

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

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

РАЗЗАКОВА ШИРИН ОЛИМОВНА

**КОРОНАВИРУС ИНФЕКЦИЯСИ НАТИЖАСИДАГИ АСОРАТЛАРНИ
ЭРТА АНИҚЛАШ ВА ОЛДИНИ ОЛИШ МЕЗОНЛАРИНИ ИШЛАБ
ЧИҚИШ**

14.00.10 - Юқумли касалликлар

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

ТОШКЕНТ - 2025

Фалсафа доктори (PhD) диссертацияси автореферати мундарижаси

Оглавление автореферата диссертации доктора философии (PhD)

Contents of dissertation abstract of doctor of philosophy (PhD)

Раззакова Ширин Олимовна

Коронавирус инфекцияси натижасидаги
асоратларни эрта аниқлаш ва олдини олиш
мезонларини ишлаб чиқиш..... 3

Раззакова Ширин Олимовна

Разработка критериев раннего выявления и
предупреждения формирования осложнений
в исходе коронавирусной
инфекции..... 27

Razzakova Shirin Olimovna

Development of criteria for early prediction
and prevention of complications in
coronavirus infections..... 51

Эълон қилинган ишлар рўйхати

Список опубликованных работ
List of published works..... 56

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

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

РАЗЗАКОВА ШИРИН ОЛИМОВНА

**КОРОНАВИРУС ИНФЕКЦИЯСИ НАТИЖАСИДАГИ АСОРАТЛАРНИ
ЭРТА АНИҚЛАШ ВА ОЛДИНИ ОЛИШ МЕЗОНЛАРИНИ ИШЛАБ
ЧИҚИШ**

14.00.10 - Юқумли касалликлар

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

ТОШКЕНТ – 2025

Фалсафа доктори (PhD) диссертацияси мавзуси Ўзбекистон Республикаси Олий таълим, фан ва инновациялар ҳузуридаги Олий аттестация комиссиясида В2022.1.PhD/Tib2445 рақам билан рўйхатга олинган.

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

Ахмедова Халида Юлдашевна
тиббиёт фанлари доктори

Расмий оппонентлар:

Ибадова Гулнара Алиевна
тиббиёт фанлари доктори, профессор

Байжанов Аллаберган Кадинович
тиббиёт фанлари доктори

Етакчи ташкилот:

Самарқанд давлат тиббиёт университети

Диссертация ҳимояси Тошкент тиббиёт академияси, Республика ихтисослаштирилган эпидемиология, микробиология, юқумли ва паразитар касалликлар илмий-амалий тиббиёт маркази ҳузуридаги DSc.04/30.12.2019.Tib.30.01 рақамли Илмий кенгашнинг 2025 йил «__» _____ куни соат ____ даги мажлисида бўлиб ўтади. Манзил: 100151, Тошкент ш., Учтепа тумани, Заковат кўчаси, 2-уй. Тел/факс: (+99871) 243-36-05.

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

Н.У. Таджиева

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

Б. М. Таджиев

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

КИРИШ (фалсафа доктори (PhD) диссертацияси аннотацияси)

Диссертация мавзусининг долзарблиги ва зарурати. Дунёда COVID-19 инфекцияси кўзғатувчисининг Омикрон - BA.4 ва BA.5 каби ўта юқумли субвариантларининг тарқалиши туфайли, ушбу инфекция оқибатидаги асоратлар ва ўлим ҳолатларининг сони ортиб борди. ЖССТ томонидан 2023 йилнинг 5-майида COVID-19 пандемияси расман тугаганлиги эълон қилинган бўлсада, SARS-CoV-2 нинг янги NB.1.8.1 каби вариантлари тарқалишда давом этмоқда. ЖССТ маълумотларига кўра, «...2025 йилнинг сўнгги 2 ойида 90 та мамлакатда жами 460 676 та янги COVID-19 ҳолатлари қайд этилиб, Африка, Америка, Европа ва Жануби-Шарқий Осиёнинг 31 мамлакатидеги бу ҳолатлар сони 10 фоиздан ошган»¹. Ушбу ҳолатлар COVID-19 инфекциясида вируснинг тарқалиши, касалликни оғир кечишига сабаб бўлувчи омилларни ўрганиш, касаллик асоратларини олдини олиш, даволаш самарадорлигини оширишни тақозо этади.

Жаҳонда коронавирус инфекцияси оқибатидаги асоратларни эрта башоратлаш ва шаклланишининг олдини олиш мезонларини ишлаб чиқишга қаратилган бир қатор илмий-тадқиқотлар амалга оширилмоқда. Бу борада, коронавирус инфекциясининг эпидемиологик, патогенететик, клиник ва иммунологик хусусиятларига боғлиқ ҳолда, COVID-19 ташхиси билан даволанганларда кечки асоратлар ривожланишининг механизмларини ўрганиш, клиник намоён бўлиши ва лаборатор кўрсаткичлари ўртасидаги боғлиқликни аниқлаш, касалликни оғир кечиши ва унинг ўлим билан яқунланадиган оқибатларини асослаш, даволашнинг самарадорлиги, касаллик оқибатларини олдиндан башорат қилиш ҳамда уларни олдини олишга оид тадқиқот натижаларини амалиётга тадбиқ этиш алоҳида аҳамият касб этади.

Мамлакатимизда коронавирус касаллигини эрта аниқлаш, беморларда касаллик асоратларини камайтириш, SARS-CoV-2 нинг тарқалишини олдини олиш мақсадида ижтимоий ҳимоя ва соғлиқни сақлаш тизимини такомиллаштиришга қаратилган кенг қамровли дастурий чора-тадбирлар давом эттирилмоқда. Шу муносабат билан, Ўзбекистон Республикаси Президентининг 2020 йил 25 июлдаги ПФ-6035-сонли Фармонида, «...инсон саломатлигига таъсир этувчи хавф омилларини бошқариш, худудий тиббиёт ходимлари билан тадбирларни ташкил этиш ва уларнинг бажарилишини назорат қилиб боришда иштирок этиш, инфекцияни олдини олиш бўйича илмий-амалий тадқиқотларни ўтказиш, кадрларни тайёрлаш, санитария-гигиена, эпидемияга қарши, замонавий ва яқка тартибдаги чора-тадбирлар асосида соғлиқни сақлаш ва мустаҳкамлашнинг ижтимоий-профилактик йўналишларини ривожлантириш бўйича чоралар...»² каби вазифалар белгиланган. Ушбу вазифаларни муваффақиятли ҳал этиш аҳоли орасида COVID-19 инфекциясини ўз вақтида ташхислаш, даволаш ва касаллик

¹ WHO Coronavirus (COVID-19) Dashboard, 2025 <https://data.who.int/dashboards/covid19/deaths?n=c>

² Ўзбекистон Республикаси Президентининг 2020 йил 25 июлдаги «Коронавирус пандемиясини юмшатиш, аҳолининг санитария-эпидемиологик осойишталиги ва саломатлигини сақлаш тизимини тубдан такомиллаштириш чора-тадбирлари тўғрисида»ги ПФ-6035-сон Фармони

асоратларини олдини олиш жараёнида замонавий технологияларни қўллаш, тиббий хизмат сифатини тубдан ислоҳ қилиш орқали касалликлар оқибатида юзага келадиган ногиронлик ва ўлим кўрсаткичларини камайтириш имконини беради.

Ўзбекистон Республикаси Президентининг 2020 йил 25 июлдаги ПФ-6035-сон «Коронавирус пандемиясини юмшатиш, аҳолининг санитария-эпидемиологик осойишталиги ва соғлиғини муҳофаза қилиш тизимини тубдан такомиллаштириш чора-тадбирлари тўғрисида», 2022 йил 28 январдаги ПФ-60-сон «2022-2026 йилларга мўлжалланган янги Ўзбекистоннинг тараққиёт стратегияси тўғрисида» ги фармонлари ва 2022 йил 25 апрелдаги ПҚ-215-сон «Бирламчи тиббий-санитария ёрдами аҳолига яқинлаштириш ва тиббий хизматлар самарадорлигини ошириш бўйича қўшимча чора-тадбирлар тўғрисида» қарори 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 республика фан ва технологиялар ривожланишининг VI. «Тиббиёт ва фармакология» устувор йўналишига мувофиқ бажарилган.

Муаммонининг ўрганилганлик даражаси. SARS-CoV-2 альвеолаларга киргач, жуда тез кўпайиб, гипериммун жавоб реакциясини келтириб чиқаради ва натижада ҳосил бўлган гиперцитокинемия ҳисобига ўпка тўқимаси ҳамда бошқа аъзо ва тизимларнинг зарарланишига олиб келади. Ушбу ҳодиса «цитокин бўрони» деб аталиб, бунда яллиғланишни кучайтирувчи цитокинларнинг назоратдан ташқари ишлаб чиқарилиши оқибатида, кўплаб аъзолар етишмовчилиги билан кечадиган ўткир респиратор дистресс-синдром ривожланиши билан тавсифланади (Wang J., et al. 2021, Chen R., et al., 2021). Ҳозирги вақтдаги кўплаб тадқиқотлар, коронавирус инфекциясининг оғирлигини баҳолаш ва унинг салбий оқибатлари хавфини эрта аниқлаш имконини берадиган лаборатор маркерларни ўрганишга йўналтирилган.

Янги коронавирус инфекциясининг оғир кечиши ва нохуш оқибатларининг белгиси сифатида Д-димер, ферритин, IL-10 ва прокалцитонин кўрсаткичларининг ортиши ва ушбу оғир ҳолатларда протромботик ҳолатнинг фаоллашуви ҳамда коморбидлик индекси билан боғлиқ ҳисобланади (Henry B.M., Lippi G., 2020, Marushchak M, Krynytska I, Homeliuk T, et al., 2024). Таҳлил қилинган маълумотларга кўра, COVID-19 ни ташхислаш ва даволашда сезиларли ютуқларга эришилганлигига қарамай, кўплаб ҳал этилмаган муаммолар мавжуд (Jin Y.H., et al. 2020, Chen G., et al. 2020, Ganatra S., et al. 2021, Полуэктова В.Б., 2024).

Шунингдек, COVID-19 нинг этиологик, эпидемиологик хусусиятлари, клиникаси, ташхисоти, постковид ҳолатлар, даволаш ва олдини олиш усуллари такомиллаштиришга бағишланган илмий-тадқиқот ишлари олиб борилмоқда. Болалар ва катталарда COVID-19 нинг клиник-лаборатор хусусиятларини ўрганиш (Мусабаев Э.И., 2020; Тўйчиев Л.Н., 2023; Таджиева

Н.У., 2024), коронавирус инфекциясининг сероэпидемиологик таҳлилини қўллаган ҳолда профилактик ва эпидемияга қарши чора-тадбирларни такомиллаштириш (Курбанов Б.Ж., 2022), COVID-19 билан касалланган болаларга тиббий ёрдам кўрсатишни ташкил этиш тизимини такомиллаштириш (Эралиев У.Э., 2024), беморларнинг иммунофенотипига қараб COVID-19 нинг оғир шакллари кечишининг клиник хусусиятларини аниқлаш (Ширинов Д.К., 2024), катта ёшдаги аҳолида оғирлик даражасига қараб COVID-19 да цитокин профилини тадқиқ этиш (Рўзимуродов Н.Ф., 2024) ва бошқа йўналишларда ҳам илмий изланишлар амалга оширилган. Янги коронавирус инфекцияси (COVID-19) ҳақида тўпланган илмий маълумотлар ҳажми катта бўлишига қарамай, касаллик оқибатида юзага келадиган асоратларнинг патогенетик механизмлари ва башорат қилувчи омиллари ҳали етарлича ўрганилмаган. Бу ҳолат касалликнинг мураккаб кечишини эрта башорат қилишнинг ишончли мезонларини ва самарали олдини олиш чораларини ишлаб чиқиш зарурлигини кўрсатади. Айнан шу жиҳат мазкур тадқиқотнинг долзарблиги ва илмий янгилигини белгилайди.

Тадқиқотнинг диссертация бажарилган илмий-тадқиқот муассасасининг илмий-тадқиқот ишлари режалари билан боғлиқлиги. Тадқиқот Республика ихтисослаштирилган эпидемиология, микробиология, юқумли ва паразитар касалликлар илмий-амалий тиббиёт марказининг «COVID-19 касаллигининг клиник ва лаборатор хусусиятларини ўрганиш асосида асоратлар шаклланишининг олдини олиш мезонларини ишлаб чиқиш» мавзуси доирасидаги илмий ишлари режасига мувофиқ амалга оширилган (2021-2023 йиллар).

Тадқиқотнинг мақсади коронавирус инфекцияси оқибатидаги асоратларни эрта прогнозлаш ва шаклланишининг олдини олиш мезонларини ишлаб чиқишдан иборат.

Тадқиқотнинг вазифалари:

коронавирус инфекциясининг клиник кечиш хусусиятларини беморлар жинси, ёши ва коморбидлик индексига кўра аниқлаш;

COVID-19 билан касалланган беморларда ўпка, мия, бўғим халтаси, ошқозон ости беши, миокард, ичак, буйрак тўқима антигенларига нисбатан махсус сезgirлиги оширилган лимфоцитлар миқдори ва яллиғланиш индикаторларининг (IL-1, IL-6, ва С-реактив оқсил, ферритин) ўзаро корреляцион боғлиқлигини аниқлаш;

COVID-19 ташхиси билан даволанган беморларда (ўпка, юрак, буйрак, ошқозон ости беши, мия тўқималарида) кечки асоратлар ривожланишининг клиник ва иммунологик хусусиятларини аниқлаш;

COVID-19 касаллигининг оғир кечиши ва унинг оқибатларини башорат қилиш ҳамда олдини олиш мезонларини ишлаб чиқиш.

Тадқиқотнинг объекти сифатида 2021-йил июл-август ойларида Республика ихтисослаштирилган эпидемиология, микробиология, юқумли ва паразитар касалликлар илмий-амалий тиббиёт марказининг клиникасида COVID-19 (U07.1-U07.2) ташхиси билан даволанган 822 нафар беморлар олинган.

Тадқиқотнинг предмети сифатида COVID-19 билан касалланган беморларнинг қон намуналари, бурун-ҳалқумидан суртмалар, пешоб олинган.

Тадқиқотнинг усуллари. Тадқиқот вазифаларни ҳал этиш ва мақсадга эришиш учун умумий клиник, эпидемиологик, серологик, иммунологик, молекуляр-генетик (Полимераза занжир реакцияси), инструментал ва статистик (StatTech v. 4.6.0 дастури) тадқиқот усулларидан фойдаланилган.

Тадқиқотнинг илмий янгилиги қуйидагилардан иборат:

илк бор мия (9,02%), бўғим халтаси (11,3%), ўпка (8,82%), ошқозон ости беши (7,64%) ва буйрак тўқималарига (8,15%) SARS-CoV-2нинг органотроп шикастловчи таъсири махсус сезгир бўлган антиген боғловчи лимфоцитлар орқали аниқланган;

илк бор COVID-19 билан касалланган беморларда турли аъзоларнинг тўқима антигенларига нисбатан антиген боғловчи лимфоцитлар даражаси ва яллиғланиш маркерлари (CPO, IL-1, IL-6, ферритин) ўртасида ишончли ($r=0,769$) корреляцион боғлиқликлар аниқланган;

илк бор COVID-19 билан касалланган беморларда тўқима антигенларига нисбатан махсус сезгир бўлган антиген боғловчи лимфоцитларнинг бошланғич чегаравий қийматининг 6 % дан юқори бўлиши-даволашдан сўнг ҳам 90 % ҳолатларда тўқималарда патологик жараён сақланиб қолишининг башоратловчи аҳамияти исботланган;

илк бор COVID-19 билан касалланган беморларнинг коморбидлик индекси билан беморларнинг ёши ($r=0,871$) ва ўпка тўқимасининг зарарланиш даражаси ($r=0,852$) ўртасида кучли тўғридан тўғри корреляцион боғлиқликлик мавжудлиги ва коморбидлик индекси 3 баллдан юқори бўлганда ўлим хавфи 85 % гача етиши асосланган.

Тадқиқотнинг амалий натижалари қуйидагилардан иборат:

COVID-19 билан касалланган беморларда муайян аъзо ва тўқималарнинг шикастланишини эрта аниқлаш ва кенг қамровли мониторинг ўтказиш, инструментал текширувлар (КТ, УТТ) қўлланилишини камайтириши асосланган;

яллиғланиш маркерлари (CPO, IL-1, IL-6, ферритин) ва тўқима антигенларига нисбатан махсус сезгирлиги оширилган антиген боғловчи лимфоцитларни ўрганиш-яллиғланиш жараёнлари ривожланишини ҳамда ушбу кўрсаткичларнинг ортиши, аъзолардаги патологик жараённинг чуқурлигини башорат қилишга ёрдам бериши асосланган;

COVID-19 билан касалланган беморларда даво муолажаларидан олдин ва даволаниш сўнггида, ҳамда касалхонадан чиққандан 4 ой ўтгандан кейинги даврда турли аъзоларнинг тўқима антигенларига (TAг) нисбатан махсус сезгирлиги оширилган антиген боғловчи лимфоцитлар динамикаси асосида касалликка хос асоратлар баҳоланган;

касалликнинг кечиши ва оғирлик даражасини белгиловчи муҳим прогностик кўрсаткич - коморбидлик индексининг бемор ёши ва ўпка тўқимасининг зарарланиш даражасига боғлиқ ҳолда юқори бўлиши асосланган, бу эса асоратлар ривожланишини эрта босқичда бартараф этишни

ҳамда касалликнинг ижобий оқибат билан яқунланиш эҳтимолини ошириш имконини бериши аниқланган.

Тадқиқот натижаларининг ишончлилиги қўлланилган назарий ёндашув ва усуллар, олиб борилган текширувларнинг услубий жиҳатдан тўғрилиги, беморлар сонининг етарлилиги, тадқиқотда фойдаланилган замонавий ўзаро бир-бирини тўлдирувчи клиник, эпидемиологик, молекуляр-генетик, серологик, иммунологик, инструментал ва статистик усуллар ёрдамида ишлов берилганлиги олинган натижаларнинг ваколатли тузилмалар томонидан тасдиқланганлиги билан асосланади.

Тадқиқот натижаларининг илмий ва амалий аҳамияти. Тадқиқот натижаларининг илмий аҳамияти, коронавирус инфекциясида коморбиддик индекси, яллиғланишнинг иммунологик маркёрлари динамикаси ва кўплаб аъзолар шикастланишининг даражасини аниқлаш орқали касаллик кечишини ва оқибатларини олдиндан прогнозлаш билан изоҳланади.

Тадқиқот натижаларининг амалий аҳамияти, кўплаб аъзолар шикастланишини эрта ташхислаш, коронавирус касаллигининг кечиши ва асоратларини олдиндан башоратлаш орқали ўз вақтида зарур патогенетик даवони тайинлаш, касалликнинг ўлим билан яқунланадиган оқибатларини, ногиронлик даражасини камайтириш, ҳамда ортикча дори-дармон юкласидан фойдаланишнинг олдини олиш имконини бериши ва натижада даволанишга сарфланадиган харажатларни камайтириши билан изоҳланади.

Тадқиқот натижаларининг жорий қилиниши. Ўзбекистон Республикаси Соғлиқни сақлаш вазирлиги ҳузуридаги Илмий техник кенгашнинг 2025 йил 7 майдаги 17-сонли йиғилиш баённомасига асосан илмий-тадқиқот ишлари натижаларини амалиётга тадбиғи бўйича хулосасига кўра:

биринчи илмий янгилик: илк бор мия, бўғим халтаси, ўпка, ошқозон ости беши ва буйрак тўқималарига SARS-CoV-2 вирусининг органотроп шикастловчи таъсири махсус сезгир бўлган антиген боғловчи лимфоцитлар орқали аниқланганлиги бўйича таклифлар Ўзбекистон Республикаси Соғлиқни сақлаш вазирлиги илмий фаолиятни мувофиқлаштирувчи эксперт кенгаши томонидан 2022 йил 15 декабр 8н-р/1516-сон билан тасдиқланган «Коронавирус инфекцияси оқибатларини эрта башорат қилишда иммунологик кўрсаткичлардан фойдаланиш» номли услубий тавсиянома мазмунига киритилган. Мазкур таклифлар Республика махсус 1-сон Зангиота шифохонаси ва Хоразм вилоят юқумли касалликлар шифохонаси амалиётига жорий этилган (Соғлиқни сақлаш вазирлиги илмий-техник кенгашининг 2025 йил 7 майдаги 17-сон хулосаси). *Ижтимоий самарадорлиги:* ўтказилган тадқиқотлар коронавирус инфекциясида кўплаб аъзоларнинг шикастланишларини ўз вақтида башорат қилиш ва фарқлаш имконини беради, бу эса беморлар учун кейинги даволаш тактикасини аниқлаш ва уларнинг ҳаёт сифатини яхшилаш чора-тадбирларини амалга ошириш ҳамда ортикча дори-дармондан фойдаланмаслик имкониятини яратади. *Иқтисодий самарадорлиги:* асоратларни эрта башоратлаш, беморларни реабилитация

қилишга сарфланадиган қўшимча тиббий хизматлар харажатларини камайтириш имконини яратган;

иккинчи илмий янгилик: илк бор COVID-19 билан касалланган беморларда турли аъзоларнинг тўқима антигенларига нисбатан антиген боғловчи лимфоцитлар даражаси ва яллиғланиш маркёрлари (СРО, IL-1, IL-6, ферритин) ўртасида ишончли ($r=0,769$) корреляцион боғлиқликлар аниқланганлиги бўйича таклифлар Соғлиқни сақлаш вазирлиги илмий фаолиятини мувофиқлаштирувчи эксперт кенгаши томонидан 2022 йил 15 декабр 8н-р/1516-сон хулосаси билан тасдиқланган «Коронавирус инфекцияси оқибатларини эрта башорат қилишда иммунологик кўрсаткичлардан фойдаланиш» номли услубий тавсияномада ўз ифодасини топган. Мазкур таклифлар Республика махсус 1-сон Зангиота шифохонаси ва Хоразм вилоят юқумли касалликлар шифохонаси амалий фаолиятига жорий этилган (Соғлиқни сақлаш вазирлиги илмий-техник кенгашининг 2025 йил 7 майдаги 17-сон хулосаси). *Ижтимоий самарадорлиги:* таклиф этилган кўп аъзоли шикастланишларни аниқлаш усули COVID-19 билан касалланган беморларда касалликнинг авж олиш даврида ва эрта соғайиш даврида юзага келиши мумкин бўлган асоратларни аниқлаш ва олдини олиш имкониятини яратади. *Иқтисодий самарадорлиги:* COVID-19 асоратларининг ривожланишини эрта башоратлаш орқали ўлим ҳолатларини камайтириш, реабилитация учун сарфланадиган қўшимча қиммат тиббий ташхис ва даволаш харажатларини қисқартиришдан иборат;

учинчи илмий янгилик: илк бор COVID-19 билан касалланган беморларда тўқима антигенларига нисбатан махсус сезгир бўлган антиген боғловчи лимфоцитларнинг бошланғич чегаравий қийматининг 6 % дан юқори бўлиши-даволашдан сўнг ҳам 90 % ҳолатларда тўқималарда патологик жараён сақланиб қолишининг башоратловчи аҳамияти исботланганлиги бўйича таклифлар Соғлиқни сақлаш вазирлиги илмий фаолиятни мувофиқлаштирувчи эксперт кенгаши томонидан 2022 йил 15 декабр 8н-р/1516-сон билан тасдиқланган «Коронавирус инфекцияси оқибатларини эрта башорат қилишда иммунологик кўрсаткичлардан фойдаланиш» номли услубий тавсияномада кўрсатилган. Мазкур таклифлар Республика махсус 1-сон Зангиота шифохонаси ва Хоразм вилоят юқумли касалликлар шифохонаси амалий фаолиятига жорий этилган (Соғлиқни сақлаш вазирлиги илмий-техник кенгашининг 2025 йил 7 майдаги 17-сон хулосаси). *Ижтимоий самарадорлиги:* COVID-19 билан касалланган беморларда турли аъзоларнинг ТАг нисбатан махсус сезгирлиги оширилган АБЛни аниқлаш усулидан фойдаланиш - тўқималарда деструктив жараёнларининг тарқалишини эрта муддатларда аниқлашга, касалхонада даволаниш ва реабилитация харажатларини камайтиришга ҳамда ногиронлик ва летал оқибатларни пасайтириш орқали беморлар саломатлигининг яхшиланишига олиб келади. *Иқтисодий самарадорлиги:* янги коронавирус инфекцияси билан касалланган беморларда юзага келиши мумкин бўлган асоратларни эрта муддатларда прогнозлаш - ўз вақтида зарур тегишли давони тайинлаш ва беморларни реабилитация қилишга сарфланадиган қўшимча харажатларни 30-40% га (17

000 000 сўмдан 7 750 000 сўмгача) камайтириш орқали ҳар бир бемор учун 9,25 миллион сўм иқтисод қилиш имконини беради.

тўртинчи илмий янгилик: илк бор COVID-19 билан касалланган беморларнинг коморбидлик индекси билан беморларнинг ёши ($r=0,871$) ва ўпка тўқимасининг зарарланиш даражаси ($r=0,852$) ўртасида кучли тўғридан тўғри корреляцион боғлиқликлик мавжудлиги ва коморбидлик индекси 3 баллдан юқори бўлганда ўлим хавфи 85 % гача етиши асосланганлиги бўйича таклифлар Соғлиқни сақлаш вазирлиги илмий фаолиятни мувофиқлаштирувчи эксперт кенгаши томонидан 2022 йил 15 декабр №8н-р/1516-сон билан тасдиқланган «Коронавирус инфекцияси оқибатларини эрта башорат қилишда иммунологик кўрсаткичлардан фойдаланиш» номли услубий тавсияномада акс эттирилган. Мазкур таклифлар Республика махсус 1-сон Зангиота шифохонаси ва Хоразм вилоят юқумли касалликлар шифохонаси амалий фаолиятига тадбиқ этилган (Соғлиқни сақлаш вазирлиги илмий-техник кенгашининг 2025 йил 7 майдаги 17-сон хулосаси). *Ижтимоий самарадорлиги:* реабилитация даврида мақсадли даволаш орқали беморларнинг меҳнат қобилиятини тезроқ тикланишидан иборат бўлиб, бу эса стационар муассасаларга тушадиган юкломани камайтириш имконини беради. *Иқтисодий самарадорлиги:* зарур патогенетик асосланган давони тайинлаш орқали беморларнинг реабилитацияси учун сарфланадиган қўшимча харажатларни минималлаштириш имконини яратади.

Тадқиқот натижаларининг апробацияси. Мазкур тадқиқот натижалари 3 та халқаро ва 6 та республика илмий-амалий анжуманларида муҳокамадан ўтказилган.

Тадқиқот натижаларининг эълон қилинганлиги. Диссертация мавзуси бўйича жами 19 та илмий иш чоп этилган бўлиб, шулардан Ўзбекистон Республикаси Олий аттестация комиссиясининг диссертациялар асосий илмий натижаларини чоп этиш учун тавсия этилган илмий нашрларда 10 та мақола, жумладан 8 таси республика ва 2 таси хорижий журналларда нашр этилган.

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

ДИССЕРТАЦИЯНИНГ АСОСИЙ МАЗМУНИ

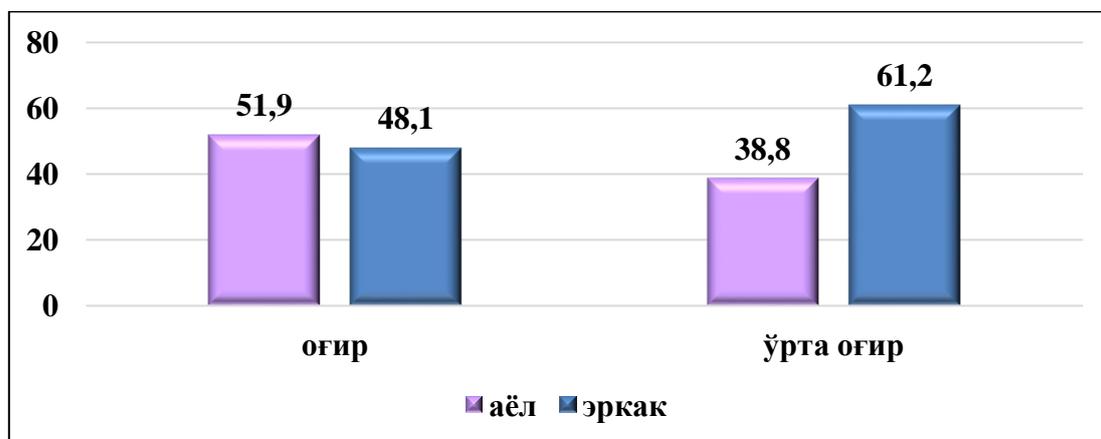
Диссертациянинг кириш қисмида тадқиқотнинг долзарблиги ва зарурлиги асосланган, тадқиқот мақсади ва вазифалари, тадқиқот объекти ва предмети, тадқиқотнинг республика фан ва технологиясини ривожлантиришнинг устувор йўналишларига мувофиқлиги кўрсатилган, тадқиқотнинг илмий янгилиги ва амалий натижалари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

Диссертациянинг «Адабиётлар шарҳи. Янги коронавирус инфекциясининг эпидемиологияси, клиник ва лаборатор ташхисоти ҳамда даволаш асослари» деб номланган биринчи бобида, муаммонинг ҳолати ҳақидаги хорижий ва маҳаллий илмий адабиётларнинг таҳлили келтирилган. Янги коронавирус инфекциясининг клиник, эпидемиологик ва лаборатор хусусиятлари, коронавирус инфекциясини даволаш ва олдини олиш тўғрисидаги маълумотларнинг таҳлили келтирилган.

Диссертациянинг «Янги коронавирус инфекцияси натижасидаги асоратларни эрта аниқлаш ва олдини олиш мезонларини ишлаб чиқиш бўйича тадқиқот материаллари ва усуллари» деб номланган иккинчи бобида клиник кузатувлар ҳажми ва тадқиқотга киритилган беморларнинг тавсифи ҳамда тадқиқот материаллари ва усуллари баён этилган. Тадқиқотда Республика ихтисослаштирилган эпидемиология, микробиология, юқумли ва паразитар касалликлар илмий-амалий тиббиёт маркази (РИЭМЮПКИАТМ) клиникасида янги коронавирус инфекцияси билан касалланган 822 нафар беморларнинг клиник ва лаборатория кўрсаткичлари бўйича маълумотларининг таҳлили келтирилган.

Диссертациянинг «Янги коронавирус инфекцияси билан касалланган беморларнинг клиник ва лаборатор тавсифи» деб номланган учинчи бобида 2021-2022 йиллар давомида РИЭМЮПКИАТМ клиникасида COVID-19 ташхиси билан даволанган 822 нафар беморларнинг клиник ва лаборатория кўрсаткичларининг таҳлили натижалари келтирилган. Беморларнинг ўртача ёши $51,70 \pm 1,0$ йилни ташкил этди. Беморларнинг аксарияти 40 ёшдан 70 ёшгача бўлган ёш гуруҳига мансуб эди. Текширилганларнинг 346 нафари (42%) эркаклар, 476 нафари (58%) аёллардан иборат эди. Тадқиқот (COVID -19) янги коронавирус инфекцияси билан касалланган беморларни даволаш бўйича вақтинчалик кўрсатмаларга мувофиқ ўтказилди (№8-таҳрир, 2021).

COVID-19 билан касалланган беморлар касалликнинг оғирлик даражасига қараб: оғир 35,4% ($n=291$) ва ўрта оғир 64,6% ($n=531$) кечувчи гуруҳларга ажратилди (1-расм).



1-расм. COVID-19 касаллигининг оғирлик даражасига кўра, беморларнинг жинси бўйича тақсимланиши (%)

Гендер тақсимотининг статистик таҳлили, COVID-19 ўрта оғир ва оғир ҳолатларида аёл жинсига мансуб беморлар сони (мос равишда 1,08 ва 1,6

марта кўп) эркаклар сонидан устунлик қилганлигини кўрсатди. COVID-19 касаллигининг ўрта оғир кечишида беморларнинг ўртача ёши $49,07 \pm 0,57$, оғир кечишида эса $56,13 \pm 0,89$ ёшни ташкил этди. Ёш медианаси касалликнинг ўрта оғир кечувида - 49 ва оғир кечишда-59 ёшни ташкил этди.

COVID-19 касаллиги патогенетик жиҳатдан вирусемия, маҳаллий ва тизимли иммун-яллиғланиш жараёни, эндотелиопатия, коагуляцион тизимнинг гиперфаоллиги билан тавсифланиши, микро-макротромбозлар ва гипоксияга олиб келиши сабабли, текширилган беморларда касалликка хос клиник полиморфизм кузатилди. COVID-19 билан касалланганларда касалликнинг дастлабки белгиларидан бири иситма (704; 85,64%) бўлиб, анамнезга кўра беморларнинг 418 нафарида (59,38%) 38°C гача бўлган ҳарорат, 96 нафарида (11,7%) эса 38°C дан юқори ҳарорат аниқланган (1-жадвал).

1-жадвал

COVID-19 касаллиги кечишининг оғирлик даражасига кўра беморларда касаллик белгилари

| Шикоятлар | | Жами беморлар (n=822) | | Оғир кечиши (n=291) | | Ўрта оғир кечиши (n=531) | |
|-------------------|-----------|-----------------------|------------------|---------------------|--------------------|--------------------------|------------------|
| | | м.р. | %, $M \pm m$ | м.р. | %, $M \pm m$ | м.р. | %, $M \pm m$ |
| Иситма | | 704 | $85,64 \pm 0,32$ | 187 | $64,26 \pm 0,47^*$ | 517 | $97,36 \pm 0,43$ |
| тана харорати | <37.3 | 190 | $26,99 \pm 0,20$ | 72 | $38,50 \pm 0,45^*$ | 118 | $22,82 \pm 0,20$ |
| | 37.3-38.0 | 418 | $59,38 \pm 0,29$ | 79 | $42,25 \pm 0,47^*$ | 339 | $65,57 \pm 0,35$ |
| | 38.1-39.0 | 92 | $13,07 \pm 0,14$ | 32 | $17,11 \pm 0,30^*$ | 60 | $11,61 \pm 0,15$ |
| | >39.0 | 4 | $0,57 \pm 0,03$ | 4 | $2,14 \pm 0,11$ | - | - |
| ҳолсизлик | | 804 | $97,81 \pm 0,34$ | 283 | $97,25 \pm 0,58$ | 521 | $98,12 \pm 0,43$ |
| иштаҳа пасайиши | | 732 | $89,05 \pm 0,33$ | 211 | $72,51 \pm 0,50^*$ | 499 | $93,97 \pm 0,42$ |
| миалгия | | 246 | $29,93 \pm 0,19$ | 140 | $48,11 \pm 0,41^*$ | 106 | $19,96 \pm 0,19$ |
| томоқ оғриши | | 304 | $36,98 \pm 0,21$ | 151 | $51,89 \pm 0,42^*$ | 153 | $28,81 \pm 0,23$ |
| ҳансираш | | 738 | $89,78 \pm 0,33$ | 281 | $96,56 \pm 0,57^*$ | 457 | $86,06 \pm 0,40$ |
| йўтал | | 703 | $85,52 \pm 0,32$ | 215 | $73,88 \pm 0,50^*$ | 488 | $91,90 \pm 0,41$ |
| аносмия/ гипосмия | | 319 | $38,81 \pm 0,22$ | 139 | $47,77 \pm 0,40^*$ | 180 | $33,90 \pm 0,25$ |
| дисгевзия | | 244 | $29,68 \pm 0,19$ | 112 | $38,49 \pm 0,36^*$ | 132 | $24,86 \pm 0,22$ |
| диарея | | 93 | $11,31 \pm 0,12$ | 49 | $16,84 \pm 0,24^*$ | 44 | $8,29 \pm 0,12$ |
| кўп терлаш | | 307 | $37,35 \pm 0,21$ | 122 | $41,92 \pm 0,38^*$ | 185 | $34,84 \pm 0,26$ |
| бош айланиши | | 115 | $13,99 \pm 0,13$ | 46 | $18,81 \pm 0,23^*$ | 69 | $12,99 \pm 0,16$ |

Изоҳ: *- касалликнинг оғир шакли билан оғирган беморлар кўрсаткичларига нисбатан фарқнинг ишончилиги, $P < 0,05$.

Ҳолсизлик беморларнинг 804 нафарида (97,81%) кузатилиб, ўрта оғир (521; 98,12%) ва оғир беморларда (283; 97,25%) бир хил даражада тез-тез учраган. Нафас етишмовчилиги ҳам (738; 89,78%) кўп учраган белги сифатида оғир беморларда (281; 96,56%) ўрта оғир даражадаги беморларга (457; 86,06%) нисбатан кўпроқ кузатилган. COVID-19 билан касалланган 822 нафар беморлардан 703 нафарини (85,52%) йўтал безовта қилган бўлиб, ўрта оғир беморларда (488; 91,90%) оғир беморларга (215; 73,88%) нисбатан кўп қайд этилган.

Тадқиқотдаги беморларда аносмия, гипосмия (ҳид билишнинг йўқолиши, пасайиши) ва дисгевзия (таъм сезишнинг бузилиши) каби характерли белгилар касалликнинг оғир кечишида яққол намоён бўлган (мос равишда 139; 47,77% ва 112; 38,49%). Беморларнинг 304 нафарини (36,98%) томоқ оғриғи ва 115 нафарини (14,0%) бош айланиши безовта қилган. COVID-19 билан касалланган беморларда ошқозон-ичак тракти фаолиятининг бузилиши белгиларидан асосан иштаҳанинг пасайиши (732; 89,05%) ва ич кетиши (93; 11,31%) қайд этилган.

Беморларнинг физикал кўриги таҳлилига мувофиқ, артериал қон босими, нафас олиш тезлиги, юрак уриши ва қондаги кислород миқдори (сатурация) кўрсаткичлари асосида ҳарорат кўтарилганда, юрак уриш тезлиги ўрта оғир беморларда бир дақиқада ўртача $89,39 \pm 3,65$ ни, оғир беморларда эса $94,11 \pm 0,44$ ни ташкил этди. Сатурация - ўрта оғир беморларда ўртача $85,06 \pm 3,99\%$, оғир беморларда эса $75,34 \pm 0,50\%$ ни ташкил этди ва пульс ($94,11 \pm 0,44$) ҳамда нафас олишнинг ($26,01 \pm 0,21$) тезлашуви билан бирга келди ($P < 0,05$).

Шифохонада даволанганларнинг 356 нафарида (43,3%) ўткир нафас етишмовчилиги кўп учровчи асорат сифатида аниқланиб, COVID-19 оғир кечган ($n=291$) беморларнинг 216 нафарида (74,23%) турли даражадаги нафас етишмовчилиги кузатилди. Беморларнинг 739 нафарида (89,90%) клиник икки томонлама вирусли пневмония ва фақат 30 нафарида полисегментар пневмония аниқланди. COVID-19 53 нафар (6,45%) беморда ўпканинг сурункали обструктив касаллиги (ЎСОК) билан кечди (2-жадвал).

2-жадвал

COVID-19 билан касалланган беморларда аниқланган асоратларни касалликнинг оғирлик даражасига кўра тақсимланиши натижалари

| Асоратлар | Жами беморлар (n=822) | | Ўрта оғир даража (n=531) | | Оғир даража (n=291) | | |
|------------------------------------|-----------------------|------------|--------------------------|-------------|---------------------|------------|------------|
| | м.р. | %, M±m | м.р. | %, M±m | м.р. | %, M±m | |
| гипергликемия | 111 | 13,50±0,13 | 53 | 9,98±0,14* | 58 | 19,9±0,26 | |
| 2 том. интерстициал пневмония | 739 | 89,90±0,33 | 465 | 87,57±0,40* | 274 | 94,16±0,57 | |
| полисегментар пневмония | 30 | 3,65±0,07 | 13 | 2,45±0,07* | 17 | 5,84±0,14 | |
| нафас етишмовчилиги | 1 | 147 | 17,88±0,15 | 95 | 17,89±0,18* | 52 | 17,87±0,25 |
| | 2 | 149 | 18,13±0,15 | 36 | 6,78±0,11* | 113 | 38,83±0,36 |
| | 3 | 60 | 7,30±0,09 | 9 | 1,69±0,06* | 51 | 17,53±0,25 |
| ўткир юрак қон-томир етишмовчилиги | 11 | 1,34±0,04 | - | - | 11 | 3,78±0,11 | |
| сепсис | 4 | 0,49±0,02 | - | - | 4 | 1,37±0,07 | |
| кўплаб аъзолар етишмовчилиги | 11 | 1,34±0,04 | 4 | 0,75±0,04 | 9 | 3,09±0,104 | |
| томирлар тромбози | 4 | 0,49±0,02 | - | - | 4 | 1,37±0,07 | |

Изоҳ: *- касалликнинг оғир шакли билан оғриган беморлар кўрсаткичларига нисбатан фарқнинг ишончилиги, $P > 0,05$.

Пневмониянинг оғирлик даражаси КТ текширувида ўпка тўқимасининг зарарланиш ҳажми бўйича қабул қилинган градацияга мувофиқ аниқланди ва қуйидагича тақсимланди: КТ-1 - 275 нафар (33,45%), КТ-2 - 303 нафар (36,9%), КТ-3- 89 нафар (10,83%), КТ-4 - 4 нафар (0,48%) ва қолган 151 нафар (18,4%) беморда ташхис рентенологик тасдиқланган. COVID-19 касаллигининг оғир кечиши, (КТ-3) билан даволанган 77 нафар беморларнинг 39 нафарини (50,65%) ва КТ-3 аниқланган, касаллик ўрта оғир кечиши кузатилган 12 нафар беморларнинг 7 нафарини (58,3%) ҳам 65 ёшдан ошган беморлар ташкил этди.

Янги коронавирус инфекцияси (COVID-19) билан касалланган 111 нафар ($13,50 \pm 0,13\%$) беморларда қондаги қанд миқдорининг кўтарилиши биринчи марта қайд этилди. Бу ҳолат COVID-19 оғир кечаётган беморларда (58 та; 19,9%) ўртача оғирликдаги беморларга (53 та; 9,98%) нисбатан кўпроқ кузатилди. Шунингдек, 11 нафар беморларда (3,78%) ўткир юрак-қон томир етишмовчилиги (барчаси оғир беморларда) аниқланди.

Шундай қилиб, текширилган беморларда ўтказилган таҳлил натижалари коронавирус инфекциясига хос бўлган асоратларнинг (икки томонлама ёки полисегментар пневмония, ўткир юрак-қон томир, нафас етишмовчилиги ва гипергликемия) ривожланишини кўрсатди. Асоратларнинг аксарияти 60 ёшдан катта беморларда асосан икки ёки ундан ортиқ ёндош касалликлар (юрак ишемик касаллиги, гипертония, анемия ва бошқалар) негизида ривожланган.

COVID-19 касаллиги кечишининг оғирлигига қараб, беморларнинг асосий лаборатория кўрсаткичларини қиёсий таҳлил қилганимизда, гуруҳлардаги лейкоцитлар, лимфоцитлар, нейтрофиллар ва тромбоцитларнинг медиана қиймати референс оралиғида бўлди. Лейкопения касалликнинг оғир кечиши кузатилган беморларнинг 21,0% да, ўрта оғир кечишида эса 30,3% ҳолатларда қайд этилди. Лейкоцитоз - касалхонага келганда беморларнинг 61 нафарида (21,0%) ва касаллик динамикасида 119 (40,9%) ҳолатда кузатилди ($30,1$ минг/куб мм гача). ЭЧТнинг ортиши - COVID-19 нинг оғир шаклидаги (27,1%) беморларда, ўрта оғир (35,7%) беморларга нисбатан кўпроқ кузатилди. Касалхонага келган, COVID-19 оғир кечган беморларда - 45,4% ҳолатда лимфопения аниқланиб, касалхонадан чиқарилиш вақтида бу кўрсаткич 57,04% га етган. Бундай беморларда иммун жавобнинг камайиши ва реконвалесцент даврда асоратлар ривожланиши хавфи мавжудлиги сабабли, лимфоцит даражасини умумий қон таҳлили орқали ҳар 2 ҳафтада назорат қилиш тавсия этилади. COVID-19 ўрта оғир кечган беморларда эса лимфопения мос равишда 30,3% ва 24,01% ҳолатда аниқланиб, организмнинг иммун тизими даволаш жараёнида тикланаётганлигини ва яллиғланиш даражасининг пасайганлигини ифодалайди.

Қон биокимёвий таҳлили кўрсаткичларидан - С-реактив оқсил касалликнинг оғир кечишида ишончли даражада 96,6% беморларда ўртача $21,57 \pm 0,36$ мг/л дан $34,0$ мг/л гача ошган. Касалликнинг ўрта оғир кечиши кузатилган беморларда ҳам, С-реактив оқсил миқдорининг ишончли даражада 75% беморларда ўртача $11,29$ мг/л дан $32,0$ мг/л гача ошганлиги қайд этилди.

COVID-19 касаллигининг оғир ва ўрта оғир кечишида глюкоза миқдорининг ўртача қийматлари касалхонага қабул қилинганда ҳам (мос равишда $6,69 \pm 0,19$; $5,97 \pm 0,28$ ммол/л), чиқарилганда ҳам (мос равишда $6,54 \pm 0,16$ ва $6,75 \pm 0,82$ ммол/л) меъерий кўрсаткичлардан ошмади. Бирок, беморлардаги индивидуал ўзгаришлар таҳлилида, касаллик оғир кечган беморларнинг 42,4% да ва ўрта оғир кечган беморларнинг 19,2% да қонда глюкоза миқдори мос равишда 21,6 ва 28,8 ммол/л гача ошганлиги аниқланди.

COVID-19 оғир кечиши кузатилган беморларнинг 62,4%ида мочевина миқдори меъерий кўрсаткичлардан юқори (энг юқори - 29 ммол/л) бўлган ва уларнинг 72,5%да даволаниш жараёнида меъёрлашган. Касалхонага ётқизилганда меъерий кўрсаткичларга эга бўлган беморларнинг 19,5% да эса, касалхонадан чиқиш олдиан мочевина миқдори ортган бўлиб, эндоген интоксикациянинг давом этаётганини кўрсатади. Касалликнинг ўрта оғир кечишида, беморларнинг 47,5%да қондаги мочевина миқдори (20,6 ммол/л гача) ошган ва шу беморларнинг 65,4 %да даволаш жараёнида кўрсаткичлар меъёрлашган.

Шунингдек, COVID-19нинг оғир даражаси кузатилган беморлар касалхонага қабул қилинганда Д-димернинг ўртача кўрсаткичлари меъерий кўрсаткичлардан 1,9 баравар ($948,41 \pm 127$ нг/л), ўрта оғир даражасида эса 1,4 баробар юқори ($717,28 \pm 71,7$ нг/л) бўлган (3-жадвал).

3-жадвал

COVID-19 билан касалланган беморларда айрим яллиғланиш маркёрларининг касаллик оғирлик даражасига кўра кўрсаткичлари

| Кўрсаткичлар | | Оғир даража (n =291) | Ўрта оғир даража (n=531) |
|--------------------|--|-------------------------|-----------------------------|
| даволанишдан олдин | Д-димер <500 нг/л | $948,41 \pm 127,44$ | $717,28 \pm 71,7^*$ |
| | Прокалцитонин 0,5-2 нг/мл | $2,19 \pm 0,16$ | $0,72 \pm 0,08^*$ |
| | IL-1 4,9 пг/мл гача | $38,95 \pm 4,04$ | $24,97 \pm 4,62^*$ |
| | IL-6 0-7,0 пг/мл гача | $32,92 \pm 6,80$ | $23,99 \pm 4,82^*$ |
| | Ферритин Эркак 20-250 мкг/л Аёл 10-120 мкг/л | $496,12 \pm 29,60^*$ | $356,56 \pm 60,30^*$ |
| даволанишдан кейин | Д-димер <500 нг/л | $1038,73 \pm 362,87$ | $685,61 \pm 67,76$ |
| | Прокалцитонин 0,5-2 нг/мл | $0,70 \pm 0,09$ | $0,43 \pm 0,14^*$ |
| | IL-1 4,9 пг/мл гача | $25,49 \pm 2,96$ | $19,39 \pm 1,96^*$ |
| | IL-6 0-7,0 пг/мл | $19,49 \pm 4,08$ | $17,17 \pm 2,49^*$ |
| | Ферритин эркак 20-250 мкг/л аёл 10-120 мкг/л | $371,00 \pm 30,11$ | $234,33 \pm 31,64^*$ |

Изоҳ: *- касалликнинг динамикасидаги кўрсаткичларга фарқнинг ишончилиги, $p > 0,05$.

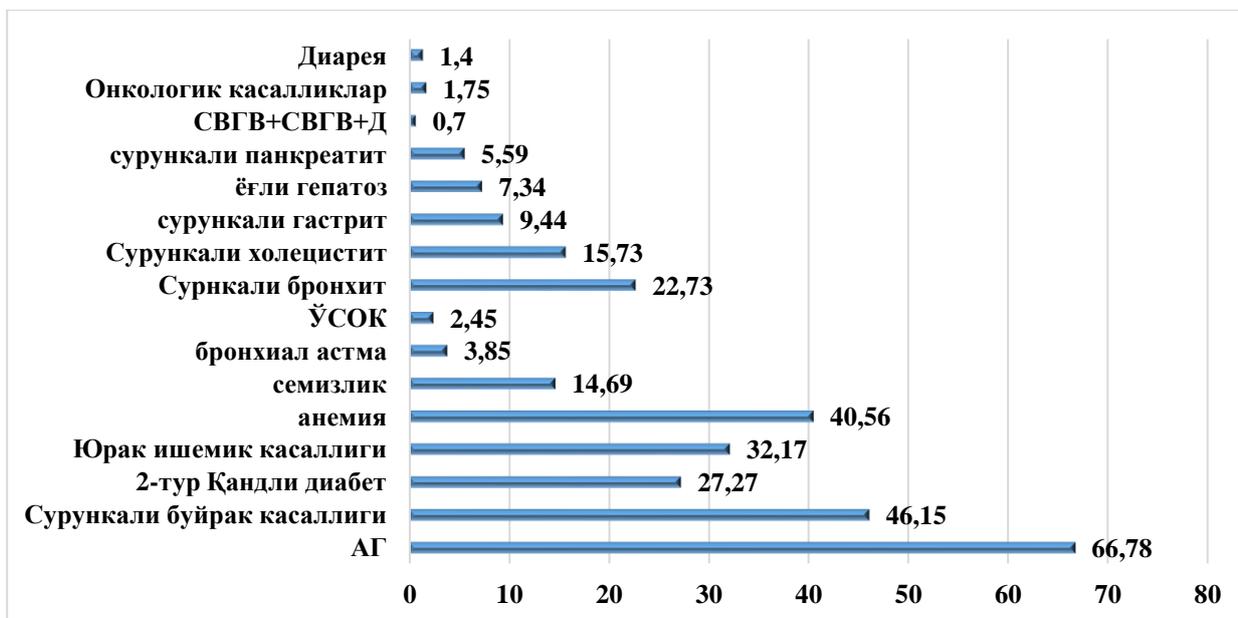
Ферритин қийматлари ҳам касалликнинг оғир ($496,12 \pm 29,60$ мкг/л) ва ўрта оғир даражасида ($356,56 \pm 60,30$ мкг/л) сезиларли даражада ошган. Прокальцитонин даражасининг қийматлари эса, касалликнинг оғир даражаси кузатилган беморлардагина назорат қийматларига нисбатан сезиларли юқори ($2,19 \pm 0,16$ нг/мл) бўлди. Ушбу ҳолат прокальцитониннинг касалликда бактериал суперинфекция, септик ҳолат, оғир яллиғланиш жараёнларини кўрсатувчи муҳим прогностик маркер эканлигини тасдиқлайди ва антибактериал терапия заруратини баҳолашда аҳамиятли ҳисобланади.

Беморларнинг барчасида IL-1, IL-6 кўрсаткичларининг (мос равишда оғир даражада: $38,95$ ва $32,92$ пг/мл $p > 0,05$ ва ўрта оғир даражада: $24,97$ ва $23,99$ пг/мл, $p < 0,05$) ошганлиги қайд этилди. Юқоридаги кўрсаткичларнинг ортиши, COVID-19 оғир кечишини ва турли аъзолар тизимида муаммолар юзага келаётганлигини ифодалайди.

COVID-19 касаллиги кечишининг динамикасида олинган натижалар таҳлили касалликнинг оғир ҳолатида Д-димер ва ферритин кўрсаткичларининг бошланғич қийматларга нисбатан ошганлигини кўрсатди (мос равишда $1038,73$ нг/л ($p > 0,05$) ва 371 мкг/л $P < 0,05$), бунда улар меъёрий кўрсаткичлардан сезиларли даражада юқори эди (мос равишда $1,7-3,4$ баробар). Шунингдек, касалликнинг ўрта оғир кечишида ферритин қийматининг 2 баробар ошганлиги аниқланди, у даволаниш давомида ўртача $356,56$ дан $234,33$ мкг/л гача ўзгарди. Касалликнинг оғир ва ўрта оғир кечишида яллиғланиш олди цитокинлари IL-1 (мос равишда $38,95$ дан $25,49$ пг/мл гача ва $24,97$ дан $19,39$ пг/мл гача) ҳамда IL-6 (мос равишда $32,9$ дан $19,49$ пг/мл гача ва $23,39$ дан $17,17$ пг/мл гача) қийматларининг йўналишида ижобий тенденция кузатилиши, беморлар ҳолатининг яхшиланганлигини ва яллиғланиш даражасининг камайганлигини ифодалайди.

COVID-19 билан касалланган беморларда Charlson мезонлари бўйича коморбидлик индексларини ҳисоблаш орқали коморбид патологиянинг тузилишини аниқланди ва летал ҳолатларнинг прогностик кўрсаткичлари аниқланди. Тадқиқотга (КХТ бўйича U07.1-U07.2 коди) «COVID-19 коронавирус инфекцияси»нинг оғир кечиши ташхиси қўйилган 25 ёшдан 89 ёшгача бўлган 291 нафар беморлар киритилди. Беморларнинг ёш медианаси 59 ёш бўлиб, бунда 40 ёшдан 69 ёшгача бўлган беморлар кўпчиликни ташкил этди. Уларнинг 140 нафари (48%) эркаклар ва 151 нафари (52%) аёллар эди.

Тадқиқотнинг биринчи босқичида текширилган беморлар орасида коморбид патологиянинг умумий тузилиши аниқланди. COVID-19 касаллигининг оғир шакли билан даволанганларда коморбидликнинг умумий тузилишида юрак-қон томир тизими касалликларидан тарқалиши бўйича АГ (66,78%), буйракларнинг сурункали касалликлари (46,15%) ва камқонлик (40,56%) етакчилик қилди. Шунингдек, юрак ишемик касаллиги (32,17%), 2-тур қандли диабет (27,27%) ва сурункали бронхит (22,73%) каби ҳамроҳ касалликлар аниқланди. Беморларнинг 15,73% да сурункали холецистит ва 14,69% да семизлик бир хил даражада тез-тез кузатилди (2-расм).



2-расм. COVID-19 нинг оғир шакли билан касалланган беморларда ёндош касалликларни таркиби (% да)

Коморбид патология тузилишининг жинсга боғлиқ ҳолда қиёсий таҳлилини натижалари шуни кўрсатдики, эркакларда артериал гипертензия (70,0%), сурункали пиелонефрит (50,0%), сурункали бронхит (25,71%), семизлик (17,14%), ёғли гепатоз (8,57%), сурункали панкреатит (6,43%) аёлларга қараганда кўпроқ учради (мос равишда 63,7%; 42,47%; 19,86%; 12,33%; 6,16% ва 4,79%, $p < 0,05$). Шу билан бирга, аёлларнинг 67,12 %да камқонлик сезиларли даражада юқори (5 баробар), эркакларда эса атиги 12,86 % ҳолатда кузатилди ($p < 0,01$). Бундан ташқари юрак ишемик касаллиги аёлларда (39,73%) эркакларга (21,28%) нисбатан сезиларли даражада кўпроқ учради.

Коморбидлик индекси баҳолашнинг балли тизимини ифодалайди ва ўлим хавфини башорат қилиш имконини беради. Бу хавф коморбидлик бўлмаганда 12% ни, 1-2 балл бўлганда 26% ни, 3-4 балл бўлганда 52% ни, 5 баллдан юқори бўлганда эса 85 % ни ташкил этади. Коморбидлик индекси 3 баллдан юқори бўлса, бу ўлим хавфи юқори эканлигини кўрсатади.

Текширилган COVID-19 билан касалланган беморларда Charlson коморбидлик индексини таҳлил қилиш шуни кўрсатдики, коморбид ҳолатлар мавжуд бўлган беморлар сони 207 (71,1%) коморбидлиги бўлмаган 84 нафар (28,9%) беморларга нисбатан сезиларли даражада юқори бўлди (4-жадвал).

4-жадвал

COVID-19 билан касалланган беморларда коморбидлик индекси

| Коморбидлик индекси (КИ) | n | (%) $M \pm m$ | $p < 0,001$ |
|--------------------------|-----|------------------|-------------|
| Коморбидлик йўқ | 84 | 28,9 \pm 0,31* | |
| Коморбидлик мавжуд | 207 | 71,1 \pm 0,50 | |
| КИ 6 ва ундан юқори | 37 | 17,83 \pm 0,25 | |

Беморларнинг ёши COVID-19 оқибатларига таъсир қилувчи муҳим омил ҳисобланади. Тадқиқотимизда Charlson коморбидлик индекси 50-59 ёшли беморларда (n=56) 3,1 балл; 60-69 ёшлиларда (n =73) - 4,6 балл; 70-79 ёшлиларда (n=36) - 5,1 балл ва 80-89 ёшли беморларда (n =22) - 6,6 баллни ташкил этди.

Текширилган беморларнинг коморбидлик индекси ва ёши ўртасидаги корреляцион таҳлил натижасида юқори корреляция коэффиценти ($r = 0,871$) аниқланди. Бу коморбидлик индекси билан беморларнинг ёши ўртасида кучли тўғридан-тўғри ижобий боғлиқлик мавжудлигини кўрсатди. Яъни, беморнинг ёши қанчалик катта бўлса, COVID-19 билан касалланган беморларда коморбидлик индекси шунчалик юқори бўлди.

COVID-19 билан касалланган беморларнинг 244 нафарида (83,3%) ўпканинг компьютер томографияси (КТ) ўтказилган. Касалликнинг оғир кечиши кузатилган 291 нафар беморнинг 94,1% (274 нафар) да интерстициал пневмония аниқланган бўлиб, икки томонлама (88,5%) пневмония бир томонлама (4,5%) пневмонияга нисбатан устунлик қилган. КТ таҳлиллари натижасида 18 нафар беморда КТ-1 даражаси қайд этилган бўлиб, бу гуруҳда Charlson коморбидлик индекси 3,3 баллни, 145 нафар беморда КТ-2 аниқланиб, Charlson коморбидлик индекси 4,5 баллни, 77 нафар беморда КТ-3 аниқланиб, Charlson коморбидлик индекси 5,2 баллни, 4 нафар беморда эса КТ-4 аниқланиб, Charlson коморбидлик индекси 6,4 баллни ташкил этган.

Шунингдек, COVID-19 билан касалланган беморларда КТ маълумотлари асосида ўпка тўқимасининг зарарланиш даражаси ва коморбидлик индекси орасидаги боғлиқликни таҳлил қилганимизда, тўғридан-тўғри юқори ижобий корреляцион боғлиқликлар аниқланди. Коморбидлик индекси ва КТ-1 даражаси (ўпка тўқимаси зарарланиши 25% гача) ўртасида корреляция коэффиценти $r = 0,735$ ни, КТ-2 (ўпка тўқимаси зарарланиши 25 дан 50% гача) учун $r = 0,859$ ни, КТ-3 (ўпка тўқимаси зарарланиши 50 дан 75% гача) учун $r = 0,767$ ни ва КТ-4 (ўпка тўқимаси зарарланиши 75% дан юқори) учун $r = 0,852$ ни ($p \leq 0,05$) ташкил этди.

Текширилган беморларда касаллик оқибатлари таҳлилига кўра, касалхона ичидаги ўлим кўрсаткичи 5,24% (15 бемор) ни ташкил этди. Вафот этганларнинг ўртача ёши 66,82 (63; 82) ёш ва Charlson индекси 6,3 баллни, қолган беморларнинг ўртача ёши эса 56,12 ёш (57; 89) ($p < 0,0001$) ва Чарлсон индекси 3,4 балл ($p < 0,0001$)ни ташкил этди. Оқибати ўлим билан яқунланган беморларнинг коморбидлик индекси ва ёши ўртасидаги корреляцион таҳлил тўғридан-тўғри юқори ижобий боғлиқликни кўрсатди ($r = 0,818$).

COVID-19 билан касалланган ва оқибати ўлим билан яқунланган ҳолатларда коморбидликнинг умумий тузилишида артериал гипертензия ва юрак ишемик касаллиги аниқланди. Беморларнинг 5 нафарида 2-турдаги қандли диабет, 4 нафарида 2-даражали семизлик ва яна 2 нафарида эса сурункали вирусли гепатит В+Д билан сурункали вирусли гепатит В фульминант босқичда кузатилди. Шу билан бирга, беморларнинг ушбу гуруҳида эркаклар (9; 60,0%) аёлларга (6; 40,0%) нисбатан кўп сонни ташкил этди.

Шундай қилиб, оқибати ўлим билан яқунланган коронавирус инфекцияси билан касалланган беморларда коморбидликнинг умумий тузилмасида юрак қон томир тизими касалликлари устунлик қилди. Эркакларда коморбид патология тузилмасида юрак қон томир тизими касалликлари, аёлларда эса камқонлик эркакларга нисбатан 5 баробар кўп қайд этилди. Текширилган беморларнинг ёши ва ўпка тўқимасининг зарарланиш даражаси билан коморбидлик индекси ўртасида аниқланган юқори тўғридан-тўғри ижобий корреляцион боғлиқликлар коронавирус инфекциясининг кечиши ва летал оқибатларининг муҳим прогностик белгиси ҳисобланади. COVID-19 билан касалланган беморларда ёш хусусиятлари, коморбидлик индексининг юқори кўрсаткичлари ва ҳамроҳ касалликларни инобатга олган ҳолда комплекс ва асосланган давони эрта бошлаш, постковид асоратлар ва летал оқибатлар хавфини минималлаштириш, тиббий ресурсларни оптимал тақсимлаш ва беморларнинг тезроқ соғайишини таъминлайди.

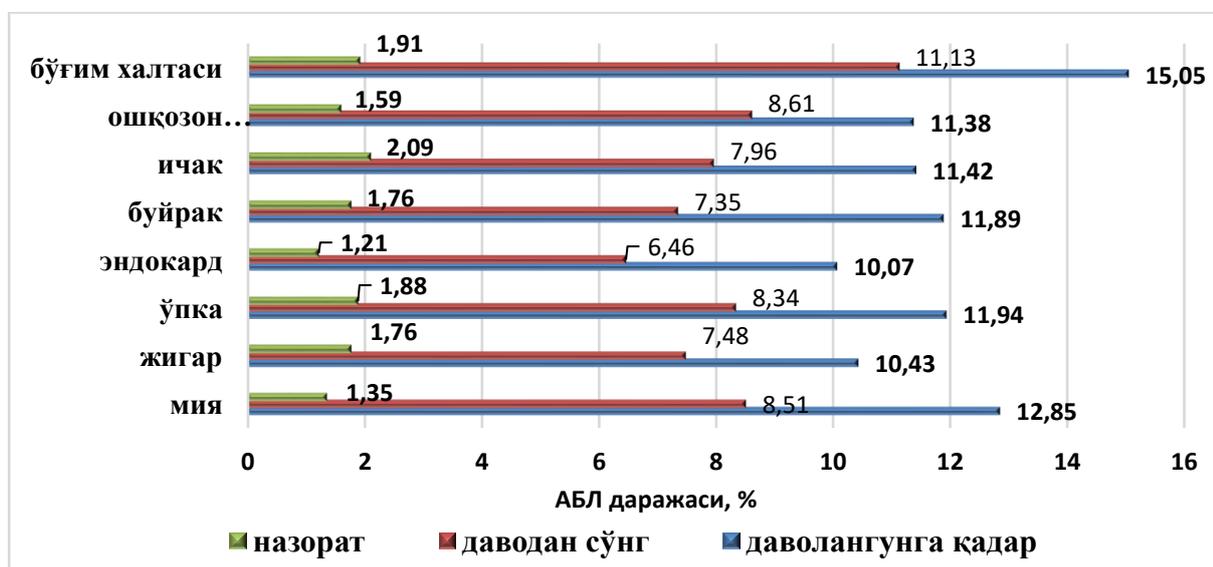
Диссертациянинг «**Янги коронавирус инфекцияси билан касалланган беморларда кўплаб аъзолар зарарланишининг клиник тавсифи**» деб номланган тўртинчи бобида COVID-19 билан касалланган 160 нафар беморларда ўпка, жигар, буйрак, мия, эндокард, миокард, ошқозон ости беши ва бўғим халтаси тўқима антигенларига нисбатан махсус сезгирлиги оширилган антиген боғловчи лимфоцитлар даражасининг қиёсий таҳлили ҳамда COVID-19дан соғайган 61 нафар беморларнинг узок муддатли тиббий кузатувларининг клиник ва иммунологик таҳлили натижалари келтирилган.

Биз коронавирус инфекцияси билан касалланган беморларда касалликнинг оғирлигига қараб антиген боғловчи лимфоцитлар динамикасини ўрганганимизда, назорат гуруҳидаги ($1,88 \pm 0,16\%$) кўрсаткичларга нисбатан, касаллик ўрта оғир ва оғир кечган беморларнинг ўпка тўқимасида сезиларли (мос равишда $7,92 \pm 0,44\%$ ва $20,61 \pm 1,01\%$; $p < 0,001$) ўзгаришлар қайд этилганлигини аниқладик. Шунингдек, COVID-19 ўрта оғир ва оғир шакли билан касалланганларнинг буйрак тўқимасида АБЛ қийматлари назоратга ($1,76 \pm 0,15\%$) нисбатан 5,1 ва 9,0 баробар (мос равишда $8,97 \pm 0,44\%$, $15,81 \pm 1,12\%$; $p < 0,001$), мия тўқимасида назоратга ($1,35 \pm 0,15\%$) нисбатан 5,9 ва 8,8 баробар (мос равишда $7,92 \pm 0,44\%$ ва $11,89 \pm 0,53\%$, $p < 0,001$), эндокард тўқимасида назоратга ($1,21 \pm 0,24\%$) нисбатан 8,3 баробар ($10,07 \pm 0,48\%$, $p < 0,001$), ошқозон ости беши тўқимасида назоратга ($1,59 \pm 0,17\%$) нисбатан 7,1 баробар ($11,38 \pm 0,57\%$, $p < 0,001$) ва бўғим халтаси тўқимасида ҳам назоратга ($1,91$) нисбатан 7,9 баробар ($15,05 \pm 0,89\%$, $p < 0,001$) ортганлиги қайд этилди.

Шу билан бирга, АБЛ кўрсаткичларининг индивидуал кўрсаткичларини таҳлил қилиш натижасида, 45 нафар беморларда бош мияда (АБЛ қийматлари $med.=10$ дан юқори), 49 нафар беморда ўпкада (АБЛ $med.=9$ дан юқори), 46 нафар беморда ошқозон ости бешида (АБЛ $med.=9$ дан юқори) ва 40 нафар беморда буйракларда (АБЛ $med.=12$ дан юқори) яққол яллиғланиш ўзгаришлари аниқланди.

COVID-19 билан касалланган беморларда даволанишгача бўлган бош мия ($12,85 \pm 0,68\%$), жигар ($10,46 \pm 0,57\%$), буйрак ($11,89 \pm 0,53\%$), ўпка ($11,94 \pm 0,60\%$), эндокард ($10,07 \pm 0,48\%$), ичак ($11,42 \pm 0,42\%$), ошқозон ости

бези ($11,38 \pm 0,57\%$) ва бўғим халтаси ($15,05 \pm 0,89\%$) тўқимасига нисбатан махсус сезгирлиги оширилган АБЛ кўрсаткичлари динамикасининг таҳлилида стационар даводан сўнг, бош мия ($8,51 \pm 0,50\%$), жигар ($7,48 \pm 0,41\%$), буйрак ($7,35 \pm 0,33\%$), ўпка ($8,34 \pm 0,45\%$), эндокард ($6,46 \pm 0,32\%$), ичак ($7,96 \pm 0,32\%$), ошқозон ости бези ($8,61 \pm 0,46\%$) ва бўғим халтаси тўқимасига ($11,13 \pm 0,67\%$) нисбатан махсус сезгирлиги оширилган АБЛ кўрсаткичларининг ишончли даражада пасайиши кузатилди. Бироқ, бу кўрсаткичлар меъёрий кўрсаткичларга нисбатан (мос равишда $1,35 \pm 0,15\%$; $1,76 \pm 0,15\%$; $1,76 \pm 0,15\%$, $1,88 \pm 0,16\%$, $1,21 \pm 0,24\%$; $2,09 \pm 0,14\%$, $1,59 \pm 0,17\%$ ва $1,91 \pm 0,17\%$) ишончли даражада юқори бўлиб қолганлиги аниқланди. Бу ҳолат янги коронавирус инфекциясининг оқибатлари сифатида тўқималарда иммунологик фаолликнинг узок муддат сақланиши мумкинлигини ифодалайди ҳамда беморларнинг реабилитация ва амбулатор кузатувини мустаҳкамлаш зарурлигини англатади (3-расм).



3-расм. Янги коронавирус инфекцияси билан оғриган беморларда ТАГга нисбатан сезгирлиги оширилган АБЛнинг ўзгариш динамикаси ($P < 0,05$)

Янги коронавирус инфекцияси билан касалланган беморларда даводан сўнг тўқима антигенларига специфик сезгир бўлган антиген боғловчи лимфоцитлар кўрсаткичлари динамикасининг қиёсий таҳлилида: бошланғич кўрсаткичлари 6% гача бўлган беморларнинг аксариятида патологик жараённинг меъёрлашуви (ТАГга нисбатан АБЛ 2% дан кам) кузатилди; бошланғич кўрсаткичлари 6% дан юқори бўлган ҳолатларда эса, 90% дан кўп ҳолатларда (назорат кўрсаткичларидан сезиларли даражада юқори) кўрсаткичларнинг пасайиш тенденцияси кузатилди.

Тадқиқот давомида яллиғланиш индикаторлари ва тўқима антигенларига нисбатан махсус сезгирлиги оширилган антиген боғловчи лимфоцитларнинг ўзаро боғлиқлигини ҳам корреляцион таҳлил қилдик. Ўтказилган тадқиқот натижаларига мувофиқ, буйрак ($r=0,730$) ва ўпка ($r=0,769$) ТАГга нисбатан махсус сезгирлиги оширилган АБЛ даражаси билан ферритин кўрсаткичлари орасида кучли юқори тўғридан-тўғри корреляцион

боғлиқлик кузатилди. Ишончли ўртача корреляцион боғлиқликлар эса, ўпка ($r = 0,500$) ва миокард ($r = 0,546$) ТАГга нисбатан махсус сезгирлиги оширилган АБЛ даражаси билан лейкоцитлар юқори кўрсаткичлари ўртасида, бўғим халтаси ($r = 0,536$) ва ошқозон ости бези ($r = 0,615$) ТАГга нисбатан махсус сезгирлиги оширилган АБЛ даражаси билан ферритин ўртасида ва бўғим халтаси ($r = 0,547$) ТАГга нисбатан махсус сезгирлиги оширилган АБЛ даражаси билан IL-1 юқори кўрсаткичлари ўртасида аниқланди. Яллиғланиш индикаторлари ва ТАГга нисбатан АБЛ кўрсаткичлари ўртасида аниқланган корреляцион боғланишлар яллиғланиш жараёнларининг ривожланишини олдиндан башорат қилиш имконини ва бу кўрсаткичларнинг ортиши - шу аъзоларда патологик жараённинг чуқурлигини тахмин қилиш имконини беради (5-жадвал).

5 -жадвал

СРО ва тўқима антигенларига нисбатан махсус сезгирлиги оширилган АБЛнинг ўзаро боғлиқлиги корреляцион таҳлили натижалари

| Кўрсаткичлар | Тўқима антигенларига махсус сезгирлиги оширилган АБЛ | | | | | | | |
|-----------------|--|--------|--------|----------|---------|--------|---------------|-------------------|
| | мия | жигар | Ўпка | эндокард | миокард | буйрак | Бўғим халтаси | Ошқозон ости бези |
| | Чедок шкаласи бўйича боғланиш зичлиги | | | | | | | |
| С-реактив оксил | 0,496* | 0,356 | 0,452* | 0,179 | 0,461* | 0,472* | 0,486* | 0,237 |
| лейкоцитлар | 0,302 | 0,260 | 0,500* | 0,305 | 0,546* | 0,483* | 0,488* | 0,390 |
| IL -1 | 0,317 | -0,091 | 0,273 | 0,187 | 0,380 | 0,350 | 0,547* | 0,259 |
| IL -6 | 0,301 | 0,469* | 0,477* | 0,274 | 0,428* | 0,310 | 0,346 | 0,137 |
| Ферритин | 0,241 | 0,242 | 0,769* | 0,408* | 0,270 | 0,730* | 0,536* | 0,615* |
| прокальцитонин | 0,067 | 0,303 | 0,279 | 0,020 | -0,025 | 0,267 | 0,155 | 0,274 |

Изоҳ: * - кўрсаткичлар ўртасидаги фарқлар статистик жиҳатдан аҳамиятли ($p < 0,05$) 0.9 ва ундан юқори-жуда кучли мусбат, 0.7–0.9 - кучли мусбат, 0.5–0.7 - ўртача мусбат, 0.3–0.5- заиф мусбат ва 0–0.3 - Жуда заиф мусбат корреляция ёки алоқа йўқлиги.

Кейинги босқичда COVID-19 дан соғайганларнинг узок муддатли клиник ва иммунологик текшириш натижаларини ўрганиб чиқдик. РИЭМЮПКИАТМ клиникасида стационар даволанган COVID-19 билан 160 нафар беморларнинг 61 нафарида ўтказилган дастлабки 4 ой давомидаги катамнестик кузатувларга кўра, беморларнинг 33 нафари (54,1%) касалликнинг ўрта оғир кечиши ва 28 нафари (45,9%) оғир кечиши билан назоратда бўлди. COVID-19дан кейин касалхонадан чиқарилиш пайтида АБЛ даражаси юқори бўлган беморлар билан биргаликда иш олиб бориш учун бир неча соҳавий мутахассисларни жалб этган ҳолда, мавжуд клиник белгилар асосида йўналтирилган чуқур диспансер кузатуви ва мутахассислар (кардиолог, ревматолог, эндокринолог, нефролог, невролог, пульмонолог, гастроэнтеролог) кўриги амалга оширилди. Беморларни йўналтириш асосий иммунологик ўзгаришлардан келиб чиққан ҳолда ташкил этилди.

Ўтказилган кузатув ва текширувлар жараёнида бўғим оғриқлари (22; 36,1%) безовта қилган беморларда реактив артрит ва поствирусли артралгиялар аниқланди. Улардан 10 нафар (30,3%) ўрта оғир, 12 нафар (42,9%) оғир кечувчи гуруҳда қайд этилди. Беморларнинг 13,1%да (8 нафар) юрак соҳасидаги оғриқлар (кардиалгия), 16,4%да (10 нафар) артериал гипертензия, 6,5%да (4 нафар) ритм бузилишлари ва 14,7%да (9 нафар) ҳансираш аниқланди. Кардиолог кўригидан сўнг артериал гипертензия, тахиаритмия, юрак ишемик касаллиги ва кардиомиопатия ташхислари қўйилди. Беморларнинг 13 нафарда (21,3%) доимий чарчаш (астения), 8 нафарида (13,1%), ҳолсизлик ва 5 нафарида (8,2%) уйқусизлик ва уйқучанлик каби белгилари кузатилиб, постковид астения-синдроми ташхислари қўйилди (6-жадвал).

6-жадвал

COVID -19 ўтказган беморларнинг асосий шикоятлари

| Шикоятлар | Ўрта оғир кечиши (n=33) | | Оғир кечиши (n=28) | |
|------------------------------|----------------------------|------------|-----------------------|-------------|
| | м.р. | % , M±m | м.р. | %, M±m |
| Бўғимлардаги оғриқлар | 10 | 30,30±0,96 | 12 | 42,86±1,23* |
| Чарчаш | 4 | 12,12±0,61 | 9 | 32,14±1,07* |
| Ҳолсизлик | 2 | 6,06±0,43 | 6 | 21,43±0,87* |
| кўзғалувчанлик | 6 | 18,18±0,74 | 1 | 3,57±0,36* |
| Уйқучанлик | 1 | 3,03±0,3 | 1 | 3,57±0,36 |
| Кардиалгия | 5 | 15,15±0,68 | 3 | 10,71±0,62* |
| Терлаш | | | 1 | 3,57±0,36 |
| Уйқусизлик | 2 | 6,06±0,43 | 1 | 3,57±0,36* |
| А/б ортиши | 4 | 12,12±0,61 | 6 | 21,43±0,87* |
| Бош оғриғи | 6 | 18,18±0,74 | 3 | 10,71±0,62* |
| Ўткир респиратор касалликлар | 1 | 3,03±0,3 | 1 | 3,57±0,36 |
| Хотира бузилиши | 10 | 30,30±0,96 | 8 | 28,57±1,01 |
| Йўтал | 6 | 18,18±0,74 | 3 | 10,71±0,62* |
| Тахикардия | 3 | 9,09±0,52 | 1 | 3,57±0,36* |
| Бел оғриғи | 1 | 3,03±0,3 | 1 | 3,57±0,36 |
| Соч тўкилиши | 5 | 15,15±0,68 | 1 | 3,57±0,36* |
| Ҳайз циклининг бузилиши | 3 | 9,09±0,52 | 2 | 7,14±0,50* |
| ҳансираш | 1 | 3,03±0,3 | 2 | 7,14±0,50* |
| Иштаҳа пасайиши | 1 | 3,03±0,3 | 3 | 10,71±0,62* |

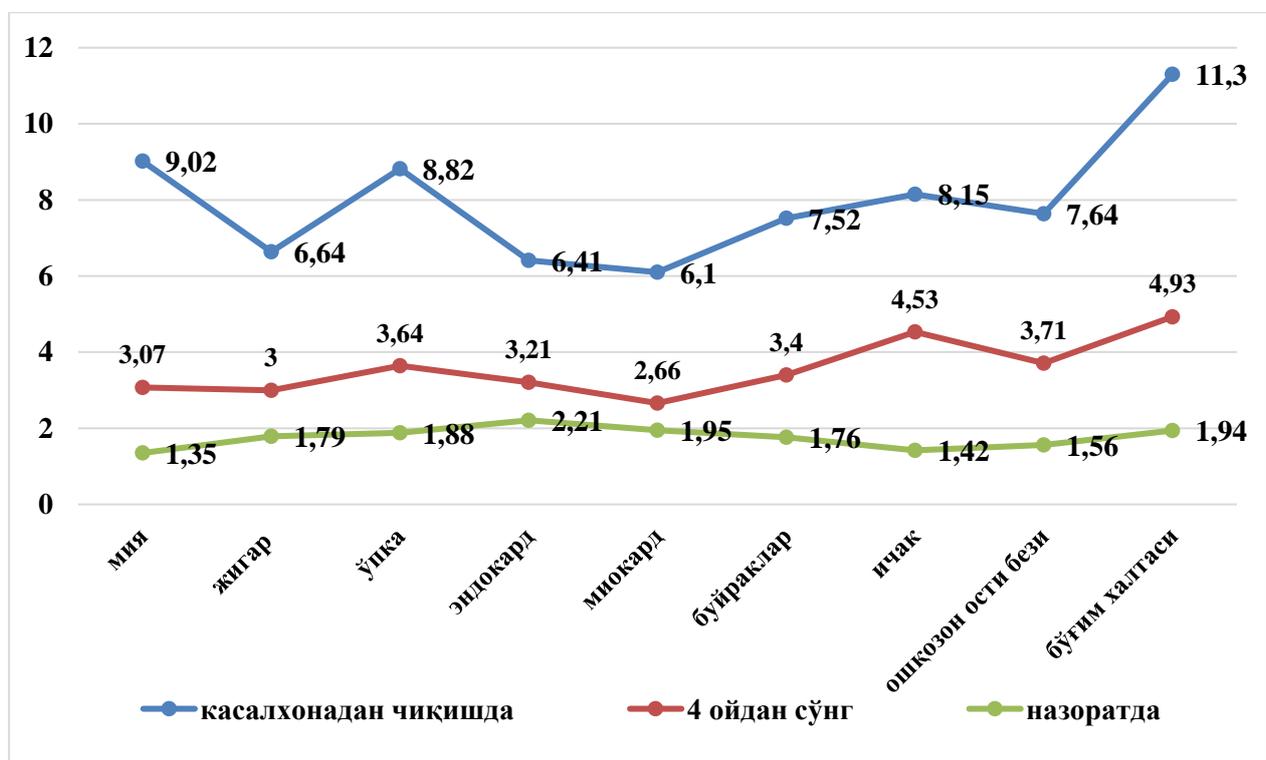
Изоҳ: * - гуруҳлар ўртасидаги кўрсаткичларнинг ишончилиги, P<0,05

Беморларнинг 18 нафарда (29,5%) хотира ва эътибор бузилишлари, 9 нафарида бош оғриғи (14,8%) каби белгилари бўлган. Невролог кўригидан кейин бу беморларга когнитив дисфункция, постковид энцефалопатия ёки астено-невротик синдром ташхислари қўйилди. Кузатувдаги барча беморлардан фақат 3 нафарининг аҳволи қониқарли бўлиб, уларда шикоятлар кузатилмаган.

Бутун кузатув даврида беморларнинг 3 нафарида (4,9%) летал ҳолат қайд этилди (беморларнинг барчаси аёллар бўлиб, 63, 77 ва 81 ёшни ташкил

этган). COVID-19 нинг ўрта оғир шакли-1 нафар ва оғир шакли-2 нафар беморда қайд этилган. Барча вафот этганларда қандли диабет мавжуд бўлиб, бир ҳолатда инсулин билан даволанувчи тури аниқланган. Ўрта оғир шаклда касалликни ўтказган беморда қандли диабет, юрак ишемик касаллиги, гипертония ва сурункали буйрак етишмовчилиги бирга учраган.

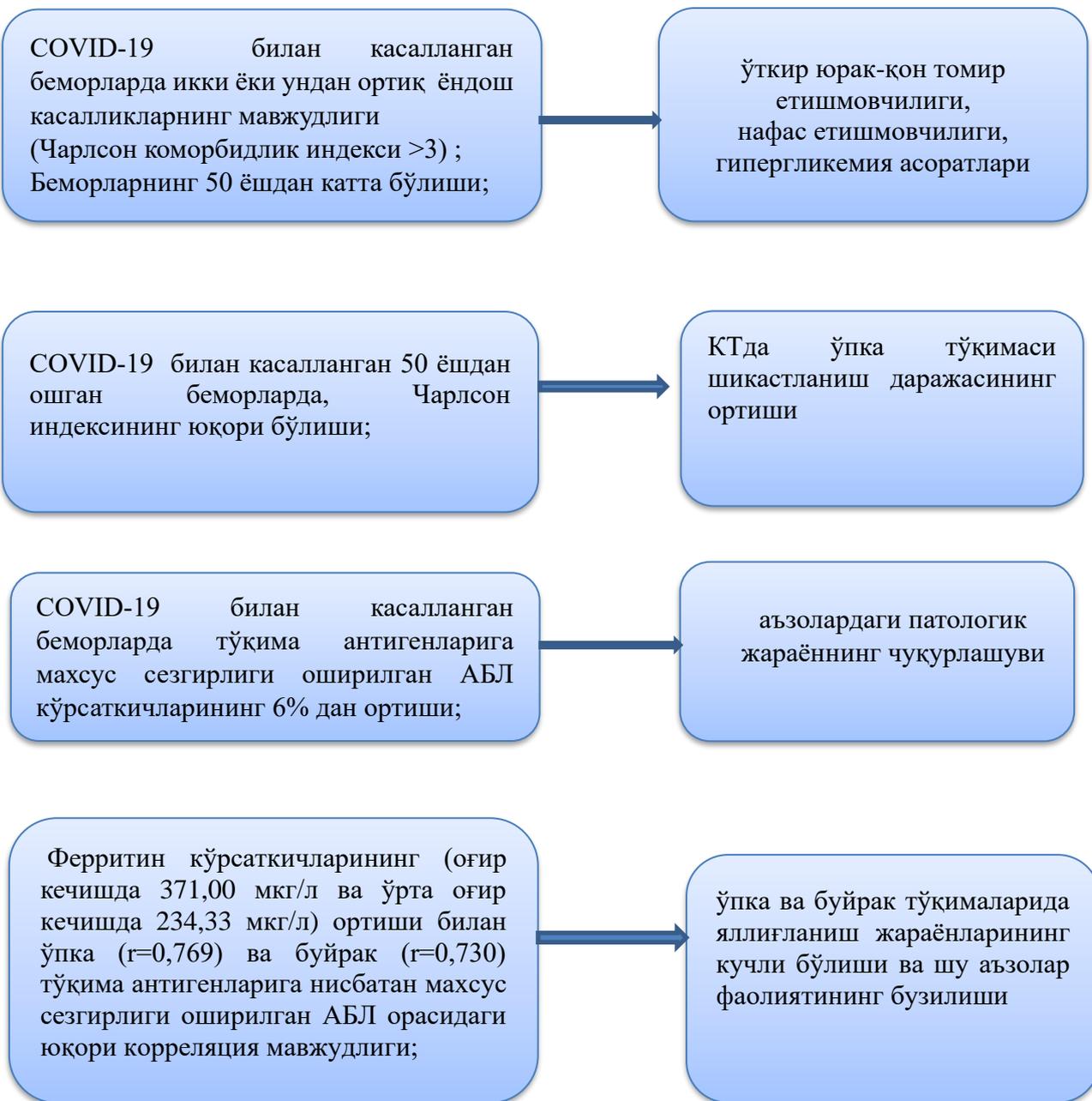
COVID-19 билан касалланганлар гуруҳида касалхонадан чиқарилишдан 4 ой ўтгач, мия, жигар, буйрак, ўпка, ичак, ошқозон ости беши ва бўғим халтаси каби тўқима антигенларига нисбатан махсус сезгирлиги оширилган АБЛ кўрсаткичларини беморлар чиқарилишидан олдинги тегишли кўрсаткичлар билан солиштириб ўрганилганда, барча ўрганилган кўрсаткичларининг ишончли сезиларли ($P>0,05$) пасайганлигини кўрсатди. Кузатув даврида реабилитациядан фойдаланмаган, мутахассисларга мурожаат қилмаган беморларда, тўқима антигенларига махсус сезгирлиги оширилган АБЛ кўрсаткичлари юқори даражада сақланиб қолганлиги кузатилди, яъни 8 нафар (13,%) беморда ичак (назорат гуруҳидаги $1,42\pm 0,18\%$ га нисбатан $4,53\pm 0,12$), 9 нафар (14,8%) беморда бўғим халтаси (назорат гуруҳидаги $1,94\pm 0,18\%$ га нисбатан $4,93\pm 0,25$) ва 3 нафар беморда (4,9%) ошқозон ости беши (назорат гуруҳидаги $1,56\pm 0,23\%$ га нисбатан $3,71\pm 0,27$) ТАГларига нисбатан АБЛ кўрсаткичларининг ишончли юқори кўрсаткичлари, мазкур тўқималарда патологик ўзгаришлар узок сақланиб қолиши эҳтимоли юқори эканлигидан далолат беради (4-расм).



4-расм. COVID-19 ўтказган беморларда ТАГ га махсус сезгирлиги оширилган антиген боғловчи лимфоцитларнинг қиёсий тавсифи (%)

Ўтказилган тадқиқот натижалари янги коронавирус инфекциясини бошдан кечирган беморларда тананинг барча тизимларида ўртача кучдаги

яллиғланиш жараёни кузатилишини кўрсатмоқда. Янги коронавирус инфекцияси билан касалланган беморларнинг турли аъзоларида аниқланган патологик-деструктив жараёнларининг ривожланиши ва уларнинг давомийлигини башорат қилиш - реабилитацион чораларни самарали ташкиллаштиришга ёрдам беради. Шу тариқа, SARS-CoV-2 инфекцияси ва унинг узок муддатли оқибатлари билан боғлиқ муаммоларни ҳал этиш учун мавжуд амбулаторияларда COVID-19 дан соғ қолганларнинг узок муддатли рухий ва жисмоний саломатлигини яхшилаш мақсадида турли соҳа мутахассислари бирлашиб фаолият юритишини тақозо этади.



5-расм. COVID-19 касаллигининг оғир кечиши ва оқибатларини эрта прогнозлаш ҳамда олдини олиш мезонлари

ХУЛОСАЛАР

«Коронавирус инфекцияси натижасидаги асоратларни эрта аниқлаш ва олдини олиш мезонларини ишлаб чиқиш» мавзусидаги тиббиёт фанлари бўйича фалсафа доктори (PhD) диссертацияси бўйича олиб борилган тадқиқотлар натижасида қуйидаги хулосалар тақдим этилди:

1. Янги коронавирус инфекцияси билан касалланган беморлар орасида 40 ёшдан 70 ёшгача бўлганлар устунлик қилди. COVID-19 касаллигининг ўрта оғир кечувида ёш медианаси - 49 ва оғир кечишда - 59 ёшни ташкил этди. Касаллик кечишининг ўрта оғир ва оғир ҳолатларида аёл жинсига мансуб беморлар сони (мос равишда 1,08 ва 1,6 марта кўп) эркаклар сонидан устунлик қилди. COVID-19 нинг оғир кечиши кузатилган 50 ёшдан ошган беморларда гипертония, юрак ишемик касаллиги, нафас олиш тизимининг сурункали касалликлари ва анемиянинг биргаликда учраши салбий оқибатлар хавфи ортишини кўрсатди;

2. COVID-19 билан касалланган беморларда Чарлсон коморбидлик индекси билан ўпка тўқимасининг зарарланиш даражаси ($r=0,852$) ва ёши ($r=0,871$) ўртасида юқори тўғри ижобий корреляцион боғлиқлик аниқланди. Яъни COVID-19 билан касалланган 50 ёшдан катта беморларнинг коморбидлик индекси қанчалик юқори бўлса, ўпка тўқимасининг зарарланиш даражаси ҳам шунчалик юқори бўлганлигини кўрсатди;

3. Текширилган беморларнинг мия, ўпка, жигар, буйрак, ичак, ошқозон ости бези ва бўғим халтаси тўқима антигенларига нисбатан махсус сезгир бўлган антиген боғловчи лимфоцитлар (АБЛ) кўрсаткичлари динамикасининг қиёсий таҳлилида, COVID-19 да энг кўп зарарланган аъзолар бўғим халтаси (11,3%), мия (9,02%), ўпка (8,82%), буйрак (8,15%) ва ошқозон ости бези (7,64%) тўқимаси эканлиги аниқланди;

4. Стационар даводан сўнг касаллик динамикасида АБЛ ларнинг дастлабки кўрсаткичлари 6% гача ўзгарган беморларда, патологик жараён меъёрлашгани аниқланди (АБЛ 2% дан кам); дастлабки кўрсаткичлар 6% дан ошганда, 90% ва ундан ортиқ ҳолларда АБЛ кўрсаткичларининг пасайиш тенденцияси кузатилсада, назорат кўрсаткичларига нисбатан сезиларли даражада юқори қолганлигини кўрсатди ($p>0,05$);

5. COVID-19 нинг ўрта оғир ва оғир шаклларида прогностик аҳамиятга эга бўлган ўткир яллиғланиш индикатори - ферритин кўрсаткичлари билан ўпка ($r=0,769$) ва буйрак ($r=0,730$) тўқима антигенларига нисбатан махсус сезгирлиги оширилган АБЛ ўртасида аниқланган кучли юқори корреляцион боғлиқликлар ($r=0,7-0,9$) ушбу аъзоларда патологик жараён шунчалик чуқур бўлганлигини кўрсатди.

**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
ПАЗИТАРНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ**

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

РАЗЗАКОВА ШИРИН ОЛИМОВНА

**РАЗРАБОТКА КРИТЕРИЕВ РАННЕГО ВЫЯВЛЕНИЯ И
ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ ФОРМИРОВАНИЯ ОСЛОЖНЕНИЙ В ИСХОДЕ
КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ**

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 В2022.1. PhD/Tib2445

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

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: | Ахмедова Халида Юлдашевна доктор медицинских наук |
| Официальные оппоненты: | Ибадова Гульнара Алиевна доктор медицинских наук, профессор Байжанов Аллаберган Кадинович доктор медицинских наук |
| Ведущая организация: | Самаркандский государственный медицинский университет |

Защита состоится «___» _____ 2025 года в ___ часов 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: 100151, г.Ташкент, Учтепинский район, ул. Заковат, 2 дом. Тел: (+99871) - 243-36-05.

С диссертацией можно ознакомиться в Информационно-ресурсном центре Ташкентской медицинской академии (зарегистрировано за № ___). Адрес: 100109, г.Ташкент, Алмазарский район, 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

Н.У.Таджиева
Ученый секретарь Научного совета по
присуждению ученых степеней, д.м.н.,
профессор

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

ВВЕДЕНИЕ (аннотация диссертации доктора философии (PhD))

Актуальность и востребованность темы диссертации. Во всем мире в связи с распространением высоко вирулентного субварианта возбудителя COVID-19 Омикрон - BA.4 и BA.5 наблюдается рост заболеваемости и смертности данной инфекции. Несмотря на то, что 5 мая 2023 года ВОЗ официально объявила о завершении пандемии COVID-19, новые варианты SARS-CoV-2, такие как NB.1.8.1, продолжают распространяться. По данным ВОЗ «...за последние 2 месяца 2023 года в 90 странах мира было зарегистрировано в общей сложности 460 676 новых случаев COVID-19. В 31 стране Африки, Америки, Европы и Юго-Восточной Азии число новых случаев увеличилось более чем на 10%»¹. Данное обстоятельство требует изучения распространения вируса COVID-19, изучения факторов, способствующих тяжелому течению заболевания, профилактику осложнений заболевания, повышение эффективности лечения.

В мире проводятся ряд научных исследований, направленных на разработку критериев раннего выявления и профилактики осложнений в исходе коронавирусной инфекции. В связи с этим, в зависимости от эпидемиологических, патогенетических, клинических и иммунологических особенностей коронавирусной инфекции, особое значение приобретает изучение механизмов развития поздних осложнений у лиц, получающих лечение с диагнозом COVID-19, для определения взаимосвязи между клиническими и лабораторными показателями, для обоснования тяжелого течения заболевания и его осложнений.

В нашей стране продолжают проводиться комплексные программные мероприятия, направленные на улучшение социальной защиты и здравоохранения с целью раннего выявления коронавирусной инфекции, снижения осложнений заболевания у пациентов и профилактики SARS-CoV-2. В связи с этим, в указе Президента Республики Узбекистан от 25 июля 2020 года ПФ-6035 «...мероприятий по управлению факторами риска, влияющими на здоровье человека, участвовать в организации мероприятий с территориальным медицинским персоналом и контроле за их выполнением, проводить научные и практические исследования по профилактике инфекций, обучению персонала санитарно-гигиеническим, развитию социально-профилактических направлений и укреплению здоровья на основе противозидемических, современных и были приняты индивидуальные меры...»². Успешное решение этих задач позволяет снизить частоту инвалидизации и смертности населения от заболеваний, вызванных COVID-19, за счет своевременной диагностики инфекции, лечения и использования современных технологий в процессе профилактики осложнений заболеваний, радикального реформирования качества медицинской помощи.

¹ WHO Coronavirus (COVID-19) Dashboard, 2023 <https://data.who.int/dashboards/covid19/deaths?n=c>

² Указ Президента Республики Узбекистан от 25 июля 2020 года № УП-6035 «О мерах по смягчению коронавирусной пандемии, кардинальному совершенствованию системы санитарно-эпидемиологического благополучия и охраны здоровья населения»

Указ Президента Республики Узбекистан ПФ-6035 от 25 июля 2020 года «О мерах по смягчению последствий пандемии коронавируса, коренному улучшению санитарно-эпидемиологического спокойствия и системы охраны здоровья населения», В определенной степени данное диссертационное исследование послужит реализации указов ПФ-60 от 28 января 2022 года «О стратегии развития нового Узбекистана на 2022-2026 годы» и ПК-215 от 25 апреля 2022 года «О дополнительных мерах по приближению первичной медико-санитарной помощи к населению и повышение эффективности оказания медицинских услуг», а также другие нормативные правовые акты, связанные с данной деятельностью.

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. Попад в альвеолы, SARS-CoV-2 очень быстро размножается, вызывая гипериммунную реакцию и вызывая повреждение легочной ткани, а также других органов и систем за счет возникающей гиперцитокинемии. Это явление называется «цитокиновый шторм», который характеризуется развитием острого респираторного дистресс-синдрома и сопровождающегося недостаточностью многих органов в результате неконтролируемой выработки провоспалительных цитокинов (Wang J., et al. 2021, Chen R., et al.2021). Многие современные исследования направлены на изучение лабораторных маркеров, которые позволяют оценить тяжесть коронавирусной инфекции и на ранней стадии определить риск ее негативных последствий.

Также считается, что это связано с повышением показателей D-димера, ферритина, интерлейкина-10 и прокальцитонина как признаков тяжелого течения и неблагоприятных последствий коронавирусной инфекции и активацией протромботических состояний в этих тяжелых случаях, а также с индексом коморбидности (Henry B.M., Lippi G.,2020, Marushchak M, Krynytska I, Homeliuk T, et al.2024). Согласно проанализированным данным, несмотря на значительный прогресс в диагностике и лечении COVID-19, остается много нерешенных проблем (Jin Y.H., et al. 2020, Chen G., et al. 2020, Ganatra S., et al. 2021, Полуэктова В.Б., 2024).

Также многими учеными ведутся научно-исследовательские работы, посвященные изучению эпидемиологических особенностей, этиологической структуры, клиники, диагностики, постковидных состояний, лечению и профилактики SARS-CoV-2. Изучены клиничко-лабораторные особенности COVID-19 у детей и взрослых (Мусабаев Э.И., 2020; Тўйчиев Л.Н., 2023; Таджиева Н.У., 2024), проведены исследования, направленные на совершенствование профилактических и противоэпидемических мероприятий с применением сероэпидемиологического анализа коронавирусной инфекции (Курбанов Б.Ж., 2022), совершенствованию системы организации медицинской помощи детям с COVID-19 (Эралиев У.Э., 2024), изучены клинические особенности течения тяжелых форм COVID-19 в зависимости от

иммунофенотипа больных (Ширинов Д.К., 2024), проведены исследования цитокинового профиля при COVID-19 в зависимости от степени тяжести у взрослого населения (Рузимуродов Н.Ф., 2024) и другие. Несмотря на значительный объём накопленных научных данных о новой коронавирусной инфекции (COVID-19), патогенетические механизмы и предикторы формирования осложнений в её исходе остаются недостаточно изученными. Это обстоятельство подчёркивает необходимость разработки достоверных критериев раннего прогнозирования и эффективных мер предупреждения осложнённого течения заболевания, что и определяет актуальность и научную новизну настоящего исследования.

Связь диссертационного исследования с планами научно-исследовательских работ научно-исследовательского учреждения, в котором выполнена диссертация. Диссертационное исследование выполнено в соответствии с научно-исследовательскими планами Республиканского специализированного научно-практического медицинского центра эпидемиологии, микробиологии, инфекционных и паразитарных заболеваний в рамках темы «Разработка критериев профилактики осложнений на основе изучения клинических и лабораторных особенностей заболевания COVID-19» (2021–2023 годы).

Цель исследования заключается в разработке методов раннего выявления и предупреждения формирования осложнений в исходе коронавирусной инфекции.

Задачи исследования:

изучение течения коронавирусной инфекции в зависимости от пола, возраста и сопутствующих заболеваний пациентов;

определение корреляционной связи атигенсвязывающих лимфоцитов, специфически специализированных к тканевым антигенам легких, мозга суставной сумки, поджелудочной железы, миокарда, кишечника, почек и показателями воспаления (IL-1, IL-6 и С-реактивным белком) у пациентов с COVID-19;

изучение клинических и иммунологических особенностей развития поздних осложнений со стороны органов у больных с диагнозом COVID-19, получавших лечение (ткани легких, сердца, почек, печени, кишечника);

разработка критериев прогнозирования и предупреждения формирования осложнений заболевания COVID-19.

Объектом исследования явились 822 пациентов, находившихся на стационарном лечении в клинике Республиканского специализированного научно-практического медицинского центра эпидемиологии, микробиологии, инфекционных и паразитарных заболеваний в июле-августе 2021 года с диагнозом COVID-19-(U07.1-U07.2).

Предметом исследования явились кровь, сыворотка крови, мазки из носа, ротоглотки, моча.

Методы исследования. Для решения поставленных задач и достижения поставленной цели в исследовании использовались общеклинические, эпидемиологические, серологические, иммунологические, молекулярно-

генетические (ПЦР), инструментальные и статистические (программа StatTech v. 4.6.0) методы исследования.

Научная новизна исследования заключается в следующем:

впервые определено органотропное повреждающее действие SARS-CoV-2 к тканям мозга (9,02%), суставной сумки (11,3%), легких (8,82%), поджелудочной железы (7,64%) и почек (8,15%) с помощью оценки антигенсвязывающих лимфоцитов, специфически сенсibilизированных к тканевым антигенам;

впервые выявлены достоверные ($r=0,769$) корреляционные связи между уровнем антигенсвязывающих лимфоцитов, специфически сенсibilизированных к тканевым антигенам различных органов и маркерами воспаления (СРБ, IL-1, IL-6, ферритин) у пациентов с COVID-19;

впервые доказана прогностическая значимость исходного порогового уровня антигенсвязывающих лимфоцитов, специфически сенсibilизированных к тканевым антигенам выше 6%, что указывает на сохранение даже после лечения в 90% случаев повышенного уровня тканевой сенсibilизации у пациентов с COVID-19;

впервые установлено наличие сильной прямой корреляционной связи между индексом коморбидности у пациентов с COVID-19 и возрастом пациентов ($r=0,871$), а также степенью поражения легочной ткани ($r=0,852$). Обосновано, что при индексе коморбидности выше 3 баллов риск летального исхода достигает 85%.

Практические результаты исследования заключается в следующем:

обосновано, что раннее выявление и комплексный мониторинг повреждений определенных органов и тканей у пациентов с COVID-19 снижает использование инструментальных исследований (КТ, УЗИ);

обосновано, что изучение воспалительных маркеров (СРБ, IL-1, IL-6 и прокальцитонина) и антигенсвязывающих лимфоцитов, специфически сенсibilизированных к тканевым антигенам (ТАг), показывают развитие воспалительных процессов, а увеличение этих показателей помогает прогнозировать глубину патологических изменений.

оценены специфические осложнения заболевания на основе динамики антигенсвязывающих лимфоцитов, специфически сенсibilизированных к тканевым антигенам различных органов у пациентов с COVID-19 до и после лечения, а также через 4 месяца после выписки из стационара;

обосновано, что важным прогностическим показателем, определяющим течение и тяжесть заболевания, является высокий индекс коморбидности в зависимости от возраста пациента и степени поражения легочной ткани, что позволяет на ранней стадии устранить развитие осложнений и повысить вероятность благоприятного исхода заболевания.

Достоверность результатов исследования обоснована теоретическим подходом и методами, использованными в работе, методологически правильно проведенными исследованиями, достаточным количеством пациентов, современными дополнительными эпидемиологическими, молекулярно-генетическими, серологическими и статистическими методами,

используемыми в исследовании, а также подтверждением полученных результатов уполномоченными органами.

Научная и практическая значимость результатов исследования.

Научная значимость результатов исследования определяется возможностью прогнозирования путем изучения индекса коморбидности при коронавирусной инфекции, мониторинга динамики иммунологических маркеров воспаления и определения степени полиорганных поражений. Эти факторы помогают заранее оценить течение заболевания и его последствия.

Практическая значимость результатов исследования объясняется тем, что ранняя диагностика полиорганных поражений, своевременное назначение необходимого патогенетического лечения за счет раннего прогнозирования течения и осложнений коронавирусной болезни позволяет снизить летальные исходы заболевания, снизить степень инвалидизации и предотвратить лишние расходы на лечение.

Внедрение результатов исследования. Согласно заключению Научно-технического совета при Министерстве здравоохранения Республики Узбекистан о внедрении результатов научно-исследовательских работ в практику на основании протокола заседания №17 от 7 мая 2025 года:

первая научная новизна: впервые использование антигенсвязывающих лимфоцитов, специфически сенсibilизированных к тканевым антигенам мозга, суставной сумки, легких, поджелудочной железы и почек для раннего выявления органотропного повреждающего действия вируса SARS-CoV-2 включены в содержание методических рекомендаций «Использование иммунологических показателей в раннем прогнозировании исходов коронавирусной инфекции», утвержденных экспертным советом по координации научной деятельности Министерства здравоохранения Республики Узбекистан от 15 декабря 2022 года № 8н-р/1516. Данные предложения *внедрены* в практику лечебно-профилактического учреждения Республиканской специализированной больницы №1 Зангиата и Хорезмской областной инфекционной больницы (Заключение Научно-технического совета Министерства здравоохранения №17 от 7 мая 2025 г.). *Социальная эффективность* научной новизны: проведенные исследования позволяют своевременно прогнозировать возможные органые поражения при коронавирусной инфекции, что обеспечивает возможность выбора оптимальной тактики лечения. *Экономическая эффективность* научной новизны заключается в раннем прогнозировании осложнений, сокращение дополнительных дорогостоящих затрат на медицинскую диагностику и лечение, затрачиваемых на реабилитацию пациентов.

вторая научная новизна: предложения по обоснованию взаимосвязи между показателями антигенсвязывающих лимфоцитов, специфически сенсibilизированных к тканевым антигенам и показателями маркеров воспаления в период разгара заболевания и в периоде ранней реконвалесценции у больных с COVID-19, утвержденных Экспертным советом по координации научной деятельности Министерства здравоохранения Республики Узбекистан 15 декабря 2022 года №8н-р/1516,

включенных в содержание методических рекомендаций внедрены в практическую деятельность Республиканской специальной Зангиатинской больницы № 1 и Хорезмской областной инфекционной больницы (Заключение Научно-технического совета Министерства здравоохранения №17 от 7 мая 2025 г.). *Социальная эффективность:* предложенный метод определения полиорганных поражений 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:* раннее прогнозирование осложнений, сокращение дополнительных дорогостоящих затрат на медицинскую диагностику и лечение, затрачиваемых на реабилитацию пациентов.

третья научная новизна: впервые было показано, что превышение порога в 6% исходного пограничного уровня антигенсвязывающих лимфоцитов, специфически сенсibilизированных к тканевым антигенам, у пациентов с COVID-19 показывает наличие воспалительного процесса в тканях, а сохранение его после лечения указывает на сохранение патологического процесса в данных органах даже после завершения лечения, указанные предложения отражены в методических рекомендациях «Использование иммунологических показателей для раннего прогнозирования последствий коронавирусной инфекции», утверждённых Экспертным советом по координации научной деятельности Министерства здравоохранения Республики Узбекистан № 8н-р/1516 от 15 декабря 2022 года. Данные положения внедрены в практическую деятельность Республиканской специализированной больницы № 1 Зангиата и Хорезмской областной инфекционной больницы (Заключение Научно-технического совета Министерства здравоохранения №17 от 7 мая 2025 г.). *Социальная эффективность:* применение метода выявления антигенсвязывающих лимфоцитов с повышенной специфической чувствительностью к ТАг различных органов у пациентов с COVID-19 позволяет на ранних этапах диагностировать распространение деструктивных изменений в тканях, сократить расходы на госпитализацию и реабилитацию, снизить уровень инвалидизации и летальных исходов, а также улучшить общее состояние здоровья пациентов. *Экономическая эффективность:* раннее прогнозирование возможных осложнений, своевременное назначение соответствующего лечения, сокращение дополнительных дорогостоящих затрат на медицинскую диагностику и лечение, необходимых на реабилитацию пациентов позволит сократить средние расходы на лечение одного пациента на 30-40% (с 17 000 000 до 7 7500 000 сум), что эквивалентно экономии 9,25 млн сум.

четвертая научная новизна: предложения по обоснованию взаимосвязи между коморбидным индексом у пациентов с COVID-19 и возрастом ($r = 0,871$), а также степенью поражения лёгочной ткани ($r=0,852$), свидетельствующие о высокой прогностической значимости коморбидности при данной инфекции, утверждённых Экспертным советом по координации научной деятельности Министерства здравоохранения Республики

Узбекистан 15 декабря 2022 года №8н-р/1516, включены в содержание методических рекомендаций «Использование иммунологических показателей для раннего прогнозирования последствий коронавирусной инфекции», утверждённые Экспертным советом по координации научной деятельности при Министерстве здравоохранения Республики Узбекистан приказ №8н-р/1516 от 15 декабря 2022 года и внедрены в практическую деятельность Республиканской специальной Зангиатинской больницы № 1 и Хорезмской областной инфекционной больницы (Заключение Научно-технического совета Министерства здравоохранения №17 от 7 мая 2025 г.). *Социальная эффективность:* заключается в более быстром восстановлении трудоспособности пациентов за счет целенаправленного лечения в реабилитационном периоде, что способствует снижению нагрузки на стационарные учреждения здравоохранения. *Экономическая эффективность:* раннее прогнозирование возможных осложнений позволяет своевременное назначение патогенетически обоснованной терапии, сокращение дополнительных дорогостоящих затрат на медицинскую диагностику и лечение в период реабилитации.

Апробация результатов исследования. Результаты данного исследования были обсуждены на 9 научно-практических конференциях, в том числе, на 3 международных и на 6 республиканских научно-практических конференциях.

Публикация результатов исследования. По теме диссертации опубликовано 19 научных работ. Из них 10 журнальных статей, в том числе 8 в республиканских и 2 в зарубежном журналах, рекомендованных Высшей Аттестационной Комиссией Республики Узбекистан для публикации основных научных результатов диссертаций.

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

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ ДИССЕРТАЦИИ

Во введении диссертации обоснованы актуальность и востребованность проведенного исследования, цель и задачи исследования, даны характеристика объекта и предмета исследования, показано соответствие диссертационной работы приоритетным направлениям развития науки и новых технологий Республики Узбекистан, изложены научная новизна и практические результаты исследования, раскрыты научная и практическая значимость и внедрение в практику результатов исследования, сведения по опубликованным работам и структуре диссертации.

В первой главе диссертации «**Эпидемиология, клиничко-лабораторная диагностика и основы лечения новой коронавирусной инфекции**» (обзор литературы) представлен анализ зарубежной и отечественной научной литературы о состоянии проблемы. Представлены данные по анализу клинических, эпидемиологических и лабораторных

характеристик новой коронавирусной инфекции, лечению и профилактике коронавирусной инфекции.

Во второй главе диссертации «**Материалы и методы исследования по разработке критериев раннего выявления и предупреждении осложнений, вызванных новой коронавирусной инфекцией**» описаны объем клинических наблюдений и характеристика пациентов, включенных в исследование, а также материалы и методы исследования. В исследовании представлен анализ данных по клинико-лабораторным показателям 822 пациентов с новой коронавирусной инфекцией в клинике Республиканского специализированного научно-практического медицинского центра эпидемиологии, микробиологии, инфекционных и паразитарных заболеваний (РСНПМЦЭМИПЗ).

В третьей главе диссертации «**Результаты собственных исследований. Клинико-лабораторная характеристика больных новой коронавирусной инфекцией**» представлены результаты анализа клинико-лабораторных показателей 822 больных с диагнозом COVID-19, проходивших лечение в клинике РСНПМЦЭМИПЗ в период 2021-2022 гг. Средний возраст больных составил $51,70 \pm 1,0$ лет. Большинство пациентов были в возрастной группе от 40 до 70 лет. Из обследованных 346 (42%) мужчин и 476 (58%) женщин. Исследование пациентов проводилось согласно временным методическим рекомендациям «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19)» (Версия №8, 2021г.).

По степени тяжести обследованные нами больные COVID-19 были разделены на 2 группы: больные с тяжелым течением ($n=291$) 35,4% и среднетяжелым течением ($n=531$) 64,6% (рис. 1).



Рис. 1. Распределение больных по полу в зависимости от степени тяжести заболевания COVID-19 (%)

Результаты статистического анализа гендерного распределения в зависимости от тяжести течения заболевания показали, что в среднетяжелых и тяжелых случаях количество пациентов женского пола преобладало (1,08 и 1,6 раза больше, соответственно) над количеством мужчин. Средний возраст пациентов со среднетяжелым течением COVID-19 составил $49,07 \pm 0,57$ лет, а

у пациентов с тяжелым течением - $56,13 \pm 0,89$ лет. Медиана возраста при среднетяжелом течении заболевания составила 49 лет, а при тяжелом течении - 59 лет.

Учитывая, что патогенетически COVID-19 характеризуется вирусемией, локальным и системным иммуновоспалительным процессом, эндотелиопатией, гиперактивностью коагуляционного каскада, что может привести к развитию микро-макротромбозов и гипоксии тканей, клиническая картина обследованных больных отличалась большим полиморфизмом. Одним из начальных проявлений заболевания у обследованных нами больных являлась лихорадка (704; 85,64%), тщательный сбор анамнеза позволил установить, что в начале заболевания большую часть больных беспокоила температура до 38°C (418; 59,38%), у 96 (11,7%) больных отмечалась температура выше 38°C (Таблица 1).

Таблица 1

Симптомы заболевания у больных в зависимости от тяжести течения болезни COVID-19

| Жалобы | Общая группа (n=822) | | Тяжелое (n=291) | | Среднетяжелое (n=531) | |
|------------------------|----------------------|------------------|-----------------|--------------------|-----------------------|------------------|
| | абс. | %, $M \pm m$ | абс. | %, $M \pm m$ | абс. | %, $M \pm m$ |
| температура | 704 | $85,64 \pm 0,32$ | 187 | $64,26 \pm 0,47^*$ | 517 | $97,36 \pm 0,43$ |
| <37.3 | 190 | $26,99 \pm 0,20$ | 72 | $38,50 \pm 0,45^*$ | 118 | $22,82 \pm 0,20$ |
| 37.3-38.0 | 418 | $59,38 \pm 0,29$ | 79 | $42,25 \pm 0,47^*$ | 339 | $65,57 \pm 0,35$ |
| 38.1-39.0 | 92 | $13,07 \pm 0,14$ | 32 | $17,11 \pm 0,30^*$ | 60 | $11,61 \pm 0,15$ |
| >39.0 | 4 | $0,57 \pm 0,03$ | 4 | $2,14 \pm 0,11$ | | |
| слабость | 804 | $97,81 \pm 0,34$ | 283 | $97,25 \pm 0,58$ | 521 | $98,12 \pm 0,43$ |
| снижение аппетита | 732 | $89,05 \pm 0,33$ | 211 | $72,51 \pm 0,50^*$ | 499 | $93,97 \pm 0,42$ |
| миалгия | 246 | $29,93 \pm 0,19$ | 140 | $48,11 \pm 0,41^*$ | 106 | $19,96 \pm 0,19$ |
| боль в горле | 304 | $36,98 \pm 0,21$ | 151 | $51,89 \pm 0,42^*$ | 153 | $28,81 \pm 0,23$ |
| одышка | 738 | $89,78 \pm 0,33$ | 281 | $96,56 \pm 0,57^*$ | 457 | $86,06 \pm 0,40$ |
| кашель | 703 | $85,52 \pm 0,32$ | 215 | $73,88 \pm 0,50^*$ | 488 | $91,90 \pm 0,41$ |
| Аносмия/ гипосонмия | 319 | $38,81 \pm 0,22$ | 139 | $47,77 \pm 0,40^*$ | 180 | $33,90 \pm 0,25$ |
| дисгевзия | 244 | $29,68 \pm 0,19$ | 112 | $38,49 \pm 0,36^*$ | 132 | $24,86 \pm 0,22$ |
| диарея | 93 | $11,31 \pm 0,12$ | 49 | $16,84 \pm 0,24^*$ | 44 | $8,29 \pm 0,12$ |
| потливость | 307 | $37,35 \pm 0,21$ | 122 | $41,92 \pm 0,38^*$ | 185 | $34,84 \pm 0,26$ |
| головокружение | 115 | $13,99 \pm 0,13$ | 46 | $18,81 \pm 0,23^*$ | 69 | $12,99 \pm 0,16$ |

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

У 804 (97,81%) больных отмечалась слабость, которая одинаково часто отмечалась у больных со среднетяжелым течением (521; 98,12%) и с тяжелым течением (283; 97,25%). Также частым симптомом отмечалась одышка (738; 89,78%), достоверно чаще у больных с тяжелым течением (281; 96,56%) нежели у больных со среднетяжелым течением (457; 86,06%). Из 822 больных коронавирусной инфекцией кашель беспокоил 703-х (85,52%), который чаще

беспокоил больных со среднетяжелым течением (488;91,90) нежели больных с тяжелым течением (215;73,88%).

У обследованных нами больных такие характерные симптомы, как аносмия или гипосмия (потеря обоняния) и дисгевзия (искажение вкуса), большей частью в сочетании, беспокоили довольно часто (319;38,81% и 244;29,68%, соответственно), чаще при тяжелом течении (139; 47,77% и 112;38,49%, соответственно). Боли в горле беспокоили больных в 304 (37,0%) случаях. 115 (14,0%) больных беспокоило головокружение, при этом из 291 больных с тяжелым течением заболевания данный симптом был выявлен у 18,8%, у 13,0% больных среднетяжелым течением заболевания. Из проявлений нарушения функции желудочно-кишечного тракта больных беспокоили снижение аппетита (732;89,05%) и диарея (93; 11,31%).

Нами проведен анализ физикального обследования больных. На основании показателей артериального давления (АД), пульса, частоты дыхания, концентрации кислорода в крови (сатурация), нами получено, что при повышении температуры, как и следовало ожидать, отмечается учащение пульса у больных среднетяжелой формой в среднем до $89,39 \pm 3,65$ уд. в минуту, при тяжелой форме до $94,11 \pm 0,44$ ударов в минуту. Сатурация составила в среднем $85,06 \pm 3,99$ % у пациентов средней степени тяжести и $75,34 \pm 0,50$ % у пациентов с тяжелой степенью заболевания, сопровождаясь учащением пульса ($94,11 \pm 0,44$) и частоты дыхания ($26,01 \pm 0,21$); ($P < 0,05$).

В клинике обследованных больных, в основном, с тяжелым течением заболевания были выявлены осложнения. (Таблица 2).

Таблица 2

**Частота выявленных осложнений обследованных больных
коронавирусной инфекцией в зависимости от тяжести течения**

| Осложнения | Общая (n=822) | | среднетяжелая (n=531) | | Тяжелая (n=291) | | |
|---------------------------------|---------------|------------|-----------------------|-------------|-----------------|------------|------------|
| | абс | %, M±m | абс | %, M±m | абс | %, M±m | |
| гипергликемия | 111 | 13,50±0,13 | 53 | 9,98±0,14* | 58 | 19,9±0,26 | |
| 2-х ст.интест. пневмония | 739 | 89,90±0,33 | 465 | 87,57±0,40* | 274 | 94,16±0,57 | |
| полисегментарная пневмония | 30 | 3,65±0,07 | 13 | 2,45±0,07* | 17 | 5,84±0,14 | |
| ДН | 1 | 147 | 17,88±0,15 | 95 | 17,89±0,18* | 52 | 17,87±0,25 |
| | 2 | 149 | 18,13±0,15 | 36 | 6,78±0,11* | 113 | 38,83±0,36 |
| | 3 | 60 | 7,30±0,09 | 9 | 1,69±0,06* | 51 | 17,53±0,25 |
| ОССН | 11 | 1,34±0,04 | - | - | 11 | 3,78±0,11 | |
| сепсис | 4 | 0,49±0,02 | - | - | 4 | 1,37±0,07 | |
| полиорганная недостаточность | 11 | 1,34±0,04 | 4 | 0,75±0,04 | 9 | 3,09±0,104 | |
| Тромбоз сосудов | 4 | 0,49±0,02 | - | - | 4 | 1,37±0,07 | |

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

Острая дыхательная недостаточность у обследованных нами больных была обусловлена в основном другим частым осложнением, который также наблюдался чаще у больных с тяжелым течением заболевания. Так, у большинства (739; 89,90%) пациентов клиническая картина характеризовалась наличием двусторонней вирусной пневмонии, лишь у 30 (3,65%) больных была выявлена полисегментарная пневмония. У 53 (6,45%) больных заболевание протекало с (ХОБЛ) хронической обструктивной болезнью легких.

Степень тяжести пневмоний устанавливалась при проведении КТ в соответствии с принятой градацией по объему поражения легочной ткани и распределялась следующим образом: КТ-1 - у 275 (33,45%), КТ-2 - у 303 (36,9%), КТ-3 - у 89 (10,83%), КТ-4 - у 4 (0,48%) больного, у 151 (18,4%) пациентов диагноз был подтвержден рентенологически. Из 77 больных с тяжелым течением заболевания, у которых был выявлен КТ3, большую часть составляли больные в возрасте старше 65 лет (39; 50,65%) и из 12 больных со среднетяжелым течением с КТ-3 - 7 (58,3%) были в возрасте старше 65 лет.

У 111 (13,50±0,13%) обследованных нами больных с новой коронавирусной инфекцией COVID-19 впервые был зарегистрировано повышение сахара в крови, при этом у больных с тяжелым течением чаще (58; 19,9%), чем у больных со среднетяжелым течением (53; 9,98%). Также выявлена в 11 (3,78%) случаях острая сердечно-сосудистая недостаточность (все у больных тяжелой формой).

Таким образом, результаты проведенного анализа у обследованных нами больных показали развитие характерных для коронавирусной инфекции осложнений (2-сторонней или полисегментарной пневмонии, острой сердечно-сосудистой и дыхательной недостаточности, гипергликемии), которые были более выражены у больных старше 60 лет. Все осложнения развивались в основном у больных на фоне 2 и более сочетания сопутствующих заболеваний (ИБС, гипертонической болезни, анемии и др.).

Проведенный сравнительный анализ основных лабораторных показателей у обследованных нами пациентов с коронавирусной инфекцией показал изменения, зависящие от тяжести течения болезни. Медианное значение лейкоцитов, лимфоцитов, нейтрофилов, тромбоцитов в группах не выходило за референсный интервал. Среди больных с тяжелым течением заболевания у 21,0% больных отмечалась лейкопения, при среднетяжелом течении в 30,3% случаях, вместе с этим в 21,0% случаев у больных до лечения был выявлен лейкоцитоз, в динамике заболевания был выявлен лейкоцитоз в 119 (40,9%) случаях (до 30,1 тыс/куб мм). Повышение СОЭ при тяжелом случае было отмечено в 27,1%, несколько чаще наблюдалось у больных со среднетяжелым течением (в 35,7% случаях). У больных с тяжелым течением заболевания при поступлении в 45,4% случаях отмечалась лимфопения, при выписке лимфопения уже выявлялась в 57,04% случаях. Это означает снижение иммунного ответа и риск развития осложнений в период реконвалесценции. Поэтому таким пациентам рекомендуется контролировать уровень лимфоцитов с помощью общего анализа крови каждые 2 недели. При

среднетяжелом течении в 30,3 и 24,01% случаях, соответственно. Это свидетельствует о восстановлении иммунной системы организма в процессе лечения и снижении уровня воспаления. Тем не менее, сохранение определенной степени лимфопении указывает на необходимость амбулаторного наблюдения за пациентами.

Сравнительный анализ показателей биохимического анализа крови позволили выявить достоверное повышение С-реактивного белка (в норме от 0 до 5 мг/л.) в среднем до $21,57 \pm 0,36$ мг/л при тяжелом течении до 96,6% больных при максимальном повышении значений до 34,0 мг/л, при этом у больных со среднетяжелой формой заболевания также наблюдалось достоверное повышение С-реактивного белка у 75% больных в среднем до $11,29 \pm 0,60$ мг/л с максимальным увеличением до 32,0 мг/л.

Средние значения показателей глюкозы при тяжелом и среднетяжелом течении не превышали референсные значения, как при поступлении ($6,69 \pm 0,19$; $5,97 \pm 0,28$ ммоль/л, соответственно), так и при выписке ($6,54 \pm 0,16$ и $6,75 \pm 0,82$ ммоль/л, соответственно). Но анализ индивидуальных колебаний у больных показал, что у 42,4% с тяжелым течением и у 19,2% со среднетяжелым течением наблюдаются высокие значения глюкозы в крови до 21,6 и до 28,8 ммоль/л, соответственно.

У 62,4% больных с тяжелым течением заболевания отмечается повышение уровня мочевины относительно референсных значений (max - 29 ммоль/л), из которых у 72,5% в динамике наблюдалась нормализация показателей, вместе с этим у 19,5% больных с нормальными значениями при поступлении отмечалось повышение уровня мочевины перед выпиской из стационара, что указывает на продолжающуюся эндогенную интоксикацию. При среднетяжелом течении также наблюдалось повышение в крови уровня мочевины у 47,5% (max до 20,6 ммоль/л), из которых в процессе лечения наблюдалась нормализация у 65,4% больных.

Полученные результаты исследования показателей ПЛ-1, ПЛ-6, Д-димера, прокальцитонина и ферритина в динамике заболевания обследованных нами больных, показывают, что при поступлении средние показатели Д-димера у больных тяжелой формой были в 1,9 раз выше ($948,41 \pm 127$ нг/л), а при среднетяжелом течении в 1,4 раза ($717,28 \pm 71,7$ нг/л) выше допустимых значений; значения ферритина также были повышенными при тяжелом ($496,12 \pm 29,60$ мкг/л) и при среднетяжелом течении заболевания ($356,56 \pm 60,30$ мкг/л). Анализ значений уровня прокальцитонина показал повышение выше контрольных значений только у больных с тяжелым течением заболевания ($2,19 \pm 0,16$ нг/мл). Данное обстоятельство подтверждает, что прокальцитонин является важным прогностическим маркером, указывающим на бактериальную суперинфекцию, септическое состояние и тяжелые воспалительные процессы при заболевании, и играет значимую роль при оценке необходимости антибактериальной терапии (Таблица 3).

Таблица 3

**Показатели некоторых маркеров воспаления у больных новой
коронавирусной инфекцией**

| Показатели | | тяжелая (n=291) | среднетяжелая (n=531) |
|------------------|--|--------------------|--------------------------|
| До лечения | Д-димер <500 нг/л | 948,41±127,44 | 717,28±71,7* |
| | Прокальцитонин 0,5-2 нг/мл | 2,19±0,16 | 0,72±0,08* |
| | IL-1 до 4,9 pg/ml | 38,95±4,04 | 24,97±4,62* |
| | IL-6 0-7,0 pg/ml | 32,92±6,80 | 23,99±4,82* |
| | ферритин для муж.20-250 мкг/л для жен.10-120 мкг/л | 496,12±29,60* | 356,56±60,30* |
| После лечения | Д-димер <500 нг/л | 1038,73±362,87 | 685,61±67,76 |
| | Прокальцитонин 0,5-2 нг/мл | 0,70±0,09 | 0,43±0,14* |
| | IL-1 до 4,9 pg/ml | 25,49±2,96 | 19,39±1,96* |
| | IL-6 0-7,0 pg/ml | 19,49±4,08 | 17,17±2,49* |
| | ферритин для муж.20-250мкг/л для жен.10-120 мкг/л | 371,00±30,11 | 243,33±31,64* |

Примечание: *- P>0,05 достоверна разница показателей относительно показателей в динамике заболевания;

Повышенные значения IL-1, как и IL-6 отмечались при всех формах тяжести обследованных больных (при тяжелой 38,95±4,04; 32,92±6,80, P>0,05, соответственно, при среднетяжелой 52,67±11,03 и 23,99±4,82 pg/ml, P <0,05, соответственно).

В динамике заболевания проведенный анализ полученных результатов при тяжелом течении показал повышение показателей Д-димера и ферритина относительно значений при поступлении (1038,73±362,87 нг/л (P>0,05); 371,00±30,11мкг/л (P <0,05), соответственно), достоверно высоко отличаясь от показателей нормы (в 1,7 раз и в 3,4 раза, соответственно). Нами выявлено также повышение значения ферритина при среднетяжелом течении в 2 раза, нарастая в среднем от 356,56 при поступлении до 234,33 мкг/л в динамике лечения. В динамике заболевания, как при тяжелом, так и при среднетяжелом течении отмечается положительная тенденция в направленности значений провоспалительных цитокинов IL-1 (от 38,95 до 25,49 pg/ml, соответственно и от 24,97 до 19,39 pg/ml, соответственно), IL- 6 (от 32,9 до 19,49 pg/ml, соответственно и от 23,39 до 17,17 pg/ml, соответственно). Это свидетельствует об улучшении состояния пациентов и снижении степени воспаления в ходе заболевания.

Проведено изучение коморбидной патологии при коронавирусной инфекции с расчетом индексов коморбидности по Charlson, определение прогностических показателей летальности. В исследование были включены

291 больных с диагнозом «коронавирусная инфекция COVID-19» с тяжелым течением заболевания (код по МКБ U07.1 - U07.2) в возрасте от 25 до 89 лет, средний возраст больных составил $56,13 \pm 0,87$ лет, медиана возраста-59 лет, при этом преобладали пациенты в возрасте от 40 до 69 лет. Из них было 140 (48,95%) мужчин и 146 (51,05%) женщин.

На первом этапе исследования была определена общая структура коморбидной патологии среди обследованных пациентов. Анализ встречаемости сопутствующих заболеваний у больных тяжелой формой заболевания было выявлено, что в общей структуре коморбидности по распространенности заболеваний сердечно-сосудистой системы лидировали АГ (66,78%), заболевания мочеполовой (46,15%) системы и анемия (40,56%) (рис. 2).

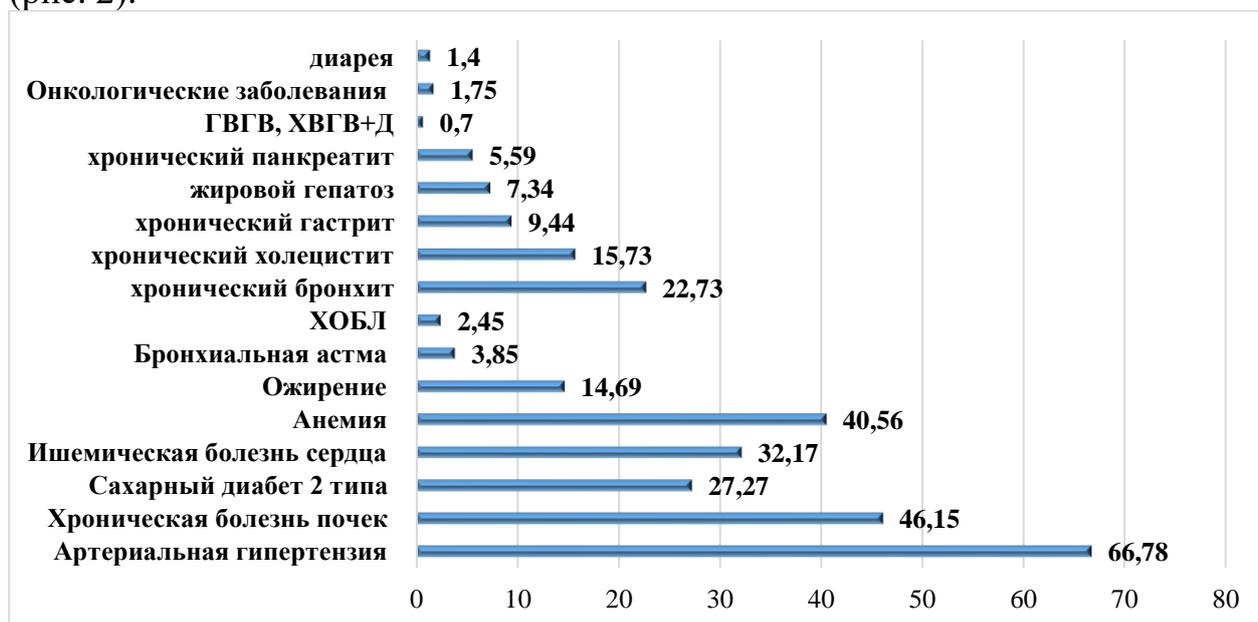


Рис. 2. Структура сопутствующих заболеваний у обследованных больных тяжелой формой COVID-19 (%)

Также у обследованных нами больных с большой частотой были выявлены, ишемическая болезнь сердца (32,17%), сахарный диабет 2 типа (27,27%) и хронический бронхит (22,73%). Одинаково часто наблюдалось ожирение у 14,69% и хронический холецистит у 15,73% больных.

Нами проведен сравнительный анализ структуры коморбидной патологии в зависимости от гендерной принадлежности. Результаты статистического анализа показали, что у мужчин такие заболевания как артериальная гипертензия (70,0%), хронический пиелонефрит (50,0%), хронический бронхит (25,71%), ожирение (17,14%), жировой гепатоз (8,57%), хронический панкреатит (6,43%) регистрировалась достоверно чаще, нежели у женщин (63,7%; 42,47%; 19,86%; 12,33%; 6,16% и 4,79%, соответственно, $P < 0,05$). Вместе с этим, значительно выше (в 5 раз) у 67,12% женщин наблюдалась анемия, тогда как у мужчин только в 12,86 случаях ($P < 0,01$), также достоверно реже ишемическая болезнь сердца отмечалась у мужчин (21,28%), чем у женщин (39,73%).

Индекс коморбидности представляет балльную систему оценки и позволяет прогнозировать риск летального исхода, который при отсутствии коморбидности составляет 12%, при 1-2 баллах - 26%, при 3-4 баллах - 52%, >5 баллов - 85%. Индекс коморбидности >3 баллов ассоциируется с высоким риском смерти.

Нами проведен анализ индекса коморбидности и частота встречаемости сопутствующих заболеваний в зависимости от возраста больных. Анализ индекса коморбидности Charlson у обследованных нами больных COVID-19 показал, что количество пациентов с наличием коморбидных состояний составило 71,1 % (n=207), что было достоверно больше, по сравнению с пациентами с отсутствием 28,9 % (n=84) коморбидности (Таблица 4).

Таблица 4

Индекс коморбидности у пациентов COVID-19

| Коморбидность | n | (%), M±m | P<0,001 |
|--------------------|-----|------------|---------|
| Нет коморбидности | 84 | 28,9±0,31* | |
| Есть коморбидность | 207 | 71,1±0,50 | |
| ИК 6 и более | 37 | 17,83±0,25 | |

Важным фактором, влияющим на исход COVID-19, считается возраст пациентов. В нашей когорте у пациентов в возрасте 50-59 лет (n=56) индекс коморбидности Чарлсона составил 3,1 балла; 60-69 лет (n=73) - 4,6; 70-79 лет (n=36) - 5,1; 80-89 лет (n=22) - 6,6 балла.

При проведении корреляционного анализа индекса коморбидности и возраста обследованных нами больных, выявлен высокий коэффициент корреляции (r=0,871), что указывает на сильную прямую положительную корреляцию индекса коморбидности и возраста больных, т.е., чем выше возраст, тем выше индекс коморбидности обследованных нами больных COVID-19.

Компьютерная томография легких (КТ) была выполнена у 244 (83,3 %) пациентов с COVID-19. У 94,1% (n=274) больных с тяжелым течением заболевания выявлена односторонняя (4,5%) и 2-хсторонняя пневмония (88,5%). При поступлении КТ легких выполнена у 214 (74,82%) больных. КТ-картина распределялась следующим образом: КТ-1 установлена у 18 обследованных, индекс коморбидности Чарлсона в данной группе составил 3,3 балла, КТ-2 - у 145, индекс коморбидности Чарлсона - 4,5 балла, КТ-3-77, индекс коморбидности Чарлсона - 5,2 балла, КТ-4 - 4 больных, индекс коморбидности Чарлсона - 6,4 балла.

Нами проведен анализ тесноты связи индекса коморбидности со степенью поражения легочной ткани по данным КТ. Выявлено, что коэффициент корреляции КТ-1 степени (поражение легочной ткани до 25%) с ИК составил r = 0,735, КТ-2 (поражение легочной ткани от 25 до 50%) r = 0,859, КТ-3 (поражение легочной ткани от 50 до 75%) r=0.767 и КТ-4 (поражение легочной ткани выше 75%) коэффициент корреляции составил r=0.852 (p≤0,05). Итак, нами выявлена прямая высокая положительная

корреляционная связь между уровнем поражения легочной ткани и индексом коморбидности (ИК) у обследованных нами больных COVID-19.

Анализ исходов обследованных нами больных показал, что госпитальная летальность составила - 5,24% (15 больных). Средний возраст умерших 66,82 (63; 82) года, а индекс Чарлсона 6,3 баллов, выживших - 56,12 лет (57; 89) ($p < 0,0001$), индекс Чарлсона 3,4 балла ($p < 0,0001$). Корреляционный анализ индекса коморбидности и возраста больных с летальным исходом показал прямую высокую положительную корреляцию ($r=0,818$).

В общей структуре коморбидности у всех обследованных нами больных COVID-19 с летальным исходом были выявлены артериальная гипертензия и ИБС. У 5 пациентов был диагностирован сахарный диабет 2 типа, у 4 - ожирение 2 степени, и у 2 - хронический вирусный гепатит В+D с хроническим вирусным гепатитом В в фульминантной стадии. При этом в данной группе больных мужчины (9; 60,0%) преобладали над женщинами (6; 40,0%).

Таким образом, в общей структуре коморбидности у пациентов с коронавирусной инфекцией с летальным исходом преобладают заболевания сердечно-сосудистой системы, в структуре коморбидной патологии у мужчин преобладает патология сердечно-сосудистой системы; у женщин - анемия регистрируется в 5 раз чаще, чем у мужчин. При проведении корреляционного анализа индекса коморбидности с возрастом и уровнем поражения легочной ткани обследованных нами больных, выявлена высокая прямая положительная корреляционная связь, и показывает, что чем выше возраст и степень поражения легочной ткани, тем выше индекс коморбидности обследованных нами больных COVID-19. Оценка индекса коморбидности и возраста больных является важным прогностическим маркером течения и летального исхода коронавирусной инфекции, дает возможность раннего начала коррекции развития осложнений и увеличения вероятности благоприятного исхода заболевания.

В четвертой главе диссертации **«Клиническая характеристика полиорганных поражений у больных с новой коронавирусной инфекцией»** представлен сравнительный анализ уровня антигенсвязывающих лимфоцитов с повышенной специфической чувствительностью к тканевым антигенам легких, печени, почек, головного мозга, эндокарда, миокарда, поджелудочной железы и суставной сумки у 160 пациентов с COVID-19, а также результаты клинического и иммунологического анализа долгосрочного медицинского наблюдения 61 пациента, выздоровевшего от COVID-19.

Так, нами выявлено, что значительные изменения отмечаются в ткани легких при тяжелом течении как относительно показателей со среднетяжелым течением, так и относительно контрольных значений ($20,61 \pm 1,01$, $7,92 \pm 0,44\%$ соответственно и в контроле $1,88 \pm 0,16\%$, $P < 0,001$), превышая значения в контроле в 10,9 и 4,2 раза, соответственно, также глубокие нарушения отмечаются у обследованных нами больных в почках, значения АСЛ при этом выше в 9,0 и 5,1 раз, соответственно ($15,81 \pm 1,12\%$, $8,97 \pm 0,44\%$, в контроле $1,76 \pm 0,15\%$, $P < 0,001$) и в тканях мозга, превышая значения в контроле в 8,8 и

5,9 раза ($11,89 \pm 0,53\%$, $7,92 \pm 0,44\%$, $1,76 \pm 0,15\%$ и $12,85 \pm 0,68\%$ в контроле $1,35 \pm 0,15\%$, соответственно, $P < 0,001$), в 8,3 раза АСЛ к ТАГ эндокарда ($10,07 \pm 0,48\%$ при контроле $1,21 \pm 0,24\%$, $P < 0,001$), в 7,1 раз АСЛ к ТАГ поджелудочной железы ($11,38 \pm 0,57\%$ при контроле $1,59 \pm 0,17\%$, $P < 0,001$) и в 7,9 раз АСЛ к ТАГ суставной сумки ($15,05 \pm 0,89\%$ при контроле $1,91 \pm 0,17\%$, $P < 0,001$).

При этом, анализ индивидуальных значений показателей АСЛ, показал наиболее выраженные воспалительные нарушения головного мозга у 45 больных (значения АСЛ выше $med=10$), легких у 49 больных (АСЛ выше $med=9$), эндокарда у 46 больных (АСЛ выше $med=9$) и у 40 больных почек (АСЛ выше $med=12$).

Анализ динамики показателей антигенсвязывающих лимфоцитов, специфически сенсibilизированных к ТАГ мозга ($8,51 \pm 0,50\%$), печени ($7,48 \pm 0,41\%$), почек ($7,35 \pm 0,33\%$), легкого ($8,34 \pm 0,45\%$), эндокарда ($6,46 \pm 0,32\%$), кишечника ($7,96 \pm 0,32\%$), поджелудочной железы ($8,61 \pm 0,46\%$) и суставной сумки ($11,13 \pm 0,67\%$), показал достоверное снижение относительно данных до лечения ТАГ мозга ($12,85 \pm 0,68\%$), печени ($10,46 \pm 0,57\%$), почек ($11,89 \pm 0,53\%$), легкого ($11,94 \pm 0,60\%$), эндокарда ($10,07 \pm 0,48\%$), кишечника ($11,42 \pm 0,42\%$), поджелудочной железы ($11,38 \pm 0,57\%$) и суставной сумки ($15,05 \pm 0,89\%$), оставаясь при этом достоверно выше показателей в норме ($1,35 \pm 0,15\%$, $1,79 \pm 0,15\%$; $1,76 \pm 0,15\%$, $1,88 \pm 0,16\%$, $1,21 \pm 0,24\%$; $2,09 \pm 0,14\%$, $1,59 \pm 0,17\%$ и $1,91 \pm 0,17\%$, соответственно (рис.3).

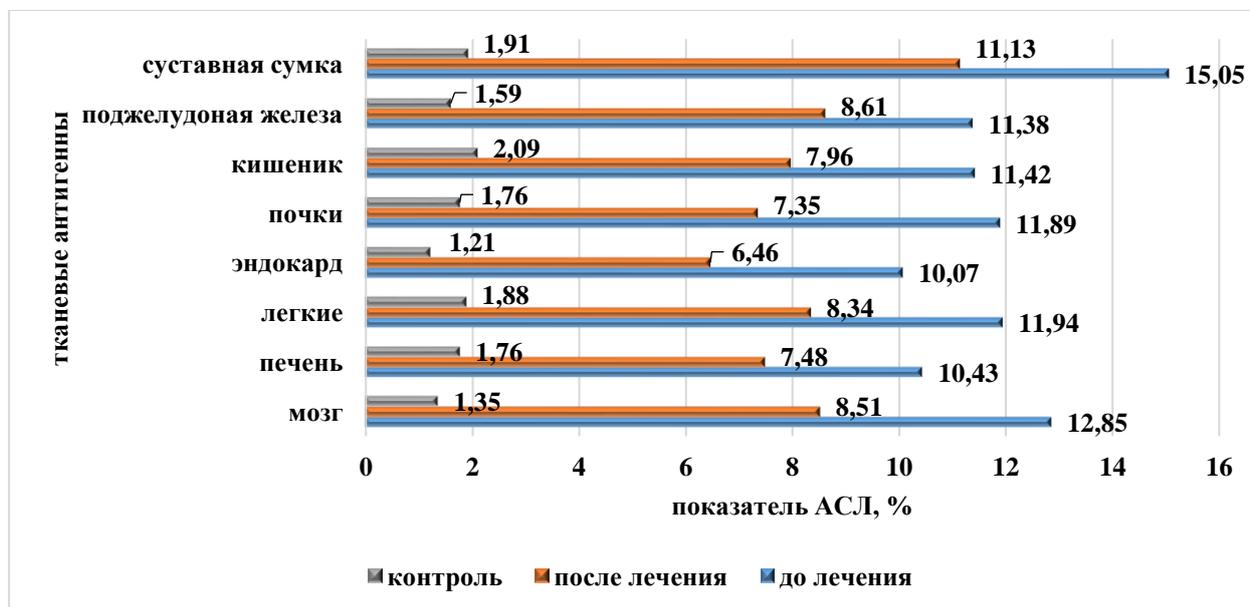


Рис. 3. Динамика АСЛ к ТАГ обследованных больных новой коронавирусной инфекции ($P < 0,05$).

Таким образом, анализ полученных результатов показывает, что практически у всех обследованных больных выявляются выраженные в той или иной степени поражения органов (мозга, легкого, печени, почек, кишечника, поджелудочной железы и суставной сумки).

Сравнительный анализ динамики показателей антигенсвязывающих лимфоцитов, специфически сенсibilизированных к тканевым антигенам мозга, легкого, печени, почек, кишечника, поджелудочной железы и суставной сумки обследованных больных коронавирусной инфекцией после проведенного курса противовирусного и симптоматического лечения показал, что у больных с исходными значениями до 6%, в основном, наблюдается нормализация (АСЛ к ТАГ менее 2%) патологического процесса, при исходных значений более 6%, в 90% и выше случаях имеется тенденция к снижению показателей, хотя и остаются все еще достоверно выше контрольных значений.

В ходе исследования мы также провели корреляционный анализ взаимосвязи между показателями воспаления и антигенсвязывающими лимфоцитами с повышенной специфической чувствительностью к тканевым антигенам. Таким образом, согласно результатам проведенного исследования, наблюдалась сильная прямая корреляционная связь между уровнем АСЛ с повышенной специфической чувствительностью к ТАГ почек ($r=0,730$), легких ($r=0,769$) и показателями ферритина. Достоверные средние корреляционные связи были выявлены между высокими показателями лейкоцитов и уровнем АСЛ к ТАГ легких ($r=0,500$) и миокарда ($r=0,546$), между ферритином и уровнем АСЛ к ТАГ суставной сумки ($r=0,536$) и поджелудочной железы ($r=0,615$), а также между высокими показателями IL-1 и уровнем АСЛ к ТАГ суставной сумки ($r=0,547$) (Таблица 5).

Таблица 5

Результаты корреляционного анализа взаимосвязи СРБ и АСЛ к тканевым антигенам

| Показатель и | Антигенсвязывающие лимфоциты к тканевым антигенам | | | | | | | |
|--------------------------------|---|--------|---------|--------------|--------------|---------|----------|------------------|
| | мозга | печени | легких | эндокар д | миокард а | почки | кишечник | поджел железы |
| Теснота связи по шкале Чеддока | | | | | | | | |
| СРБ | 0,496* | 0,356 | 0,452* | 0,179 | 0,461* | 0,472* | 0,486* | 0,237 |
| лейкоцит ы | 0,302 | 0,260 | 0,500* | 0,305 | 0,546* | 0,483* | 0,488* | 0,390 |
| IL-1 | 0,317 | -0,091 | 0,273 | 0,187 | 0,380 | 0,350 | 0,547* | 0,259 |
| IL-6 | 0,301 | 0,469* | 0,477* | 0,274 | 0,428* | 0,310 | 0,346 | 0,137 |
| Д-димер | 0,241 | 0,242 | 0,769** | 0,408* | 0,270 | 0,730** | 0,536* | 0,615* |
| Ферритин | 0,241 | 0,242 | 0,769* | 0,408* | 0,270 | 0,730* | 0,536* | 0,615* |
| Прокальц итонин | 0,067 | 0,303 | 0,279 | 0,020 | -0,025 | 0,267 | 0,155 | 0,274 |

Примечание: * - различия показателей статистически значимы ($p < 0,05$)

Выявленные корреляционные связи между показателями воспаления и показателями антигенсвязывающих лимфоцитов к ТАГ позволяют прогнозировать развитие воспалительных процессов, а увеличение этих

показателей - прогнозировать глубину патологического процесса в этих органах.

На следующем этапе мы изучили результаты долгосрочного клинического и иммунологического обследования пациентов, выздоровевших от COVID-19. По данным катамнестического наблюдения в течение первых 4 месяцев за 61 из 160 пациентов с COVID-19, проходивших стационарное лечение в клинике РСНПМЦЭМИПЗ, 33 пациента (54,1%) находились под наблюдением со среднетяжелым течением заболевания и 28 (45,9%) с тяжелым течением. Для совместной работы с пациентами с высоким уровнем АБЛ при выписке из стационара после COVID-19 было проведено направленное углубленное диспансерное наблюдение и осмотр специалистов (кардиолога, ревматолога, эндокринолога, нефролога, невролога, пульмонолога, гастроэнтеролога) на основании имеющихся клинических признаков с привлечением нескольких профильных специалистов. Направление пациентов было организовано исходя из основных иммунологических изменений.

В процессе проведенных наблюдений и обследований у беспокоивших пациентов с болями в суставах (22; 36,1%) были выявлены реактивный артрит и поствирусные артралгии (таблица 6).

Таблица 6

Частота основных жалоб больных, переболевших COVID-19

| Симптомы | Среднетяжелое течение (n=33) | | Тяжелое течение (n=28) | |
|--------------------------------|------------------------------|------------|------------------------|-------------|
| | абс. | %, M±m | абс. | %, M±m |
| Боли в суставах | 10 | 30,30±0,96 | 12 | 42,86±1,23* |
| Утомляемость | 4 | 12,12±0,61 | 9 | 32,14±1,07* |
| Слабость | 2 | 6,06±0,43 | 6 | 21,43±0,87* |
| раздражительность | 6 | 18,18±0,74 | 1 | 3,57±0,36* |
| Сонливость | 1 | 3,03±0,3 | 1 | 3,57±0,36 |
| Кардиоалгия | 5 | 15,15±0,68 | 3 | 10,71±0,62* |
| Потливость | | | 1 | 3,57±0,36 |
| Бессонница | 2 | 6,06±0,43 | 1 | 3,57±0,36* |
| Повышение а/д | 4 | 12,12±0,61 | 6 | 21,43±0,87* |
| Головная боль | 6 | 18,18±0,74 | 3 | 10,71±0,62* |
| Боли в области живота | | | 1 | 3,57±0,36 |
| Частое ОРЗ | 1 | 3,03±0,3 | 1 | 3,57±0,36 |
| Нарушение памяти | 10 | 30,30±0,96 | 8 | 28,57±1,01 |
| Кашель | 6 | 18,18±0,74 | 3 | 10,71±0,62* |
| Тахикардия | 3 | 9,09±0,52 | 1 | 3,57±0,36* |
| Боли в пояснице | 1 | 3,03±0,3 | 1 | 3,57±0,36 |
| Выпадение волос | 5 | 15,15±0,68 | 1 | 3,57±0,36* |
| Нарушение менструального цикла | 3 | 9,09±0,52 | 2 | 7,14±0,50* |
| одышка | 1 | 3,03±0,3 | 2 | 7,14±0,50* |
| Снижение аппетита | 1 | 3,03±0,3 | 3 | 10,71±0,62* |

Примечание: *- P < 0,05 достоверность показателей между группами

Из них 10 человек (30,3%) были в группе со среднетяжелым течением, 12 человек (42,9%) - с тяжелым течением. У 13,1% пациентов (8 человек) наблюдались боли в области сердца (кардиалгия), у 16,4% (10 человек) -

артериальная гипертензия, у 6,5% (4 человека) - нарушения ритма, и у 14,7% (9 человек) - одышка. После осмотра кардиологом были диагностированы артериальная гипертензия, тахикардия, ишемическая болезнь сердца и кардиомиопатия. У 13 пациентов (21,3%) наблюдались такие симптомы, как постоянная усталость (астения), у 8 (13,1%) - слабость, и у 5 (8,2%) - бессонница и сонливость, в связи с чем был поставлен диагноз постковидный астенический синдром.

У 18 пациентов (29,5%) отмечались нарушения памяти и внимания, у 9 (14,8%) - головные боли. После осмотра невролога этим пациентам были поставлены диагнозы: когнитивная дисфункция, постковидная энцефалопатия или астено-невротический синдром. Из всех пациентов, находившихся под наблюдением, только у трех состояние было удовлетворительным, и они не предъявляли жалоб.

В то же время, за весь период наблюдения зарегистрировано три летальных исхода (4,9%). Возраст умерших составил 63, 77 и 81 год; все пациенты были женского пола. Они перенесли коронавирусную инфекцию, причем в одном случае заболевание протекало в среднетяжелой форме, а в двух случаях - в тяжелой. У всех умерших был сахарный диабет, в одном случае инсулинозависимый. У пациентки со среднетяжелым течением COVID-19 также были сопутствующие заболевания: ишемическая болезнь сердца (ИБС), гипертоническая болезнь и хроническая почечная недостаточность (ХПН).

При сравнении показателей АСЛ с повышенной специфической чувствительностью к тканевым антигенам, таким как мозг, печень, почки, легкие, кишечник, поджелудочная железа и суставная сумка, у 60 пациентов, через 4 месяца после выписки из стационара в группе больных COVID-19 с соответствующими показателями до выписки больных выявлено достоверное снижение всех изученных параметров (рис. 4).

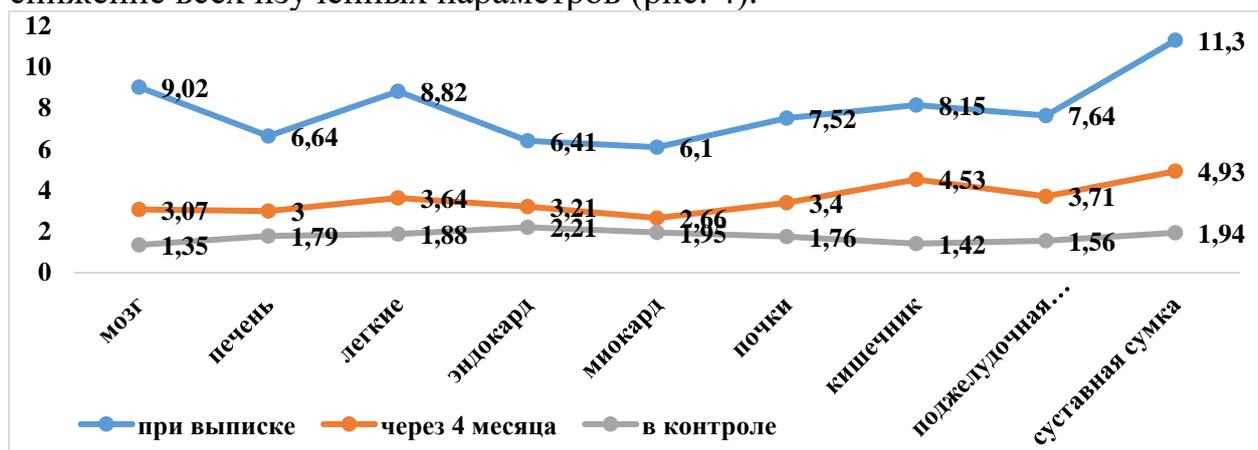


Рис. 4. Сравнительная характеристика антигенсвязывающих лимфоцитов у больных, переболевших COVID-19 (%)

У пациентов, не проходивших реабилитацию и не обращавшихся к специалистам в период наблюдения, сохранялись высокие показатели АСЛ с повышенной специфической чувствительностью к тканевым антигенам. У 8

(13,0%) пациентов отмечались достоверно высокие показатели АСЛ по отношению к ТАГ кишечника ($4,53 \pm 0,12$ при контроле $1,42 \pm 0,18\%$), у 9 (14,8%) пациентов - к ТАГ суставной сумки ($4,93 \pm 0,25$ при контроле $1,94 \pm 0,18\%$) и у 3 (4,9%) пациентов - к ТАГ поджелудочной железы ($3,71 \pm 0,27$ при контроле $1,56 \pm 0,23\%$). Это свидетельствует о высокой вероятности длительного сохранения патологических изменений в данных тканях.

Результаты проведенного исследования показывают, что у пациентов, перенесших COVID-19, во всех системах организма наблюдается воспалительный процесс средней интенсивности. Прогнозирование развития и продолжительности патолого-деструктивных процессов, выявленных в различных органах больных с новой коронавирусной инфекцией, способствует эффективной организации реабилитационных мероприятий. Таким образом, для решения проблем, связанных с инфекцией SARS-CoV-2 и ее долгосрочными последствиями, необходима совместная работа специалистов из различных областей в существующих амбулаториях с целью улучшения долгосрочного психического и физического здоровья переболевших COVID-19.

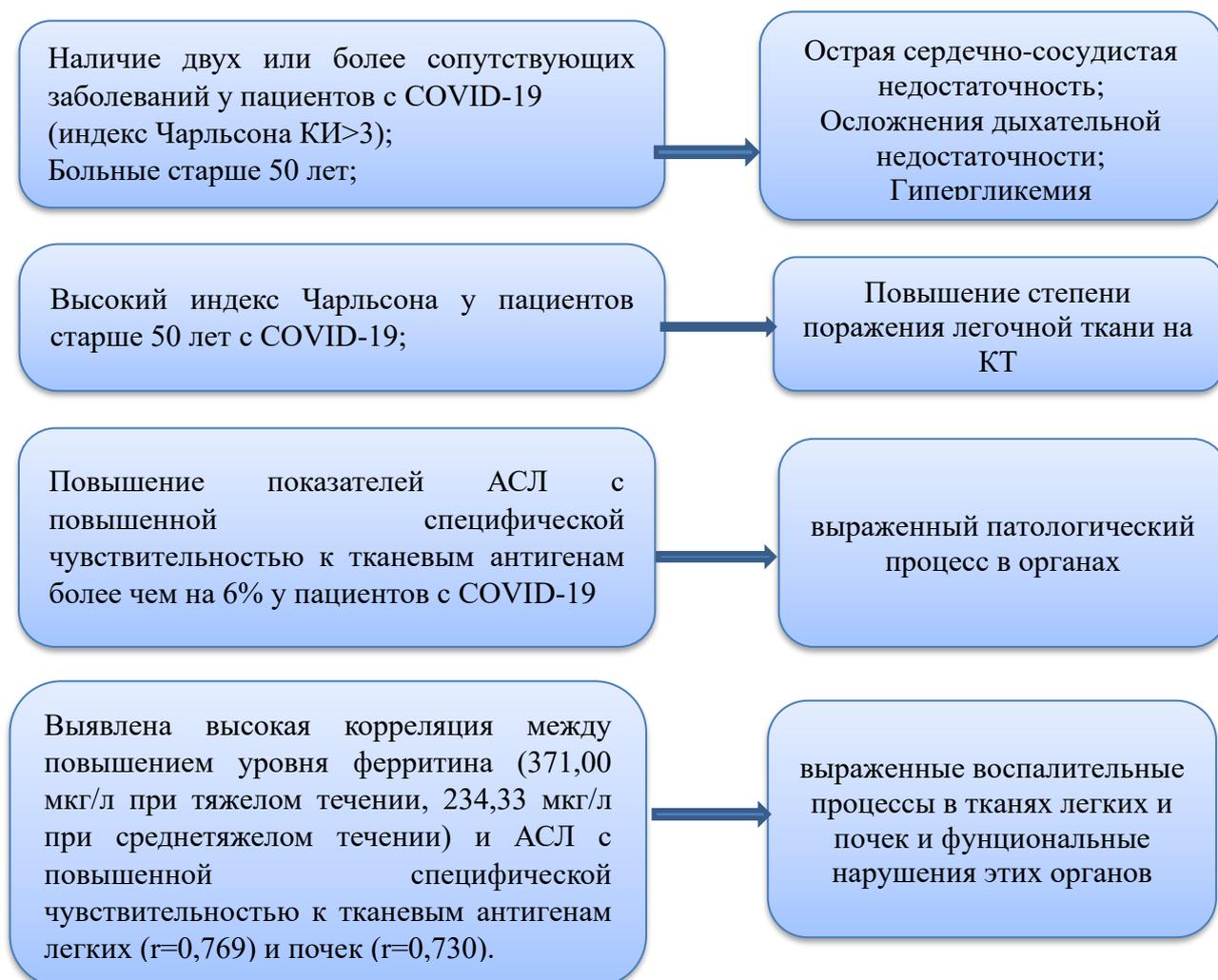


Рис.5. Критерии раннего прогнозирования и профилактики тяжелого течения и последствий заболевания COVID-19

ВЫВОДЫ

В результате проведенных исследований по диссертации доктора философии (PhD) на тему «Разработка методов раннего выявления и предупреждения формирования осложнений в исходе коронавирусной инфекции» были сделаны следующие выводы:

1. Среди больных новой коронавирусной инфекцией преобладали лица в возрасте от 40 до 70 лет. Медиана возраста при среднетяжелом течении COVID-19 составила 49 лет, а при тяжелом течении - 59 лет. При среднетяжелом и тяжелом течении заболевания количество пациентов женского пола преобладало над количеством мужчин (1,08 и 1,6 раза соответственно). У пациентов старше 50 лет с тяжелым течением COVID-19 чаще выявлялось сочетание гипертонии, ишемической болезни сердца, хронических заболеваний дыхательной системы и анемии, что повышает риск неблагоприятных исходов заболевания;

2. Выявлена высокая прямая положительная корреляционная связь между индексом коморбидности (ИК) и степенью поражения легочной ткани ($r=0,852$) и возрастом ($r=0,871$) больных COVID-19. То есть, у пациентов старше 50 лет, заболевших COVID-19, чем выше индекс коморбидности, тем выше степень поражения легочной ткани;

3. Сравнительный анализ динамики показателей антигенсвязывающих лимфоцитов, специфически сенсibilизированных к тканевым антигенам головного мозга, легких, печени, почек, кишечника, поджелудочной железы и суставной сумки у обследованных больных показал, что при новой коронавирусной инфекции наиболее пораженными органами были ткани суставной сумки (11,3%), головного мозга (9,02%), легких (8,82%), почек (8,15%) и поджелудочной железы (7,64%);

4. В динамике заболевания после стационарного лечения у больных с изменением исходных показателей АСЛ, специфически сенсibilизированных к ТАГ до 6%, наблюдалась нормализация патологического процесса (АСЛ к ТАГ менее 2%); при исходных показателях выше 6%, с имеющейся тенденцией в 90% и более случаев к нормализации показателей АСЛ, специфически сенсibilизированных к ТАГ, они оставались достоверно выше контрольных значений ($p>0,05$).

5. Прогностически значимый острый воспалительный индикатор при среднетяжелых и тяжелых формах COVID-19 - ферритин, демонстрирует высокую корреляционную связь с уровнем АСЛ ($r = 0,7-0,9$), специфически сенсibilизированных к тканевым антигенам лёгких ($r = 0,769$) и почек ($r = 0,730$), что свидетельствует о глубоком органном поражении в рамках системного воспалительного процесса.

**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**

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

RAZZAKOVA SHIRIN OLIMOVNA

**DEVELOPMENT OF CRITERIA FOR EARLY PREDICTION AND
PREVENTION OF COMPLICATIONS OF CORONAVIRUS INFECTION**

14.00.10 - Infectious Diseases

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

TASHKENT-2025

The topic of the Doctor of Philosophy (PhD) dissertation in medical sciences is registered with the Higher Attestation Commission under the the Ministry of Higher Education, Science and Innovation under B2022.1. PhD /Tib2445

The dissertation (PhD) has been prepared at the Republican Specialized Scientific Practical Medical Center of Epidemiology, Microbiology, Infectious and Parasitic Diseases.

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: | Akhmedova Xalida Yuldashevna Doctor of Medical Sciences |
| Official opponents: | Ibadova Gulnara Alievna Doctor of Medical Sciences, Professor Bayjanov Allabergan Kadirovich Doctor of Medical Sciences |
| Lead organization: | Samarkand State Medical University |

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: 100151, Tashkent, Uchtepa district, Zakovat str. 2. Tel/fax: (+ 99871) 243-36-05.

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

Abstract of dissertation sent out on « ____ » _____ 2025 y.
(Mailing report № _____ on « ____ » _____ 2025 y).

L. N. Tychiev

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

N. U. Tadjieva

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

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 aim of the research work is to develop methods for early prediction and prevention of complications resulting from coronavirus infection.

Research objectives:

Studying the course of coronavirus infection depending on the gender, age, and comorbidities of patients;

Determination of the correlation between antigen-binding lymphocytes specifically specialized for tissue antigens of the lungs, brain, joint capsule, pancreas, myocardium, intestines, kidneys, and inflammatory markers (IL-1, IL-6, and C-reactive protein) in patients with COVID-19;

Investigation of the clinical and immunological features of the development of late organ complications in patients diagnosed with COVID-19 who received treatment (involving lung, heart, kidney, liver, and intestinal tissues);

Development of criteria for predicting and preventing the formation of COVID-19 disease complications.

The object of the research work consisted of 822 patients who were hospitalized in the clinic of the Republican Specialized Scientific and Practical Medical Center of Epidemiology, Microbiology, Infectious and Parasitic Diseases in July-August 2021 with a diagnosis of COVID-19 (U07.1–U07.2).

The subjects of the study were blood, blood serum, nasal and oropharyngeal swabs, and urine.

Scientific novelty of the research was as follows:

for the first time, the organotropic targeting of SARS-CoV-2's damaging effects to brain (9.02%), joint pouch (11.3%), lung (8.82%), pancreas (7.64%), and kidney (8.15%) tissues was determined by assessing antigen-binding lymphocytes specifically sensitive to these tissues;

for the first time, reliable correlations ($r = 0.769$) were revealed between the level of antigen-binding lymphocytes that are specifically sensitised to tissue antigens of various organs, and inflammatory markers (CRP, IL-1, IL-6 and ferritin) in patients with COVID-19;

for the first time, it has been proven that the initial threshold level of antigen-binding lymphocytes sensitive to tissue antigens above 6% has prognostic significance. This indicates that, even after treatment, increased tissue sensitisation persists in 90% of patients with COVID-19;

for the first time, a strong, direct correlation was established between the comorbidity index of patients with COVID-19 and their age ($r = 0.871$), as well as the degree of lung tissue damage ($r = 0.852$). The risk of a lethal outcome is found to be 85% when the comorbidity index is higher than three points.

Implementation of the results of research.

According to the conclusion of the Scientific and Technical Council under the Ministry of Health of the Republic of Uzbekistan on the implementation of scientific research results into practice, based on the protocol of meeting № 17 dated May 7, 2025:

First Scientific Novelty: For the first time, approaches to identifying the organotropic damaging effects of SARS-CoV-2 on the tissues of the brain (9.02%), synovial membrane (11.3%), lungs (8.82%), pancreas (7.64%), and kidneys (8.15%) through the assessment of specifically sensitive antigen-binding lymphocytes were proposed. These findings were included in the methodological recommendations titled «Use of Immunological Indicators in Early Prediction of Coronavirus Infection Outcomes» approved by the Expert Council on Scientific Coordination of the Ministry of Health of the Republic of Uzbekistan on December 15, 2022 (№ 8n-r/1516). This recommendation has been implemented in practice at the Republican Specialized Hospital №1 in Zangiata and the Khorezm Regional Infectious Diseases Hospital (as per Conclusion № 17 of the Scientific and Technical Council of the Ministry of Health dated May 7, 2025). *Social Impact:* The study allows timely prediction and differentiation of multiple organ lesions in coronavirus infection, facilitating optimal treatment strategies, improving quality of life, and preventing irrational drug use. *Economic Impact:* The results enabled a reduction in hospital bed-days through minimized resource use and timely initiation of pathogenetic therapy.

Second Scientific Novelty: For the first time, statistically significant correlations ($r = 0.769$) were identified between the levels of antigen-binding lymphocytes specific to tissue antigens of various organs and inflammatory markers (CRP, IL-1, IL-6, ferritin) in patients newly diagnosed with COVID-19. These findings were also reflected in the methodological guidelines approved by the Expert Council on December 15, 2022 (№8n-r/1516), and implemented in practice at Zangiata Hospital №1 and Khorezm Regional Infectious Diseases Hospital (as per Conclusion № 17 of the Scientific and Technical Council of the Ministry of Health dated May 7, 2025). *Social Impact:* Studying inflammatory markers and highly specific antigen-binding lymphocytes enables early forecasting of inflammatory progression, objective assessment of pathological changes, and timely treatment adjustments, enhancing patient outcomes and reducing complications. *Economic Impact:* Early detection of multi-organ involvement helps reduce complication rates, mortality, and hospitalization duration, thus optimizing treatment costs and healthcare resource use.

Third Scientific Novelty: The prognostic significance of the baseline threshold level of antigen-binding lymphocytes (over 6%) with high specificity to tissue antigens in COVID-19 patients was demonstrated for the first time. In 90% of cases, elevated tissue sensitization persisted after treatment. This finding was reflected in the methodological recommendation approved by the Expert Council (№8n-r/1516), and implemented in Zangiata Hospital №1 and the Khorezm Regional Infectious Diseases Hospital (as per Conclusion № 17 of the Scientific and Technical Council of the Ministry of Health dated May 7, 2025). *Social Impact:* This method allows early diagnosis of tissue destruction, reducing hospital and rehabilitation costs, disability, and mortality, and improving overall patient health, thus supporting social and economic stability. *Economic Impact:* Early prediction of possible complications, timely prescription of appropriate treatment, and reduction of additional expensive costs for medical diagnostics and treatment spent on patient

rehabilitation have allowed for a decrease in the average cost of treating one patient by 30-40% (from 17,000,000 to 7,750,000 soums), which is equivalent to savings of 9,25 million soums per patient.

Fourth Scientific Novelty: A strong positive correlation was found for the first time between the comorbidity index and both age ($r = 0.871$) and the extent of lung damage ($r = 0.852$) in COVID-19 patients. A comorbidity index >3 was associated with an 85% risk of death. These findings were included in the same methodological recommendation (Order №8n-r/1516) and implemented at Zangiata Hospital №1 and Khorezm Regional Infectious Diseases Hospital (as per Conclusion № 17 of the Scientific and Technical Council of the Ministry of Health dated May 7, 2025).

Social Impact: Faster recovery and social reintegration of patients reduce the burden on healthcare facilities. *Economic Impact:* Optimizing diagnostics by avoiding repeated CT and ultrasound scans, as well as initiating pathogenetic therapy in a timely manner, reduced the cost and duration of treatment and hospitalization.

Approbation of research results. The results of this research were discussed at 9 scientific and practical conferences, including 3 international and 6 national (republican) scientific-practical conferences.

Publication of the research results. A total of 19 scientific papers have been published on the topic of the dissertation. These include 10 journal articles, 8 of which appeared in national journals and 2 in foreign journals recognized by the Higher Attestation Commission of the Republic of Uzbekistan for publishing main scientific results of dissertations.

Structure and scope of the dissertation. The dissertation consists of an introduction, four chapters, personal research, conclusion, practical recommendations, and a list of references. The dissertation consists of 120 pages.

ЭЪЛОН ҚИЛИНГАН ИШЛАР РЎЙХАТИ
СПИСОК ОПУБЛИКОВАННЫХ РАБОТ
LIST OF PUBLISHED WORKS

I бўлим (I часть; I part)

1. Туйчиев Ж.Д., Набиходжаева Д.К., Муртазаева З.Б., Раззакова Ш.О. COVID-19 ассоциированные поражения печени // «Бюллетень ассоциации врачей Узбекистана» научно-практический медицинский журнал.-Ташкент, 2021.- №2.- С.87-88. (14.00.00; №17).

2. Раззакова Ш.О., Ахмедова Х.Ю., Урунова Д.М., Миррахимова Н.М. Клиническая характеристика пациентов с COVID -19 // Инфекция, иммунитет и фармакология.-Ташкент, 2022.- №2. -С-189-195.(14.00.00; №15).

3. Урунова Д.М., Раззакова Ш.О., Ахмедова Х.Ю., Искандарова Г.Т., Зоирова Н.Т. Эпидемиологическая характеристика больных SARS-COV-2 // Инфекция, иммунитет и фармакология.-Ташкент, 2022.-№2.-С.104-108. (14.00.00; №15).

4. Ахмедова Х.Ю., Раззакова Ш.О., Урунова Д.М. COVID-19 беморларида баъзи органларнинг тўқимаси антигенларига махсус сенсibiliзация қилинган антиген боғловчи лимфоцитлар динамикаси // Инфекция, иммунитет и фармакология. -Ташкент, 2022.- № 2.- С.28-33. (14.00.00; №15).

5. Раззакова Ш.О., Ахмедова Х.Ю., Урунова Д.М. Янги коронавирус инфекциясининг клиник-эпидемиологик ва лаборатор хусусиятлари. // Инфекция, иммунитет и фармакология. -Ташкент,2022. - № 5. -С.225-241. (14.00.00; №15).

6. Раззакова Ш.О, Ахмедова Х.Ю., Урунова Д.М. Коронавирус инфекциясида айрим иммунологик кўрсаткичларининг кўплаб аъзолар зарарланишини ташхислашдаги ўзаро боғлиқлиги // Тошкент тиббиёт академияси ахборотномаси журнали.-Тошкент,2023. -№3/2. -Б.79-83. (14.00.00; №13).

7. Раззакова Ш.О., Ахмедова Х.Ю. Урунова Д.М. Изучение коморбидной патологии у больных COVID-19 // Научный журнал: Проблемы биологии и медицины. - Самарканд, 2023.- № 3.1 (145). - С. 284-287. (14.00.00; №19).

8. Razzakova Sh.O., Axmedova X.Yu. COVID-19 infeksiyasining og'ir kechuvida komorbid patologiyaning o'rni // Ўзбекистон Республикаси Санитария-эпидемиология ва жамоат саломатлиги хизмати журнали.- Тошкент, 2023. -№3-4.-Б.39-44. https://doi.org/10.62209/SPJ/vol3_iss3-4/art7

9. Razzakova Sh.O., Axmedova X.Yu., Urunova D.M. Some complications of the new coronavirus infection // European journal of molecular medicine.- Berlin, June 2024.-Volume 4. -№3.-Article 1-P.4-17 DOI: <https://ejournals.id/index.php/EJMM/issue/view/127>

10. Razzakova Sh.O., Axmedova X.Yu. Determination of the Degree of Inflammation in the Organs of COVID-19 //American Journal of Medicine and

И бўлим (И часть; И part)

11. Туйчиев Л.Н., Туйчиев Ж.Д., Раззакова Ш.О. Эффективность комбинированного препарата на основе куркумина и цинка при COVID-19 // Журнал инфектологии. -Гомель, 2022.-Том 14.- №4. -С.103-104.

12. Раззакова Ш.О., Ахмедова Х.Ю. Корреляционные связи маркеров острого воспаления и антигенсвязывающих лимфоцитов при коронавирусной инфекции // Журнал инфектологии. - Санкт-Петербург, 2023.-Том 15.-№2.- С.198.

13. Раззакова Ш.О. Ахмедова Х.Ю. Особенности COVID-19 инфекций у больных с коморбидной патологией // Международная научно-практическая конференция «Актуальные проблемы медицинской профилактики», посвящённая 100-летию со дня рождения общенационального лидера Гейдара Алиева. - Баку, 2023 -С.127-128.

14. Раззакова Ш.О., Ахмедова Х.Ю. Иммунологические показатели в раннем прогнозировании постковидных состояний // Сборник материалов IV Международной научно-практической конференции «Противодействие новой коронавирусной инфекции и другим инфекционным заболеваниям». -Санкт-Петербург, 2023 .- С.252-253.

15. Раззакова Ш.О. Клинические особенности больных SARS-COV-2 госпитализированных в клинику РСНПМЦЭМИПЗ в 2021 году // Материалы Международный научно-практической конференции «Антимикробная резистентность: состояние проблемы и значимость в клинической практике». -Ташкент, 2022.-С.53.

16. Раззакова Ш.О., Ахмедова Х.Ю. Диагностика полиорганных поражений при COVID-19 // Материалы Международный научно-практической конференции «Антимикробная резистентность: состояние проблемы и значимость в клинической практике». - Ташкент, 2022.-С. 52-53.

17. Раззакова Ш.О. Туйчиев Ж.Д. Корреляционные связи маркеров острого воспаления при коронавирусной инфекции // Сборник тезисов Международной Научно-Практической конференции «Современные тенденции развития инфектологии, медицинской паразитологии, эпидемиологии и микробиологии». -Ургенч, 2023.-С.178.

18. Раззакова Ш.О., Ахмедова Х.Ю. Ранняя диагностика постковидных состояний у больных госпитализированных в республиканской специализированной больницы Зангиата №1 // Международная научно-практическая конференция: «Современные аспекты паразитологии и актуальные проблемы кишечных инфекций». -Бухара, 2024.-С.6.

19. Раззакова Ш.О., Ахмедова Х.Ю., Урунова Д.М. Применение иммунологических показателей для раннего прогнозирования исходов при коронавирусной инфекции // Методические рекомендации.-Ташкент, 2022. -24 с.

Автореферат «Тошкент тиббиёт академияси ахборотномаси» журнали тахририятида тахрирдан ўтказилиб, ўзбек, рус ва инглиз тилларидаги матнлар ўзаро мувофиқлаштирилди.

Босмахона лицензияси:



9338

Бичими: 84x60 ¹/₁₆. «Times New Roman» гарнитураси.
Рақамли босма усулда босилди.
Шартли босма табағи: 3,5. Адади 100 дона. Буюртма № 29/25.

Гувоҳнома № 851684.
«Тірографф» МЧЖ босмахонасида чоп этилган.
Босмахона манзили: 100011, Тошкент ш., Беруний кўчаси, 83-уй.