади.

COVID-19 билан боғлиқ пневмония билан оғриган беморлардан олинган материални бактериологик текшириш натижалари шуни кўрсатдики, бактериологик текширишнинг ижобий натижаси 141 (75,81%) беморда аниқланган, улардан 63 (44,68%) бемор ўрта оғир ва 78 (55,32%) бемор COVID-19 нинг оғир шакли билан касалланган.

Беморлардан олинган балғам намуналарини ўрганишнинг бактериологик усулидан фойдаланиб, *Streptococcus* жинсининг грам-мусбат коккларини ва *Candida* жинсининг замбуруғларини ажратиш мумкин бўлди. Шундай қилиб, *S.pneumoniae* 7 (4,96%) бемордан ажратилган, *Staph. aureus* 37 (26,24%) беморларда ва *Staph. intermedius* 9 (6,38%) бемордан ажратилган, *Kl. pneumoniae* 8 (5,67%) беморда, *E.coli* 4 (2,84%) беморда ва *Candida spp* 35 (24,82%), *C. albicans* 41 (29,08%) бемордан ажратилган (3-жадвал).

3-жадвал

COVID-19 билан текширилган беморлардан олинган намуналардан бактериологик усул билан ажратилган патогенлар спектри (n=141)

| Микроорганизмлар | Балғам, н/г шиллик | | | | Жами % | |
|-----------------------------------|--------------------------|------------|------------------|-------------|--------|------------|
| | Ўрта оғир шакли n= 63 | | Оғир шакли, n=78 | | | |
| | абс. | % | абс. | % | абс. | % |
| <i>Streptococcus pneumoniae</i> | 2 | 3,17±0,22 | 5 | 6,41±0,29* | 7 | 4,96±0,19 |
| <i>Staphylococcus aureus</i> | 7 | 11,11±0,42 | 30 | 38,46±0,70* | 37 | 26,24±0,43 |
| <i>Staphylococcus intermedius</i> | 5 | 7,94±0,35 | 4 | 5,13±0,26 | 9 | 6,38±0,21 |
| <i>Klebsiella pneumoniae</i> | 3 | 4,76±0,27 | 5 | 6,41±0,29* | 8 | 5,67±0,20 |
| <i>E.coli</i> | 2 | 3,17±0,22 | 2 | 2,56±0,18 | 4 | 2,84±0,14 |
| <i>Candida spp.</i> | 10 | 15,87±0,50 | 25 | 32,05±0,64* | 35 | 24,82±0,42 |
| <i>Candida albicans</i> | 3 | 4,76±0,27 | 38 | 48,72±0,79* | 41 | 29,08±0,45 |

Изох: *- p<0,05 касалликнинг оғир шаклига нисбатан кўрсаткичларда фарқ ишончли

S. pneumoniae каби клиник аҳамиятга эга бактериал патогенларнинг сезгирлигини таҳлил қилиш заҳирадаги гуруҳ антибиотикларига (фторхинолонлар, меропенем, ванкомицин, линезиолид) юқори сезувчанлик (100%), пенициллинга 72% ҳолларда резистентлик сақланиб қолганлигини кўрсатди, макролидларга ҳам резистентлик аниқланди. *Staph. aureus* штамлари цефалоспоринларга, макролидларга нисбатан юқори резистентлик ва рифампицинга 100% сезгирлик кўрсатди. *Kl.pneumoniae* ва *E. Coli* штамлари бир хил антибиотиклар учун текширилди, пенициллинлар гуруҳига, шу жумладан химояланган пенициллинларга резистентлик 90-100% ҳолларда, заҳира антибиотикларга (меропенем ва эртропенем) 100% резистентлик аниқланди. *E. Coli* штамларининг антибиотикларга

сезувчанлигини текшириш натижалари кенг спектрдаги антибиотикларга юқори резистентлик кўрсатди, имипенем, меропенем, эртропенемга 100% сезгирлик аниқланди.

Шундай қилиб, ушбу тадқиқот COVID-19 билан боғлиқ пневмония билан оғриган беморлардан олинган намуналарда клиник аҳамиятга эга бактериал патогенлар спектрини аниқлаш, шунингдек, ажратилган патогенларнинг антибиотикларга сезгирлиги тўғрисида маълумотларни олиш имконини берди. Беморлардан ажратилган штаммларнинг антибиотикларга сезгирлик тести натижалари COVID-19 билан боғлиқ бўлган пневмония билан касалланган беморлар учун эмпирик антибактериал терапияни танлаш бўйича асосли тавсиялар ишлаб чиқишга имкон берди.

Диссертация ишининг «COVID-19 билан боғлиқ пневмония билан касалланган беморларни бошқариш тамойиллари» тўртинчи бобида беморларнинг (n=163) муҳим предиктор омиллари, клиник, лаборатор ва инструментал кўрсаткичлари таҳлили натижалари келтирилган, улар асосида COVID-19 да вирусли ва бактериал пневмонияни дифференциал ташхислашнинг статистик аҳамиятга эга регрессия модели тузилган.

4-жадвал

COVID-19 билан касалланган беморларда вирусли ва бактериал пневмонияни ташхислаш учун логистик регрессия моделига киритилган белгилар

| № | Предикторлар номи | Пневмония ривожланишининг бўсага кўрсаткичи | | Юден мезони | Аҳамият лилик даражаси (p) | Имкониятлар нисбати (95% ДИ*) |
|---|----------------------------------|---|-----------|-------------|----------------------------|-------------------------------|
| | | бактериал | вирусли | | | |
| 1 | Госпитализациягача касаллик куни | ≥4,6 | ≤4,6 | 4,6 | 0,001 | 0,706-0,896 |
| 2 | Ёш: >50 ёш <50 ёш | | > в 1,417 | | 0,436 | 0,589-3,407 |
| 3 | жинс: аёл эркак | > в 3,176 | < в 3,176 | 228,75 | 0,009 | 0,130-0,761 |
| 4 | ПКТ < 0,5 мкг/л | ≥1,86 | ≤1,86 | 1,860 | 0,096 | 0,485-0,724 |
| 5 | СРО < 10 мг/л | ≥26,0 | ≤26,0 | 26,00 | 0,443 | 0,426-0,670 |
| 6 | VEGF-A < 129,50±18,29 | ≥345,0 | ≤345,0 | 345,0 | 0,014 | 0,539 – 0,769 |

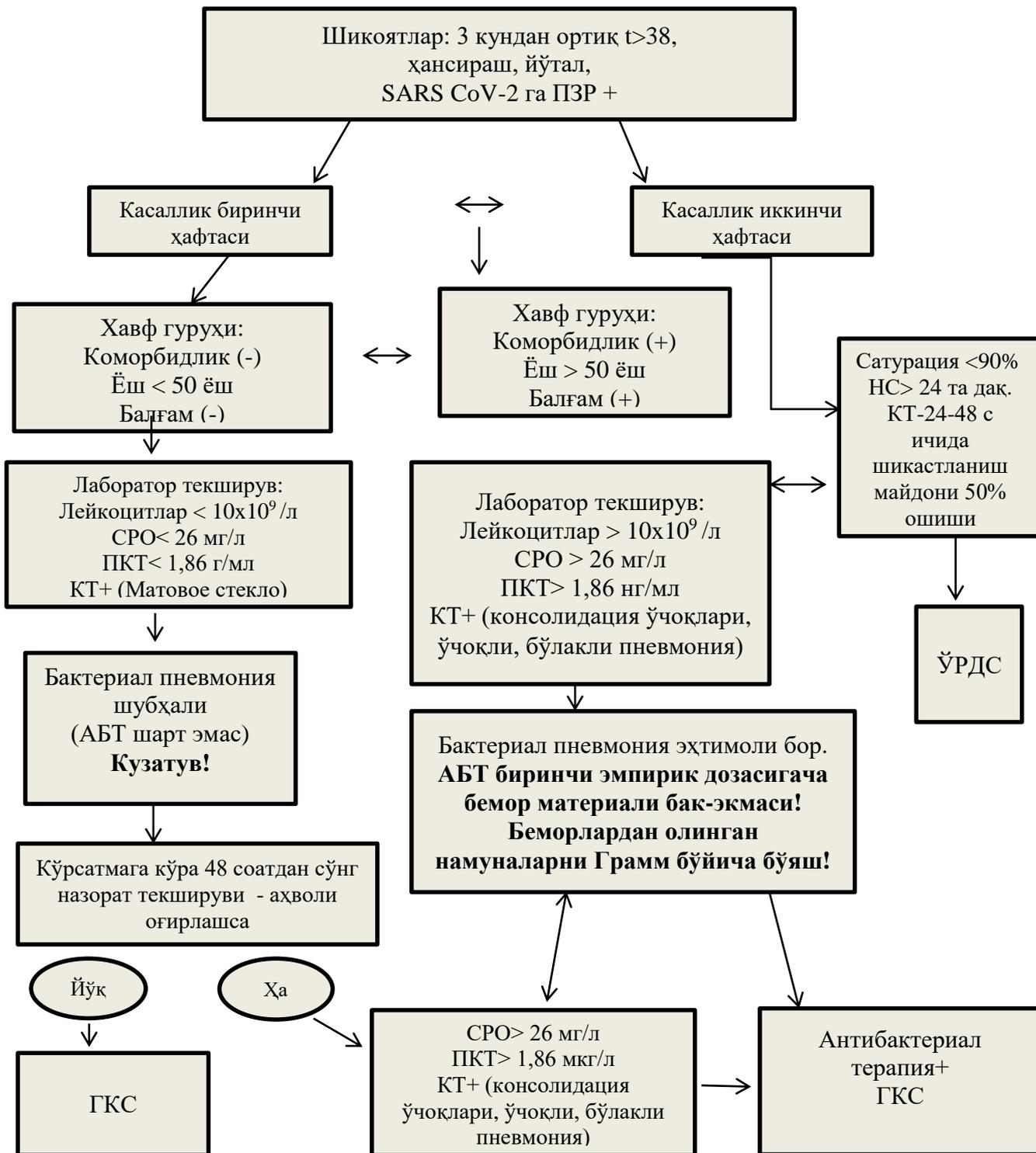
4-жадвалда COVID-19 билан касалланган беморларда вирусли ва бактериал пневмония диагностикаси учун логистик регрессия моделига киритилган белгилар кўрсатилган.

Моделни тузишнинг якуний босқичида корреляция таҳлили шуни кўрсатдики, предикторлар ўртасидаги боғлиқликларнинг кучи 0,34 дан ошмаган. Бу предикторлар ўртасида мультиколлинеарлик йўқлигидан далолат беради ва ўтказилган логистик регрессия таҳлилининг тўғрилигини тасдиқлайди. Таклиф этилган усул юқори диагностик кўрсаткичлар (Se 90%, Sp 86,6%) билан бактериал этиологияли пневмонияни аниқлаш имконини берди ва аъло прогностик кучга эга - AUC (95% ИИ)=0,91 (0,83-1 ,0).

Шундай қилиб, логистик регрессия моделида қўлланилган бактериал

асоратларнинг муҳим предиктор омилар бўйича олинган маълумотлар янги коронавирус инфекцияси билан оғриган беморларда вирусли ва бактериал пневмонияни эрта ва самарали дифференциал диагностика қилиш имконини беради, бунда рационал терапияни тайинлаш ва юзага келиши мумкин бўлган оғирроқ асоратларнинг олдини олиш мумкин.

Юқоридагиларни ҳисобга олган ҳолда, COVID-19 билан боғлиқ пневмония билан касалланган беморлар учун антибактериал терапиянинг умумий тамойиллари тақдим этилди (6-расм).



6-расм. COVID-19 да антибактериал терапия буюришининг умумий тамойиллари

Ўрта оғир шаклдаги COVID-19 билан боғлиқ пневмония билан оғриган беморлар учун эмпирик антибактериал терапия

| Гуруҳ | Бошланғич терапия учун танлов антибиотиклари | Муқобил препаратлар |
|--|--|---|
| Ўрта оғир шакли, йўлдош касалликларсиз, бошқа хавф омиллари бўлмаса** | Амоксициллин/клавулан кислота ва б. оғиз орқали, в/и, м/о | Цефтриаксон в/и, м/о Цефотаксим в/и, м/о Цефаперазон в/и, м/о |
| Ўрта оғир шакли, йўлдош касалликлари мавжуд беморлар, бошқа хавф омиллари бўлса ** | Амоксициллин/клавулан кислота ва б. ёки *ЦС III авлоди (цефотаксим, цефтриаксон, цефоперазон) в/и, м/о | Цефаперазон-сульбактам (ёки бошқа ингибитор ҳимояланган ЦС) ЦС IV авлоди (Цефипим) в/и, м/о Фторхинолонлар (левофлоксацин, моксифлоксацин) оғиз орқали, в/и, м/о |

Изоҳ: *ЦС- цефалоспорин қатори, **Хавф омиллари – ёши > 50 ёш, йўлдош касалликлар (ЮИК, ҚД, АГ, БСК ва б.).

Оғир шаклдаги COVID-19 билан боғлиқ пневмония билан оғриган беморлар учун эмпирик антибактериал терапия

| Гуруҳ | Бошланғич терапия учун танлов антибиотиклари | Муқобил препаратлар |
|--|---|--|
| Оғир шакли, йўлдош касалликларсиз, бошқа хавф омиллари бўлмаса** | Амоксициллин/клавулан кислота ва б. ёки *ЦС III авлоди (цефотаксим, цефтриаксон, цефоперазон) в/и, м/о Аминогликозидлар в/и, м/о | Фторхинолонлар (левофлоксацин, моксифлоксацин) в/и, м/о Имипенем в/и, м/о Меропенем в/и, м/о |
| MRSA инфекцияланиш хавфи бўлган оғир шаклли беморлар | Имипенем ёки меропенем ёки эртапенем + моксифлоксацин ёки левофлоксацин в/и, м/о Фторхинолонлар (левофлоксацин, моксифлоксацин) в/и, м/о Аминогликозид в/и, м/о | Линезиолид в/и, м/о Рифампицин в/и, м/о |
| Оғир шаклли беморларда хавф омиллари мавжуд бўлса** | *ЦС IV авлоди цефепим/сульбактам ёки цефоперазон/сульбактам + аминогликозид в/и, м/о | Имипенем ёки меропенем моксифлоксацин ёки левофлоксацин в/и |

Изоҳ: *ЦС- цефалоспорин қатори, **Хавф омиллари – ёши > 50 ёш, йўлдош касалликлар (ЮИК, ҚД, АГ, БСК ва б.).

Шунингдек, COVID-19 билан касалланган беморларда глицирризин кислотасини қўллашнинг клиник самарадорлигини баҳолаш тақдим этилади, бунда COVID-19 нинг эрта реконвалесценция даврида айниқса мақсадга мувофиқ бўлган яллиғланишга қарши, антиоксидант ва антифиброген таъсирга эга дори воситаларини киритиш орқали патогенетик терапия

ўтказилади. Бундай дори воситаси сифатида биз глицирризин кислота (Фосфоглив, Россияда ишлаб чиқарилган, комбинацияланган дори, фаол моддаси фосфолипидлар (ЛипоидС 100) ҳисобланади (100% моддага ҳисоблаганда) 0,50 г, натрий глицирризинат 0,20 г) асосидаги препаратни танладик. COVID-19 билан касалланган беморларда глицирризин кислотасини кўллашнинг клиник самарадорлигини баҳолаш COVID-19 билан касалланган 163 беморнинг (кўшимча терапия олган асосий гуруҳ (n=81) ва препаратни олмаган беморларнинг назорат гуруҳи (n=82)) клиник ва лаборатор маълумотларини истиқболли ўрганиш орқали амалга оширилди.

Клиникада стационар даволаниб, оилавий шифокор назорати остида уйига чиқарилган беморларни эрта реконвалесценция даврида кузатдик. Шу билан бирга, асосий гуруҳ (81 бемор) антикоагулянт терапияни ва кўшимча равишда глицирризин кислотаси ва фосфотидилхолин асосидаги фосфоглив препаратини қабул қилишни давом эттирдилар – жавоб берилган кундан бошлаб 2,5 г томир ичига 5 кун давомида, сўнгра оғиз орқали 200 мг дан 3 маҳал, 10 кун давомида.

Кўшимча терапия самарадорлигининг асосий мезонлари асосий клиник симптомларнинг давомийлиги, яллиғланиш маркерлари (СРО, VEGF-A) даражасини меъёрлашиши (ёки камайиши), шунингдек ўпкада яллиғланиш инфильтрациясини бартараф этилиш вақти бўлди. Касалликнинг клиник белгилари динамикасини таҳлил қилиш шуни кўрсатдики, «глицирризин кислота» асосида кўшимча дори қабул қилган беморларнинг асосий гуруҳида назорат гуруҳидаги беморларга нисбатан йўтал ($p<0,05$), ҳансираш, бош айланиши, бўғимларда оғриқ, ҳолсизлик, кўкракда оғриқ каби клиник белгиларнинг тезроқ йўқолиши қайд этилди, сатурация кўрсаткичлари нормаллашди ($p<0,05$), шунингдек, асосий гуруҳда пневмоник инфильтрация эрта бартараф этилди.

Қон умумий таҳлили кўрсаткичлари даражасини қиёсий кузатишлар шуни кўрсатдики, COVID-19 билан касалланган беморлар асосий гуруҳида «глицирризин кислотаси» билан даволаниш фонида даволанишдан кейин лейкоцитлар кўрсаткичлари иккала гуруҳда ҳам меъерий кўрсаткичлар доирасида бўлди ва гуруҳлар ўртасида сезиларли фарқлар аниқланмади, лекин сегмент ядроли нейтрофиллар ва ЭЧТ даражаси кўшимча фосфоглив қабул қилмаган беморлар гуруҳига нисбатан сезиларли даражада камайди. Даволанишдан сўнг таққослаш гуруҳларида С-реактив оксил даражаси сезиларли даражада фарқ қилди ($p<0,05$) ва кўшимча равишда глицирризин кислотасига асосланган препаратни қабул қилган беморлар гуруҳида стандарт қийматларга эришилди. Касалхонадан чиқарилишда иккала гуруҳда ҳам VEGF-A даражаси меъерий қийматлардан юқори бўлди, вақт ўтиши билан таққослаш гуруҳларида VEGF-A даражаси сезиларли фарқларга эга бўлди ($p<0,05$) ва кўшимча равишда глицирризин кислота асосидаги препаратни қабул қилган беморлар гуруҳида меъерий чегараларга етди. Бундан ташқари, глицирризин кислота асосидаги препаратни қабул қилган барча беморларда ножўя таъсирлар ёки препаратни қабул қила олмаслик қайд этилмади (7-жадвал).

**Назорат ва асосий гуруҳлардаги COVID-19 билан оғриган беморларда
фосфоғливи билан даволашдан олдин ва кейин СРО ва эндотелиал
дисфункциянинг қиёсий хусусиятлари (n=163)**

| Кўрсаткичлар | Назорат гуруҳи (стандарт терапия) (n=82) | | Асосий гуруҳ (стандарт терапия + фосфоғливи) (n=81) | |
|------------------------|--|------------------|---|------------------|
| | Даволашдан олдин | Даволашдан кейин | Даволашдан олдин | Даволашдан кейин |
| СРБ (5 мг/л дан кам) | 98,10±1,08 | 24,60±0,67 | 87,12±2,03 | 6,32±0,67* |
| VEGF-A (<129,50 пг/мл) | 146,56±17,59 | 131,28±12,7 | 142,13±21,5 | 106,3±0,15* |

Изоҳ: * - $p < 0,05$ фосфоғливи билан даволашдан кейин назорат гуруҳи билан солиштирилганда

Шундай қилиб, фосфоғливи турли хил яллиғланиш жараёнларида, айнан жараёнининг пролифератив босқичини бостиришдан иборат бўлган яллиғланишга қарши таъсирини тасдиқловчи кўплаб тадқиқот натижаларини ҳисобга олган ҳолда, шунингдек, бизнинг кузатишларимиз натижалари COVID-19 билан касалланган беморларни даволашда таркибида глицирризин кислотаси сақловчи препаратларни (фосфоғливи) қўллаш мақсадга мувофиқлигини кўрсатади.

ХУЛОСАЛАР

Фалсафа фанлари доктори (PhD) илмий даражасини олиш учун «Бактерияли пневмония билан асоратланган COVID-19 да эндотелиал дисфункция маркерларининг патогенетик аҳамияти» мавзусидаги диссертация натижалари асосида қуйидаги хулосалар келтирилган:

1. Пневмония билан асоратланган COVID-19 нинг клиник-лаборатор кўринишлари 47% ҳолларда ўрта оғир шаклда ва 53% ҳолларда касалликнинг оғир шакли билан тавсифланган, аёллар беморлар эркакларга нисбатан устунлик қилган, ишончли тарзда 50 ёшдан ошган ёш сезиларли даражада устунлик қилган (52,4±0,99 ёш ; min. - 18 и max. – 89 ёш). Шу билан бирга, 73,8% ҳолларда беморларда йўлдош патология (ЮИК, ГК, ҚД, сурункали пиелонефрит, семизлик) кузатилган, жумладан, касалликнинг ўрта оғир шакли бўлган беморларга қараганда оғир шакли бўлган беморларда 1,7 барабар кўпроқ йўлдош касалликлар аниқланган. 42,8% ҳолларда ўпка тўқималарининг 25% гача зарарланиши (КТ-1), 22,2% ҳолларда ўпка тўқималарининг 25% дан 50% гача зарарланиши (КТ-2) ва 35% ҳолларда 50% дан кўп зарарланиш (КТ-3) аниқланган, SpO2 ≤ 90% кўрсаткичлари текширилган беморларнинг 61,54% да кузатилган. Беморларнинг 88,5% га соғайган ҳолда жавоб берилган, 7,6% терапия бўлимларига, 2,4% кардиология бўлимига, 3 нафар (1,5%) бемор даволашни давом эттириш учун пульмонология бўлимига ўтказилган.

2. VEGF-A даражаси ва яллиғланиш маркерлари - ИЛ-1, СРО, ферритин

ва ПКТ цитокинлари (+1 дан +0,7 гача) ўртасида кучли тўғридан-тўғри боғлиқлик аниқланди, бу унинг ҳам авж олиш даврида, ҳам эрта реконвалесценция даврида яллиғланиш, эндотелиал дисфункциянинг ривожланиши биомаркери сифатидаги ролини тасдиқлайди.

3. Муҳим предикторлар ва бўсаға қийматлари асосида (жинс, ёш, касаллик куни, ПКТ > 1,86 мкг/л, VEGF-A > 345,0 пг/мл, СРО > 26 мг/л) логистик регрессион модел усулида вирусли ва бактериал пневмониянинг дифференциал диагностикаси ўтказилган.

4. Бактериал этиология тахмин қилинган пневмония билан асоратланган COVID-19 бўлган беморлардан *S.pneumoniae* 7 (4,96%) бемордан ажратилган, *Staph. aureus* 37 (26,24%) беморларда ва *Staph. intermedius* 9 (6,38%) бемордан ажратилган, *Kl. pneumoniae* 8 (5,67%) беморда, *E.coli* 4 (2,84%) беморда ва *Candida spp* 35 (24,82%), *C. albicans* 41 (29,08%) бемордан ажратилган.

5. Пневмония билан асоратланган COVID-19 бўлган беморларни даволашда глицирризин кислотасининг патогенетик таъсири қолдиқ клиник кўринишларни (йўтал, ҳолсизлик, ўпка тўқималарининг шикастланиши, сатурация) ва лаборатор кўрсаткичларини (лейкоцитлар даражасини нормаллаштириш, СРО, VEGF-A) фақат анъанавий терапия олган беморлар гуруҳига нисбатан тез йўқотишдан иборат бўлиб, бу унинг яллиғланишга қарши таъсирини ифодалайди.

6. Эндотелиал дисфункция даражасини ўрганиш ва беморлардан ажратилган бактериал патогенларнинг АМП га сезувчанлигини аниқлаш натижаларига кўра, реконвалесценция даврида амбулатория шароитида эрта реабилитация қилишни ҳисобга олган ҳолда пневмония билан асоратланган COVID-19 билан касалланган беморларни олиб бориш бўйича тавсиялар ишлаб чиқилган.

**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
ПАЗАРИТАРНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ**

**САМАРКАНДСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ
УНИВЕРСИТЕТ**

САМИБАЕВА УМИДА ХУРШИДОВНА

**«ПАТОГЕНЕТИЧЕСКАЯ ЗНАЧИМОСТЬ
МАРКЕРОВ ЭНДОТЕЛИАЛЬНОЙ ДИСФУНКЦИИ ПРИ
COVID-19, ОСЛОЖНЕННОЙ БАКТЕРИАЛЬНОЙ ПНЕВМОНИЕЙ»**

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 №B2022.3.PhD/Tib3030.

Диссертация выполнена в Самаркандском государственном медицинском университете.

Автореферат диссертации на трех языках (узбекский, русский, английский (резюме)) размещен на веб-странице по адресу www.tma.uz и на Информационно-образовательном портале «ZiyoNet» по адресу (www.ziyo.net).

| | |
|-------------------------------|--|
| Научный руководитель: | Таджиева Нигора Убайдуллаевна доктор медицинских наук, профессор |
| Официальные оппоненты: | Арипов Орифжон Абдумаликович доктор медицинских наук, профессор Ибадова Гульнора Алиевна доктор медицинских наук, профессор |
| Ведущая организация: | Бухарский государственный медицинский институт |

Защита состоится «___» _____ 2025 г. в ___ ч. на заседании Научного совета DSc.04/30.12.2019.Tib.30.01 при Ташкентской медицинской академии, Республиканском специализированном научно-практическом медицинском центре эпидемиологии, микробиологии, инфекционных и паразитарных заболеваний (Адрес: 100109, г.Ташкент, ул. Фаробий, 2. Тел./факс: +99871-150-78-25; email: tta2005@mail.ru).

С диссертацией можно ознакомиться в Информационно-ресурсном центре Ташкентской медицинской академии (зарегистрировано за № ____). Адрес: 100109, г.Ташкент, ул. Фаробий, 2. Тел./факс: +99871-150-78-25.

Автореферат диссертации разослан «___» _____ 2025 года
(протокол рассылки № ____ от _____ 2025 года)

Л. Н. Туйчиев
Председатель научного совета
по присуждению ученых степеней,
д.м.н., профессор

Х. Ю. Ахмедова
Ученый секретарь научного совета по
присуждению ученых степеней, д.м.н.

Б. М. Таджиев
Председателя научного семинара
при научном совете по присуждению
ученых степеней, д.м.н., профессор

ВВЕДЕНИЕ (аннотация диссертации доктора философии (PhD))

Актуальность и востребованность темы диссертации. В мире, пандемия COVID-19, вызванная вирусом SARS-CoV-2, создала серьезную угрозу для общественного здравоохранения. Проведенные исследования показывают, что «...в основе COVID-19 лежит вирусная инфекция с поражением альвеол, эндотелиальных клеток, клеток иммунной системы...»¹, в результате чего прослеживаются различные патологические процессы, характеризующиеся развитием вирусного, цитокинового, микрососудистого повреждения, приводящее к нарушению газообмена в легочной ткани, что может способствовать развитию острого респираторного дистресс-синдрома (ОРДС), синдрома диссеминированного внутрисосудистого свертывания (ДВС-синдром), тромбозов и тромбоземболии. При этом, клинко-морфологическая характеристика существенно отличается от пневмонических изменений в традиционном понимании этого патологического процесса. В этом случае бактериальная пневмония находит свое место в осложнениях болезни, и именно это состояние является единственным показанием к назначению антимикробной терапии.

Во многих центрах мира проводятся ряд исследований, направленных на изучение патогенетической значимости маркеров эндотелиальной дисфункции при COVID-19, ассоциированных пневмонией. В связи с этим, особую актуальность приобретают изучение эпидемиологических особенностей и клинических проявлений COVID-19, зависимость клинических вариантов заболевания от различных штаммов вируса SARS-Cov-2, изучение вирулентности и патогенности вируса SARS-Cov-2, обоснование развития тяжелых и осложненных форм заболевания, изучение патогенетических особенностей COVID-19, обоснование развития неблагоприятных исходов, изучение взаимосвязи генетических и фенотипических особенностей вируса SARS-Cov-2 с клиническими и лабораторными проявлениями новой коронавирусной инфекции, изучение эффективности и безопасности вакцин против COVID-19.

На сегодняшний день развитие медицины в нашей стране требует адаптации медицинской системы к требованиям мировых стандартов, изучению распространения, диагностики, лечения и профилактики инфекционных заболеваний и снижения развития осложнений. Для этого определены задачи «...по повышению качества оказания квалифицированных услуг населению в первичной медико-санитарной службе...»². Решение поставленных задач позволит повысить качество оказания медицинской помощи населению, имеющих факторы риска развития тяжелых и осложненных форм COVID-19, разработать эффективные меры предупреждения развития заболевания и её осложнений.

¹ Xu Z., Shi L., Wang Y. et al. Pathological findings of COVID-19 associated with acute respiratory distress syndrome// Lancet Respir Med. - 2020, Apr. -N.8(4).-[P.420–2]. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(20\)30076-X](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(20)30076-X) PMID: 32085846

² Указ Президента РУз № УП-60 «О Стратегии развития Нового Узбекистана на 2022–2026 годы» от 28.01.2022 г.

Данное диссертационное исследование в определенной степени служит выполнению задач, предусмотренных в Указах Президента Республики Узбекистан №УП-6110 от 12 ноября 2020 года «О мерах по внедрению принципиально новых механизмов в деятельность учреждений первичной медико-санитарной помощи и дальнейшему повышению эффективности проводимых в системе здравоохранения реформ» и №УП-60 29 января 2022 года «О стратегии развития нового Узбекистана на 2022-2026 годы»; в Постановлениях Президента Республики Узбекистан №ПП-4891 от 12 ноября 2020 года «О дополнительных мерах по обеспечению общественного здоровья путем дальнейшего повышения эффективности работ по медицинской профилактике и №ПП-215 «О дополнительных мерах по приближению к населению первичной медико-санитарной помощи и повышению эффективности медицинских услуг», а также в других нормативно-правовых документах, принятых в сфере медицины.

Соответствие исследования приоритетным направлениям развития науки и технологий республики. Данное исследование выполнено в соответствии с приоритетными направлениями развития науки и технологий республики VI. «Медицина и фармакология».

Степень изученности проблемы. На сегодняшний день COVID-19 по-прежнему представляет собой серьезную проблему, с периодическими всплесками заболеваемости в разных странах. Несмотря на многочисленные исследования и достижения в диагностике и лечении COVID-19 и его осложнений, вопросы, касающиеся маркеров эндотелиальной дисфункции, неблагоприятных исходов и тактики ведения пациентов в раннем постковидном периоде, остаются актуальными. Эндотелиальная дисфункция, тромбозы, антитела к фосфолипидам и коагулопатия признаны мировым медицинским сообществом как ключевые патогенетические проявления COVID-19 [Zhao Y., et al. 2020]. Группа ученых во главе с Ackermann M. и др. (2020 г.) проанализировала повышенную регуляцию генов, связанных с воспалительными процессами и ангиогенезом, используя новейшие методы. Результаты исследования указывают на наличие повышенных уровней ангиогенеза у пациентов с COVID-19 [Ackermann M., et al. 2020]. Повреждение респираторного тракта при COVID-19 обусловлено как вирусозависимыми механизмами (включая поражение вирусом SARS-CoV-2 клеток альвеолярного эпителия и эндотелиальных клеток), так и вируснезависимыми механизмами (такими как иммунологическое повреждение, включая периваскулярное воспаление). Эти механизмы вместе способствуют разрушению эндотелиально-эпителиального барьера и проникновению белкового экссудата в альвеолярное пространство, что создает благоприятный фон для прогрессирования бактериально-грибковой флоры [Datta S.D., et al. 2020]. Затяжная форма COVID-19, которая проявляется длительными симптомами и полиорганными нарушениями после выздоровления от острого заболевания, была недавно обнаружена зарубежными учеными. Этот белок может связываться с нейропилином-1 (NRP-1), который обычно служит корцептором для фактора роста эндотелия

сосудов (VEGF)-А [Talotta R. 2022,]. Российскими учеными были проведены исследования вазомоторной и тромбогенной форм эндотелиальной дисфункции. В исследовании Некаевой Е.С. [Некаева Е. С., и др. 2021] отмечается, что в острой фазе заболевания COVID-19 происходит активация гиперкоагуляционного звена системы гемостаза (повышение уровней D-димера и фибриногена) в сочетании с эндотелиальной дисфункцией (повышение уровней vWF, ТМ и ЭТ-1).

В последние годы в нашей Республике ведутся научные работы, посвященные SARS-CoV-2. Так, изучены клинико-лабораторные особенности COVID-19 у детей и взрослых, проведен диагностический скрининг в постковидном периоде, определены прогностические маркеры фиброза легких и тромбоемболических событий [Мусабаев Э.И. (2020), Туйчиев Л.Н. (2020, 2021), Ахмедова М.Д. (2020, 2021), Муминов Д.К. (2022)].

Однако, следует отметить, что исследований, посвященных изучению ангиогенной формы эндотелиальной дисфункции при COVID-19 не проведено. Имеются единичные данные, демонстрирующие затяжной характер течения инфекции, связанный с устойчивой эндотелиопатией у выздоравливающих пациентов, в сыворотке которых значительно повышены биомаркеры эндотелиальных клеток, такие как VEGF-А, что может оказать влияние на развитие отдаленных легочных осложнений. В связи с вышеизложенным, следует также отметить, что имеются единичные исследовательские работы по данному вопросу, что и определяет актуальность проведенного исследования.

Связь диссертационного исследования с планами научно-исследовательских работ высшего образовательного учреждения, в котором выполнена диссертация. Диссертационное исследование выполнено в соответствии с планом научных исследований Самаркандского государственного медицинского университета в рамках научного проекта № 012000260 «Разработка передовых технологий профилактики, диагностики и лечения инфекционных и неинфекционных заболеваний социальной значимости» (2018-2021 гг.).

Цель исследования заключается в определении патогенетической значимости маркеров эндотелиальной дисфункции при COVID-19, осложненной бактериальной пневмонией.

Задачи исследования:

изучить особенности клинических и лабораторных проявлений COVID-19, ассоциированных пневмонией;

изучить степень эндотелиальной дисфункции путем определения уровня VEGF-А у больных COVID-19, ассоциированных пневмонией;

изучить спектр бактериальных патогенов в развитии пневмонии у больных COVID-19, ассоциированных пневмонией;

изучить клиническое и патогенетическое действие глицирризиновой кислоты в лечении больных COVID-19, ассоциированных пневмонией;

на основе изучения степени эндотелиальной дисфункции и определения чувствительности к АМП, бактериальных патогенов, выделенных от больных

разработать рекомендации по ведению больных COVID-19, ассоциированных пневмонией.

В качестве объекта исследования использованы клинические, лабораторные, инструментальные и анамнестические данные 210 больных с диагнозом COVID-19, ассоциированных пневмонией, госпитализированных в клинику Областного специализированного медицинского центра города Самарканд.

Предметом исследования явились образцы сыворотки крови, мазка из носоглотки, мокрота больных с среднетяжелой и тяжелой формами COVID-19.

Методы исследований. Для решения поставленных задач и достижения цели использовались (проспективный анализ), клинические и лабораторные методы обследования больных, ПЦР исследование (RNA-SARS-Cov-2), метод ИФА (ИЛ-6, ИЛ-1, VEGF-A, Ферритин, D-димер), инструментальные методы (КТ, МСКТ, рентгенография органов грудной клетки), бактериологический метод (выделение клинически значимых бактерий и постановка теста на чувствительность к антибиотикам (ТЧА)) диско-диффузионным методом) и статистические (определение критерия Стьюдента и P-value) методы исследования.

Научная новизна исследования заключается в следующем:

установлена патогенетическая роль маркера эндотелиальной дисфункции VEGF-A в развитии эндотелиита при COVID-19, ассоциированных пневмонией;

обоснована взаимосвязь маркера эндотелиальной дисфункции VEGF-A с воспалительными маркерами в острый период и в период ранней реконвалесценции у пациентов с COVID-19, ассоциированных пневмонией;

установлена этиологическая роль штаммов *Streptococcus spp.*, *Kl. pneumoniae*, *Staph. aureus*, *E.coli* в развитие бактериальных осложнений у больных с COVID-19, ассоциированных пневмонией;

установлена высокая резистентность к антибактериальным препаратам штаммов *Kl. pneumoniae*, *Staph. aureus*, *E.coli*, выделенных от больных с COVID-19, ассоциированных пневмонией.

Практические результаты исследования заключаются в следующем:

установлено, что повышение уровня фактора роста эндотелия сосудов VEGF-A в сыворотке крови способствуют развитию тяжелых форм заболевания, являясь предиктором тяжести при COVID-19, осложненных пневмонией в периоде разгара заболевания, и могут быть использованы для оценки полноты выздоровления в периоде ранней реконвалесценции;

показано, что показанием для назначения эмпирической антибактериальной терапии больным с COVID-19, ассоциированных пневмонией является позднее обращение (>8 день болезни), наличие лихорадки, слизисто-гнойный характер мокроты, одышка, лейкоцитоз с нейтрофильным сдвигом влево, увеличение уровня прокальцитонина, признаки выявления консолидаций, очаговых и полисегментарных изменений

легочной ткани, с взятием материала от больного для бактериологического исследования до первой дозы антибиотика;

на основе определения чувствительности к АМП, бактериальных патогенов, выделенных от больных разработаны рекомендации по эмпирической антибактериальной терапии больных COVID-19, ассоциированных пневмонией;

на основе изучения степени эндотелиальной дисфункции рекомендован препарат на основе глициризиновой кислоты для реабилитации больных с COVID-19 в период ранней реконвалесценции.

Достоверность результатов исследования определяется применением теоретических подходов, использованием данных достаточного числа пациентов, а также применёнными в исследовании современными взаимодополняющими клиническими, лабораторными, серологическими, молекулярно-генетическими, бактериологическими и статистическими методами исследования, полученные результаты были подтверждены полномочными структурами.

Научная и практическая значимость результатов исследования. Научная значимость результатов исследования объясняется выявлением значимости фактора роста эндотелия сосудов VEGF-A в сыворотке крови, которое способствует развитию тяжелых форм заболевания, являясь предикторами тяжести при COVID-19, осложненных пневмонией в остром периоде заболевания, и могут быть использованы для мониторинга состояния больного в периоде ранней реконвалесценции.

Практическая значимость результатов исследования заключается в том, что было предложено использование рекомендаций по эмпирической антибактериальной терапии пациентов с COVID-19, ассоциированных пневмонией, а также ведение больных в период ранней реконвалесценции, что позволило сократить развитие осложнений, сократить сроки лечения, улучшить качество жизни больных с COVID-19.

Внедрение результатов исследования. Согласно протоколу заседания №8 Научно-технического совета при Министерстве здравоохранения Республики Узбекистан от 13 ноября 2024 года:

первая научная новизна: предложения о значении маркера VEGF-A в развитии эндотелиита при COVID-19 ассоциированной пневмонией включены в содержание методической рекомендации «Маркеры эндотелиальной дисфункции в прогнозировании тяжести и исхода COVID-19 осложненной пневмонии» утвержденным экспертным советом Самаркандского государственного медицинского университета, №71 от 29 апреля 2024 года. Данная рекомендация внедрена в практику приказами Бухарской областной инфекционной больницы от 19.06.2024 № 90/1 и Республиканского специализированного научно-практического медицинского центра эпидемиологии, микробиологии, инфекционных и паразитарных болезней Кашкадарьинской области № 12 от 27.05.2024 (Заключение №8 от 13 ноября 2024 Научно-технического совета Минздрава). Социальная эффективность: предлагаемый метод обследования позволяет предотвратить развитие

тяжелых форм COVID-19, осложненных пневмонией, путем ранней оценки маркера эндотелиальной дисфункции VEGF-A. Экономическая эффективность: ранняя диагностика тяжелых форм COVID-19, осложненных пневмонией, профилактика осложнений и летальных исходов пациентов, сокращение дополнительных дорогостоящих затрат на медицинскую диагностику и лечение, затрачиваемых на реабилитацию пациентов;

Вторая научная новизна: предложения по обоснованию взаимосвязи между эндотелиальной дисфункцией VEGF-A и показателями маркеров воспаления в период разгара заболевания и в периоде ранней реконвалесценции у больных пневмонией с COVID-19, утвержденные экспертным советом Самаркандского государственного медицинского университета №71 от 29 апреля 2024 года, включенных в содержание методических рекомендаций «Маркеры эндотелиальной дисфункции в прогнозировании тяжести и исхода COVID-19 осложненной пневмонии». Данная рекомендация внедрена в практику приказами Бухарской областной инфекционной больницы от 19.06.2024 № 90/1 и Республиканского специализированного научно-практического медицинского центра эпидемиологии, микробиологии, инфекционных и паразитарных болезней Кашкадарьинской области № 12 от 27.05.2024 (Заключение №8 от 13 ноября 2024 Научно-технического совета Минздрава). Социальная эффективность: предложенный метод исследования определения маркера эндотелиальной дисфункции VEGF-A позволил выявить и предотвратить у пациентов, инфицированных COVID-19, возможные осложнения, которые могут развиваться как в периоде разгара, так и в периоде ранней реконвалесценции. Экономическая эффективность: ранняя диагностика тяжелых форм COVID-19, осложненных пневмонией, профилактика осложнений и смертности пациентов, сокращение использования дополнительных дорогостоящих затрат на диагностику и лечение, затрачиваемых на реабилитацию пациентов;

Третья научная новизна: установлена роль клинически значимых бактериальных патогенов таких как *Streptococcus spp.*, *Kl. pneumoniae*, *Staph. aureus*, и *E.coli* в развитии бактериальных осложнений у больных с COVID-19 утвержденным решением экспертного совета Самаркандского государственного медицинского университета №71 от 29 апреля 2024 года включены в содержание методических рекомендаций «Маркеры эндотелиальной дисфункции в прогнозировании тяжести и исхода COVID-19 осложненной пневмонии». Данная рекомендация внедрена в практику приказами Бухарской областной инфекционной больницы от 19.06.2024 № 90/1 и Республиканского специализированного научно-практического медицинского центра эпидемиологии, микробиологии, инфекционных и паразитарных болезней Кашкадарьинской области № 12 от 27.05.2024 (Заключение №8 от 13 ноября 2024 Научно-технического совета Минздрава). Социальная эффективность: предложенный метод обследования позволил рекомендовать пациентам с пневмонией, осложненной COVID-19, эмпирическую антибактериальную терапию, рациональное использование антибактериальной терапии, профилактику антибиотикорезистентности

клинически значимых микроорганизмов. Экономическая эффективность: за счет рационального применения эмпирической антибактериальной терапии при осложненной пневмонией COVID-19 удалось сократить применение ряда противомикробных препаратов, дополнительные дорогостоящие затраты на лечение, затрачиваемые на необоснованные рекомендации по назначению антибиотиков;

Четвертая научная новизна: Выделены от пациентов, инфицированных COVID-19. *Kl.pneumoniae*, *Staph. aureus*, и штаммы *E.coli* обладающих высокой устойчивостью к антибактериальным средствам, утверждены экспертным советом Самаркандского государственного медицинского университета №71 от 29 апреля 2024 года включено в содержание методических рекомендаций «Маркеры эндотелиальной дисфункции в прогнозировании тяжести и исхода COVID-19 осложненной пневмонии». Данная рекомендация внедрена в практику приказами Бухарской областной инфекционной больницы от 19.06.2024 № 90/1 и Республиканского специализированного научно-практического медицинского центра эпидемиологии, микробиологии, инфекционных и паразитарных болезней Кашкадарьинской области № 12 от 27.05.2024 (Заключение №8 от 13 ноября 2024 Научно-технического совета Минздрава). Социальная эффективность: предложенный метод обследования позволил рекомендовать обоснованную эмпирическую антибактериальную терапию пациентам с COVID-19 осложненной пневмонией, рационально использовать антибактериальную терапию и предупреждать развитие антибиотикорезистентности клинически значимых микроорганизмов, предупреждать развитие осложнений после антибактериальной терапии. Экономическая эффективность: рациональное использование эмпирической антибактериальной терапии при COVID-19 осложненной пневмонией, позволило сократить применение ряда противомикробных препаратов, дополнительные затраты на диагностику и лечение, затрачиваемые на необоснованные рекомендации по назначению антибиотиков.

Апробация результатов исследования. Результаты данного исследования были обсуждены на 4 научно-практических конференциях, в том числе, на 2 международных и на 2 республиканских научно-практических конференциях и семинарах.

Публикация результатов исследования. По теме диссертации опубликовано 12 научных работ. Из них 7 журнальных статей, в том числе 6 в республиканских и 1 в зарубежном журнале, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией Республики Узбекистан для публикации основных научных результатов диссертаций.

Структура и объём диссертации. Диссертация состоит из введения, четырех глав, выводов, практических рекомендаций, списка использованной литературы. Объем диссертации составляет 120 страниц.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ ДИССЕРТАЦИИ

Во введении диссертации обоснованы актуальность и востребованность проведенных исследований, указаны цель и задачи, объект и предмет исследования, соответствие исследований приоритетным направлениям развития науки и технологии республики, изложены научная новизна и практические результаты исследования, раскрыты научная и практическая значимость полученных результатов, приведены сведения о внедрении результатов исследования в практику здравоохранения, опубликованных работах и структуре диссертации.

В первой главе диссертации **«Новая коронавирусная инфекция COVID-19 (обзор литературы)»**, проведен подробный анализ современных представлений о состоянии исследуемой проблемы на основе зарубежной и отечественной литературы, содержатся современные сведения об этиологических и патогенетических аспектах COVID-19, о бактериальном спектре микроорганизмов, выделенных от больных с пневмонией, особенностях клинической картины, осложнений, а также эндотелиальной дисфункции и принципах ведения больных с COVID-19, ассоциированных пневмонией.

Во второй главе диссертации, под названием **«Материал и методы исследования по патогенетической значимости маркеров эндотелиальной дисфункции при COVID-19, осложненной бактериальной пневмонией»** описаны материал и методы, где дана подробная характеристика выборке пациентов, критериям включения и исключения из исследования, а также описаны методы исследования, являющиеся современными и валидными. Так, в исследование включены 210 пациентов с COVID-19, получающих стационарное лечение в Самаркандском областном специализированном медицинском центре в период 2020-2022 гг. Комплексная диагностика и лечение больных COVID-19 проведены в соответствии с актуальными на период госпитализации пациентов версиями Временных методических рекомендаций «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19)», утвержденными Минздравом РУз. Критериями включения в группу исследования были пациенты старше 20 лет с положительными результатами ПЦР на SARS-CoV-2. Из общих 210 больных 163 пациентов с диагнозом COVID-19, ассоциированных пневмонией проведен анализ клинических, анамнестических и лабораторных данных, а также в крови пациентов изучены маркеры эндотелиальной дисфункции (VEGF-A). Контрольную группу составили 20 практически здоровых людей. На основании анализа значимых предикторов, клинико-лабораторных и инструментальных показателей пациентов обучающей выборки (n=163) была построена статистически значимая регрессионная модель дифференциальной диагностики вирусной и бактериальной пневмонии при новой коронавирусной инфекции. На основании значимых предикторов и пороговых значений прогностической регрессионной модели больные разделены на 2 группы.

Для оценки мембраностабилизирующего и противовоспалительного действия глицирризиновой кислоты (Фосфоглив) на клинико-лабораторные изменения у больных COVID-19 проведено сравнительное наблюдение в 2-х идентичных группах больных с COVID-19.

Полученные данные предоставлялись с описанием абсолютных величин и процентных показателей. Статистическая значимость полученных измерений при сравнении средних величин определялась по критерию Стьюдента с вычислением вероятности ошибки. Проводилась проверка распределения (по критерию эксцесса) и равенства генеральных дисперсий (F – критерий Фишера). За статистически значимые изменения принимали уровень достоверности $P < 0,05$. Результаты исследования оценивали с использованием методики для малых выборок.

В третьей главе «**Результаты собственных исследований. Клинико-лабораторная характеристика больных с COVID-19, ассоциированных пневмонией**» описаны результаты клинического и лабораторного исследования больных с COVID-19, ассоциированных пневмонией. Больные разделены по форме тяжести на 2 группы с среднетяжелой формой COVID-19 98 (47%) пациентов, с тяжелой формой заболевания - 112 (53%) больных. Из анамнеза было выяснено, что из 210 (100 %) обследованных нами 56/26,6% больных перед госпитализацией в стационар амбулаторно получали лечение, в том числе антибактериальную терапию (азитромицин, цефтриаксон, левофлоксацин). Как в группе со среднетяжелой формой, так и в группе с тяжелой формой болезни преобладающее большинство больных составили больные женского пола (рисунок 1).

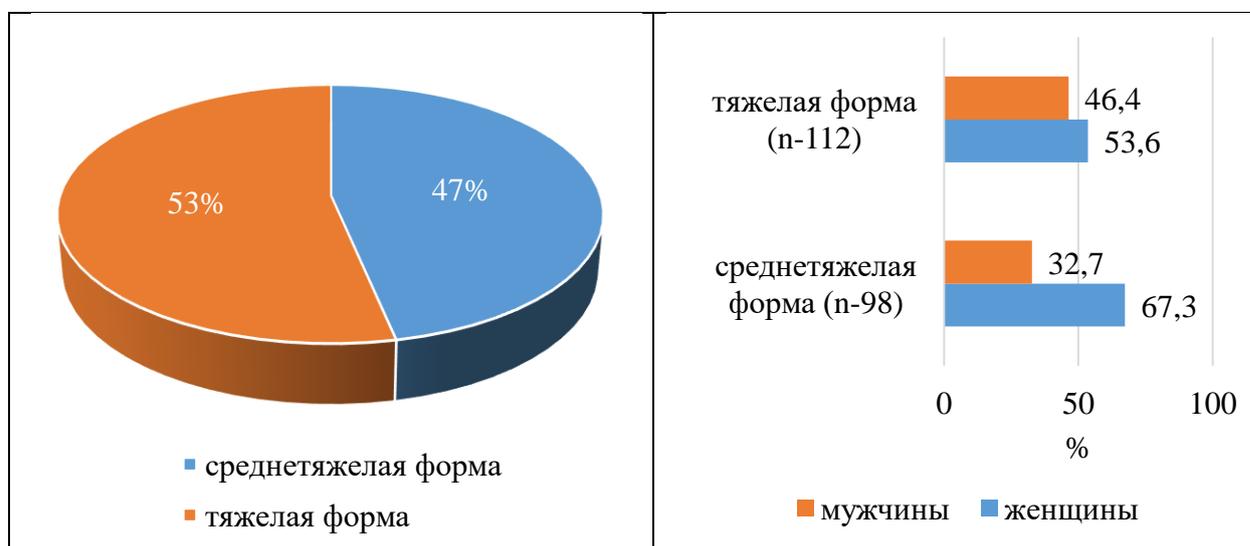


Рис. 1. Распределение обследованных больных по форме тяжести и полу (n=210)

Анализ распределения обследованных больных COVID-19 по возрасту показал, что наибольшую группу больных составили пациенты в возрасте старше 50 лет, при этом средний возраст в общей группе больных составил $52,4 \pm 0,99$ лет (mediana - 52 года, с min. - 18 и max. - 89 лет). Группа больных с тяжелой формой заболевания представлена больными, средний возраст которых был $55,97 \pm 1,19$ лет, при этом средний возраст женщин с тяжелой

формой болезни составил $57,12 \pm 1,17$ лет, мужчин $54,65 \pm 1,21$ лет. Средний возраст обследованных больных со среднетяжелой формой заболевания составил $48,48 \pm 1,54$ лет, средний возраст женщин и мужчин в этой группе больных практически был одинаковым ($48,44 \pm 1,54$ и $48,56 \pm 2,18$ лет, соответственно) (рисунок 2).

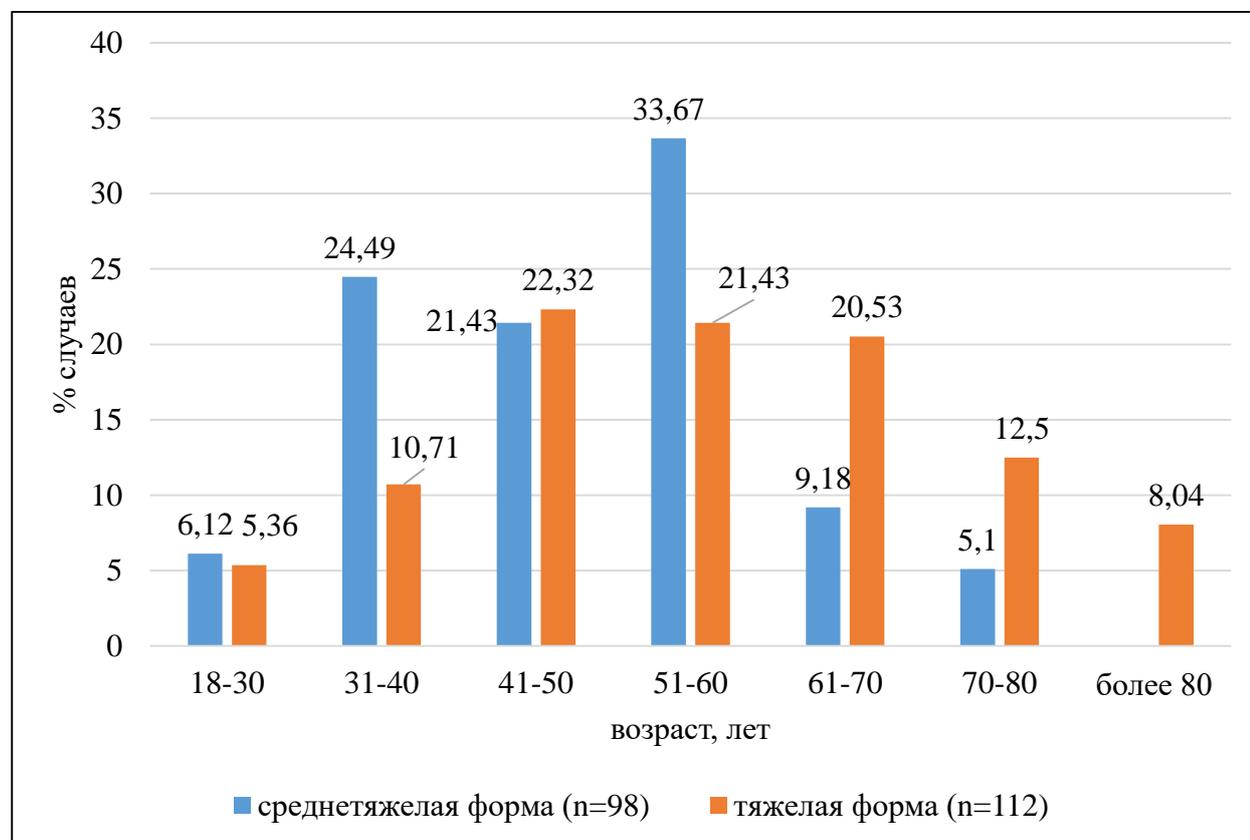


Рис. 2. Распределение обследованных больных в зависимости от формы тяжести и возраста

Среднее значение дня болезни до госпитализации пациентов с тяжелой формой ($7,85 \pm 0,32$ дней) было несколько больше, чем у пациентов со среднетяжелой формой ($6,91 \pm 0,32$ дней), но достоверности между этими показателями не было ($P > 0,05$).

Все пациенты с тяжелой формой COVID-19 были выписаны с улучшением состояния в среднем на 10-й день госпитализации, при этом в среднем койко-дни составили $8,10 \pm 0,26$ дней. Пациенты со среднетяжелой формой COVID-19 также были выписаны с улучшением на 8-й день госпитализации, койко-дни в среднем составили $7,30 \pm 0,23$ дней.

У всех больных, как с тяжелой, так и среднетяжелой формой заболевания, отмечалось острое начало заболевания с повышения температуры (100%). С высокой частотой, больных беспокоили такие симптомы как кашель (100; 89,2% и 94; 95,9%), слабость (112; 100% и 95; 96,94%, соответственно), снижение аппетита (105; 93,75% и 93; 94,9%, соответственно), одышка (94; 83,9% и 86; 87,8%, соответственно) (таблица 1).

Таблица 1

Анализ клинических симптомов обследованных больных с COVID-19 (n=210)

| Жалобы | Тяжелая форма (n=112) | | Среднетяжелая форма (n=98) | | Всего больных | |
|------------------------|-----------------------|------------|----------------------------|-------------|---------------|------------|
| | абс. | % | абс. | % | абс. | % |
| Гипертермия | 112 | 100,0±0,94 | 98 | 100,0±1,01 | 210 | 100,0±0,69 |
| Слабость | 112 | 100,0±0,94 | 95 | 96,94±0,99 | 207 | 98,57±0,68 |
| Снижение аппетита | 105 | 93,75±0,91 | 93 | 94,90±0,98 | 198 | 94,29±0,67 |
| Миалгия | 26 | 23,21±0,45 | 16 | 16,33±0,41* | 42 | 20,0±0,31 |
| Першение в горле | 34 | 30,36±0,52 | 26 | 26,53±0,52* | 60 | 28,57±0,37 |
| Озноб | 80 | 71,43±0,80 | 12 | 12,24±0,35* | 92 | 43,81±0,46 |
| Одышка | 94 | 83,93±0,86 | 86 | 87,76±0,94* | 180 | 85,71±0,64 |
| Кашель | 100 | 89,29±0,89 | 94 | 95,92±0,98* | 194 | 92,38±0,66 |
| Аносмия/ гипосонмия | 54 | 48,21±0,65 | 18 | 18,37±0,43* | 72 | 34,29±0,40 |
| Дисгевзия | 43 | 38,39±0,58 | 9 | 9,18±0,31* | 52 | 24,76±0,34 |
| Диарея | 19 | 16,96±0,39 | - | - | 19 | 9,05±0,21 |
| Головокружение | 17 | 15,18±0,37 | 12 | 12,24±0,35* | 29 | 13,81±0,26 |
| Потливость | 47 | 41,96±0,61 | 28 | 28,57±0,54* | 75 | 35,71±0,41 |
| Боли в ногах | 12 | 10,71±0,31 | 5 | 5,10±0,23* | 17 | 8,10±0,20 |

Примечание: *- P<0.05 достоверна разница показателей относительно тяжелой формы заболевания.

Проведен анализ коморбидных заболеваний у обследованных больных с COVID-19 в зависимости от формы тяжести заболевания (таблица 2).

Таблица 2

Анализ встречаемости сопутствующих заболеваний у обследованных больных с COVID-19

| Сопутствующая патология | Всего больных (n=210) | | Тяжелая форма (n=112) | | Среднетяжелая форма (n=98) | |
|-------------------------|-----------------------|------------|-----------------------|------------|----------------------------|-------------|
| | абс. | % | абс. | % | абс. | % |
| ИБС | 69 | 32,86±0,39 | 46 | 41,07±0,60 | 23 | 23,47±0,49* |
| АГ | 37 | 17,62±0,29 | 28 | 25,0±0,47 | 9 | 9,18±0,31* |
| Ожирение | 10 | 4,76±0,15 | 4 | 3,57±0,18 | 6 | 6,12±0,25* |
| Сахарный диабет | 16 | 7,62±0,19 | 14 | 12,50±0,33 | 2 | 2,04±0,14* |
| Анемия | 67 | 31,90±0,39 | 40 | 35,71±0,56 | 27 | 27,55±0,53* |
| Бронхиальная астма | 7 | 3,33±0,13 | 5 | 4,46±0,20 | 2 | 2,04±0,14* |
| ХПН | 3 | 1,43±0,08 | 3 | 2,68±0,15 | - | - |
| ХГВ | 4 | 1,90±0,10 | 2 | 1,79±0,13 | 2 | 2,04±0,14 |
| Гепатоз печени | 5 | 2,38±0,11 | 2 | 1,79±0,13 | 3 | 3,06±0,18* |
| Хр.пиелонефрит | 22 | 10,48±0,22 | 17 | 15,18±0,37 | 5 | 5,10±0,23 |

Примечание: *- P<0.05 достоверна разница показателей относительно тяжелой формы болезни

В результате собственного исследования отмечалось, что 73,8% (155) исследуемых пациентов имели в анамнезе сопутствующую патологию, причем 56,6% (119) из них имели сочетанную патологию, которая возможно явилась причиной развития тяжелой формы COVID-19 (гипертоническая болезнь, ИБС, СД, ожирение, хронический пиелонефрит).

Большей части больным (92,4%) при госпитализации была проведена МСКТ (компьютерная томография, рентгенограмма) органов грудной клетки для определения объема поражения легочной ткани. Результаты полученных исследований показывают, что у 83 (42,8%) больных выявлено до 25% поражения легочной ткани (КТ-1), у 43 (22,2%) больных определялось от 25% до 50% поражения легочной ткани (КТ-2) и у 68 (35%) отмечалось поражение ткани легких выше 50% (КТ-3) (рисунок 3). У 32 (23,0%) больных, несмотря на проводимое лечение в динамике отмечался рост процента поражения легочной ткани за время госпитализации, причем это было характерно для пациентов с поражением легких КТ-3.



Рис.3 Объем поражения легочной ткани у обследованных больных с COVID-19 при КТ/МСКТ (n=194)

Сравнительный анализ распределения острой дыхательной недостаточности у обследованных нами больных по полу и тяжести течения заболевания показал, что ОДН1 определялась в основном у больных со среднетяжелой формой заболевания (44;21,0%), но при этом у мужчин больше (30;10,2%), чем у женщин (14;14,3%). При тяжелой форме ОДН1 выявлялась у женщин в 10 (8,9%) случаях и у мужчин в 2 (1,8%) случаях. Так, ОДН-2 определялась в общей группе в 98 (46,7%) случаях, при среднетяжелом течении у женщин в 7 случаях (7,1%) и в 3 раза больше у мужчин (20;20,4%), в группе с тяжелым течением также у мужчин ОДН-2 наблюдалась чаще (43;38,4%), чем у больных женского пола (28;25,0%). ОДН-3 наблюдалась только у больных тяжелой формы у мужчин (16;14,3%) в 5 раз чаще чем у женщин (3;2,7%).

Из анализа частоты выявленных осложнений у обследованных больных с COVID-19 в зависимости от формы тяжести, у 113 (53,8%) больных отмечалась двухсторонняя интерстициальная пневмония, у 73 (34,7%) больных отмечалась двухсторонняя полисегментарная пневмония, причем у пациентов с тяжелой формой их составило 58 (51,9%). У 36 (17,14%) больных тщательный опрос позволил установить, что ранее у них не определялись признаки гипергликемии (сахар в крови, жажда, зуд). В группе тяжелых больных гипергликемия была выявлена более, чем в 2 раза чаще, чем у больных среднетяжелой формой (26; 23,21% и 10; 10,2 %, соответственно).

Дыхательная недостаточность у больных в основном наблюдалась с тяжелым течением и превалировала ДН 2 степени 71 (63,3%). В 4-х случаях (3,57%) у больных с тяжелой формой наблюдалась острая сердечно-сосудистая недостаточность. У 6-х больных (5,36%) с тяжелой формой заболевания и у 2-х (2,04%) больных со среднетяжелой формой была выявлена энцефалопатия.

Из анализа показателей физикальных данных повышение температуры тела влечет за собой учащение пульса, как у больных среднетяжелой формой в среднем до $84,91 \pm 0,75$ уд. в минуту, так и при тяжелой форме до $96,41 \pm 1,00$ ударов в минуту.

В свою очередь, степень насыщения кислородом крови патогенетически связан с уровнем дыхательной недостаточности, которая зачастую развивается при коронавирусной инфекции. От степени дыхательной недостаточности также зависит и частота дыхания.

Так, сатурация при среднетяжелой форме составляла в среднем $90,02 \pm 0,27\%$, при тяжелой форме наблюдается снижение сатурации до $87,60 \pm 0,67\%$. Симптом кашля отмечался у 210 (100%) пациентов. Характер кашля обследованных больных. В начале болезни малопродуктивный кашель был у 57 пациентов (29,38%) и у 112 (57,73%) пациентов отмечался сухой кашель. В период разрешения процесса характер кашля стал влажным продуктивным, порой с отделением гнойной мокроты. Локальные физикальные изменения при аускультации выявлены у всех 210 (100%) пациентов. При этом притупление перкуторного звука над очагом поражения, при аускультации ослабление дыхания отмечено у 29 (13,98%) пациентов. Изменение характера дыхания над очагом поражения в виде ослабления имели 31 (14,76%) больных, жесткое дыхание зарегистрировано у 93 (44,29%) больных. Локальные влажные хрипы и крепитация выявлены у 57 (27,14%) пациентов.

Большое клиническое значение имели изменения лабораторных показателей, которые позволяли не только судить о тяжести воспалительного процесса, но и корректировать проводимую терапию. В общем анализе крови отклонения выявлялись преимущественно в части показателей лейкоформулы. Медианное значение лейкоцитов, лимфоцитов, нейтрофилов, тромбоцитов в группах не выходило за референсный интервал, в то время как для группы с тяжелой формой было характерно некоторое повышение СОЭ ($22,95 \pm 1,49$). Среди больных с тяжелой формой заболевания (n-112) у 9 больных отмечалась лейкопения. У 23-х пациентов (20,5%) с тяжелой формой лейкоцитоз повышался (до 28,7 тыс/мм³), при среднетяжелой форме максимальное значение составляло 11 тыс/мм³; лимфопения отмечалась у тяжелых больных в 9,8%, при среднетяжелой форме в 15,3% случаях.

Степень выраженности коагуляционных нарушений была связана с тяжестью заболевания, при этом уровень Д-димера у пациентов с тяжелой формой заболевания была значительно выше. Уровень маркеров воспаления, таких как СРБ, прокальцитонин, ферритин, ИЛ-6 и ИЛ-1, также значительно повышался в остром периоде заболевания у обеих групп пациентов.

В период госпитализации у пациентов наблюдались значительные изменения в показателях биохимического анализа крови. Степень этих изменений увеличивалась с усилением формы тяжести COVID-19.

Анализ исходов обследованных 210 (100%) больных с COVID-19 показал, что с выздоровлением были выписаны домой под наблюдение участкового врача - 186 (88,5%), 16 (7,62%) пациентов переведены в терапевтические отделения, 5 (2,38%) пациентов переведены в кардиологическое отделение, 3

(1,42%) пациента переведены в отделение пульмонологии для продолжения лечения.

Также, проведено исследование маркера эндотелиальной дисфункции фактора роста эндотелия сосудов VEGF-A у 163 больных с COVID-19 в зависимости от степени тяжести состояния, пола и сопутствующих заболеваний. Так, при среднетяжелой форме заболевания обследованных нами больных при поступлении уровень VEGF-A превышал показатели нормативных значений в 2,34 раза ($303,02 \pm 21,47$ пг/мл при норме $129,50 \pm 18,29$ пг/мл, $P < 0,01$). В группе больных с тяжелой формой болезни уровень VEGF-A достигал в среднем $390,52 \pm 29,05$ пг/мл. Отмечено нарастание уровня VEGF-A у больных с тяжелой формой COVID-19 при выписке из стационара, что составило ($466,56 \pm 37,59$ пг/мл), а у больных со среднетяжелой формой заболевания уровень VEGF-A напротив снизился до $237,60 \pm 17,03$ пг/мл ($P < 0,01$) и через 1 месяц после выписки снизился до нормы.

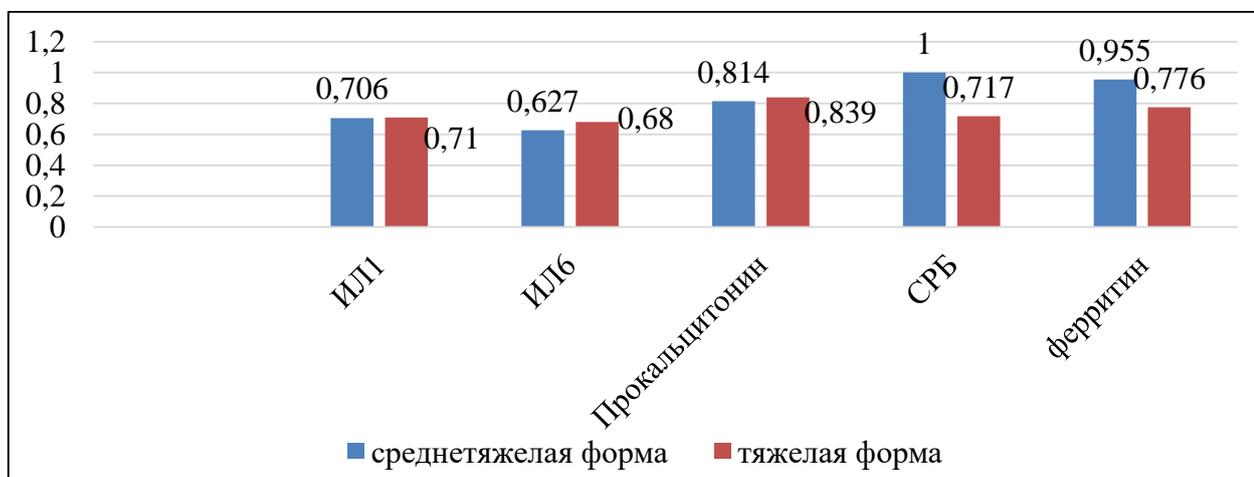


Рис.4. Коэффициент корреляции маркера VEGF-A с ИЛ1, ИЛ6, СРБ, прокальцитонином и ферритином при различной форме тяжести обследованных больных при поступлении (n=163)

Корреляционный анализ для определения силы связи изменений уровня VEGF-A с другими маркерами воспалительной реакции в зависимости от формы тяжести позволил выявить сильную прямую корреляционную связь уровня VEGF-A как при тяжелой, так и при среднетяжелой форме заболевания с цитокином ИЛ1 ($r=0,711$ и $0,706$, соответственно), с С-реактивным белком ($r=0,718$ и $1,0$, соответственно), с ферритином ($r=0,776$ и $0,955$, соответственно) и с прокальцитонином ($r=0,839$ и $0,814$, соответственно), среднюю прямую корреляционную связь с ИЛ6 ($r=0,681$ и $0,628$) (рисунок 4).

В динамике заболевания наблюдается снижение показателей всех изученных нами маркеров воспаления вместе с тем, что уровень маркера фактора роста VEGF-A в среднем продолжает повышаться при тяжелой форме ($466,56 \pm 37,59$), и незначительно снижается при среднетяжелой форме ($237,60 \pm 17,03$) заболевания. При этом сохраняются различной степени корреляционные связи с другими маркерами воспаления. Так, средняя прямая корреляционная связь при тяжелой и среднетяжелой формах болезни VEGF-A

наблюдается с ИЛ1 ($r=0,421$ и $0,551$, соответственно), СРБ ($r=0,548$ и $0,502$, соответственно), с ферритином ($r=0,304$ и $0,386$, соответственно), с прокальцитонином ($r=0,595$ и $0,439$, соответственно), сильная прямая корреляционная связь с ИЛ6 ($r=0,921$ и $0,532$, соответственно).

В исследовании было выявлено, что объем поражения легочной ткани пропорционален уровням маркеров воспаления. Наличие связи между уровнем VEGF-A и маркерами воспаления в крови подтверждает его роль как биомаркера воспаления, развития эндотелиальной дисфункции с прогрессированием болезни как в остром периоде, так и в периоде ранней реконвалесценции. Проведенные нами исследования показали, что значение маркера эндотелиальной дисфункции фактора роста эндотелия сосудов VEGF-A имеет связь с полом, возрастом и коморбидностью. Результаты исследования показали, что повышение уровня показателей фактора роста эндотелия сосудов VEGF-A, маркеров воспаления достоверно чаще отмечались у пациентов мужского пола с тяжелой формой заболевания. Анализ динамики маркера фактора роста VEGF-A показал прямую зависимость развития различной степени осложнений. Так, у больных с 2-хсторонней интерстициальной и полисегментарной пневмонией при поступлении в стационар как у больных в среднетяжелой форме ($303,81 \pm 31,67$ и $347,43 \pm 45,07$ пг/мл, соответственно) и при выписке ($286,51 \pm 28,71$ и $293,14 \pm 19,30$ пг/мл, соответственно, $P < 0,05$) так и при тяжелой форме заболевания при поступлении в клинику ($398,26 \pm 55,87$ и $402,04 \pm 46,31$ пг/мл, соответственно, $P < 0,05$) и при выписке в период реконвалесценции ($449,67 \pm 59,42$ и $458,94 \pm 50,50$ пг/мл, соответственно, $P < 0,05$), показали достоверно высокое повышение относительно референсных значений ($129,50 \pm 18,29$ пг/мл). Развитие таких осложнений у обследованных нами больных как сахарный диабет, ДН 3 степени, острой сердечно-сосудистой недостаточности, энцефалопатии сопровождалось высоким уровнем эндотелиальной дисфункции, наиболее выраженный при тяжелом течении заболевания ($686,05 \pm 59,66$; $86,05 \pm 59,6$; $793,11 \pm 193,35$ и $758,01 \pm 93,51$, соответственно, $P < 0,01$), который при СД, ОССН и энцефалопатии продолжался повышаться в период реконвалесценции ($734,92$; $845,73$ и $816,78$ пг/мл, соответственно).

У всех пациентов с хроническими сопутствующими заболеваниями наблюдается эндотелиальная дисфункция. Больные с коморбидностью на фоне COVID-19 повышают риск неблагоприятного исхода за счет декомпенсации хронической сопутствующей патологии и развитию острых осложнений.

При анализе маркеров эндотелиальной дисфункции VEGF-A обследованных нами пациентов ($n=163$) с сопутствующими заболеваниями, такими как ишемическая болезнь сердца (ИБС), артериальная гипертензия (АГ), анемия, сахарный диабет (СД), хронический пиелонефрит (ХП) и ожирение был выявлен высокий уровень данного показателя, наиболее выраженный при тяжелой форме заболевания, как в остром периоде, так и в периоде ранней реконвалесценции. Длительное сохранение эндотелиальной дисфункции указывает на существование высокой вероятности обострения хронических заболеваний в контексте стабильной эндотелиопатии при COVID-19.

Результаты бактериологического исследования материала, взятого от больных с COVID-19, ассоциированной пневмонией показали, что положительный результат бактериологического исследования был выявлен у 141 (75,81%) больных, из которых больных 63 (44,68%) со среднетяжёлой формой и 78 (55,32%) - с тяжёлой формой COVID-19.

Таблица 3

Спектр выделенных патогенов бактериологическим методом из образцов, взятых от обследованных пациентов с COVID-19 (n=141)

| Микроорганизмы | Мокрота, н/г слизь | | | | Всего % | |
|-----------------------------------|---------------------------|------------|---------------------|-------------|---------|------------|
| | Среднетяжелая форма n= 63 | | Тяжелая форма, n=78 | | | |
| | абс. | % | абс. | % | абс. | % |
| <i>Streptococcus pneumoniae</i> | 2 | 3,17±0,22 | 5 | 6,41±0,29* | 7 | 4,96±0,19 |
| <i>Staphylococcus aureus</i> | 7 | 11,11±0,42 | 30 | 38,46±0,70* | 37 | 26,24±0,43 |
| <i>Staphylococcus intermedius</i> | 5 | 7,94±0,35 | 4 | 5,13±0,26 | 9 | 6,38±0,21 |
| <i>Klebsiella pneumoniae</i> | 3 | 4,76±0,27 | 5 | 6,41±0,29* | 8 | 5,67±0,20 |
| <i>E.coli</i> | 2 | 3,17±0,22 | 2 | 2,56±0,18 | 4 | 2,84±0,14 |
| <i>Candida spp.</i> | 10 | 15,87±0,50 | 25 | 32,05±0,64* | 35 | 24,82±0,42 |
| <i>Candida albicans</i> | 3 | 4,76±0,27 | 38 | 48,72±0,79* | 41 | 29,08±0,45 |

Примечание: *- P<0,05 достоверна разница показателей между относительно тяжелой формы заболевания

Бактериологическим методом исследования образцов мокроты, взятых от больных, удалось выделить грамположительные кокки рода *Streptococcus* и грибы рода *Candida*. Так, *S.pneumoniae* был выделен у 7 (4,96%) пациентов, *Staph. aureus* выделен у 37 (26,24 %) пациентов и *Staph. intermedius* выделен у 9 (6,38%) пациентов, *Kl. pneumoniae* выделены у 8 (5,67%) пациентов, *E.coli*- у 4 (2,84%) пациентов и *Candida spp* у 35 (24,82%), *C. albicans* 41 (29,08%) (таблица 3).

Анализ чувствительности клинически значимых бактериальных патогенов таких как *S. pneumoniae* показал сохранение высокой (100%) чувствительности к антибиотикам резервной группы (фторхинолонам, меропенему, ванкомицину, линезолиду), в 72% случаев к пенициллину, резистентность выявлена также к макролидам. Штаммы *Staph.aureus*, показали довольно высокую резистентность в отношении цефалоспоринов, макролидов и 100% чувствительность к рифампицину. Штаммы *Kl.pneumoniae* и *E. Coli* тестировались к одинаковым антибиотикам, при этом резистентность к группе пенициллинов, в том числе защищенных пенициллинов показала 90-100% случаев, также выявлена 100% резистентность к резервным антибиотикам (меропенему и эртропенему). Результаты теста на чувствительность к антибиотикам штаммов *E.coli* показала высокую резистентность к широкому спектру антибиотиков, при этом 100% чувствительность выявлена к имипенему, меропенему, эртропенему.

Таким образом, данное исследование позволило выявить спектр клинически значимых бактериальных патогенов в образцах, взятых от больных

с COVID-19, ассоциированных пневмонией, а также получить данные о чувствительности антибиотиков к изолированным патогенам. Результаты теста на чувствительность к антибиотикам штаммов, выделенных от больных, позволили нам разработать обоснованные рекомендации по выбору эмпирической антибактериальной терапии больных с COVID-19, ассоциированных пневмонией.

В четвертой главе диссертационной работы «**Принципы ведения больных с COVID-19, ассоциированных пневмонией**» представлены результаты анализа значимых предикторов, клинико-лабораторных и инструментальных показателей пациентов (n=163), на основе которого была построена статистически значимая регрессионная модель дифференциальной диагностики вирусной и бактериальной пневмонии при COVID-19.

В таблице 4 указаны признаки, включенные в логистическую регрессионную модель диагностики вирусной и бактериальной пневмонии у больных с COVID-19.

Корреляционный анализ на заключительном этапе построения модели показал, что сила связи между предикторами не превышала 0,34. Это свидетельствует об отсутствии мультиколлинеарности между предикторами и подтверждает корректность проведенного логистического регрессионного анализа. Предложенный способ позволил идентифицировать пневмонию бактериальной этиологии с высокими диагностическими показателями (Se 90%, Sp 86,6%) и обладал отличной прогностической силой - AUC (95% ДИ) = 0,91 (0,83-1,0).

Таблица 4.

Признаки, включенные в логистическую регрессионную модель диагностики вирусной и бактериальной пневмонии у больных COVID-19

| № | Наименования предикторов | Пороговое значение развития пневмонии | | Критерий Юдена | Уровень значимости (p) | Отношение шансов (95% ДИ*) |
|---|-------------------------------|---------------------------------------|-----------|----------------|------------------------|----------------------------|
| | | бактериальной | вирусной | | | |
| 1 | Дни болезни до госпитализации | ≥4,6 | ≤4,6 | 4,6 | 0,001 | 0,706-0,896 |
| 2 | Возраст >50 лет <50 лет | | > в 1,417 | | 0,436 | 0,589-3,407 |
| 3 | пол: жен. муж. | > в 3,176 | < в 3,176 | 228,75 | 0,009 | 0,130-0,761 |
| 4 | ПКТ < 0,5 мкг/л | ≥1,86 | ≤1,86 | 1,860 | 0,096 | 0,485-0,724 |
| 5 | СРБ < 10 мг/л | ≥26,0 | ≤26,0 | 26,00 | 0,443 | 0,426-0,670 |
| 6 | VEGF-A < 129,50 ± 18,29 | ≥345,0 | ≤345,0 | 345,0 | 0,014 | 0,539 – 0,769 |

Таким образом, полученные данные о значимых предикторах бактериального осложнения, которые были использованы в логистической регрессионной модели, позволяют в ранние сроки и достаточно эффективно проводить дифференциальную диагностику вирусной и бактериальной пневмонии у пациентов с новой коронавирусной инфекцией с целью назначения рациональной терапии и предотвращения возможных более тяжелых осложнений.

С учетом вышеизложенных, были представлены общие принципы антибактериальной терапии больных COVID-19, ассоциированных пневмонией (рис. 6).

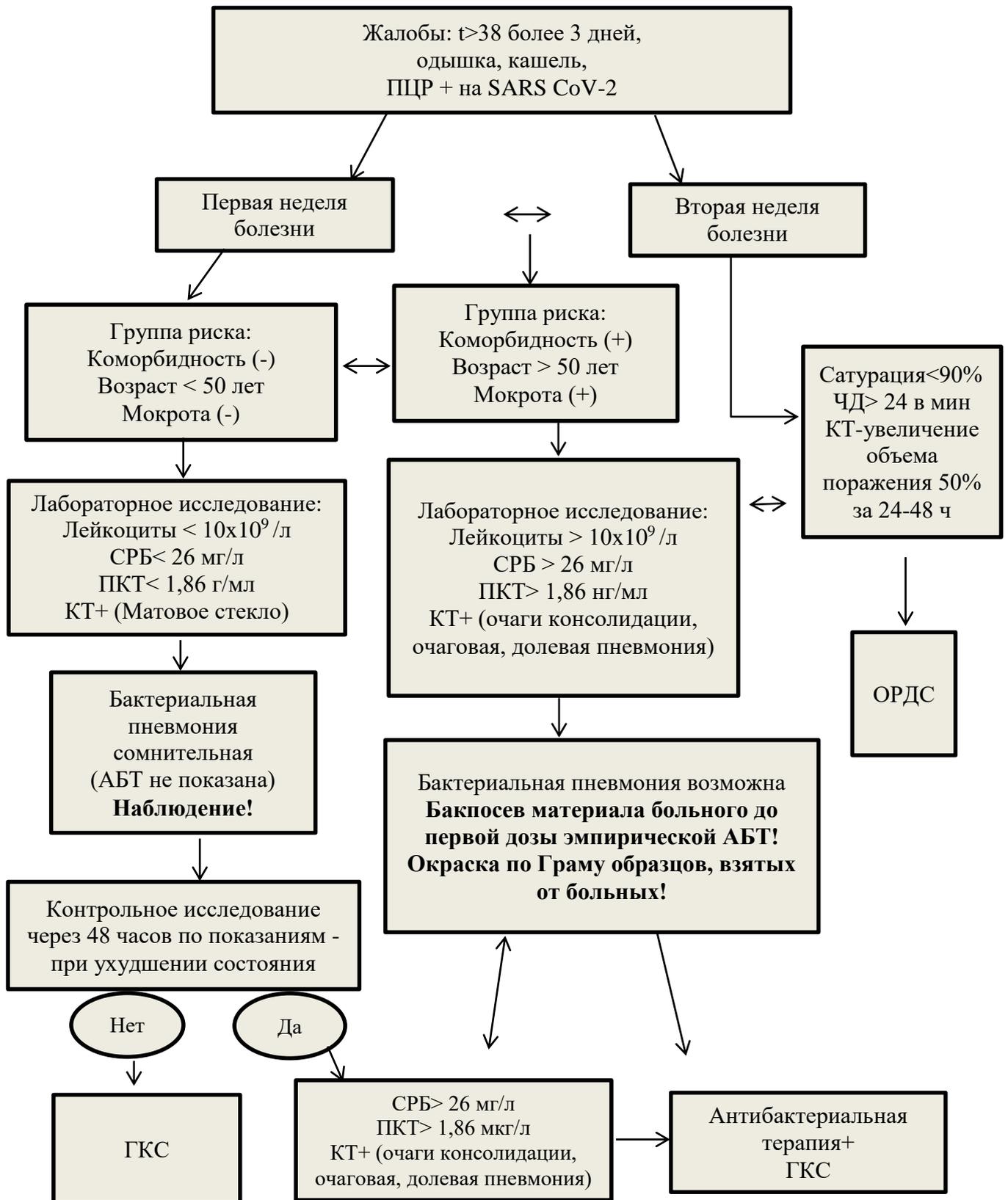


Рис. 6. Общие принципы назначения антибактериальной терапии при COVID-19

При этом, показано, что принципами антимикробной терапии являются рациональное применение антибиотиков, с установлением конкретного диагноза, а выбор стартового антибиотика с учетом возбудителя, развившего болезнь, уровня резистентности возбудителей к АМП в данном регионе, а также индивидуальных факторов риска инфицирования резистентными возбудителями. Как правило, стартовый антибактериальный препарат подбирается эмпирически, при этом необходимо принимать во внимание спектр потенциально возможных возбудителей заболевания, оценить вероятность антибиотикорезистентности. Необходимо учесть, что перед первой дозой эмпирической антибактериальной терапии рекомендуется взятие образца от больного для бактериологического исследования (таблица 5, 6).

Таблица 5.

Эмпирическая антибактериальная терапия больных COVID-19, ассоциированной пневмонией при среднетяжелой форме

| Группа | Антибиотик выбора для стартовой терапии | Альтернативные препараты |
|---|---|--|
| Среднетяжелая форма без сопутствующих заболеваний, не имеющие другие факторы риска** | Амоксициллин/клавулановая кислота и др. перорально, в/в, в/м | Цефтриаксон в/в, в/м Цефотаксим в/в, в/м Цефоперазон в/в, в/м |
| Среднетяжелая форма у пациентов с сопутствующими заболеваниями, и имеющие другие факторы риска ** | Амоксициллин/клавулановая кислота и др. или *ЦС III поколения (цефотаксим, цефтриаксон, цефоперазон) в/в, в/м | Цефоперазон-сульбактам (или другие ингибитор защищенные ЦС) ЦС IV поколения (Цефипим) в/в, в/м Фторхинолоны (левофлоксацин, моксифлоксацин) перорально, в/в, в/м |

Примечание: *ЦС- цефалоспориновый ряд, **Факторы риска – возраст > 50 лет, сопутствующие заболевания (ИБС, СД, АГ, ХБП и др.).

Также, представлена оценка клинической эффективности использования глицирризиновой кислоты у больных с COVID-19, где проведение патогенетической терапии с включением в терапию лекарственных средств, обладающих противовоспалительным, антиоксидантным и антифиброгенным действием в период ранней реконвалесценции COVID-19, является весьма целесообразным. В качестве такого была препарата нами был выбран препарат на основе глицирризиновой кислоты (Фосфоглив, производство Россия, комбинированный препарат, действующим веществом являются фосфолипиды (Липоид С 100) (в пересчете на 100 % вещество) 0,50 г, натрия глицирризинат 0,20 г). Также, представлена оценка клинической эффективности использования глицирризиновой кислоты у больных с COVID-19, где проведение патогенетической терапии с включением в терапию лекарственных средств, обладающих противовоспалительным, антиоксидантным и антифиброгенным действием в период ранней реконвалесценции COVID-19, является весьма целесообразным.

Таблица 6

**Эмпирическая антибактериальная терапия больных с COVID-19,
ассоциированной пневмонией при тяжелой форме**

| Группа | Антибиотик выбора для стартовой терапии | Альтернативные препараты |
|---|---|--|
| Тяжелая форма без сопутствующих заболеваний, не имеющие другие факторы риска ** | Амоксициллин/клавулановая кислота и др. или *ЦС III поколения (цефотаксим, цефтриаксон, цефоперазон) в/в, в/м Аминогликозиды в/м, в/в | Фторхинолоны (левофлоксацин, моксифлоксацин) в/в, в/м Имипенем в/в, в/м Меропенем в/в, в/м |
| Тяжелая форма у пациентов с факторами риска инфицирования MRSA | Имипенем или меропенем или эртапенем + моксифлоксацин или левофлоксацин в/в, в/м Фторхинолоны (левофлоксацин, моксифлоксацин) в/в, в/м Аминогликозид в/м, в/в | Линезиолид в/м, в/в Рифампицин в/м, в/в |
| Тяжелая форма у пациентов с наличием факторов риска** | *ЦС IV поколения цефепим/сульбактам или цефоперазон/сульбактам + аминогликозид в/в, в/м | Имипенем или меропенем моксифлоксацин или левофлоксацин в/в |

Примечание: *ЦС- цефалоспориновый ряд, **Факторы риска – возраст > 50 лет, сопутствующие заболевания (ИБС, СД, АГ, ХБП и др.).

В качестве такого была препарата нами был выбран препарат на основе глицирризиновой кислоты (Фосфоглив, производство Россия, комбинированный препарат, действующим веществом являются фосфолипиды (Липоид С 100) (в пересчете на 100 % вещество) 0,50 г, натрия глицирризинат 0,20 г). Оценка клинической эффективности использования глицирризиновой кислоты у больных с COVID-19 проведена путем проспективного исследования клинических и лабораторных данных 163 пациентов с COVID-19 (основная группа (n=81) больных, принимавшие дополнительную терапию, и контрольная группа (n=82) больных, не получившие препарат).

Больные, которые получили стационарное лечение в клинике и были выписаны домой под наблюдение участкового врача, наблюдались нами в периоде ранней реконвалесценции. При этом, основная группа (81 пациента) – продолжали принимать антикоагулянтную терапию и дополнительно препарат фосфоглив на основе глицирризиновой кислоты и фосфотидилхолина, начиная со дня выписки по 2,5 г внутривенно в течение 5 дней, затем перорально по 200 мг x 3 раза в сутки в течение 10 дней.

Основными критериями эффективности дополнительной терапии явились продолжительность основных клинических симптомов, нормализация (или снижение) уровней маркеров воспаления (СРБ, VEGF-A), а также сроки разрешения воспалительной инфильтрации в легких. Анализ динамики клинических признаков болезни показал, что в основной группе пациентов получавших дополнительно препарат на основе «глициризированной кислоты», по сравнению с контрольной группой

больных достоверно быстрее купировались такие клинические симптомы как кашель ($P < 0,05$), одышка, головокружение, боли в суставах, слабость, боль в груди, нормализовались показатели сатурации ($P < 0,05$), а также отмечалось раннее разрешение пневмонической инфильтрации в основной группе.

Сравнительные наблюдения уровня показателей общего анализа крови показали, что у пациентов, перенесших COVID-19, на фоне терапии «глицирризиновой кислотой» в основной группе показатели лейкоцитов после лечения были в пределах нормативных показателей в обеих группах и достоверных различий между группами не выявили, однако уровень сегментоядерных нейтрофилов и СОЭ были достоверно снижены по сравнению с группой больных, которые не получали дополнительно препарат фосфоглив. уровень С-реактивного белка в группах сравнения после лечения достоверно различался ($P < 0,05$) и достигал нормативных показателей в группе больных, которые дополнительно принимали препарат на основе глицирризиновой кислоты. Уровень VEGF-A в обеих группах при выписке из стационара был выше нормативных показателей, в динамике уровень VEGF-A в группах сравнения имел достоверные различия ($P < 0,05$) и достиг пределов нормы в группе больных, которые дополнительно получали препарат на основе глицирризиновой кислоты. При этом у всех пациентов, получавших препарат на основе глицирризиновой кислоты, не было зафиксировано побочных явлений и непереносимости препарата (табл.7).

Таблица 7.

Сравнительная характеристика СРБ и эндотелиальной дисфункции у больных с COVID-19 контрольной и основной группы до и после лечения глицирризиновой кислотой (n=163)

| Показатели | Контрольная группа (стандартная терапия) (n=82) | | Основная группа (стандартная терапия + глицирризиновая кислота) (n=81) | |
|------------------------|---|---------------|--|---------------|
| | до лечения | после лечения | до лечения | после лечения |
| СРБ (менее 5 мг/л) | 98,10±1,08 | 24,60±0,67 | 87,12±2,03 | 6,32±0,67* |
| VEGF-A (<129,50 ПГ/МЛ) | 146,56±17,59 | 131,28±12,7 | 142,13±21,5 | 106,3±0,15* |

Примечание: * - $P < 0,05$ при сравнении с контрольной группой после лечения глицирризиновой кислотой

Таким образом, учитывая имеющиеся данные исследований об антивирусной эффективности глицирризиновой кислоты, а также многочисленных результатах исследований, доказывающих противовоспалительное действие данного вещества, заключающееся в подавлении пролиферативной фазы воспалительного процесса при воспалительных процессах различной этиологии, а также результаты нашего наблюдения указывают на целесообразность использования препаратов, включающих в состав глицирризиновую кислоту при терапии больных с COVID-19.

ВЫВОДЫ

По результатам диссертационной работы на соискание ученой степени доктора философии (PhD) на тему: «Патогенетическая значимость маркеров эндотелиальной дисфункции при COVID-19, осложненной бактериальной пневмонией» представлены следующие выводы:

1. Клинико-лабораторные проявления COVID-19, ассоциированных пневмонией характеризовались среднетяжелой формой в 47% случаях и тяжелой формой заболевания в 53% случаях, больные женского пола преобладали над больными мужского пола, достоверно преобладал возраст старше 50 лет ($52,4 \pm 0,99$ лет; min. - 18 и max. - 89 лет). При этом, в 73,8% случаях больные имели сопутствующую патологию (ИБС, ГБ, СД, хронический пиелонефрит, ожирение), причем сопутствующие заболевания выявлены у больных с тяжелой формой заболевания в 1,7 раз чаще, чем у больных со среднетяжелой формой. В 42,8% случаях выявлено до 25% поражения легочной ткани (КТ-1), в 22,2% случаях от 25% до 50% поражения легочной ткани (КТ-2) и в 35% случаях выше 50% (КТ-3), показатели $SpO_2 \leq 90\%$ отмечено у 61,54% обследованных больных. С выздоровлением выписаны 88,5% больных, 7,6% пациентов переведены в терапевтические отделения, 2,4% пациентов переведены в кардиологическое отделение, 3 (1,5%) пациента переведены в отделение пульмонологии для продолжения лечения.

2. Выявлена сильная прямая корреляционная связь уровня VEGF-A с маркерами воспаления - цитокином ИЛ-1, с СРБ, с ферритином, с ПКТ (от +1 до +0,7), что подтверждает его роль как биомаркера воспаления, развития эндотелиальной дисфункции как в период разгара, так и в периоде ранней реконвалесценции.

3. На основании значимых предикторов и пороговых значений (пол, возраст, день болезни, $ПКТ > 1,86$ мкг/л, $VEGF-A > 345,0$ пг/мл, $СРБ > 26$ мг/л) методом логистической регрессионной модели проведена дифференциальная диагностика вирусной и бактериальной пневмонии.

4. От больных с COVID-19, ассоциированных пневмонией предположительно бактериальной этиологии, *S. pneumoniae* был выделен у 7 (4,96%) пациентов, *Staph. aureus* выделен у 37 (26,24 %) пациентов и *Staph. intermedius* выделен у 9 (6,38%) пациентов, *Kl. pneumoniae* выделены у 5 (5,67%) пациентов, *E. coli*- у 4 (2,84%) пациентов и *Candida spp* у 35 (24,82%), *C. albicans* 41 (29,08%).

5. Патогенетическое действие глицирризиновой кислоты в лечении больных COVID-19, ассоциированных пневмонией заключается в достоверно быстром купировании остаточных клинических проявлений (кашель, слабость, поражение легочной ткани, сатурации) и лабораторных показателей (нормализации уровня лейкоцитов, СРБ, VEGF-A) по сравнению с группой больных, которые получали только традиционную терапию, что обусловлено его противовоспалительным действием.

6. На основе результатов изучения степени эндотелиальной дисфункции и определения чувствительности к АМП, бактериальных патогенов, выделенных от больных разработаны рекомендации по ведению больных COVID-19, ассоциированных пневмонией с учетом ранней реабилитации больных в амбулаторных условиях в период реконвалесценции.

**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**

SAMARKAND STATE MEDICAL UNIVERSITY

SAMIBAEVA UMIDA KHURSHIDOVNA

**PATHOGENETIC SIGNIFICANCE
MARKERS OF ENDOTHELIAL DYSFUNCTION IN
COVID-19 COMPLICATED BY BACTERIAL PNEUMONIA**

14.00.10 - Infectious Diseases

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

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 under B2022.3. PhD/Tib3030.

The dissertation (PhD) has been prepared at the Samarkand State Medical University.

The abstract of the dissertation is posted in three (Uzbek, Russian, English (resume)) languages on the website of Scientific Council (www.tma.uz) and on the website of «Ziyonet» information and educational portal (www.ziyonet.uz).

Scientific adviser:

Tadjieva Nigora Ubaydullaevna
Doctor of Medical Sciences, Professor

Official opponents:

Aripov Orifjon Abdumalikovich
Doctor of Medical Sciences, Associate Professor

Ibadova Gulnara Aliyevna
Doctor of Medical Sciences, Professor

Lead organization:

Bukhara State Medical Institute

Defense will take place « ____ » _____ 2025 at ____ at the meeting of Scientific Council DSc.04/30.12. 2019.Tib.30.01 at the Tashkent Medical Academy, Republican Specialized Scientific and Practical Medical Center of Epidemiology, Microbiology, Infectious and Parasitic Diseases (Address: 100109, Tashkent, Almazar district, st. Farobi 2. Phone/Fax: (+99871)150-78-25.

Dissertation can be reviewed at the information Resource Center of Tashkent Medical Academy (is registered under number No _____) (Almazar district, st. Farobi 2. Phone/Fax: (+99871)150-78-25.

Abstract of dissertation sent out on « ____ » _____ 2025 y.

(mailing report No _____ on « ____ » _____ 2025 y).

L. N. Tychiev

Chairman of the Scientific council for
the award of scientific degrees,
doctor of medical sciences, professor

H. Yu. Akhmedova

Scientific secretary of the Scientific
council for the award of scientific degrees,
doctor of medical sciences

B. M. Tadjiev

Chairman of the scientific seminar of the
Scientific council for the award of scientific
degrees, doctor of medical sciences, professor

INTRODUCTION (abstract of PhD thesis)

The purpose of the is to determine the pathogenetic significance of markers of endothelial dysfunction in COVID-19 associated with pneumonia.

The object of the research work clinical, laboratory, instrumental and anamnestic data were used from 210 patients diagnosed with COVID-19 associated with pneumonia, hospitalized at the clinic of the Regional Specialized Medical Center in Samarkand.

Scientific novelty of the research was as follows:

the pathogenetic role of the endothelial dysfunction marker VEGF-A in COVID-19 associated pneumonia has been established;

the relationship between the endothelial dysfunction marker VEGF-A and inflammatory markers in the acute period and during early convalescence in patients with COVID-19 associated with pneumonia was substantiated;

the etiological role of *Streptococcus spp.*, *Kl. pneumoniae*, *Staph. aureus*, *E. coli* strains in the development of bacterial complications in patients with COVID-19 associated with pneumonia has been established;

high resistance to antibacterial drugs of strains has been established *Kl. pneumoniae*, *Staph. aureus*, *E.coli* isolated from patients with COVID-19 associated pneumonia.

Implementation of the research results. According to the minutes of the meeting No. 8 of the Scientific and Technical Council under the Ministry of Health of the Republic of Uzbekistan dated November 13, 2024:

The first scientific novelty: proposals on the significance of the VEGF-A marker in the development of endotheliitis in COVID-19 associated pneumonia are included in the content of the methodological recommendation "Markers of endothelial dysfunction in predicting the severity and outcome of COVID-19 complicated pneumonia" approved by the Expert Council of Samarkand State Medical University, No. 71 dated April 29, 2024. This recommendation was put into practice by orders of Bukhara Regional Infectious Diseases Hospital No. 90/1 dated 06/19/2024 and the Republican Specialized Scientific and Practical Medical Center for Epidemiology, Microbiology, Infectious and Parasitic Diseases of Kashkadarya region No. 12 dated 05/27/2024 (Conclusion No. 8 dated November 13, 2024 of the Scientific and Technical Council of the Ministry of Health). Social effectiveness: the proposed examination method makes it possible to prevent the development of severe forms of COVID-19 complicated by pneumonia by early assessment of the marker of endothelial dysfunction VGEF-A. Cost-effectiveness: early diagnosis of severe forms of COVID-19 complicated by pneumonia, prevention of complications and deaths of patients, reduction of additional expensive costs of medical diagnosis and treatment spent on rehabilitation of patients;

The second scientific novelty: proposals to substantiate the relationship between VEGF-A endothelial dysfunction and indicators of inflammatory markers during the height of the disease and during early convalescence in patients with pneumonia with COVID-19, approved by the Expert Council of Samarkand State Medical University No. 71 dated April 29, 2024, included in the contents of the methodological recommendations "Markers of endothelial dysfunction in predicting

the severity and outcome of COVID-19 complicated pneumonia." This recommendation was put into practice by orders of Bukhara Regional Infectious Diseases Hospital No. 90/1 dated 06/19/2024 and the Republican Specialized Scientific and Practical Medical Center for Epidemiology, Microbiology, Infectious and Parasitic Diseases of Kashkadarya region No. 12 dated 05/27/2024 (Conclusion No. 8 dated November 13, 2024 of the Scientific and Technical Council of the Ministry of Health). Social effectiveness: the proposed research method for determining the marker of endothelial dysfunction VGEF-A made it possible to identify and prevent possible complications in patients infected with COVID-19, which can develop both in the period of peak and in the period of early convalescence. Cost-effectiveness: early diagnosis of severe forms of COVID-19 complicated by pneumonia, prevention of complications and mortality of patients, reduction of the use of additional expensive diagnostic and treatment costs spent on patient rehabilitation;

The third scientific novelty: the role of clinically significant bacterial pathogens such as *Streptococcus* spp., *Kl. pneumoniae*, *Staph. aureus*, and *E.coli* in the development of bacterial complications in patients with COVID-19 has been established. Approved by the decision of the Expert Council of Samarkand State Medical University No. 71 dated April 29, 2024, the methodological recommendations "Markers of endothelial dysfunctions in predicting the severity and outcome of COVID-19 complicated pneumonia." This recommendation was put into practice by orders of Bukhara Regional Infectious Diseases Hospital No. 90/1 dated 06/19/2024 and the Republican Specialized Scientific and Practical Medical Center for Epidemiology, Microbiology, Infectious and Parasitic Diseases of Kashkadarya region No. 12 dated 05/27/2024 (Conclusion No. 8 dated November 13, 2024 of the Scientific and Technical Council of the Ministry of Health). Social effectiveness: the proposed examination method made it possible to recommend empirical antibacterial therapy, rational use of antibacterial therapy, and prevention of antibiotic resistance of clinically significant microorganisms to patients with pneumonia complicated by COVID-19. Cost-effectiveness: due to the rational use of empirical antibacterial therapy in patients with COVID-19 complicated by pneumonia, it was possible to reduce the use of a number of antimicrobial drugs, additional expensive treatment costs spent on unreasonable recommendations for prescribing antibiotics;

The fourth scientific novelty: *E.coli* strains with high resistance to antibacterial agents have been isolated from patients infected with COVID-19. *Kl.pneumoniae*, *Staph. aureus*, and approved by the Expert Council of Samarkand State Medical University No. 71 dated April 29, 2024. Included in the content of the methodological recommendations "Markers of endothelial dysfunction in predicting severity and outcome COVID-19 of complicated pneumonia." This recommendation was put into practice by orders of Bukhara Regional Infectious Diseases Hospital No. 90/1 dated 06/19/2024 and the Republican Specialized Scientific and Practical Medical Center for Epidemiology, Microbiology, Infectious and Parasitic Diseases of Kashkadarya region No. 12 dated 05/27/2024 (Conclusion No. 8 dated November 13, 2024 of the Scientific and Technical Council of the Ministry of Health). Social

effectiveness: the proposed examination method made it possible to recommend sound empirical antibacterial therapy to patients with COVID-19 complicated by pneumonia, to use antibacterial therapy rationally and to prevent the development of antibiotic resistance of clinically significant microorganisms, to prevent the development of complications after antibacterial therapy. Cost-effectiveness: the rational use of empirical antibacterial therapy for COVID-19 complicated by pneumonia has reduced the use of a number of antimicrobial drugs, additional costs for diagnosis and treatment spent on unreasonable recommendations for prescribing antibiotics.

Approbation of research results. The results of this study were discussed at 4 scientific and practical conferences, including 2 international and 2 republican scientific and practical conferences and seminars.

Publication of research results. 12 scientific papers have been published on the topic of the dissertation. Of these, 7 journal articles, including 6 in republican and 1 in a foreign journal, recommended by the Higher Attestation Commission of the Republic of Uzbekistan for the publication of the main scientific results of dissertations.

Structure and volume of the dissertation. The dissertation consists of the introduction, four chapters, conclusion and list of used literature. The dissertation presented on 120 pages.

ЭЪЛОН ҚИЛИНГАН ИШЛАР РЎЙХАТИ
СПИСОК ОПУБЛИКОВАННЫХ РАБОТ
LIST OF PUBLISHED WORKS

I Бўлим (I Часть; Part I)

1. Таджиева Н.У., Самибаева У.Х., Имамова И.А., Каримова М.Т., Магзумов Х.Б., Шодмонов И.С., Бактериальные патогены у больных с новой коронавирусной инфекцией COVID-19, осложненной бактериальной пневмонией // Вестник ТМА. – Ташкент. – 2023. – № 2. – С. 47–52. (14.00.00; №13).

2. Туйчиев Л.Н., Таджиева Н.У., Ахмедова М.Д., Ярмухамедова Н.А., Самибаева У.Х. Значимость маркера VEGF-A фактора роста эндотелия сосудов при новой коронавирусной инфекции COVID-19, ассоциированной пневмонией // Проблемы биологии и медицины – Самарканд. – 2023. – № 3,1.(145), С. 386–389. <https://doi.org/10.38096/2181-5674.2023.3.1>. (14.00.00; № 19)

3. Туйчиев Л.Н., Таджиева Н.У., Ярмухамедова Н.А., Самибаева У.Х., Имамова И.А. Этиологические и эпидемиологические аспекты при новой коронавирусной инфекции COVID-19 // Журнал биомедицины и практики – Тошкент. – 2023. – Том 8, № 2. – С. 112-125. (14.00.00; № 24).

4. Таджиева Н.У., Самибаева У.Х., Ахмедова Х.Ю., Имамова И.А. Эндотелиальная дисфункция сосудов, как возможный предиктор тяжелого течения COVID-19 // Инфекционные болезни. – Москва. – 2024. – Том 22, № 1. – С. 37-45. Scopus. (<https://www.phdynasty.ru/katalog/zhurnaly/infektsionnye-bolezni/2024/tom-22-nomer-1/140105>).

5. Таджиева Н.У., Ахмедова М.Д., Самибаева У.Х. Значимость фактора роста эндотелия сосудов VEGF-A при новой коронавирусной инфекции COVID-19 // Журнал биомедицины и практики. – Тошкент. – 2024. – № 1. – С. 48-58. (14.00.00; № 24).

6. Таджиева Н.У., Ахмедова Х.Ю., Самибаева У.Х. Фактор роста эндотелия сосудов VEGF-A как маркер эндотелиальной дисфункции, ассоциированный с тяжелым течением новой коронавирусной инфекции COVID-19 у больных с сопутствующей хронической патологией // Проблемы биологии и медицины – Самарканд. – 2024. – №. 2.(152) – С. 161-166. (14.00.00; № 19).

7. Самибаева У.Х. Значимость эндотелиальной дисфункции при новой коронавирусной инфекции COVID-19. (обзор литературы) // Журнал биомедицины и практики – Тошкент, 2024. – Том 9, № 3. – С. 420-427. (14.00.00; № 24).

II бўлим (II часть; Part II)

8. Таджиева Н.У., Самибаева У.Х. Роль эндотелиальной дисфункции фактора роста эндотелия сосудов VEGF–А при новой коронавирусной инфекции COVID-19 // Журнал инфектологии – Санкт–Петербург, 2024. – Том 16, №2. С. 114.

9. Таджиева Н.У., Самибаева У.Х. Результаты исследования состояния маркера эндотелиальной дисфункции VEGF–А у больных COVID-19 // Журнал инфектологии – Санкт–Петербург, 2025. – Том 17, №1. С. 66-67.

10.Таджиева Н.У., Самибаева У.Х. Динамика показателя эндотелиальной дисфункции (фактора роста эндотелия сосудов VEGF-А) при новой коронавирусной инфекции COVID-19 // «Современные аспекты паразитологии и актуальные проблемы кишечных инфекций» - Бухара, 2024. – С. 19.

11.Таджиева Н.У., Самибаева У.Х. Оценка клинической эффективности использования глицирризиновой кислоты у больных с COVID-19 // "USA" International scientific and practical conference topical issues of science - Vol. 18 No. 1 (2024): С.1-3.

12. Самибаева У.Х., Таджиева Н.У., Ахмедова Х.Ю. «Маркеры эндотелиальной дисфункции в прогнозировании тяжести и исходов COVID-19 осложненной пневмонией» // Услуги тавсиянома. – Самарканд, 2024. – С. 30.

Avtoreferat “Toshkent tibbiyot Akademiyasi Axborotnomasi” jurnali tahririyatida tahrirdan o‘tkazilib, o‘zbek, rus va ingliz tillaridagi matnlar o‘zaro muvofiqlashtirildi.



M U H A R R I R I Y A T V A N A S H R I Y O T B O ' L I M I

Босмахона лицензияси:

7716



Разрешено к печати 17 апреля 2025 года
Объем – 3,14 уч. изд. л. Тираж – 100. Формат 60x84. 1/16.
Гарнитура «TimesNewRoman» Заказ № 4628 -2025. Отпечатано ООО «Tibbiyot nashriyoti matbaa uyi»100109. Ул. Фароби 2, тел: (998 71)214-90-64,
e-mail: rio-tma@mail.ru