

**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**

ТУЙЧИЕВ ЖАЛОЛИДДИН ДЖАМАЛЛИТДИНОВИЧ

**COVID-19 ИНФЕКЦИЯСИДА РАЦИОНАЛ АНТИМИКРОБ ДАВОНИ
КЛИНИК-ПАТОГЕНЕТИК АСОСЛАШ**

14.00.10 – Юқумли касалликлар

**ТИББИЁТ ФАНЛАРИ ДОКТОРИ (DSc) ДИССЕРТАЦИЯСИ
АВТОРЕФЕРАТИ**

Фан доктори (DSc) диссертацияси автореферати мундарижаси

Оглавление автореферата диссертации доктора наук (DSc)

Contents of Dissertation Abstract of the Doctor of Science (DSc)

Туйчиев Жалолiddин Джамаллитдинович

COVID-19 инфекциясида рационал

антимикроб давони клиник-патогенетик асослаш..... 3

Туйчиев Жалолiddин Джамаллитдинович

Клинико-патогенетическое обоснование

рациональной антимикробной терапии при COVID-19..... 29

Tuychiev Jaloliddin Djamallitdinovich

Clinical and pathogenetic rationale for

optimized antimicrobial therapy in COVID-19..... 55

Эълон қилинган ишлар рўйхати

Список опубликованных работ

List of published works..... 60

**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**

ТУЙЧИЕВ ЖАЛОЛИДДИН ДЖАМАЛЛИТДИНОВИЧ

**COVID-19 ИНФЕКЦИЯСИДА РАЦИОНАЛ АНТИМИКРОБ ДАВОНИ
КЛИНИК-ПАТОГЕНЕТИК АСОСЛАШ**

14.00.10 – Юқумли касалликлар

**ТИББИЁТ ФАНЛАРИ ДОКТОРИ (DSc) ДИССЕРТАЦИЯСИ
АВТОРЕФЕРАТИ**

ТОШКЕНТ – 2025

Докторлик диссертация (DSc) мавзуси Ўзбекистон Республикаси Олий таълим, фан ва инновациялар вазирлиги ҳузуридаги Олий аттестация комиссиясида B2021.2.DSc/Tib560 рақам билан рўйхатга олинган.

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

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

Илмий маслаҳатчи:

Туйчиев Лазиз Надирович

тиббиёт фанлари доктори, профессор

Расмий оппонентлар:

Арипов Орифжон Абдумаликович

тиббиёт фанлари доктори, профессор

Ибадова Гулнара Алиевна

тиббиёт фанлари доктори, профессор

Кошеров Бахит Нургалиевна

тиббиёт фанлари доктори, профессор

(Қозоғистон Республикаси)

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

Диссертация автореферати 2025 йил «_____» _____ куни тарқатилди.

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

Н.С. Атабеков

Илмий даражалар берувчи илмий кенгаш раиси ўринбосари, тиббиёт фанлари доктори

Н.У. Таджиева

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

Б.М. Таджиев

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

КИРИШ (докторлик (DSc) диссертациясининг аннотацияси)

Диссертация мавзусининг долзарблиги ва зарурати. COVID-19 да микробларга қарши дори воситаларини оқилона тайинлаш ҳал қилувчи аҳамиятга эга, «...чунки бу иккиламчи бактериал ва замбуруғли инфекцияларни даволаш самарадорлигини ошириш ҳамда пандемиядан сўнг соғлиқни сақлашнинг глобал таҳдидларидан бирига айланган микробларга қарши чидамлилиқ ривожланиши хавфини камайтириш имконини беради»¹, шунингдек касалликнинг клиник ва лаборатория ташхисоти, кўзгатувчиларнинг дориларга чидамлилигини аниқлаш ва антибиотиклар тайинланишини назорат қилишни ўз ичига олган мажмуавий ёндашув даволашни оптималлаштиришга кўмаклашади ва микробларга қарши воситалардан ортиқча фойдаланишнинг олдини олади. Замоनावий ташхисот усуллари жорий этиш ва эмлашнинг микробларга қарши терапияга бўлган эҳтиёжга таъсирини таҳлил қилиш алоҳида аҳамият касб этади. Бу эса COVID-19 билан касалланган беморларда асоратларни олдини олиш ва даволашнинг самарали стратегияларини ишлаб чиқиш имконини беради.

Жаҳонда COVID-19 инфекциясида рационал антимикроб давони клиник-патогенетик асослаш самарадорлигига эришиш мақсадида қатор илмий-тадқиқотлар амалга оширилмоқда. Бу борада, жумладан балғамни микробиологик текшириш натижаларини ҳисобга олган ҳолда COVID-19 билан касалланган беморларнинг клиник ва лаборатория маълумотларини ўрганиш, бактериал кўзгатувчиларнинг дориларга чидамлилигини аниқлаш, вирусга қарши, антибактериал ва антимикотик дори воситаларини танлашни асослаш, иккиламчи бактериал инфекция мавжуд бўлган беморларда бета-лактамаза фаоллигини аниқлаш, касалхонага ётқизилган беморларга антибактериал дориларни тайинлаш динамикасини асослаш, ZF-2001 рекомбинант вакцинаси билан эмлашнинг COVID-19 нинг клиник кечишига таъсири ва антимикроб препаратларни тайинлаш заруриятини асослаш кабилар катта аҳамият касб этади.

Мамлакатимизда тиббий хизматларни ривожлантириш ва жаҳон стандартларига мослаштириш, юқумли касалликларнинг ўзига хос белгиларини аниқлаш учун замоनावий технологиялардан фойдаланиш, шу жумладан янги коронавирус инфекциясини ўз вақтида ташхислаш ва оқилона даволашга қаратилган илмий тадқиқотларга алоҳида эътибор берилмоқда. Бунинг учун «...коронавирус инфекцияси тарқалишининг олдини олиш, уни даволашнинг замоनावий ва самарали усуллари кўллаш»² каби вазифалари белгиланган. Шу сабабли, замоनावий технологиялардан фойдаланган ҳолда COVID-19 инфекцияси билан касалланган беморларни ташхислаш ва даволаш усуллари такомиллаштириш орқали ўлим кўрсаткичини пасайтириш алоҳида аҳамият касб этади.

¹ Adebisi YA, Alaran AJ, Okereke M, et al. COVID-19 and Antimicrobial Resistance: A Review. Infect Dis (Auckl). 2021 Jul 31;14:11786337211033870. doi: 10.1177/11786337211033870.

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

Ушбу диссертация тадқиқоти Ўзбекистон Республикаси Президентининг 2020 йил 25 июлдаги ПФ-6035-сонли «Коронавирус пандемияси таъсирини юмшатиш, аҳолининг санитария-эпидемиологик осойишталиги ва саломатлигини муҳофаза қилиш тизимини тубдан такомиллаштириш чора-тадбирлари тўғрисида» ги Фармони, 2022 йил 29 январдаги ПФ-60-сонли «2022-2026 йилларга мўлжалланган Янги Ўзбекистоннинг тараққиёт стратегияси тўғрисида» ги Фармони, шунингдек, 2020 йил 12 ноябрдаги ПҚ-4891-сонли «Тиббий профилактика ишлари самарадорлигини янада ошириш орқали жамоат саломатлигини таъминлашнинг кўшимча чора-тадбирлари тўғрисида» ги Қарори ҳамда ушбу фаолиятга оид бошқа меъёрий ҳужжатларда белгиланган вазифаларни маълум даражада амалга оширишга хизмат қилади.

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

Диссертация мавзуси бўйича хорижий илмий тадқиқотлар шарҳи³.

COVID-19 инфекциясининг ташхисоти, даволаш усуллари ва бактериал кўзгатувчиларнинг дориларга чидамлилигини аниқлашни такомиллаштиришга қаратилган илмий-тадқиқот ишлари ҳамда эмлашнинг COVID-19 нинг клиник кечишига таъсири ва антимикроб препаратларни тайинлаш заруриятини асослашга йўналтирилган илмий изланишлар дунёнинг қатор етакчи халқаро илмий марказлари ва олий таълим муассасалари, жумладан Пастер номидаги Эпидемиология ва микробиология ИТИ (Россия Федерацияси); Guangzhou Medical University (Хитой), Université de Montpellier (Франция), University College of Medical Sciences (Ҳиндистон); University College London (Буюк Британия), Chinese Academy of Medical Sciences (Хитой), Johns Hopkins University (АҚШ), National Institutes of Health, Bethesda University of Minnesota (АҚШ), Karolinska University (Швеция), University of Torino, University of Ferrara (Италия), Республика ихтисослаштирилган эпидемиология, микробиология, юкумли ва паразитар касалликлар илмий-амалий тиббиёт марказида (Ўзбекистон) олиб борилмоқда.

Жаҳонда COVID-19 инфекциясини ташхислаш, даволаш ва ўзига хос профилактикаси муаммосининг амалий ечимига қаратилган тадқиқотлар натижасида қатор, жумладан, қуйидаги илмий натижалар олинган: SARS-CoV-2 га қарши стратегиялар исботланган (Université de Montpellier (Франция); Пастер номидаги Эпидемиология ва микробиология илмий-тадқиқот институти (Россия Федерацияси); бактериал инфекция бўлмаганда антибиотикларни тайинлашнинг ягона мезонлари йўқлиги чидамлиликнинг ошишига олиб келиши исботланган (University College of Medical Sciences (Ҳиндистон); COVID-19 инфекциясида микробларга қарши терапия

³ Диссертация мавзуси бўйича хорижий илмий-тадқиқотлар шарҳи. www.pasteurorg.ru; <https://www.gzhmu.edu.cn/english/>; <https://www.umontpellier.fr/>; <http://www.ucms.ac.in/>; <https://www.ucl.ac.uk/>; <http://en.cacms.ac.cn/>; <https://www.jhu.edu/>; www.nih.gov; www.twin-cities.unm.edu; <https://ki.se/>; www.en.unito.it; www.unife.it; www.riv.uz; www.uzinfectology.uz ва бошқа манбалар асосида амалга оширилди.

такомиллаштирилган (University College London, Буюк Британия); COVID-19 нинг оғир шаклларида бета-лактама антибиотикларини бета-лактамаза ингибиторлари билан биргаликда қўллаш самарадорлиги тасдиқланган (Chinese Academy of Medical Sciences, Guangzhou Medical University (Хитой)); периферик қондаги бета-лактамаза фаоллиги ва касалликнинг оғирлиги ўртасидаги боғлиқлик исботланган (Johns Hopkins University, National Institutes of Health, Bethesda University of Minnesota (АҚШ); касалхонага ётқизилган беморларнинг тахминан 34% иккиламчи бактериал ва замбуруғли инфекцияларга эга эканлиги асосланган (Каролинска University (Швеция)); микробларга қарши дори воситаларидан оқилона фойдаланиш масалалари ҳанузгача ҳал этилмаган (University of Torino, University of Ferrara (Италия); вирусга қарши, антибактериал ва антимикотик даволашни комплекс ўрганиш асосида COVID-19 да рационал антимиқроб терапияни клиник-патогенетик жиҳатдан асосланган (Республика ихтисослаштирилган эпидемиология, микробиология, юкумли ва паразитар касалликлар илмий - амалий тиббиёт маркази (Ўзбекистон).

Дунёда COVID-19 инфекциясини даволашни такомиллаштириш бўйича куйидаги устувор йўналишларда қатор илмий тадқиқотлар олиб борилмоқда: балғамни микробиологик текшириш натижаларини ҳисобга олган ҳолда COVID-19 билан касалланган беморларнинг клиник ва лаборатория маълумотларини асослаш, вирусга қарши, антибактериал ва антимикотик дори воситаларини танлашни асослаш, иккиламчи бактериал инфекция мавжуд бўлган беморларда бета-лактамаза фаоллигини аниқлаш, ZF-2001 рекомбинант вакцинаси билан эмлашнинг COVID-19 нинг клиник кечишига таъсири ва антимиқроб препаратларни тайинлаш заруриятини асослаш, ҳамда иммунопрофилактикани такомиллаштириш.

Муаммонинг ўрганилганлик даражаси. COVID-19 пандемияси глобал муаммо бўлиб, клиник амалиёт ва далилларга асосланган тиббиёт ўртасидаги микробларга қарши даволаш учун қарама-қаршилиқларни юзага чиқарди. Кўплаб халқаро тадқиқотлар ва мета-таҳлиллар шуни кўрсатдики, бактериал коинфекцияларнинг тарқалиши кам бўлишига қарамай, COVID-19 билан касалхонага ётқизилган беморларнинг 70 фоиздан ортиғи антибиотиклар қабул қилган (Yang X. et al., 2024). Бундай номуносивлик дифференциал ташхиснинг мураккаблиги ва шифокорларнинг иккиламчи асоратлардан хавотирланиши билан боғлиқ. Шу билан бирга, иккиламчи инфекция кўзғатувчилари, айниқса *Klebsiella pneumoniae*, *Acinetobacter baumannii* ва *Pseudomonas aeruginosa* штамлари орасида антибиотикларга чидамлилиқнинг юқори даражаси аниқланди. Бу эса микробларга қарши назоратни кучайтириш ва антибиотиклардан оқилона фойдаланиш дастурларини жорий этиш зарурлигини тасдиқлайди (Langford BJ, 2023).

МДХ мамлакатларида ҳам COVID-19 да антибиотикларни эмпирик тайинлаш муаммоси жиддий тус олди. Россия, Қозоғистон, Беларус ва минтақанинг бошқа давлатларида ўтказилган тадқиқотлар шуни кўрсатадики, бактериал инфекцияларнинг лаборатория текшируви чекланган бўлишига қарамай, микробларга қарши дори-дармонларни қабул қилган беморларнинг

улуши 60-80% дан ошган (Синопальников А.И., 2021, Лавриненко А. ва бошқ., 2023). Госпитал штаммларнинг, айниқса ESKAPE патогенлари орасида чидамлилиги ортиб бораётгани алоҳида ташвиш уйғотмоқда (Semenova Y, 2024). Бир қатор мамлакатларда антибиотикларни нооқилона қўллашни чеклаш бўйича миллий протоколлар ва тавсиялар жорий этилган, аммо антимиқроб назорат ва лаборатория диагностикасини жорий этиш даражаси етарли эмас ва чидамлик тузилиши бўйича маълумотлар кўпинча тўлиқ эмас (Кривошеева Т. М., 2021).

Ўзбекистонда COVID-19 да микробларга қарши дори воситаларидан оқилона фойдаланиш муаммоси миллий даражада фаол ўрганилмоқда ва муҳокама қилинмоқда. Таҳлиллар шуни кўрсатадики, COVID-19 билан касалланган беморлар орасида антибиотикларни буюриш даражаси юқориликча қолмоқда - касалхонага ётқизилган барча ҳолатларнинг 57% гача, бу айниқса ESKAPE микроорганизмлари орасида антибиотикларга чидамликнинг ўсиши билан бевосита боғлиқ (Тожиддинова М., 2023). Маҳаллий олимларнинг тадқиқотлари *Acinetobacter spp.* ва *Enterobacter spp.* касалхона штаммларининг антибиотикларнинг асосий гуруҳларига, шу жумладан карбапенемлар ва фторхинолонларга юқори чидамлилигини тасдиқлайди (Aniyozova D. et al., 2024). Мамлакатда микробиологик мониторинг ва лаборатория диагностикасини такомиллаштириш дастурлари жорий этилмоқда, миллий тавсияларда эса антибиотикларни фақат бактериал инфекция тасдиқлангандагина буюриш зарурлиги таъкидланган (Абдухалилова Г.К., 2024). Шунга қарамай, даволашни оптималлаштириш ва чидамли штаммлар тарқалишининг олдини олиш учун устувор илмий тадқиқотлар ва микробларга қарши назоратнинг халқаро стандартларини мослаштириш зарурати сақланиб қолмоқда.

Диссертация тадқиқотининг диссертация бажарилган илмий-тадқиқот муассасасининг илмий-тадқиқот ишлари режалари билан боғлиқлиги. Диссертация тадқиқоти Республика ихтисослаштирилган эпидемиология, микробиология, юқумли ва паразитар касалликлар илмий-амалий тиббиёт марказининг илмий-тадқиқот ишлари режаларига мувофиқ, ҳамда, ушбу марказнинг Вирусология илмий-тадқиқот институти томонидан ўтказилган LKM-2020-NCV-GJ01 рақамли «18 ёш ва ундан катта ёшдаги одамларда COVID-19 профилактикаси мақсадида янги турдаги коронавирусуга қарши рекомбинант вакцина (СНО хужайралари) билан эмлашнинг самарадорлиги ва хавфсизлигини ўрганишга қаратилган рандомизацияланган, икки томонлама номаълум, плацебо назоратли клиник тадқиқот (III босқич)» доирасида амалга оширилди (2021-2023йй.).

Тадқиқотнинг мақсади COVID-19 инфекциясида рационал антимиқроб даवони клиник ва патогенетик асослашдан иборат.

Тадқиқотнинг вазифалари:

COVID-19 билан касалланган беморларнинг балғамини микробиологик текшириш натижаларини инобатга олган ҳолда уларнинг клиник-лаборатория кўрсаткичлари ва касаллик кечишининг оғирлигини аниқлаш;

COVID-19 да бактериал ва замбуруғли патогенларнинг ўзига хос хусусиятлари, уларнинг антибиотикларга сезgirлиги ва клиник маълумотларни ҳисобга олган ҳолда микробларга қарши дори воситаларини қўллашнинг асослилиги ва самарадорлигини ўрганиш;

иккиламчи бактериал инфекция билан асоратланган COVID-19 беморларда бета-лактамаза фаоллигини аниқлаш учун тест тизимининг ташхис қийматини белгилаш;

Global Point Prevalence Survey таҳлил маълумотларига кўра, COVID-19 билан касалхонага ётқизилган беморларда антибактериал дори воситаларини тайинлаш даражаси ҳамда бактериал инфекцияларнинг учраш даражасини аниқлаш;

ZF-2001 вакцинациясининг COVID-19 билан касалланиш ва клиник кечиши, оғир шакллариининг учраши, касалхонада даволаниш муддати ҳамда антимикроб препаратларини қўлланилишида самарадорлигини асослаш.

Тадқиқот объекти сифатида 18 ёш ва ундан катта бўлган, COVID-19 ташхиси тасдиқланган 672 нафар беморнинг тиббий маълумотлари ретроспектив ўрганилди ва таҳлил қилинди. Эмлаш самарадорлигини баҳолаш учун (тадқиқотнинг тўртинчи қисми) мазкур клиник тадқиқотда иштирок этган 6456 нафар соғлом кўнгиллиларнинг амбулатор карталари ўрганилди.

Тадқиқотнинг предмети сифатида беморлардан олинган вена қони, бурун халқум суртмаси, балғами ва ажратма материаллари олинган.

Тадқиқотнинг усуллари. Тадқиқот вазифаларини ҳал этиш ва мақсадга эришиш учун клиник, инструментал, бактериологик, серологик (иммунофермент ва иммунохемилюминесцент таҳлиллари), молекуляр-генетик (полимераза занжир реакцияси) ва статистик (Пирсон коэффициенти, хи квадрат (χ^2) ва Фишер усули) усулларидан фойдаланилган.

Тадқиқотнинг илмий янгилиги қуйидагилардан иборат:

илк бор COVID-19 билан касалланган беморларда касалликнинг оғирлик даражаси ва оқибатлари билан балғамдаги бактериал флоранинг аниқланиши ўртасида боғлиқлик мавжуд эмаслиги ва беморларни шифохонага ётқизилган илк кунларидан захира антибиотиклардан фойдаланиш зарурияти йўқлиги асосланган;

илк бор COVID-19 билан касалланган беморларда касаллик ўта оғир шаклда кечган ва вафот этган беморлардан *P.aeruginosa* нинг ажратилиши ишонарли равишда юқори эканлиги исботланган;

COVID-19 билан касалланган беморларга, антибиотикларни бактериал асоратларни олдини олиш учун (80,8%) буюриш касалликни кечиш оғирлиги ва шифохонада қолиш муддатини ҳамда ўлим хавфини камайтиришда самарали эмаслиги асосланган;

илк бор COVID-19 инфекцияси билан касалланган беморларда бета-лактамазани фаоллигини текшириш бета-лактамаз антибиотикларининг даволашда самарадорлигини баҳолаш учун зарурлиги асосланган;

ZF-2001 рекомбинант вакцинаси билан эмланган кўнгиллиларда COVID-19 билан касалланишни, касалликни оғир шакллариини ривожланиш хавфини

камайтириши ҳамда нораціонал антибиотик терапия эҳтимолини қисқартиришда самарадорлиги исботланган.

Тадқиқотнинг амалий натижалари қуйидагилардан иборат:

COVID-19 билан оғриган беморларда шифохонада ташқари бактериал инфекция белгилари мавжуд бўлганда, учинчи авлод цефалоспорин ёки фторхинолон гуруҳидаги дори воситалари билан эмпирик антибактериал даволаш асосланган;

K.pneumoniae еки *E.coli* чақирган инфекциялар клиник ва лаборатор белгилари аниқланганда, цефалоспоринларнинг бета-лактамаза ингибиторлари ва карбапенемлар билан комбинациясига афзал танлов эканлиги аниқланган. *P.aeruginosa* билан касалланиш хавфи бўлган беморлар учун карбапенемлар ва учинчи авлод аминогликозидларни комбинацияси билан даволаш асосланган;

бета-лактамаз антибиотиклари билан даволашга жавоб бермайдиган беморларда, даволаш муваффақиятсизлигининг мумкин бўлган сабабларини аниқлаш ва антибактериал терапияни коррекцияси мақсадида зардобдаги бета-лактамаза фаоллигини аниқлаш зарурлиги асосланган;

шифохоналарда антимиқроб терапиянинг рационал қўлланилишини мониторинги учун Global Point Prevalence Survey (GLOBAL-PPS) бир муддатлик таҳлилини мунтазам равишда қўллаш асосли эканлиги исботланган;

COVID-19 га қарши ZF-2001 рекомбинант вакцинаси билан эмлашни тавсия этиш касалликнинг оғир шакллари, касалхонага ётқизиш ҳолатлари ва антибиотиклар қўлланилишини камайтиришга ёрдам бериши, шунингдек, юқори даражадаги профилактик, клиник ва иқтисодий самарадорликни таъминлаши исботланган.

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

Тадқиқот натижаларининг илмий ва амалий аҳамияти. Тадқиқот натижаларининг илмий аҳамияти, COVID-19 билан касалланган беморларда касалликнинг оғирлик даражаси ва оқибатлари билан балғамдаги бактериал флоранинг аниқланиши ўртасида боғлиқлик мавжуд эмаслиги, беморларни шифохонага ётқизилган илк кунларидан заҳира антибиотиклардан фойдаланиш зарурияти мавжуд эмаслиги, беморларда бета-лактамазани фаоллигини текшириш бета-лактамаз антибиотикларининг даволашда самарадорлигини баҳолаш учун зарурлиги билан изоҳланади.

Тадқиқот натижаларининг амалий аҳамияти, бемор саломатлигининг тез қайта тикланиши ва эрта ташҳисоти ҳамда асоратларнинг олдини олиш, ўлим кўрсаткичини камайтириш, микробларга қарши дори воситаларидан фойдаланишни мониторинг қилиш учун Global Point Prevalence Survey

услугининг самарадорлиги ва беморларнинг шифохонада даволанишига сарфланадиган харажатларни камайтириш билан изоҳланади.

Тадқиқот натижаларининг жорий қилиниши. Ўзбекистон Республикаси Соғлиқни сақлаш вазирлиги ҳузуридаги Илмий-техник кенгашнинг 2025 йил 22 майдаги 18/42-сонли мажлис баённомасига асосан илмий-тадқиқот ишлари натижаларини амалиётга тадбиғи бўйича хулосасига кўра:

биринчи илмий янгилик: илк бор, COVID-19 билан касалланган беморларда касалликнинг оғирлик даражаси ва оқибатлари билан балғамдаги бактериал флоранинг аниқланиши ўртасида боғлиқлик мавжуд эмаслиги ва беморларни шифохонага ётқизилган илк кунларидан заҳира антибиотиклардан фойдаланиш зарурияти йўқлиги асосланганлиги бўйича таклифлар Республика ихтисослаштирилган эпидемиология, микробиология, юқумли ва паразитар касалликлар илмий-амалий тиббиёт марказининг (РИЭМЮПКИАТМ) экспертлар кенгаши томонидан 2024 йил 14 февралда тасдиқланган (№1 н-з/37) «Коронавирус инфекциясида оқилона антимиқроб даволаш тамойиллари» номли услубий тавсиянома мазмунига киритилган. Мазкур тавсиянома Бухоро вилояти юқумли касалликлар шифохонасининг 2024йил 9-январдаги 18-сон ва Республика ихтисослаштирилган Зангиота 1-сон шифохонасининг 2024йил 10-январдаги 9-п сон буйруқлари билан амалиётга жорий этилган (Соғлиқни сақлаш вазирлиги ҳузуридаги Илмий-техник кенгашнинг 2025 йил 22 майдаги 18/42-сонли хулосаси). *Ижтимоий самарадорлиги:* тадқиқот натижаларининг жорий этилиши антибиотикларни асоссиз тайинлашни чеклаш орқали COVID-19 билан касалланган беморларда ножўя таъсирлар ва асоратлар ривожланиши хавфининг олдини олиш имконини беради. *Иқтисодий самарадорлиги:* заҳира антибиотиклар билан даволаш курсининг ўртача нархи 806000 (544000-1032000) сўмни ташкил этишини инобатга олган ҳолда COVID-19 да асосли антимиқроб терапияни ўтказишдан иборат;

иккинчи илмий янгилик: илк бор, COVID-19 билан касалланган беморларда касаллик ўта оғир шаклда кечган ва вафот этган беморлардан *Pseudomonas aeruginosa* нинг ажратилиши ишонарли равишда юқори эканлиги бўйича таклифлар РИЭМЮПКИАТМ экспертлар кенгаши томонидан 2024 йил 14 февралда тасдиқланган (№1 н-з/37) «Коронавирус инфекциясида оқилона антимиқроб даволаш тамойиллари» номли услубий тавсиянома мазмунига киритилган. Мазкур тавсиянома Бухоро вилояти юқумли касалликлар шифохонасининг 2024йил 9-январдаги 18-сон ва Республика ихтисослаштирилган Зангиота 1-сон шифохонасининг 2024йил 10-январдаги 9-п сон буйруқлари билан амалиётга жорий этилган (Соғлиқни сақлаш вазирлиги ҳузуридаги Илмий-техник кенгашнинг 2025 йил 22 майдаги 18/42-сонли хулосаси). *Ижтимоий самарадорлиги:* олинган натижалар хавф гуруҳидаги беморларни башорат қилиш ва ўз вақтида аниқлаш имконини беради, шунингдек, мақсадли терапия ўтказиш COVID-19 билан касалланган ўта оғир беморлар орасида ўлим ҳолатларини камайтиришга ёрдам беради. *Иқтисодий самарадорлиги:* COVID-19 нинг ўта оғир шакли билан касалланган

беморларни оқилона микробларга қарши даволаш, интенсив терапия бўлимида псевдомонас инфекциясининг бир ҳолатини даволашнинг ўртача нархини ҳисобга олган ҳолда, ҳар бир бемор учун тўғридан-тўғри тиббий харажатларни тахминан 3050000 сўмга тежаш имконини беради;

учинчи илмий янгилик: COVID-19 билан касалланган беморларга, антибиотикларни бактериал асоратларни олдини олиш учун (80,8%) буюриш касалликни кечиш оғирлиги ва шифохонада қолиш муддатини ҳамда ўлим хавфини камайтиришда самарали эмаслиги асослангани бўйича таклифлар Ўзбекистон Республикаси Соғлиқни сақлаш вазирлигининг 2021 йил 21 апрелдаги 82-сонли буйруғи билан тасдиқланган «Коронавирус инфекцияси билан касалланган беморларни даволаш бўйича вақтинчалик тавсиялар» мазмунига киритилган. Ушбу тавсия барча даволаш профилактика муассасаларида жорий этилган (Ўзбекистон Республикаси Соғлиқни сақлаш вазирлиги ҳузуридаги Илмий-техник кенгашнинг 2025 йил 22 майдаги 18/42-сонли хулосаси). *Ижтимоий самарадорлиги:* Тадқиқот натижаларини амалиётга татбиқ этиш антибиотикларга чидамлилиқ ривожланиши хавфини камайтириш, беморлар учун даволаш хавфсизлигини ошириш ва нохуш ҳодисалар юзага келиш эҳтимолини пасайтириш имконини беради. *Иқтисодий самарадорлиги:* COVID-19 билан касалланган беморларга антибиотикларни профилактика мақсадида тайинлашдан асосли равишда воз кечиш соғлиқни сақлаш тизими учун касалхонага ётқизилган ҳар бир бемор ҳисобига 544300 сўмдан 1032000 сўмгача маблағни тежаш имконини беради;

тўртинчи илмий янгилик: илк бор, COVID-19 инфекцияси билан касалланган беморларда бета-лактамазани фаоллигини текшириш бета-лактамаз антибиотикларининг даволашда самарадорлигини баҳолаш учун зарурлиги бўйича таклифлар Соғлиқни сақлаш вазирлигининг 2021 йил 21 апрелдаги 82-сонли буйруғи билан тасдиқланган «Коронавирус инфекцияси билан касалланган беморларни даволаш бўйича вақтинчалик тавсиялар» мазмунига киритилган. Ушбу тавсия барча даволаш профилактика муассасаларида жорий этилган (Ўзбекистон Республикаси Соғлиқни сақлаш вазирлиги ҳузуридаги Илмий-техник кенгашнинг 2025 йил 22 майдаги 18/42-сонли хулосаси). *Ижтимоий самарадорлиги:* тадқиқот натижаларини жорий этиш антибактериал терапияни индивидуаллаштириш ва самарадорлигини ошириш имконини беради, бу эса клиник натижаларнинг яхшиланишига ва самарасиз дори тавсиялари сонининг камайишига олиб келади, шунингдек, асоратлар ривожланиш хавфини пасайтиради. *Иқтисодий самарадорлиги:* COVID-19 билан касалланган беморларда бета-лактамазаларни аниқлашни жорий этиш антибиотикларнинг самарасиз курсларини камайтириш, касалхонада даволаниш муддатини қисқартириш ва асоратларнинг олдини олиш ҳисобига ҳар бир бемор учун 320000 сўмгача маблағни тежаш имконини беради;

бешинчи илмий янгилик: ZF-2001 рекомбинант вакцинаси билан эмланган кўнгиллиларда COVID-19 билан касалланишни, касалликни оғир шаклларини ривожланиш хавфини камайтириши ҳамда нораціонал антибиотик терапия эҳтимолини қисқартиришда самарадорлиги исботланган. Бу маълумот Соғлиқни сақлаш вазирлигининг 2021 йил 21 апрелдаги 82-сонли буйруғи

билан тасдиқланган «Коронавирус инфекцияси билан касалланган беморларни даволаш бўйича вақтинчалик тавсиялар» мазмунига киритилган. Ушбу тавсия барча даволаш профилактика муассасаларида жорий этилган (Ўзбекистон Республикаси Соғлиқни сақлаш вазирлиги ҳузуридаги Илмий-техник кенгашнинг 2025 йил 22 майдаги 18/42-сонли хулосаси). *Ижтимоий самарадорлиги:* ZF-2001 рекомбинант вакцинаси билан эмлашни жорий этиш аҳоли ўртасида COVID-19 билан касалланиш даражасини ва унинг оғир кечишини камайтиришга ёрдам беради, касалхонага ётқизиш ва интенсив терапияга бўлган эҳтиёжни пасайтиради, бу эса соғлиқни сақлаш тизимида тушадиган юкломани енгиллаштиради. *Иқтисодий самарадорлиги:* Тадқиқот натижаларини жорий этиш касалхонада даволаниш муддатини қисқартириш ва тайинланадиган антибиотиклар миқдорини камайтириш орқали соғлиқни сақлаш тизими учун ҳар бир беморга 806000 сўмни тежайди, шунингдек, COVID-19 нинг оғир шакллари хавфини камайтиради.

Тадқиқот натижаларининг апробацияси. Мазкур тадқиқот натижалари 10 та илмий-амалий анжуманда, жумладан 2 та халқаро ва 8 та республика миқёсидаги илмий-амалий конференцияларда муҳокама қилинган.

Тадқиқот натижаларининг эълон қилинганлиги. Диссертация мавзуси бўйича жами 26 та илмий ишлар чоп этилган бўлиб, шулардан Ўзбекистон Республикаси Олий аттестация комиссиясининг докторлик диссертациялари асосий илмий натижаларини чоп этиш тавсия этилган илмий нашрларда 11 та мақола, жумладан 9 таси республика ҳамда 2 таси хорижий журналларда нашр этилган.

Диссертациянинг тузилиши ва ҳажми. Диссертация таркиби кириш, олгита боб, хулоса, фойдаланилган адабиётлар рўйхатидан иборат. Диссертациянинг ҳажми 199 бетни ташкил этган.

ДИССЕРТАЦИЯНИНГ АСОСИЙ МАЗМУНИ

Кириш қисмида ўтказилган тадқиқотнинг аҳамияти ва зарурлиги асосланади, унинг мақсад ва вазифалари шакллантирилади, ўрганиш объектлари ва предметлари белгиланади, шунингдек, ишнинг республика фан ва техникасини ривожлантиришнинг устувор йўналишларига мувофиқлиги кўрсатилади. Бундан ташқари, олинган натижаларнинг илмий янгилиги ва амалий аҳамияти келтирилиб, уларнинг илмий-амалий аҳамияти тавсифланади, натижаларни амалиётга татбиқ этиш тўғрисида маълумотлар, чоп этилган илмий мақолалар, диссертациянинг ҳажми ва тузилиши ҳақида маълумотлар келтирилади.

Диссертациянинг «**COVID-19 пандемияси шароитида антимиқроб даволаш ва антибиотик резистентликка олиб келувчи омиллар (адабиётлар шарҳи)**» деб номланган биринчи бобида иш мавзусига оид илмий адабиётларнинг таҳлили берилган. Ушбу бобда янги коронавирус инфекцияси патогенези, COVID-19даги бактериал ва замбуруғли инфекциялар, уларнинг спектри, учраш даражаси ва антибиотикларга чидамлилиги, шунингдек, COVID-19 учун микробларга қарши терапияга

замонавий ёндашувлар ҳақида сўз боради. Бундан ташқари, ушбу бобда COVID-19 га қарши эмлашнинг касалликнинг клиник кечишига таъсири, шунингдек, антимикроб дори воситаларини тайинлаш масалалари ҳам тавсифланган.

Диссертациянинг «COVID-19 инфекциясида рационал антимикроб даवони клиник-патогенетик асослаш бўйича материал ҳамда текшириш усуллари» деб номланган иккинчи бобида тадқиқот дизайни, беморларни танлаш ва маълумотлар тўплаш, ўрганилаётган контингент умумий тавсифи, мавзу, объект ва қўлланиладиган тадқиқот усуллари ёритилган. COVID-19 ташхисининг диагностика мезонлари ва оғирлиги батафсил тавсифланган.

Инструментал усуллар (рентгенография, МСКТ) ёрдамида текширилган беморларда ўпка шикастланишининг тарқалиши тўғрисидаги маълумотлар таҳлил қилинди.

Молекуляр генетик тадқиқотлар. SARS-CoV-2 вируси РНКсини ажратиб олиш ва полимераза занжири реакцияси ишлаб чиқарувчининг махсус кўрсатмалари асосида амалга оширилди.

Бактериологик текширув усуллари. Барча беморларда ISO 15189 стандарти бўйича аккредитациядан ўтган Микробларга қарши чидамлик маркази лабораториясида ҳамда 1-сонли «Зангиота» ихтисослаштирилган шифохонасининг бактериологик лабораториясида балғамнинг бактериологик таҳлили ўтказилди.

Периферик қоннинг бета-лактамаза фаоллигини аниқлаш учун синтетик цефалоспорин антибиотики нитросефиннинг бета-лактама боғланишининг парчаланиши натижасида ранги ўзгаришига асосланган усул қўлланилди.

Антимикроб терапияни таҳлил қилиш. Антимикроб терапияни таҳлил қилиш учун микробларга қарши дориларни қўллаш амалиётини кесишган тадқиқот методологияси (2022 GLOBAL-PPS) - The Global Point Prevalence Survey of Antimicrobial Consumption and Resistance ишлатилган.

Статистик усуллар: Маълумотларни таҳлил қилиш ва график тақдимот учун махсус дастурий воситалар «SPSS» (версия 29, IBM, США), SAS JMP 17.0 и GraphPad Prism 8.0 ишлатилган. Маълумотлар тақсимотининг нормаллигини текшириш учун Шапиро-Уилк ва Колмогоров-Смирнов тестлари қўлланилди. Вариацион параметрларга ўртача арифметик (M), стандарт оғиш (σ) ва нисбий қийматлар (частота, %) киради. Миқдорий кўрсаткичлар медиан (Me), пастки ва юқори кваттиллар (Q_{25} - Q_{75}) ёрдамида тасвирланган. Гуруҳларни солиштириш учун Манн-Уитни U тести икки гуруҳнинг миқдорий маълумотларини солиштириш учун ишлатилган ва Краскел-Уоллис тести одатдагидан фарқли тақсимотлар билан бир нечта намуналарни солиштириш учун ишлатилган. Сифат қийматларини солиштириш учун χ^2 тести ва Фишернинг аниқ тести ишлатилган. Параметрларни бир нечта таққослаш учун Бонферрони тузатиш P -қийматларини сошлаш ва I турдаги хатоларни минималлаштириш учун ишлатилган.

Ушбу тадқиқотлар Ўзбекистон Республикаси Соғлиқни сақлаш вазирлиги Этика қўмитасининг 2020-йил 10-декабрда ўтказилган йиғилишида тасдиқланган 8/1-1467-сонли рухсатнома асосида бажарилди.

Диссертациянинг «COVID-19 инфекцияси кечишининг иккиламчи инфекция аниқланишига боғлиқ ҳолда клиник ва лаборатория хусусиятлари» деб номланган учинчи бобида COVID-19 билан касалланган, ҳамда бактериялар ва замбуруғли қўзғатувчилар аниқланган беморларда клиник ва лаборатория маълумотларининг таҳлили натижалари баён этилган.

Тадқиқотга киритишнинг асосий мезонларидан бири — COVID-19 билан касалланган беморларда балғамнинг бактериологик текшируви натижасининг мавжудлиги эди. Улар орасида 367 нафар (54,6%) бемор касалхонага ётқизилгандан кейинги дастлабки 48 соат ичида балғам топширган бўлса, қолган 305 нафар беморлар балғамни 48 соатдан кейин топширган. Балғамнинг бактериологик текшируви давомида 232 нафар (34,5%) COVID-19 билан касалланган беморларда патоген бактериялар аниқланган. 440 нафар (65,5%) беморларда эса бактериялар инфекциялар аниқланмаган, яъни бактериологик таҳлил натижаси манфий бўлган.

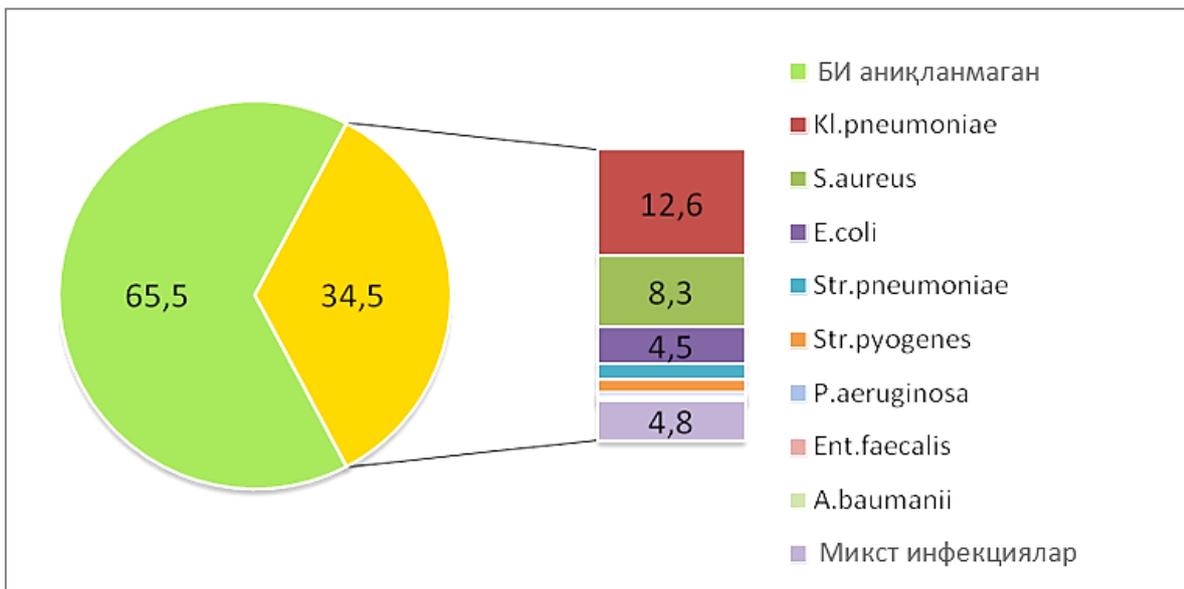
Барча текширилган беморларнинг учдан бир қисмидан 232 нафар (34,5%) ҳолатда аниқланган иккинчи даражали бактериялар инфекциялар қуйидаги патогенлар билан ифодаланган: *K. pneumoniae* – 110 (16,4%), *S. aureus* – 82 (12,2%), *E. coli* – 38 (5,6%), *S. pneumoniae* – 14 (2,6%), *Str. pyogenes* – 12 (1,8%), *P. aeruginosa* – 5 (0,7%), *E. faecalis* – 2 (0,3%) ва *A. baumannii* – 1 (0,1%) (1-жадвал).

1-жадвал

COVID-19 билан касалланган беморларда патоген бактериялар инфекциялар спектри, n=672

Грам-манфий бактериялар, n (%)		Грам-мусбат бактериялар, n (%)	
<i>K. pneumoniae</i>	110 (16,4)	<i>S. aureus</i>	82 (12,2)
<i>E. coli</i>	38 (5,7)	<i>S. pneumoniae</i>	14 (2,1)
<i>P. aeruginosa</i>	5 (0,7)	<i>S. pyogenes</i>	12 (1,8)
<i>A. baumannii</i>	1 (0,1)	<i>E. faecalis</i>	2 (0,3)
Жами	154 (22,9%)	Жами	110 (16,4%)

Энг кўп учраган патогенлар *K. pneumoniae*, *S. aureus* ва *E. coli* бўлди. Шу билан бирга, 32 нафар беморда (5%) микст инфекциялар аниқланган ва уларнинг ярмидан кўпида *K. pneumoniae* ҳамда *S. aureus* микст инфекцияси кузатилган (1-расм).



1-расм. COVID-19 билан касалланган беморларда бактериал инфекциялар тарқалиши (%) (n=672)

COVID-19 билан касалланган беморларда бактериал инфекция аниқланишига кўра патоген бактериялар топилган беморлар ва патоген бактериялар аниқланмаган беморлар гуруҳи орасидаги клиник ва лаборатория кўрсаткичларининг қиёсий таҳлили ўтказилди. 2-расмдаги доиравий диаграммалар COVID-19 оғирлик даражасининг (ўрта, оғир ва ўта оғир) икки гуруҳга бўлинган беморлар орасида тақсимланишини кўрсатади: бактериал инфекция аниқланган ва аниқланмаган.



2-расм. COVID-19 оғирлик даражасига кўра беморларнинг бактериал инфекция аниқланишига бўйича тақсимланиши

Бактериал инфекция аниқланган гуруҳда касалликларнинг кўп қисми (57,3%) ўрта оғирликда, инфекция аниқланмаган гуруҳда эса бу кўрсаткич бироз паст (55,2%) ва оғир ҳолатлар улуши бироз юқори (37,5% га нисбатан 35,5%). Иккала гуруҳда ҳам ўта оғир ҳолатлар улуши бир хил - 7,3%.

Турли оғирлик даражасидаги беморларда иккиламчи бактериал флоранинг учрашини таққослаганда, асосий касалликнинг маълум бир оғирлиги учун аниқланиш даражаси ўзига хос эмаслиги маълум бўлди ($p > 0,05$). Ажратилган бактериал инфекциялар спектри COVID-19 клиник кечишининг оғирлик гуруҳлари бўйича энг кўп аниқланган кўзгатувчиларнинг учраш даражасида фарқ кузатилмади (2-жадвал).

2-жадвал

COVID-19 нинг кечиш оғирлигига кўра, беморларда бактериал кўзгатувчиларнинг аниқланиши натижалари, n (%)

Аниқланган бактериал кўзгатувчилар	Ўрта оғир	Оғир кечиш	Ўта оғир кечиш	P χ^2 Pearson
<i>Kl. pneumoniae</i>	61 (55,4)	41 (37,3)	8 (7,3)	>0,05
<i>S. aureus</i>	52 (63,4)	27 (32,9)	3 (3,7)	>0,05
<i>E. coli</i>	26 (68,4)	11 (28,9)	1 (2,7)	>0,05
<i>Str. pneumoniae</i>	5 (35,7)	7 (50)	2 (14,3)	>0,05
<i>Str. pyogenes</i>	5 (41,7)	5 (41,7)	2 (16,6)	>0,05
<i>E. faecalis</i>	-	2 (100)	-	>0,05
<i>A. baumannii</i>	-	1 (100)	-	>0,05
<i>P. aeruginosa</i>	1 (20)	2 (40)	2 (40)	<0,05

E. faecalis ва *A. baumannii* фақат касаллик оғир кечган беморларда аниқланди. Кўзгатувчилар бўйича иккиламчи бактериал инфекциянинг учраши ҳам деярли бир хил эди, фақат *P. aeruginosa* оғир турдаги беморларда кутилганидан кўра кўпроқ учради ($p < 0,05$).

Тадқиқотимизда ўрганилган беморлар орасида жами 37 та ўлим ҳолати кузатилгани қайд этилди. Балғамда бактериал инфекция аниқланган 232 нафар беморнинг 13 нафарида (5,6%) ўлим юз берди. Балғам таҳлили манфий чиққан 440 нафар бемордан иборат гуруҳда эса 24 нафар (5,4%) бемор вафот этди. Солиштирилаётган гуруҳлардаги ўлим фоизи деярли бир хил. Бу гуруҳлар ўртасида сезиларли фарқ йўқлигини статистик маълумотлар ҳам тасдиқлайди ($p > 0,05$). Демак, балғамда аниқланган бактериал инфекция ушбу беморларда COVID-19 касаллигининг оқибатига сезиларли таъсир кўрсатмаган.

Иккиламчи бактериал инфекция аниқланган беморлар бактериал текширув натижалари манфий бўлган беморлардан статистик жиҳатдан сезиларли фарқ қилди. Бироқ, бу фарқ иккиламчи бактериал инфекцияси бўлмаган беморларда интоксикация синдроми кўпроқ аниқланганида намоён бўлди. Иккиламчи бактериал кўзгатувчилар аниқлаши таққослаганда, яллиғланиш ва бактериал инфекцияларнинг асосий лаборатория кўрсаткичлари сезиларли фарқларга эга бўлмади.

Бактериал инфекция аниқланган COVID-19 ташхисли беморларда лаборатория кўрсаткичлари (лейкоцитлар, ЭЧТ, С-реактив оксил, прокалцитонин, Д-димер, интерлейкин-6) даражасида, қабул қилиниш пайтида ҳам, касаллик кечиши давомида ҳам бактериал инфекциясиз беморларга нисбатан статистик жиҳатдан сезиларли фарқлар кузатилмади (барча кўрсаткичлар учун $p > 0,05$). Бироқ, иккиламчи бактериал инфекцияларни ҳисобга олган ҳолда (фақат бактериал инфекция аниқланган беморларда ўтказилган таҳлил) прокалцитонин даражасининг бошланғич ва кейинги ўзгаришлари фақат касалликнинг ўртача оғир кечишидаги беморларда сезиларли даражада фарқ қилгани аниқланди. Бу ҳолат бактериал инфекция белгиси сифатида прокалцитонин даражасига кучли таъсир кўрсатадиган антибиотикларнинг назорат қилинмаган ҳолда тайинланиши билан боғлиқ бўлиши мумкин.

Касалликнинг ўртача оғир кечиши кузатилган беморлар гуруҳида антибиотик қабул қилмаган беморлар сезиларли даражада кўп эди. Шу сабабли, бу гуруҳни таҳлил қилиш бошқа гуруҳларга нисбатан прокалцитонин даражасидаги ўзгаришларни аниқлаш ва антибиотик даволашни тайинлаш учун маркер сифатида қўллаш мақсадга мувофиқроқдир.

Шундай қилиб, балғамни бактериологик текширишда COVID-19 билан касалланган 232 (34,5%) беморларнинг балғамида патоген бактериялар аниқланди. COVID-19 ташхиси билан касалхонага ётқизилган беморларда бактериал инфекциянинг кечроқ аниқланиши, бактериал инфекциянинг аниқланиши ва касалхонага ётқизилгандан кейин балғам топширишгача бўлган вақт ўртасидаги статистик жиҳатдан муҳим боғлиқлик, шунингдек, бактериал инфекция билан касалланган беморларда COVID-19 оғирлик даражаси бўйича қўшимча касалликларнинг аҳамиятсизлиги касалхона ичи юқишининг юқори эҳтимолини кўрсатади. Балғамда иккиламчи бактериал флоранинг мавжудлиги COVID-19 нинг кечиш оғирлиги ва натижаларига сезиларли таъсир кўрсатмайди.

Энг кўп ажратиб олинган бактериялар *Klebsiella pneumoniae*, *Staphylococcus aureus* ва *Escherichia coli* ҳисобланади. Ажратиб олинган бактериялар спектри ҳам оғир беморларда кўпроқ учрайдиган *Pseudomonas aeruginosa* дан ташқари, COVID-19 нинг кечиш оғирлигига сезиларли даражада боғлиқ эмас.

Иккиламчи бактериал инфекцияси мавжуд бўлмаган беморларда кўпроқ учрайдиган заҳарланиш синдромидан ташқари, клиник синдромларда (иситма, йўтал, нафас қисилиши ва бошқалар) статистик жиҳатдан сезиларли фарқларнинг йўқлиги негизида яллиғланиш ва бактериал инфекциянинг стандарт лаборатория кўрсаткичлари (лейкоцитлар, ЭЧТ, С-реактив оксил, прокалцитонин, Д-димер, интерлейкин-6) COVID-19 билан касалланган беморларда бактериал инфекциянинг мавжудлиги ёки йўқлигини ишончли аниқлаш имконини бермайди ($p > 0,05$).

COVID-19 нинг оғир ва ўта оғир шакллари билан касалланган беморларда прокалцитонин даражаси динамикасининг йўқлиги антибиотикларни эрта ва тез-тез қўллаш билан боғлиқ бўлиши мумкин. Антибиотикларни олдиндан

тахлил ўтказмасдан буюриш ушбу тестнинг маълумот бериш қобилиятини пасайтириши эҳтимоли мавжуд.

Тадқиқотга киритилган барча беморларнинг балғами микологик текширувдан ўтказилган бўлиб, уларнинг 36,6% (n=246) да *Candida albicans* замбуруғлари мавжудлиги аниқланган. *Candida albicans* замбуруғларидан ташқари бошқа замбуруғли инфекциялар микологик текширувлар натижасида аниқланмаган. Қолган 426 (63,4%) беморларда эса таҳлил натижаси манфий бўлган.

Диссертациянинг «COVID-19 билан касалланган беморларда антимикроб терапия хусусиятларини ўрганиш натижалари» деб номланган тўртинчи бобида COVID-19 билан оғриган беморларга вирусга қарши, антибактериал ва замбуруғга қарши дори воситаларини тайинлашнинг асослилиги ҳамда клиник самарадорлиги бўйича олиб борилган тадқиқот натижалари баён этилган.

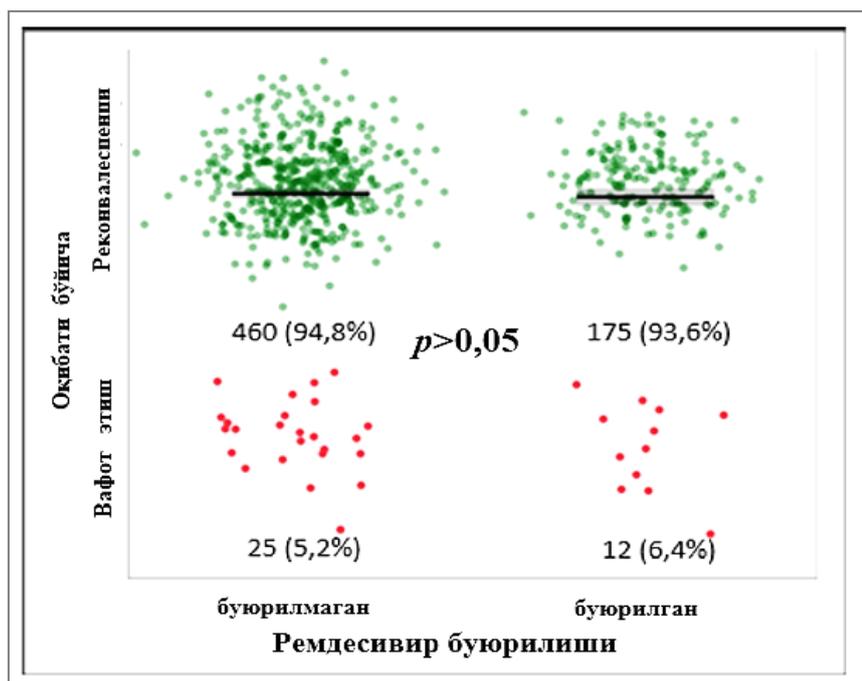
COVID-19 нинг клиник кечишига ремдесивирнинг таъсирини анамнестик маълумотлар, касаллик тарихи, қабул пайтидаги жисмоний кўрсаткичлар, клиник ва лаборатория маълумотлари каби кўплаб кўрсаткичлар фарқини таҳлил қилиш орқали ўргандик. Ремдесивирни қўллашнинг эҳтимолий сабаблари ва мумкин бўлган фойдасини кўриб чиқиш тартиби жадвал кўринишидаги категорик маълумотларни, сўнгра диаграммалар кўринишидаги узлуксиз маълумотларни намойиш этишдан бошланади. Статистик ҳисоб-китоблар I турдаги хатоларни истисно қилиш учун кўп сонли ҳисоб-китобларни қўллашга тузатишлар киритиш билан амалга оширилди (Бонферрони тузатиши).

$p > 0,05$ қиймат гуруҳлар ўртасидаги натижалардаги фарқлар статистик жиҳатдан аҳамиятли эмаслиги аниқланди (3-расм). Ушбу тадқиқотда COVID-19 билан касалланган беморларга ремдесивир буюриш соғайиш ёки вафот этиш эҳтимолини сезиларли даражада ўзгартирмайди.



3-расм. COVID-19 нинг оқибати ва Ремдесивир буюрилишига кўра беморларнинг сони, n (%)

Қиёсий гуруҳлар ўртасидаги асоратлар учраш даражасидаги фарқлар ҳам статистик жиҳатдан аҳамиятли эмас - $p>0,05$ (4-расм).

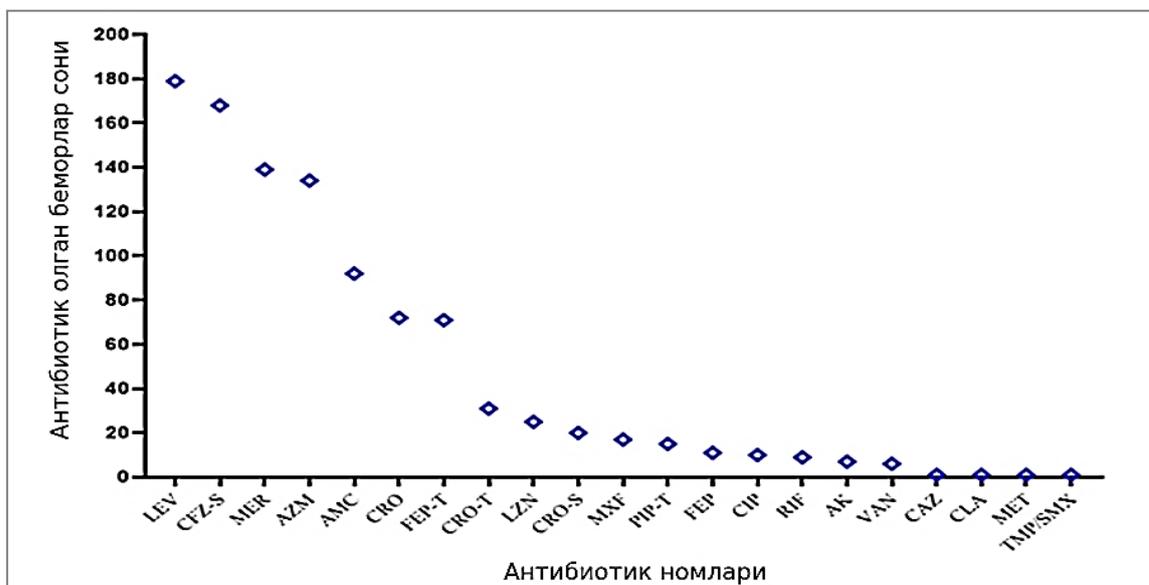


4-расм. COVID-19 нинг асоратлари ва Ремдесивир буюрилишига кўра беморларнинг сони, n (%)

Шундай қилиб, кўпгина кўрсаткичлар бўйича сезиларли фарқларнинг йўқлиги ремдесивир ва фавипиравир тайинланиши аниқ клиник ёки лаборатория мезонларига асосланмаганлигини кўрсатиши мумкин.

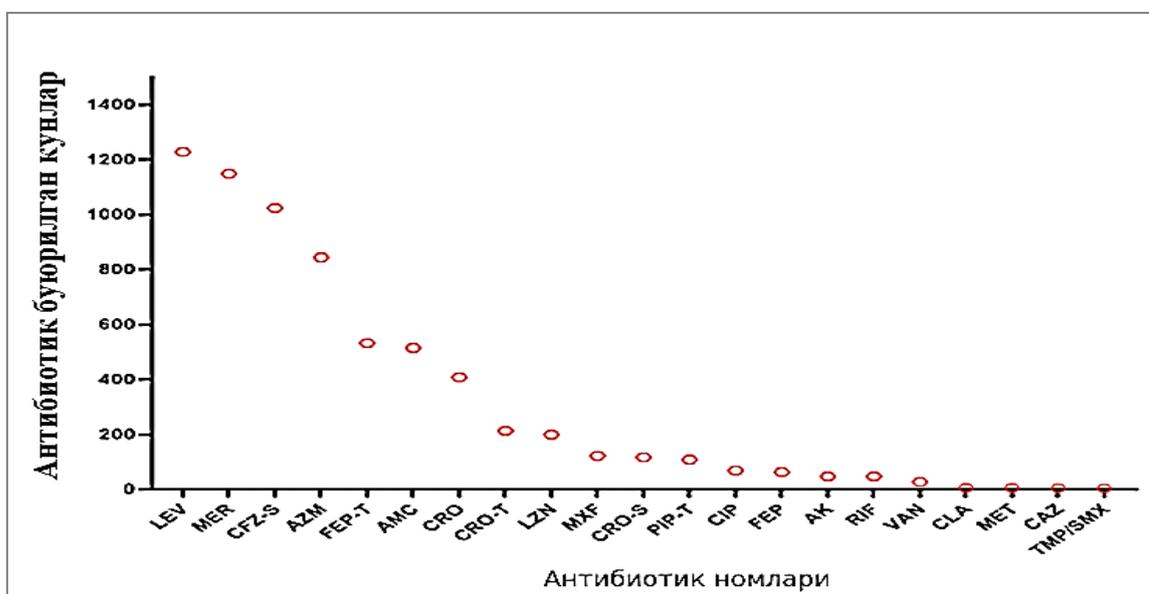
COVID-19 билан касалланган беморларга антибиотик терапияси тайинланишининг сабаблари ва самарадорлигини ўрганилди. Тадқиқотга киритилган 672 нафар бемордан жами 542 (79,6%) нафарига антибиотиклар қўлланилди. COVID-19 ни даволашда антибиотик терапиянинг умумий тавсифини кўрсатиш учун тадқиқот гуруҳидаги беморларда антибиотикларни қўллашнинг умумлаштирилган таҳлили тақдим этилди.

Шунингдек, COVID-19 билан оғриган беморларда антибиотиклар қўлланилиш сабаблари ва самарадорлиги таҳлил этилди. Тадқиқотга жалб қилинган 672 нафар беморнинг 542 таси (79,6%) антибиотик қабул қилган. COVID-19 да антибиотик билан даволашнинг умумий манзарасини кўрсатиш мақсадида тадқиқот гуруҳидаги беморларда антибиотиклар қўлланилишининг умумлаштирилган таҳлили ўтказилди. Левофлоксацин (LEV) энг кўп беморларга - 179 (26,6%) нафарга тайинланган. Цефоперазон/сулбактам (CFZ-S) ва меропенем (MER) ҳам кенг қўлланилиб, мос равишда 168 (25%) ва 139 (20,7%) беморда ишлатилган. Азитромицин (AZM) ва амоксициллин/клавуланат (AMC) 134 (19,9%) ва 92 (13,7%) беморда қўлланилган. Ванкомицин (VAN) ва клиндамицин (CLA) каби камроқ қўлланилган антибиотиклар 20 дан кам беморда тайинланган (5-расм). Комбинациялашган антибиотик даволаш усули 277 (41,2%) беморда қўлланилган.



5-расм. COVID-19 билан касалланган ва антибиотик буюрилган беморлар сони

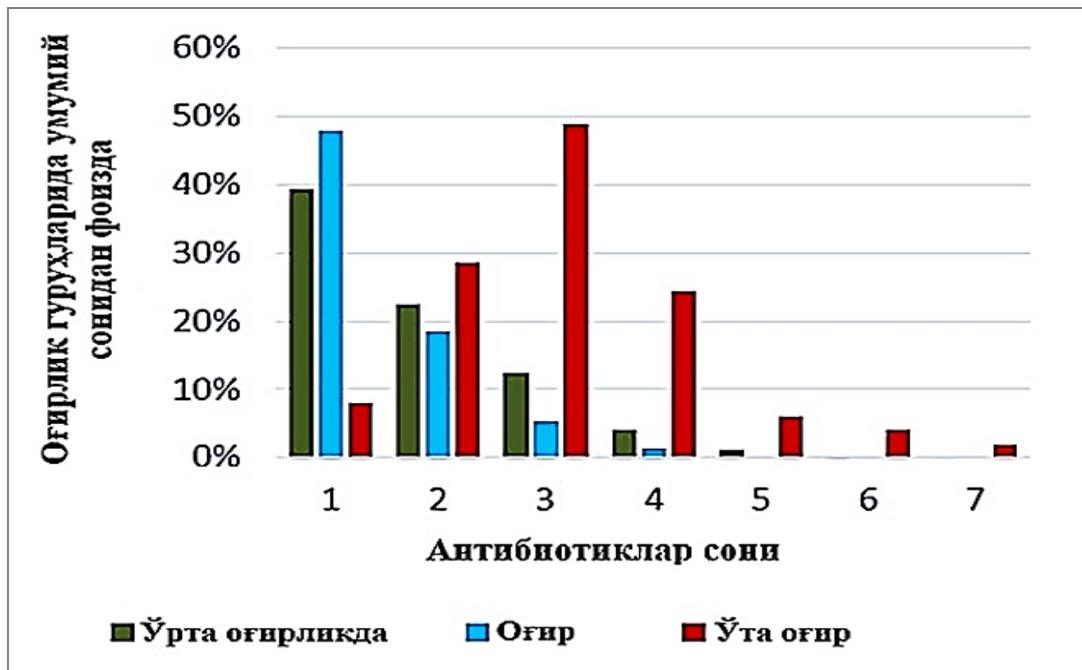
Левифлоксацин (LEV) энг кўп қўлланилган антибиотик бўлиб, умумий қўлланилиш кунлари 1400 дан ошган. Ундан кейин Меропенем (MER) ва Цефоперазон/сулбактам (CFZ-S) туради, улар мос равишда 1200 ва 1000 кундан ортиқ ишлатилган. Азитромицин (AZM) ва Амоксициллин/клавуланат (AMC) ҳам кенг қўлланилган бўлиб, 800 ва 600 кун давомида ишлатилган. Цефтриаксон (CRO) ва Цефепим (FEP-T) каби бошқа антибиотиклар эса кам қўлланилган (6-расм).



6-расм. COVID-19да беморларга антибиотикотерапия ўтказилган умумий кунлар сони

Ўртача оғирликдаги беморларнинг 24,5% (380 тадан 93 таси) антибиотик қабул қилмаган, 75,5% эса қабул қилган. COVID-19 оғир кечган ҳолатларда беморларнинг 14,9% (36 та) антибиотик қабул қилмаган, 85,1% (207 та) эса

қабул қилган. Ўта оғир кечган барча беморлар (49 нафарнинг ҳаммаси) антибиотик қабул қилган. Беморларнинг бундай тақсимланиши кутилганидан сезиларли даражада фарқ қилган ($p < 0,01$). Антибиотик буюриш беморнинг аҳволи оғирлигига бевосита боғлиқ бўлган (7-расм).



7-расм. COVID-19 нинг кечиш оғирлигига кўра буюрилган антибиотиклар сони

Диссертациянинг «COVID-19 да антимикроб терапияни оқилона қўллаш ва оптималлаштириш усуллари» деб номланган бешинчи бобда бактериал инфекциялар ва *C.albicans* антимикроб препаратларга сезувчанлигининг таҳлил натижалари келтирилган.

COVID-19 билан оғирган беморларда бактериал инфекцияларнинг сезувчанлигини текшириш натижаларига асосланган ҳолда антибиотик терапиясини оптималлаштириш ёндашувлари, *Candida spp.* га сезувчанлик асосида замбуруғга қарши терапияни оқилона ташкил этиш таҳлил қилинган бўлиб, бу замбуруғли асоратларни даволаш самарадорлигини ошириш имконини беради. COVID-19 билан касалланган беморларда периферик қоннинг бета-лактамаза фаоллигини аниқлаш усулининг клиник аҳамияти кўриб чиқилади. Бу усул мос антибактериал терапияни танлашда муҳим восита бўлиши мумкин.

Klebsiella pneumoniae учун микробларга қарши препаратларга сезувчанлик таҳлили асосий бета-лактама антибиотикларига, жумладан амоксициллин/клавулан кислотаси (24%) ва пиперациллин/тазобактамга (45%) нисбатан паст сезувчанликни кўрсатди (3-жадвал).

3-жадвал

COVID-19 билан касалланган беморлар балғамидан ажратилган бактерияларнинг антибиотикларга сезгирлиги, %

Антибиотиклар	Грам-манфий бактериялар				Грам-мусбат бактериялар			
	<i>Kl.pneumoniae</i> n=110	<i>E.coli</i> n=38	<i>P.aeruginosa</i> n=5	<i>A.baumannii</i> n=1	<i>S.aureus</i> n=39	<i>Str. pneumo</i> <i>niae</i> n=14	<i>Str. pyogenes</i> n=12	<i>E.faecalis</i> n=2
Ампициллин	0	0	0	0	13	86	83	100
Амоксициклав	24	33	0	0	89	86	83	100
Пиперациллин тазобактам	45	26	40	0	97	100	100	100
Цефтриаксон	28	24	0	0	88	86	100	0
Цефатаксим	19	22	0	0	88	86	100	0
Цефепим	32	31	20	I	92	93	100	0
Цефеперазон сульбактам	83	81	60	I	100	100	100	0
Имепенем	82	83	40	R	100	100	100	50
Меропенем	93	96	60	R	100	100	100	50
Эртапенем	73	72	0	0	86	100	100	50
Ципрофлоксацин	71	64	21	R	94	86	100	50
Левифлоксацин	73	69	25	R	92	86	100	50
Моксифлоксацин	76	71	22	I	91	93	100	50
Амикацин	64	50	84	I	31	14	67	0
Азитромицин	0	0	0	R	100	86	83	0
Линезолид	0	0	0	R	97	100	100	100
Ванкомицин	0	0	0	R	98	100	100	100

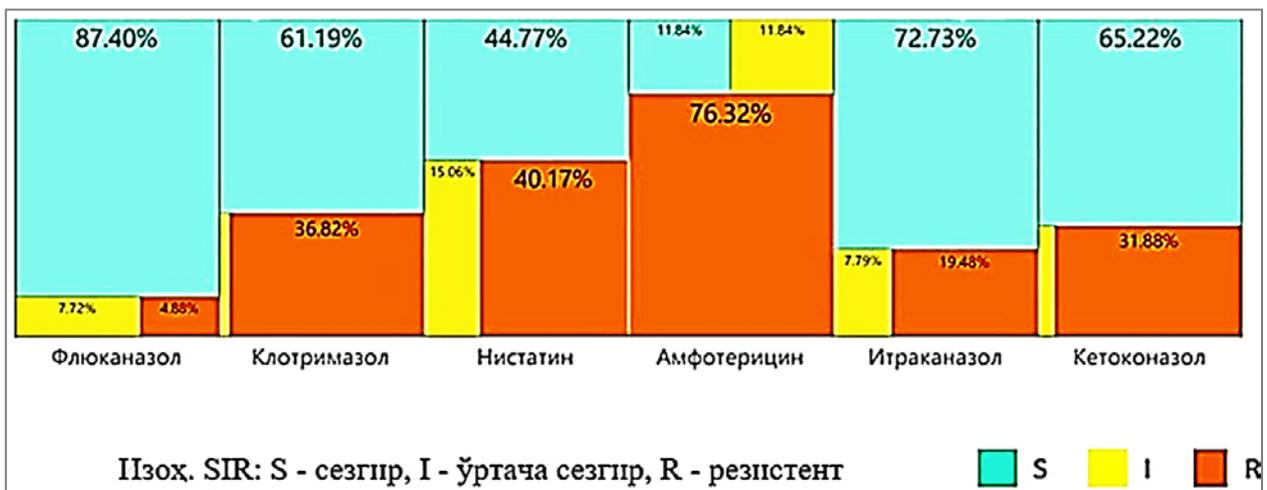
Изоҳ. SIR – ажратилган штаммларнинг % ТЧА

S > 80%
 I - 50-80%
 R <50%
 Табiiй турғунлик

Цефалоспоринларга сезувчанлик цефтриаксон, цефотаксим ва цефепим учун 19,3% дан 32,6% гача ўзгариб турди. Шу билан бирга, ципрофлоксацин, левофлоксацин ва моксифлоксацин каби фторхинолонларга сезувчанлик анча юқори бўлиб, 71,4% дан 76,5% гача кузатилди.

Карбапенемлар нисбатан юқори самарадорликни намойиш этди, штаммларнинг 20% дан камида резистентлик кузатилди. Гентамицин ва амикацин каби аминогликозид препаратларига сезувчанлик мос равишда 53,5% ва 63,8% ни ташкил этди. *Klebsiella pneumoniae* га қарши энг самарали антибиотиклар цефоперазон сулбактам ва карбапенемлар ҳисобланади.

Candida albicans нинг турли антимикотик препаратларга сезгирлиги 8-расмда кўрсатилган. Флуконазол 87,4% сезувчанлик, 7,7% оралик сезувчанлик ва 4,9% чидамлилики билан энг юқори самарадорликни намоён этади.



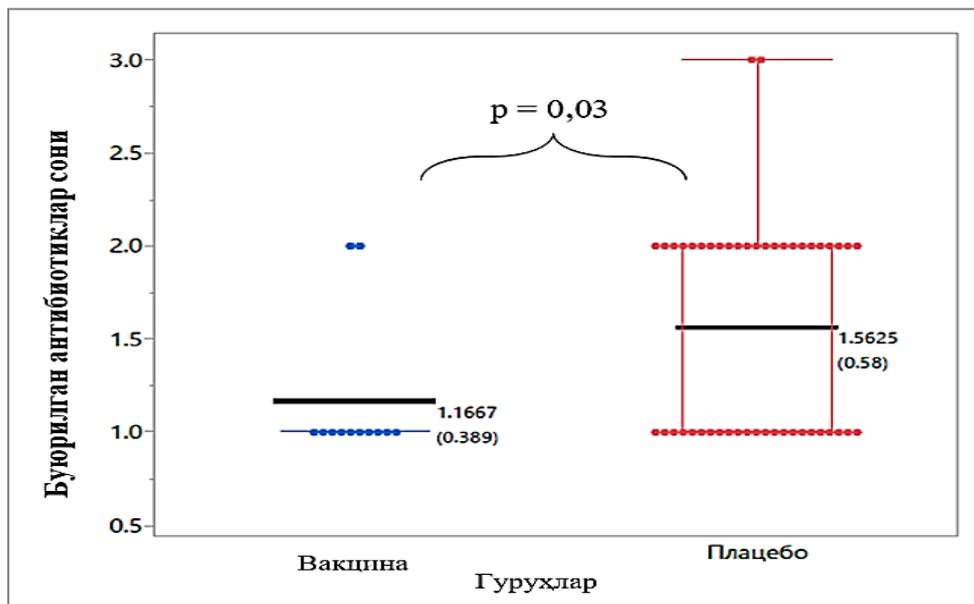
8-расм. *Candida albicans* нинг антимикотик воситаларга сезгирлиги

Клотримазолнинг сезгирлиги 61,2%, оралик сезгирлиги 2% ва чидамлилиги 36,8% ни ташкил қилади. Нистатин 44,8% сезувчанлик, 15,1% оралик сезувчанлик ва 40,2% чидамлиликини кўрсатади. Амфотерицин 11,8% паст сезувчанлик, 11,8% оралик сезувчанлик ва 76,3% юқори чидамлилики билан тавсифланади. Итраконазол 72,7% сезувчанлик, 7,8% оралик сезувчанлик ва 19,5% чидамлилики кўрсаткичларига эга. Кетоконазол эса 65,2% сезувчанлик, 2,9% оралик сезувчанлик ва 31,9% чидамлиликини намоён этади.

Ушбу маълумотлар *Candida albicans* га қарши турли хил антимикотик воситаларнинг самарадорлигини баҳолаш имконини беради. Бу эса замбуруғнинг маълум дори воситаларига чидамлилики даражасига қараб даволаш усулини танлашда фойдали бўлиши мумкин.

Диссертациянинг «**COVID-19 да антибиотикотерапия ва эмлаш самарадорлигини баҳолаш ҳамда назорат қилиш усуллари**» деб номланган олтинчи бобида COVID-19 ташхиси билан касалхонага ётқизилган беморларда Global Point Prevalence Survey (PPS) тадқиқот усули асосида микробларга қарши даволаш ва бактериал инфекцияларни аниқлашни баҳолаш натижалари баён этилган.

Тадқиқотга 6965 нафар кўнгилли жалб қилинган бўлиб, улардан 6958 нафари вакцинанинг биринчи дозасини олди. Эмланганлар ва плацебо гуруҳлари жинси ва ёши бўйича таққосланди. Таҳлиллар шуни кўрсатдики, эмланган беморларда касалхонада ётиш муддатининг ўртача давомийлиги сезиларли даражада қисқа бўлган (10,7 кунга нисбатан 8,6 кун), шунингдек, антибиотик терапияси камроқ ва қисқароқ муддатда ($p < 0,05$) қўлланилган (антибиотикларнинг ўртача миқдори - 1,6 га нисбатан 1,2; ўртача давомийлиги - 6,2 кунга нисбатан 4,6 кун). Вакцина олган беморлар плацебо гуруҳига нисбатан ўртача кам миқдорда антибиотик қабул қилган ва бу фарқ статистик жиҳатдан аҳамиятли ($p < 0,05$) (10-расм).



10-расм. COVID-19 билан касалланган беморларга қўлланилган антибиотиклар сони

Олинган маълумотлар эмлашнинг COVID-19 кечишига ижобий таъсирини кўрсатади, бу касалликнинг оғирлигини камайтириш, касалхонада ётиш муддатини қисқартириш ва антибиотикларга бўлган эҳтиёжни пасайтириш билан намоён бўлади.

Тадқиқот натижалари шуни кўрсатадики, COVID-19 га қарши эмлаш касалликнинг кечиш оғирлигини камайтиради, касалхонада даволаниш муддатини қисқартиради ва антибиотиклар қўлланилишига бўлган эҳтиёжни пасайтиради. Бу нафақат соғлиқни сақлаш тизимига тушадиган юкни камайтиради, балки антибиотикларга чидамлик ривожланишининг олдини олишга ҳам ёрдам беради. Олинган маълумотлар COVID-19 нинг оғир кечишини олдини олишнинг самарали усули сифатида эмлашни кенг қўллаш мақсадга мувофиқлигини тасдиқлайди.

Ушбу натижалар COVID-19 ни даволаш стратегияларини доимий равишда такомиллаштириш зарурлигини, шунингдек, антибиотикларга чидамлик ривожланишининг олдини олиш учун антибиотиклардан оқилона фойдаланиш муҳимлигини таъкидлайди. Кейинги тадқиқотлар касалликнинг кечиш оғирлиги ва даволаш натижаларига таъсир этувчи омилларни

ўрганишга, шунингдек, COVID-19 терапиясининг янада самарали ва хавфсиз ёндашувларини ишлаб чиқишга, айниқса кекса беморлар ва ёндош касалликлари бор шахслар учун қаратилиши лозим.

ХУЛОСАЛАР

«COVID-19 да рационал антимикроб терапияни клиник-патогенетик асослаш» мавзусидаги фан доктори (DSc) диссертацияси бўйича олиб борилган тадқиқотлар натижасида қуйидаги хулосалар тақдим этилди:

1. COVID-19 нинг клиник-лаборатория кўринишлари 56,7% ҳолатларда ўртача оғирликда, 36,2% ҳолатларда эса касалликнинг оғир кечиши кузатилди. Бунда 50 ёшдан ошган, қўшимча касалликлари бор беморлар кўпчиликти ташкил этди (62,3%). Деярли барча беморларда (94,5%) зотилжам аниқланди, 46,9% да эса ўткир нафас етишмовчилиги кузатилди. COVID-19 билан оғриган беморларнинг 34,5% балғамидан бактериал, 36,6% дан эса замбуруғли агентлар (*Candida albicans*) топилди.

2. Аниқланган кўзғатувчилар орасида *Klebsiella pneumoniae* (16,4%), *Escherichia coli* (5,7%) ва *Staphylococcus aureus* (12,2%) устунлик қилди. Ушбу микроорганизмларнинг мавжудлиги COVID-19 нинг оғирлик даражасига, клиник ва лаборатория кўрсаткичларига ҳамда натижаларига статистик жиҳатдан сезиларли таъсир кўрсатмади. Фақатгина касалликнинг ўта оғир кечиши кузатилган беморларда *Pseudomonas aeruginosa* нинг кўпроқ аниқланиши истисно бўлганлиги аниқланган ($p < 0,05$).

3. Антибиотикларнинг эмпирик қўлланилиши (беморларнинг 80,8 фоизида) COVID-19 касаллигининг оғирлигини сезиларли даражада камайтирмади, касалхонада даволаниш муддатига ва ўлим хавфига таъсир кўрсатмади ($p > 0,05$), чунки иккиламчи бактериал инфекциялар фақат 34,5 фоиз ҳоллардагина лаборатория усулида тасдиқланган. Бунда энг кўп қўлланилган антибиотиклар левофлоксацин (26,6%), цефоперазон/сулбактам (25%) ва меропенем (20,7%) эканлиги аниқланган.

4. COVID-19 инфекциясида микробларга қарши дори воситаларини қўллаш кўзғатувчини аниқлаш ва унинг сезувчанлигини текшириш натижаларига асосланиши лозим, чунки антибактериал воситаларнинг кўзғатувчиларга нисбатан турли даражадаги таъсири аниқланган. Хусусан, *Klebsiella pneumoniae* ва *Escherichia coli* нинг цефалоспоринларга паст сезувчанлиги (19-32%) кузатилган бўлса-да, карбапенемларга юқори сезувчанлиги (93-96%) сақланиб қолган. *Pseudomonas aeruginosa* кўпчилик антибиотикларга чидамли бўлиб, амикацинга юқори сезувчанлик (84%) намоён этган. *Staphylococcus aureus* ва *Streptococcus pneumoniae* кўпчилик антибактериал препаратларга юқори сезувчанлик ($\geq 88\%$) кўрсатган. *Candida albicans* эса 87,4% ҳолларда флуконазолга сезувчан бўлган.

5. Қондаги бета-лактамаза фаоллигини аниқлаш ингибитор билан химояланган антибиотикларни оқилона тайинлаш имконини беради. Унинг фаоллиги 26,5% дан юқори бўлиши COVID-19 билан касалланган беморларнинг 45,3% да кузатилди: асосан эркакларда (61,8%, $p < 0,05$), COVID-

19 нинг оғир кечишида (50,0%, $p < 0,05$) ва касалхонада даволаниш муддатининг узайиши билан боғлиқ эди (ўртача 11,1 кунга нисбатан 9,5 кун, $p < 0,05$). Шунингдек, балғамда граммулбат флорага нисбатан грамманфий бактериялар (*Klebsiella pneumoniae* - 38,2%, *Escherichia coli* - 27,3% ва *Pseudomonas aeruginosa* - 20,0%) аниқланганда тестнинг ишончли юқори кўрсаткичлари қайд этилган.

6. Global Point Prevalence Survey усулини қўллаш 2020-2022 йилларда COVID-19 билан касалхонага ётқизилган беморларга антибиотиклар буюрилиш даражасида сезиларли тебранишларни аниқланди. 2022 йилда энг юқори кўрсаткич (80%) қайд этилган. Бу балғамда бактериал инфекцияларнинг аниқланиши ошиши (54,3%), беморларнинг ўртача ёши юқорилиги (71,3 ёш), ўта оғир ҳолатлар улушининг кўпайиши (25,7%), асоратлар учрашишини ортиши (68,6%) ва касалхонада даволаниш муддати узайиши (14,7 кун) билан бирга кузатилган.

7. ZF-2001 рекомбинант вакцинасининг қўлланилиши эмланганлар гуруҳида COVID-19 билан касалланиш даражасини 1,1% гача (плацебо гуруҳида 4,8%) камайтирди, оғир шакллари деярли бартараф этди (0,06%), касалхонага ётқизиш ҳолларини (2,6% ўрнига 0,65%) ва давомийлигини (13,6 кун ўрнига 7,4 кун), шунингдек, антибиотикларга бўлган эҳтиёжни ҳам қисқартирди, яъни антибиотик сони ($1,9 \pm 0,8$ ўрнига $1,3 \pm 0,6$), ҳам антибиотикотерапия курсининг давомийлиги бўйича ($7,8 \pm 3,6$ кун ўрнига $4,6 \pm 1,2$ кун) фарқ қилган. Ушбу натижалар вакцинанинг юқори профилактик ва клиник самарадорлигини тасдиқлайди.

**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
ПАЗАРИТНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ**

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

ТУЙЧИЕВ ЖАЛОЛИДДИН ДЖАМАЛЛИТДИНОВИЧ

**КЛИНИКО-ПАТОГЕНЕТИЧЕСКОЕ ОБОСНОВАНИЕ
РАЦИОНАЛЬНОЙ АНТИМИКРОБНОЙ ТЕРАПИИ ПРИ COVID-19**

14.00.10 – Инфекционные болезни

**АВТОРЕФЕРАТ ДИССЕРТАЦИИ
ДОКТОРА МЕДИЦИНСКИХ НАУК (DSc)**

ТАШКЕНТ – 2025

Тема диссертации доктора медицинских наук (DSc) зарегистрирована в Высшей аттестационной комиссии при Министерстве высшего образования, науки и инноваций Республики Узбекистан под номером B2021.2.DSc/Tib560

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

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

Научный консультант:

Туйчиев Лазиз Надирович
доктор медицинских наук, профессор

Официальные оппоненты:

Арипов Орифжон Абдумаликович
доктор медицинских наук, профессор

Ибадова Гулнара Алиевна
доктор медицинских наук, профессор

Кошеров Бахыт Нургалиевна
доктор медицинских наук, профессор
(Республика Казахстан)

Ведущая организация:

**Самаркандский государственный
медицинский университет**

Защита диссертации состоится на заседании Научного совета Ташкентской медицинской академии, Республиканском специализированном научно-практическом медицинском центре эпидемиологии, микробиологии, инфекционных и паразитарных заболеваний DSc.04/30.12.2019.Tib.30.01 «_____» _____ 2025 года в _____ часов. (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 (зарегистрирован под _____). Адрес: 100109, Ташкент, Алмазарский район, улица Фаробий, 2. Тел.: (+99878) 150-78-25.

Автореферат диссертации разослан «_____» _____ в 2025 года

(Протокол реестра № _____ от «_____» _____ от 2025 года).

Н.С. Атабеков

Заместитель председателя Научного совета,
по присуждению ученых степеней, доктор
медицинских наук

Н.У. Таджиева

Ученый секретарь научного совета, по
присуждению ученых степеней, доктор
медицинских наук, профессор

Б.М. Таджиев

Председатель научного семинара при
научном совете по присуждению ученых
степеней, доктор медицинских наук,
профессор

ВВЕДЕНИЕ (аннотация докторской (DSc) диссертации)

Актуальность и востребованность темы диссертации. Рациональное назначение антимикробных препаратов при COVID-19 имеет ключевое значение, «...поскольку позволяет повысить эффективность лечения вторичных бактериальных и грибковых инфекций и одновременно снизить риск развития антимикробной резистентности, которая стала одной из глобальных угроз здравоохранению после пандемии»¹. Комплексный подход, включающий клинико-лабораторную диагностику, оценку лекарственной устойчивости возбудителей и мониторинг частоты назначения антибиотиков, способствует оптимизации терапии и предотвращает избыточное использование антимикробных средств. Особое значение приобретает внедрение современных диагностических методик и анализ влияния вакцинации на потребность в антимикробной терапии, что позволяет выработать эффективные стратегии профилактики и лечения осложнений у пациентов с COVID-19.

В мире проводится ряд научных исследований с целью повышения эффективности клинико-патогенетического обоснования рациональной антимикробной терапии при инфекции COVID-19. В связи с этим большое значение имеют следующие аспекты: изучение клинических и лабораторных данных пациентов с COVID-19 с учетом результатов микробиологического исследования мокроты, определение лекарственной устойчивости бактериальных возбудителей, обоснование выбора противовирусных, антибактериальных и противогрибковых препаратов; определение активности бета-лактамазы у пациентов с вторичной бактериальной инфекцией, изучение динамики назначения антибактериальных препаратов госпитализированным пациентам, оценка влияния вакцинации рекомбинантной вакциной ZF-2001 на клиническое течение COVID-19 и обоснование необходимости назначения антимикробных препаратов.

В нашей стране особое внимание уделяется научным исследованиям, направленным на развитие и приведение медицинских услуг в соответствие с мировыми стандартами, использование современных технологий для выявления специфических признаков инфекционных заболеваний, в том числе своевременную диагностику и рациональное лечение новой коронавирусной инфекции. Для этого определены такие задачи, как «...предотвращение распространения коронавирусной инфекции, применение современных и эффективных методов ее лечения»². В связи с этим особую важность приобретает снижение показателей смертности путем совершенствования методов диагностики и лечения пациентов с COVID-19 с использованием современных технологий.

¹ Adebisi YA, Alaran AJ, Okereke M, et al. COVID-19 and Antimicrobial Resistance: A Review. Infect Dis (Auckl). 2021 Jul 31;14:11786337211033870. doi: 10.1177/11786337211033870.

² Постановление Президента Республики Узбекистан от 26 марта 2020 года № ПП 4649 «О дополнительных мерах по предупреждению широкого распространения коронавирусной инфекции в Республике Узбекистан».

Данное диссертационное исследование в определенной степени будет способствовать реализации задач, поставленных Указом 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», Указом Президента Республики Узбекистан от 29 января 2022 года № УП-60 «О стратегии развития нового Узбекистана на 2022-2026 годы», а также постановлением Президента Республики Узбекистан от 12 ноября 2020 года № ПП-4891 «О дополнительных мерах по обеспечению общественного здоровья путем дальнейшего повышения эффективности медико-профилактической работы» и другими нормативными актами, связанными с этой деятельностью.

Соответствие исследования приоритетным направлениям развития науки и технологий республики. Данное исследование выполнено в рамках VI приоритетного направления развития науки и технологий - «Медицина и фармакология».

Обзор зарубежных научных исследований по теме диссертации³.

Научно-исследовательские работы, направленные на совершенствование диагностики, методов лечения и определения лекарственной устойчивости бактериальных возбудителей инфекции COVID-19, а также научные исследования, направленные на изучение влияния вакцинации на клиническое течение COVID-19 и обоснование необходимости назначения антимикробных препаратов, проводятся в ряде ведущих международных научных центров и высших учебных заведений мира, в том числе в НИИ эпидемиологии и микробиологии им. Пастера (Российская Федерация); Guangzhou Medical University (Китай), Université de Montpellier (Франция), University College of Medical Sciences (Индия); University College London (Великобритания), Chinese Academy of Medical Sciences (Китай), Johns Hopkins University (США), National Institutes of Health, Bethesda University of Minnesota (США), Karolinska University (Швеция), University of Torino, University of Ferrara (Италия), Республиканском специализированном научно-практическом медицинском центре эпидемиологии, микробиологии, инфекционных и паразитарных заболеваний (Узбекистан).

В результате исследований, направленных на практическое решение проблемы диагностики, лечения и специфической профилактики инфекции COVID-19 в мире, получен ряд научных результатов, в том числе: доказаны стратегии против SARS-CoV-2 (Université de Montpellier (Франция); НИИ эпидемиологии и микробиологии им. Пастера (Российская Федерация); доказано, что отсутствие единых критериев назначения антибиотиков при отсутствии бактериальной инфекции приводит к повышению устойчивости

³ Обзор зарубежных научных исследований по теме диссертации проведен на основании www.carey.jhu.edu; www.nih.gov; www.twin-cities.unm.edu; www.karolinska.se; www.en.unito.it; www.unife.it; www.ucl.ac.uk; www.uab.cat; www.english.cams.cn; www.gzhmu.edu.cn; www.umontpellier.fr; www.ucms.ac.in; www.goethe-university-frankfurt.de; www.nagoya-cu.ac.jp; www.pasteurorg.ru; www.riv.uz; www.uzinfectology.uz и др. источников.

(University College of Medical Sciences (Индия); усовершенствована антимикробная терапия при инфекции COVID-19 (University College London, Великобритания); подтверждена эффективность применения бета-лактамов антибиотиков в сочетании с ингибиторами бета-лактамазы при тяжелых формах COVID-19 (Chinese Academy of Medical Sciences, Guangzhou Medical University (Китай)); доказана связь между активностью бета-лактамазы в периферической крови и тяжестью течения заболевания (Johns Hopkins University, National Institutes of Health, Bethesda University of Minnesota (США); обосновано, что около 34% госпитализированных пациентов имеют вторичные бактериальные и грибковые инфекции (Karolinska University (Швеция)); до сих пор не решены вопросы рационального использования антимикробных препаратов (University of Torino, University of Ferrara (Италия)); на основе комплексного изучения противовирусной, антибактериальной и противогрибковой терапии клинико-патогенетически обоснована рациональная антимикробная терапия при COVID-19 (Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр эпидемиологии, микробиологии, инфекционных и паразитарных заболеваний (Узбекистан)).

В мире проводится ряд научных исследований по совершенствованию лечения инфекции COVID-19, в том числе по следующим приоритетным направлениям: изучение клинических и лабораторных данных пациентов с COVID-19 с учетом результатов микробиологического исследования мокроты, обоснование выбора противовирусных, антибактериальных и противогрибковых препаратов, определение активности бета-лактамазы у пациентов с вторичной бактериальной инфекцией, изучение влияния вакцинации рекомбинантной вакциной ZF-2001 на клиническое течение COVID-19 и обоснование необходимости назначения антимикробных препаратов, совершенствование иммунопрофилактики.

Степень изученности проблемы. Пандемия COVID-19 стала глобальным вызовом для антимикробной терапии, выявив противоречия между клинической практикой и доказательной медициной. Многочисленные международные исследования и мета-анализы показали, что более 70% госпитализированных пациентов с COVID-19 получали антибиотики, несмотря на низкую распространенность бактериальных коинфекций (Yang X. et al., 2024). Такой дисбаланс обусловлен сложностью дифференциальной диагностики и опасениями врачей относительно вторичных осложнений. При этом выявлен высокий уровень антибиотикорезистентности среди возбудителей вторичных инфекций, особенно у *Klebsiella pneumoniae*, *Acinetobacter baumannii* и *Pseudomonas aeruginosa*, что подтверждает необходимость ужесточения антимикробного надзора и внедрения программ рационального использования антибиотиков (Langford BJ).

В странах СНГ проблема эмпирического назначения антибиотиков при COVID-19 также приобрела острый характер. Исследования в России, Казахстане, Беларуси и других государствах региона показывают, что доля пациентов, получавших антимикробные препараты, превышала 60–80%,

несмотря на ограниченную лабораторную верификацию бактериальных инфекций (Синопальников А.И., 2021, Lavrinenko A. et al., 2023). Особое беспокойство вызывает рост резистентности госпитальных штаммов, прежде всего среди ESKAPE-патогенов (Semenova Y, 2024). В ряде стран были внедрены национальные протоколы и рекомендации по ограничению нерационального применения антибиотиков, однако уровень внедрения антимикробного контроля и лабораторной диагностики остается недостаточным, а данные по структуре резистентности зачастую фрагментарны (Кривошеева Т. М., 2021).

В Узбекистане проблема рационального применения антимикробных препаратов при COVID-19 активно исследуется и обсуждается на национальном уровне. Анализы показывают, что частота назначения антибиотиков среди пациентов с COVID-19 остается высокой — до 57% всех случаев госпитализации, что напрямую связано с ростом антибиотикорезистентности, особенно среди ESKAPE-микроорганизмов (Тождидинова М., 2023). Исследования отечественных авторов подтверждают высокую устойчивость госпитальных штаммов *Acinetobacter spp.* и *Enterobacter spp.* к основным группам антибиотиков, включая карбапенемы и фторхинолоны (Aniyozova D. et al., 2024). В стране внедряются программы микробиологического мониторинга и совершенствования лабораторной диагностики, а национальные рекомендации подчеркивают необходимость назначения антибиотиков только при подтвержденной бактериальной инфекции (Абдухалилова Г.К., 2024). Тем не менее, сохраняется потребность в дальнейших научных исследованиях и адаптации международных стандартов антимикробного контроля для оптимизации терапии и предотвращения распространения устойчивых штаммов.

Связь исследования с научно-исследовательскими планами научно-исследовательского учреждения, в котором была выполнена работа. Диссертационная работа выполнена в соответствии с планами научно-исследовательских работ Республиканского специализированного научно-практического медицинского центра эпидемиологии, микробиологии, инфекционных и паразитарных заболеваний, а также в рамках клинического исследования НИИ Вирусологии РСНПМЦЭМИПЗ LKM-2020-NCV-GJ01: «Рандомизированное, двойное слепое, плацебо-контролируемое клиническое испытание (фаза III), эффективности и безопасности вакцинации рекомбинантной вакциной (клетками СНО) против коронавируса нового типа для профилактики COVID-19 у людей в возрасте 18 лет и старше».

Целью исследования является клинико-патогенетическое обоснование рациональной антимикробной терапии при COVID-19.

Задачи исследования:

определить тяжесть течения и клинико-лабораторные данные пациентов с COVID-19 с учетом результатов микробиологического исследования мокроты;

изучить обоснованность и эффективность назначения антимикробных препаратов при COVID-19, с учётом специфики бактериальных и грибковых патогенов, их антибиотикочувствительности и клинических данных;

определить диагностическую ценность тест-системы для выявления бета-лактамазной активности у пациентов с COVID-19, осложненной вторичной бактериальной инфекцией;

выявить частоту назначения антибактериальных препаратов и выявляемость бактериальных инфекций у госпитализированных пациентов с COVID-19 по данным Global Point Prevalence Survey;

обосновать эффективность вакцинации ZF-2001 на заболеваемость и клиническое течение COVID-19, частоту тяжёлых форм, длительность госпитализации и потребность в назначении антимикробных препаратов.

Объектом исследования явилось ретроспективное изучение и анализ медицинских данных 672 пациентов в возрасте восемнадцати лет и старше с подтверждённым диагнозом COVID-19. Для оценки эффективности вакцинации (четвёртый компонент исследования) были использованы амбулаторные карты 6456 здоровых добровольцев, принимавших участие в указанном клиническом исследовании.

Предметом исследования были образцы цельной венозной крови, мазки из носоглотки, а также пробы мокроты и испражнений.

Методы исследования. Для решения исследовательских задач и достижения поставленной цели были использованы клинические, инструментальные, бактериологические, серологические (иммуноферментный и иммунохемилюминесцентный анализ), молекулярно-генетические (полимеразно цепная реакция), а также статистические методы исследования (коэффициент Пирсона, хи квадрат (χ^2) и метод Фишера).

Научная новизна исследования заключаются в следующем:

впервые обосновано, что наличие бактериальной флоры в мокроте пациентов с COVID-19 не коррелирует с тяжестью течения заболевания, его последствиями и отсутствием необходимости применения резервных антибиотиков на начальных этапах госпитализации;

впервые доказано, что при COVID-19 выявление *P.aeruginosa* было достоверно выше у пациентов с крайне тяжелой формой заболевания и умерших пациентов;

обосновано, что назначение антибиотиков 80,8% пациентов с целью профилактики бактериальных осложнений не влияет на снижение тяжести COVID-19, сокращение сроков госпитализации и на уменьшение риска летального исхода;

впервые обоснована необходимость определения активности бета-лактамаз у пациентов с COVID-19 для оптимизации терапии бета-лактамами антибиотиками;

доказано, что у добровольцев, привитых рекомбинантной вакциной ZF-2001 достоверно снижается риск заражения COVID-19, уменьшается вероятность развития тяжелых форм и сокращается частота нерационального назначения антибиотиков.

Практические результаты исследования заключаются в следующем:

обосновано начинать эмпирическую антибактериальную терапию препаратами из групп цефалоспоринов третьего поколения или фторхинолонов при наличии признаков внебольничной бактериальной инфекции у пациентов с COVID-19;

установлено, что при выявлении клинических и лабораторных признаков инфекций, вызванных *K. pneumoniae* или *E. coli*, предпочтительным является назначение комбинации цефалоспоринов с ингибиторами бета-лактамаз либо карбапенемов. Для пациентов с повышенным риском заражения *P. aeruginosa* обоснованным считается применение комбинации карбапенемов и аминогликозидов третьего поколения.

обоснована необходимость определения активности бета-лактамазы в сыворотке крови у пациентов, не реагирующих на лечение бета-лактамами антибиотиками, с целью выявления возможных причин неэффективности лечения и коррекции антибактериальной терапии.

обосновано регулярное применение одномоментного анализа Global Point Prevalence Survey (GLOBAL-PPS) для мониторинга рационального использования антимикробной терапии в стационарах;

установлено, что рекомендация вакцинации против COVID-19 рекомбинантной вакциной ZF-2001 способствует снижению тяжелых форм заболевания, госпитализации и использованию антибиотиков, обеспечивая высокую профилактическую, клиническую и экономическую эффективность.

Достоверность результатов исследования обосновывается применением в работе теоретических подходов и методов, методологической корректностью проведенных исследований, достаточным количеством пациентов, использованием в исследованиях современных взаимодополняющих клинических, инструментальных, бактериологических, серологических, молекулярно-генетических и статистических методов, а также подтверждением полученных результатов компетентными органами.

Научная и практическая значимость результатов исследования.

Научная значимость результатов исследования заключается в научном обосновании спектра бактериальных и грибковых патогенов у госпитализированных пациентов с COVID-19 и их антибиотикочувствительности, выявлении ведущей роли *K. pneumoniae*, *S. aureus* и *E. coli* как возбудителей вторичных инфекций, расширении современных представлений о патогенезе и осложнениях COVID-19, дополнении знаний о региональных особенностях антимикробной резистентности, а также определении наиболее эффективных мер рациональной антимикробной терапии при COVID-19.

Практическая значимость результатов исследования обусловлена разработкой и внедрением в клиническую практику методических рекомендаций по рациональной антимикробной терапии при COVID-19, что обеспечивает повышение эффективности лечения, снижение смертности и инвалидности, ограничение распространения резистентных штаммов и

экономии ресурсов здравоохранения за счёт обоснованного назначения антимикробных препаратов.

Внедрение результатов исследования в практику. Согласно заключению Научно-технического совета при Министерстве здравоохранения Республики Узбекистан по внедрению в практику результатов научно-исследовательских работ на основании протокола заседания № 18/42 от 22 мая 2025 года:

первая научная новизна: обосновано отсутствие связи между тяжестью и исходом заболевания у пациентов с COVID-19 и выявлением бактериальной флоры в мокроте, а также отсутствие необходимости использования резервных антибиотиков с первых дней госпитализации пациентов. Эти предложения включены в содержание методических рекомендаций «Принципы рациональной антимикробной терапии коронавирусной инфекции», утвержденных 14 февраля 2024 года экспертным советом Республиканского специализированного научно-практического медицинского центра эпидемиологии, микробиологии, инфекционных и паразитарных заболеваний (РСНПМЦЭМИПЗ) (№1 н-з/37). Данные рекомендации внедрены в практику приказами Бухарской областной инфекционной больницы №18 от 9 января 2024 года и Республиканской специализированной больницы №1 Зангиаты №9-п от 10 января 2024 года (заключение Научно-технического совета при Министерстве здравоохранения №18/42 от 22 мая 2025 года). *Социальная эффективность:* внедрение результатов исследования позволяет предотвратить риск развития побочных эффектов и осложнений у пациентов с COVID-19 путем ограничения необоснованного назначения антибиотиков. *Экономическая эффективность* заключается в проведении обоснованной антимикробной терапии при COVID-19, учитывая, что средняя стоимость курса лечения резервными антибиотиками составляет 806 000 (544 000-1 032 000) сумов;

вторая научная новизна: установлено, что выявление *Pseudomonas aeruginosa* было достоверно выше у пациентов с COVID-19 в крайне тяжелой форме и у умерших пациентов, была включена в содержание методических рекомендаций «Принципы рациональной антимикробной терапии коронавирусной инфекции», утвержденных экспертным советом РСНПМЦЭМИПЗ 14 февраля 2024 года (№1 н-з/37). Данные рекомендации внедрены в практику приказами Бухарской областной инфекционной больницы №18 от 9 января 2024 года и Республиканской специализированной больницы №1 Зангиота №9-п от 10 января 2024 года (заключение Научно-технического совета при Министерстве здравоохранения №18/42 от 22 мая 2025 года). *Социальная эффективность:* полученные результаты позволяют прогнозировать и своевременно выявлять пациентов из группы риска, а также проведение целенаправленной терапии способствует снижению смертности среди пациентов с крайне тяжелой формой COVID-19. *Экономическая эффективность:* рациональная антимикробная терапия пациентов с крайне тяжелой формой COVID-19, учитывая среднюю стоимость лечения одного случая псевдомонадной инфекции в отделении интенсивной терапии,

позволяет сэкономить за счет прямых медицинских затрат на каждого пациента примерно по 3 050 000 сумов;

третья научная новизна: предложения по обоснованию неэффективности назначения антибиотиков для профилактики бактериальных осложнений (80,8%) пациентам с COVID-19 в снижении тяжести течения заболевания, продолжительности пребывания в стационаре и риска смерти были включены в содержание «Временных рекомендаций по лечению пациентов с коронавирусной инфекцией», утвержденных приказом Министерства здравоохранения Республики Узбекистан № 82 от 21 апреля 2021 года. Данные рекомендации внедрены во всех лечебно-профилактических учреждениях (заключение Научно-технического совета при Министерстве здравоохранения Республики Узбекистан № 18/42 от 22 мая 2025 г.). *Социальная эффективность:* внедрение результатов исследования в практику позволяет снизить риск развития устойчивости к антибиотикам, повысить безопасность лечения пациентов и уменьшить вероятность возникновения нежелательных явлений. *Экономическая эффективность:* обоснованный отказ от назначения антибиотиков с профилактической целью пациентам с COVID-19 позволяет системе здравоохранения сэкономить от 544 300 до 1 032 000 сумов на каждого госпитализированного пациента;

четвертая научная новизна: предложения о необходимости исследования активности бета-лактамазы у пациентов с COVID-19 для оценки эффективности бета-лактамных антибиотиков в лечении были включены в содержание «Временных рекомендаций по лечению пациентов с коронавирусной инфекцией», утвержденных приказом Министерства здравоохранения № 82 от 21 апреля 2021 года. Данная рекомендация внедрена во всех лечебно-профилактических учреждениях (заключение Научно-технического совета при Министерстве здравоохранения Республики Узбекистан № 18/42 от 22 мая 2025 г.). *Социальная эффективность:* внедрение результатов исследования позволяет индивидуализировать и повысить эффективность антибактериальной терапии, что приводит к улучшению клинических исходов и уменьшению количества неэффективных назначений лекарств, а также снижает риск развития осложнений. *Экономическая эффективность:* внедрение определения бета-лактамаз у пациентов с COVID-19 позволяет сэкономить до 320 000 сумов на одного пациента за счет сокращения неэффективных курсов антибиотиков, уменьшения продолжительности госпитализации и предотвращения осложнений;

пятая научная новизна: доказана эффективность рекомбинантной вакцины ZF-2001 в снижении заболеваемости COVID-19 у добровольцев, уменьшении риска развития тяжелых форм заболевания и сокращении вероятности нерациональной антибиотикотерапии. Эта информация включена в содержание «Временных рекомендаций по лечению пациентов с коронавирусной инфекцией», утвержденных приказом Министерства здравоохранения №82 от 21 апреля 2021 года. Данная рекомендация внедрена во всех лечебно-профилактических учреждениях (заключение Научно-

технического совета при Министерстве здравоохранения Республики Узбекистан № 18/42 от 22 мая 2025 г.). *Социальная эффективность*: внедрение вакцинации рекомбинантной вакциной ZF-2001 способствует снижению уровня заболеваемости COVID-19 среди населения и тяжести его течения, уменьшает потребность в госпитализации и интенсивной терапии, что облегчает нагрузку на систему здравоохранения. *Экономическая эффективность*: Внедрение результатов исследования позволит сэкономить 806 000 сумов на каждого пациента в системе здравоохранения за счет сокращения сроков госпитализации и уменьшения количества назначаемых антибиотиков, а также снизить риск развития тяжелых форм COVID-19.

Апробация результатов исследования. Результаты данного исследования были обсуждены на 10 научно-практических конференциях, в том числе на 2 международных и 8 республиканского уровня.

Публикация результатов исследования. По теме диссертации опубликовано 26 научных работ, в том числе 11 научных статей: 9 в республиканских и 2 в зарубежных журналах, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией Республики Узбекистан для публикации основных научных результатов диссертаций.

Структура и объем диссертации. Диссертация состоит из введения, шести глав, заключения, выводов и практических рекомендаций, списка использованной литературы. Объем диссертации составляет 199 страниц.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ ДИССЕРТАЦИИ

Во введении обоснована значимость и необходимость проведенного исследования, сформулированы его цели и задачи, определены объекты и предметы изучения, а также показано соответствие работы приоритетным направлениям развития науки и технологий республики. Кроме того, представлены научная новизна и практическая ценность полученных результатов, описаны их научная и прикладная значимость, указана информация о внедрении результатов в практику, опубликованных научных статьях, а также приведены данные об объеме и структуре диссертации.

Первая глава диссертации **«Антимикробная терапия в условиях пандемии COVID-19 и факторы, способствующие антибиотикорезистентности (обзор литературы)»** содержит анализ научной литературы по данной теме. Описываются современные представления о патогенезе новой коронавирусной инфекции, бактериальные и грибковые инфекции при COVID-19, их спектр, встречаемость и резистентность к антибиотикам, а также современные подходы к антимикробной терапии при COVID-19. Кроме того, в данной главе рассматриваются влияние вакцинации против COVID-19 на клиническое течение заболевания, а также вопросы назначения антимикробных препаратов.

Вторая глава диссертации **«Материал и методы исследования по клинико-патогенетическому обоснованию рациональной антимикробной терапии при COVID-19»** описывает дизайн исследования, критерии отбора

пациентов и методы сбора данных, а также общую характеристику исследуемой популяции, предмет, объект и используемые методы исследования. Подробно изложены диагностические критерии постановки диагноза и определения тяжести COVID-19.

С помощью инструментальных методов (рентгенография, МСКТ) проанализированы данные о распространенности поражения легких обследованных пациентов.

Молекулярно-генетические исследования. Выделение РНК вируса SARS-CoV-2 и проведение полимеразной цепной реакции выполнено на основании специальной инструкции производителя.

Бактериологический анализ мокроты проводился всем пациентам в лаборатории Центра антимикробной резистентности, аккредитованной по ISO 15189, а также в бактериологической лаборатории специализированной больницы «Зангиота №1».

Определение бета-лактамазной активности периферической крови использовалась методика, основанная на изменении окраски синтетического антибиотика цефалоспоринового ряда нитроцефина при распаде его бета-лактаманной связи.

Анализ антимикробной терапии. Для анализа антимикробной терапии использовалась методика одномоментного исследования практики применения АМП (2022 GLOBAL-PPS) – «The Global Point Prevalence Survey of Antimicrobial Consumption and Resistance».

Статистический метод: Для анализа данных и их графического представления использовали специализированные программные средства «SPSS» (версия 29, IBM, США), SAS JMP 17.0 и GraphPad Prism 8.0. Для проверки нормальности распределения данных применялись критерии Шапиро-Вилка и Колмогорова-Смирнова. Вариационные параметры включали среднее арифметическое значение (M), стандартное отклонение (σ) и относительные значения (частота, %). Количественные показатели описывались с использованием медианы (Me), нижнего и верхнего квартилей (Q_{25} - Q_{75}). Для сравнения групп использовали U-критерий Манна-Уитни при сравнении количественных данных из двух групп и критерий Краскела-Уоллиса для сравнения нескольких выборок с распределениями, отличными от нормального. Для сравнения качественных величин применялись тест χ^2 и точный критерий Фишера. При множественном сравнении показателей использовали поправку Бонферрони для корректировки значений P-value и минимизации ошибок первого рода.

Данное исследование проводилось на основании протокола № 8 заседания Этического комитета Министерства здравоохранения Республики Узбекистан, утвержденного 10 декабря 2020 года, согласно которому получено разрешение № 8/1-1467 от 10.12.2020 г.

В третьей главе диссертации **«Клинические и лабораторные особенности течения COVID-19 в зависимости от выявления вторичной инфекции»** описан анализ клинико-лабораторных данных у больных COVID-19 с бактериальной и грибковых инфекцией.

Одним из основных критериев включения в исследование являлось наличие у пациентов с COVID-19 результата бактериологического исследования мокроты. Среди них 367 (54,6%) пациентов сдали мокроту для исследования в течение первых 48 часов после госпитализации, тогда как остальные 305 пациентов сдали мокроту позже 48 часов. При бактериологическом исследовании мокроты патогенные бактерии были выявлены у 232 (34,5%) больных с COVID-19. У 440 (65,5%) больных бактериальные инфекции не были выявлены, то есть результат бактериологического анализа был отрицательным.

Вторичные бактериальные инфекции, выделенные у третьей части всех обследованных больных 232 (34,5%), были представлены следующими патогенами: *K. pneumoniae* – 110 (16,4%), *S. aureus* – 82 (12,2%), *E. coli* – 38 (5,6%), *S. pneumoniae* – 14 (2,6%), *Str. pyogenes* – 12 (1,8%), *P. aeruginosa* – 5 (0,7%), *E. faecalis* – 2 (0,3%) и *A. baumannii* – 1 (0,1%) (Таблица 1).

Табл.1

Спектр патогенных бактериальных инфекций у больных COVID-19, n=672

Грам отрицательные бактерии, n (%)		Грам положительные бактерии, n (%)	
<i>K. pneumoniae</i>	110 (16,4)	<i>S. aureus</i>	82 (12,2)
<i>E. coli</i>	38 (5,7)	<i>S. pneumoniae</i>	14 (2,1)
<i>P. aeruginosa</i>	5 (0,7)	<i>S.pyogenes</i>	12 (1,8)
<i>A.baumannii</i>	1 (0,1)	<i>E.faecalis</i>	2 (0,3)
Все	154 (22,9%)	Все	110 (16,4%)

Наиболее чаще встречались *K.pneumoniae*, *S.aureus* и *E.coli*. При этом у 32 больных (5%) выявлены микст инфекции и из них у более половины больных микст *K.pneumoniae* и *S.aureus* (Рисунок 1).

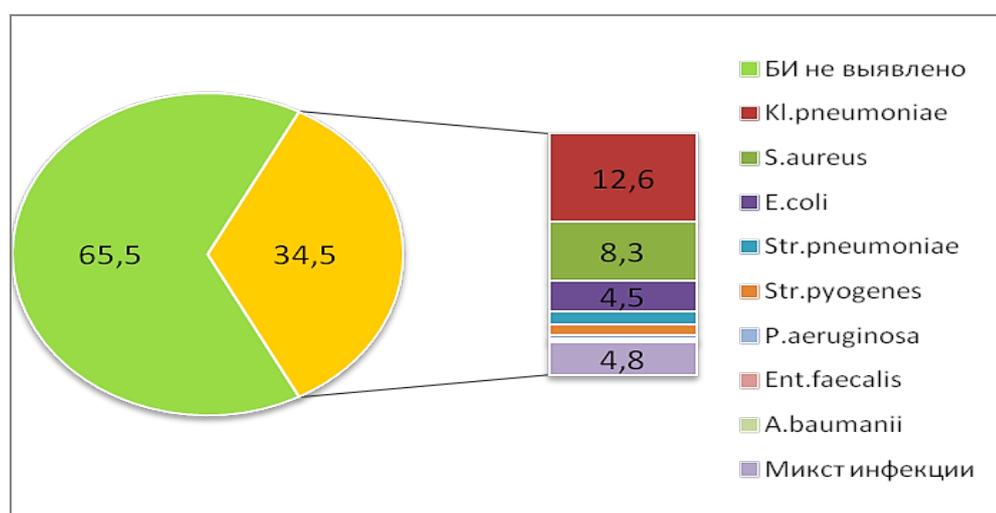


Рис. 1. Распространенность (%) бактериальных инфекций у больных (n=672)

Сравнительный анализ клинико-лабораторных показателей среди пациентов с выявленными патогенными бактериями и группы пациентов без выявления патогенных бактерий в зависимости от выявления бактериальной инфекции у больных COVID-19. На Рис.2 показывано распределение тяжести COVID-19 (средняя, тяжелая и крайне тяжелая) среди пациентов, разделенных на две группы: с выявленной бактериальной инфекцией и без нее. В группе с выявленной бактериальной инфекцией большая часть случаев (57,3%) приходится на среднюю тяжесть, в то время как в группе без выявленной инфекции этот показатель немного ниже (55,2%), а доля тяжелых случаев немного выше (37,5% против 35,5%). Доля крайне тяжелых случаев в обеих группах одинакова - 7,3%.

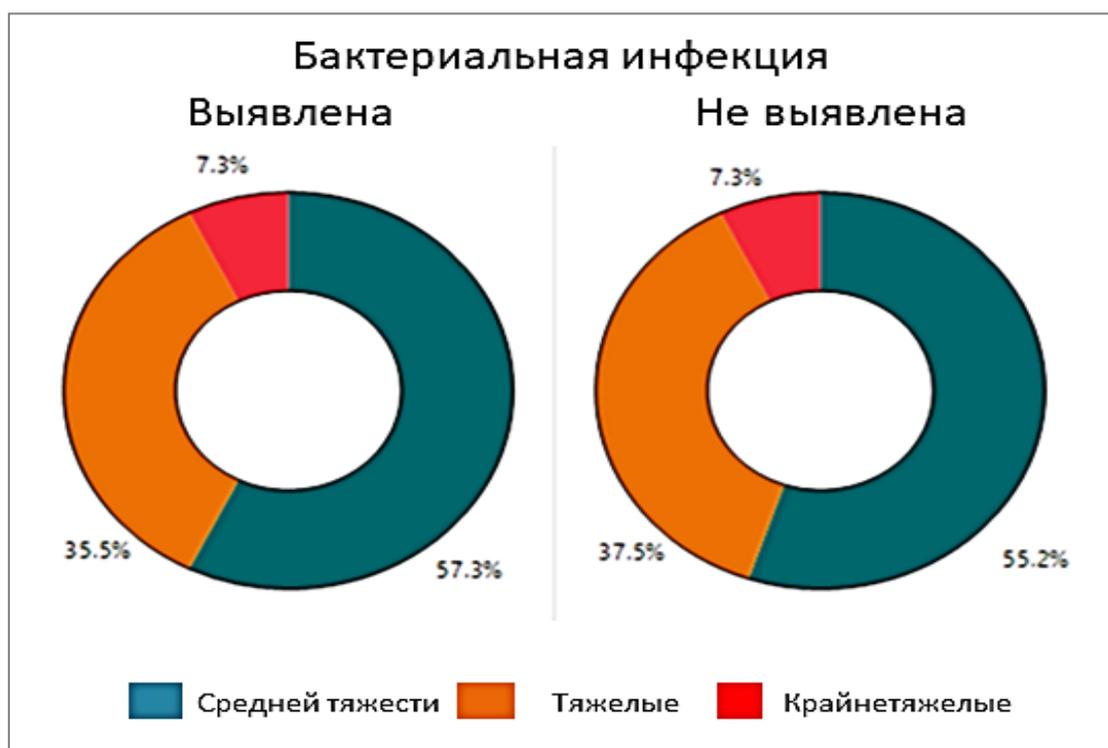


Рис. 2. Соотношение больных по тяжести COVID-19 по выявлению бактериальной инфекции

При сравнении встречаемости вторичной бактериальной флоры у пациентов разной степени тяжести выявлено, что выявляемость не была особенной для определенной тяжести течения основного заболевания ($p > 0,05$). Спектр выделенных бактериальных инфекций не отличался по частоте наиболее чаще выявленных возбудителей по группам тяжести COVID-19 (Таблица 2). *E. faecalis* и *A. baumannii* были выявлены только у тяжелых больных. Встречаемость вторичной бактериальной инфекции по возбудителям также была почти одинаковой, кроме *P. aeruginosa*, которая чаще встречалась у тяжелых пациентов, чем ожидалось ($p < 0,05$).

Табл.2

Бактериальные инфекции у больных по тяжести COVID-19, n (%)

Бактериальные инфекции	Средней тяжести	Тяжелое течение	Крайне тяжелое течение	Р χ^2 Пирсона
<i>Kl. pneumoniae</i>	61 (55,4)	41 (37,3)	8 (7,3)	>0,05
<i>S. aureus</i>	52 (63,4)	27 (32,9)	3 (3,7)	>0,05
<i>E. coli</i>	26 (68,4)	11 (28,9)	1 (2,7)	>0,05
<i>Str. pneumoniae</i>	5 (35,7)	7 (50)	2 (14,3)	>0,05
<i>Str. pyogenes</i>	5 (41,7)	5 (41,7)	2 (16,6)	>0,05
<i>E. faecalis</i>	-	2 (100)	-	>0,05
<i>A. baumannii</i>	-	1 (100)	-	>0,05
<i>P. aeruginosa</i>	1 (20)	2 (40)	2 (40)	<0,05

В нашем исследовании отмечено 37 случаев летальных исходов. Среди 232 пациентов с выявленной бактериальной инфекцией в мокроте летальный исход наблюдался у 13 (5,6%). В группе из 440 пациентов с отрицательным результатом анализа мокроты летальный исход наступил у 24 (5,4%). При этом процент летальных исходов в обеих сравниваемых группах практически одинаков. Это подтверждается статистическими данными, указывающими на отсутствие значимой разницы между группами ($p > 0,05$). Таким образом, наличие бактериальной инфекции, выявленной в мокроте, не оказывает существенного влияния на исход COVID-19 у данной группы пациентов.

Пациенты, у которых была выявлена вторичная бактериальная инфекция, статистически значимо отличались от тех пациентов, у которых результаты бактериального посева были отрицательными. Однако это отличие заключалось в более распространенном выявлении интоксикационного синдрома у пациентов без вторичной бактериальной инфекции. При некорректированном сравнении выявляемости вторичной бактериальной инфекции основные лабораторные показатели воспаления и бактериальных инфекций не имели значимых отличий.

У больных COVID-19 с бактериальной инфекцией не наблюдается статистически значимых различий в уровнях лабораторных показателей (лейкоциты, СОЭ, С-реактивный белок, прокальцитонин, Д-димер, интерлейкин-6) как при поступлении, так и в динамике, по сравнению с пациентами без бактериальной инфекции ($p > 0,05$ для всех показателей).

Однако при корректировке на вторичные бактериальные инфекции (анализ только у пациентов с выявленной бактериальной инфекцией) было установлено, что изменения уровня прокальцитонина в начале и в динамике

значимо отличались только у пациентов со средней тяжестью заболевания. Это может быть связано с неконтролируемым назначением антибиотиков, которые сильно влияют на уровни прокальцитонина как маркера бактериальной инфекции. В группе пациентов со средней тяжестью заболевания было значительно больше пациентов, не получавших антибиотики, что делает анализ этой группы более целесообразным по сравнению с другими для выявления изменений уровня прокальцитонина в качестве маркера для назначения антибиотикотерапии.

Таким образом, при бактериологическом исследовании мокроты патогенные бактерии были выявлены в мокроте у 232 (34,5%) больных с COVID-19. Более позднее выявление бактериальной инфекции у госпитализированных пациентов с COVID-19, подтвержденное статистически значимой зависимостью между выявляемостью бактериальной инфекции и длительностью времени до сдачи мокроты после госпитализации, а также незначительная роль коморбидности по тяжести COVID-19 у больных с бактериальной инфекцией указывает на высокую вероятность внутригоспитального инфицирования. Наличие вторичной бактериальной флоры в мокроте не оказывает существенного влияния на тяжесть течения и исходы COVID-19.

Наиболее часто выделяемыми бактериями являются *Klebsiella pneumoniae*, *Staphylococcus aureus* и *Escherichia coli*. Спектр выделенных бактерий также не имеет выраженной зависимости от тяжести COVID-19, за исключением *Pseudomonas aeruginosa*, которая чаще встречается у тяжелых пациентов.

На фоне отсутствия статистически значимых различий в клинических синдромах (лихорадка, кашель, одышка и т. д.), за исключением более частого интоксикационного синдрома у пациентов без вторичной бактериальной инфекции, стандартные лабораторные маркеры воспаления и бактериальной инфекции (лейкоциты, СОЭ, С-реактивный белок, прокальцитонин, D-димер, интерлейкин-6) не позволяют надежно дифференцировать наличие или отсутствие бактериальной инфекции у больных COVID-19 ($p > 0,05$). Отсутствие динамики прокальцитонина у пациентов с тяжелой и крайне тяжелой формами может быть связано с ранним и частым назначением антибиотиков. Возможно, что назначение антибиотиков без предварительного анализа снижает информативность данного теста.

Все включенные в исследование пациенты имели результаты микологического исследования мокроты, среди которых 36,6% ($n=246$) пациентов имели положительные результаты микологического исследования в виде наличия грибов *Candida albicans*. Другие грибковые инфекции кроме грибов *Candida albicans* не были выявлены в результате микологических исследований. Соответственно, оставшиеся 426 (63,4%) пациентов имели отрицательный результат анализа.

В четвертой главе диссертации под названием «**Результаты изучения особенностей антимикробной терапии у пациентов с COVID-19**» описаны результаты исследования обоснованности и клиническая эффективности

назначения противовирусных, антибактериальных и противогрибковых препаратов у пациентов с COVID-19.

Влияние ремдесивира на клиническое течение COVID-19 мы рассматривали при анализе разницы большого числа показателей таких как анамнестические данные, данные историй болезни, физикальные показатели при поступлении, клинические и лабораторные данные. Порядок рассмотрения вероятных причин и возможной пользы от применения ремдесивира начинается с демонстрации категориальных данных в виде таблицы с последующей демонстрацией непрерывных данных в виде диаграмм. Статистические расчеты выполнялись с применением поправок на применение множественных калькуляций для исключения ошибок I рода (Поправка Бонферрони). Указанное значение $p > 0,05$ свидетельствует о том, что различия в исходах между группами не являются статистически значимыми (Рис. 3).

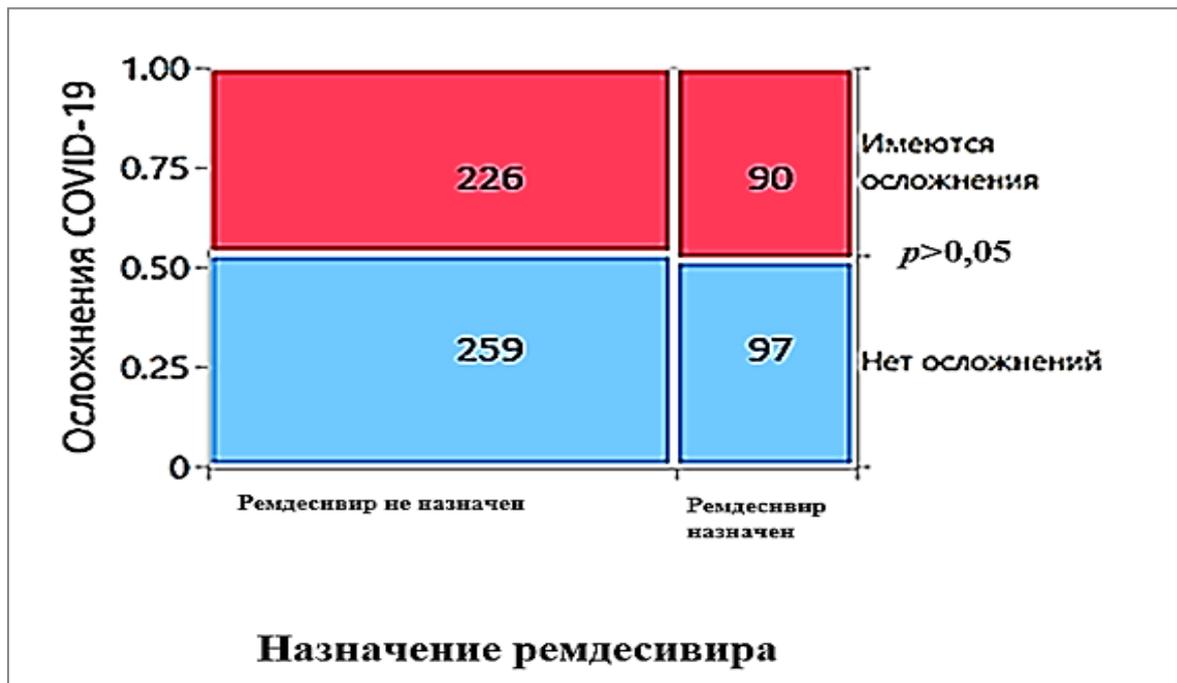


Рис.3. Количественное и процентное соотношения пациентов COVID-19 по исходу и назначению ремдесивира

Это может указывать на то, что назначение ремдесивира не оказывает значительного влияния на вероятность выздоровления или летального исхода у пациентов с COVID-19 в данном исследовании.

Рисунок 4 показывает, что различия в частоте осложнений между группами также не являются статистически значимыми.

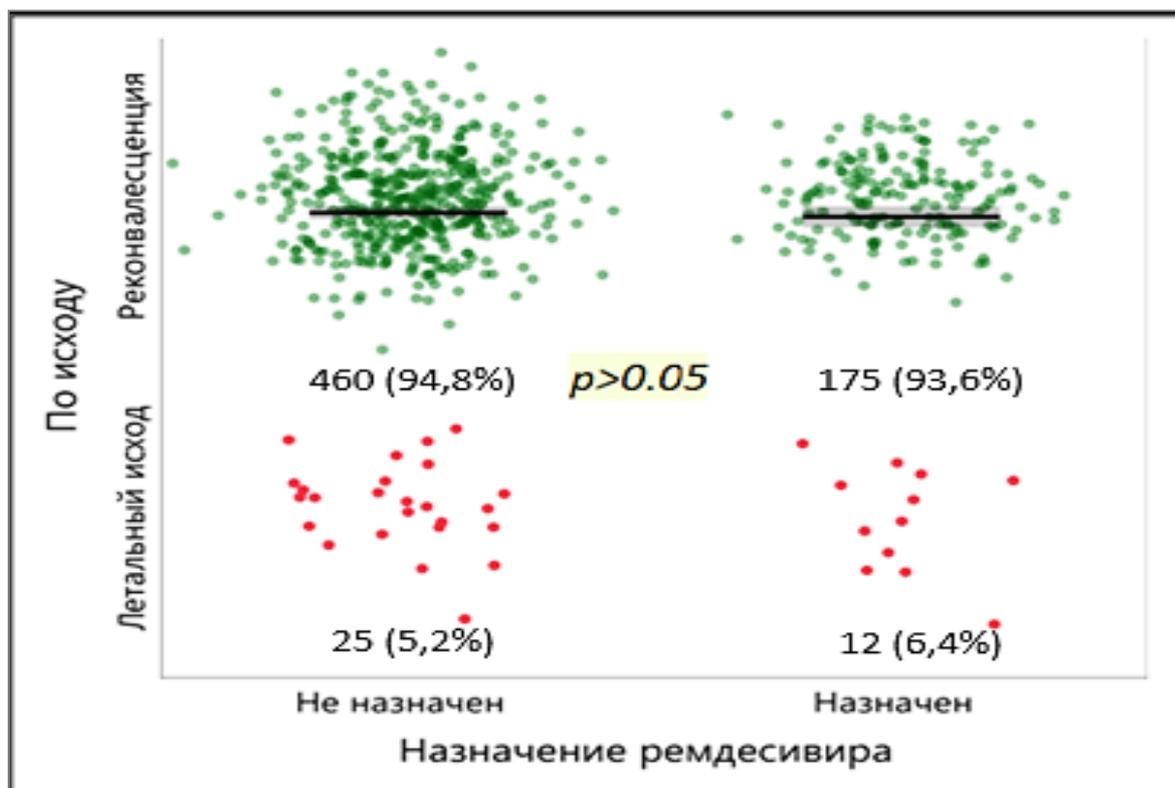


Рис. 4. Соотношение пациентов COVID-19 по наличию осложнений и назначения ремдесивира

Таким образом, отсутствие значимых различий по большинству показателей может указывать на то, что назначение ремдесивира и фавапиравира не основывалось на четких клинических или лабораторных критериях.

Также были проанализированы причины и эффективность антибиотикотерапии у больных COVID-19. Всего антибиотики получили 542 (79,6%) пациента из 672, включённых в исследование. Для представления общей картины антибиотикотерапии при COVID-19 был проведён обобщённый анализ применения антибиотиков у больных в исследуемой группе. Левифлоксацин (LEV) назначался наибольшему числу пациентов — 179 (26,6%). Цефоперазон/сульбактам (CFZ-S) и меропенем (MER) также назначались широко — 168 (25%) и 139 (20,7%) пациентов соответственно. Азитромицин (AZM) и амоксициллин/клавуланат (AMC) применялись у 134 (19,9%) и 92 (13,7%) пациентов. Менее распространённые антибиотики, такие как ванкомицин (VAN) и клиндамицин (CLA), назначались менее чем 20 пациентам (рис. 5). Комбинированная антибиотикотерапия применялась у 277 (41,2%) пациентов.

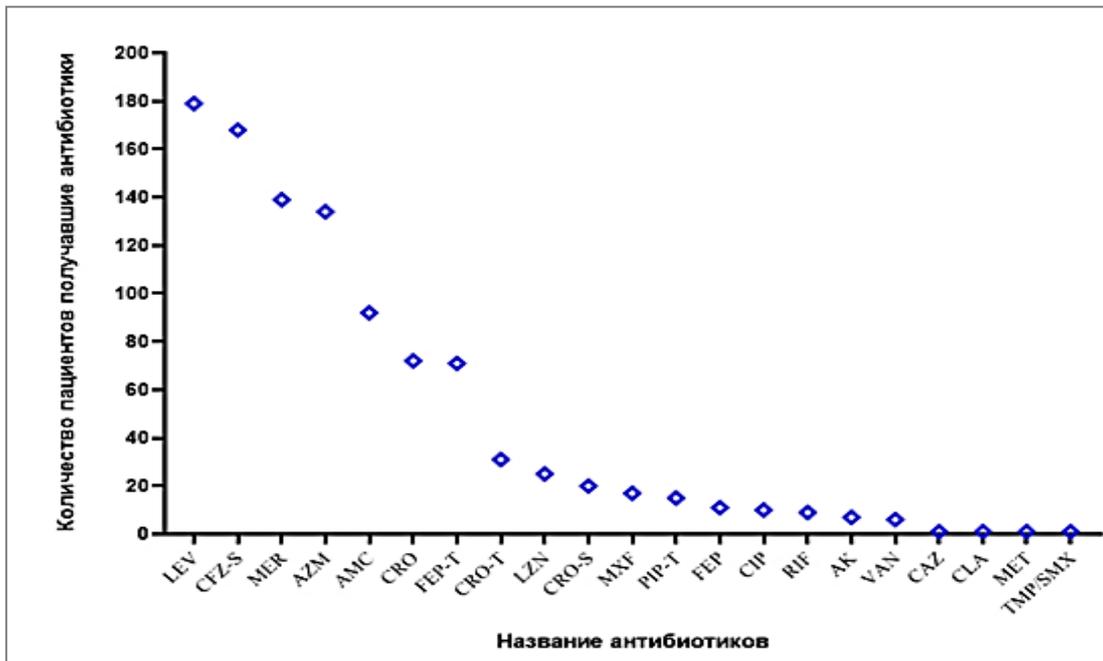


Рис.5. Количество больных COVID-19 получавших антибиотики

Левифлоксацин (LEV) оказался наиболее часто используемым, с общим количеством дней применения, превышающим 1400. Следующими по частоте использования были Меропенем (MER) и Цефоперазон/сульбактам (CFZ-S), применявшиеся более 1200 и 1000 дней соответственно. Азитромицин (AZM) и Амоксициллин/клавуланат (AMC) также широко использовались, с примерно 800 и 600 днями применения. Другие антибиотики, такие как Цефтриаксон (CRO) и Цефепим (FEP-T), применялись реже (Рис.6).

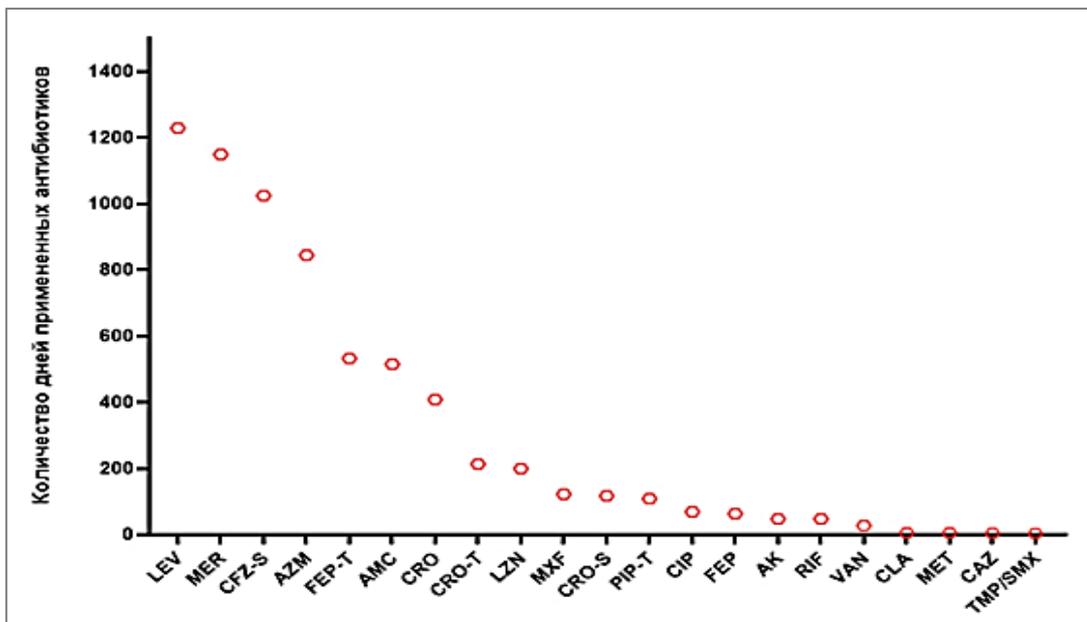


Рис. 6. Общее количество дней антибиотикотерапии при COVID-19

Пациенты со средней тяжестью заболевания не получали антибиотики в 24,5% случаев (93 из 380), а получали в 75,5% случаев. При тяжелом течении 14,9% (36) не получали антибиотики, а 85,1% (207) получали. Все пациенты с

крайне тяжелым течением (49 из 49) получали антибиотики. Такое распределение пациентов значительно отличалось от ожидаемых с p -значением $<0,01$. Назначение антибиотиков резко зависело от тяжести состояния пациентов COVID-19 (Рис.7).

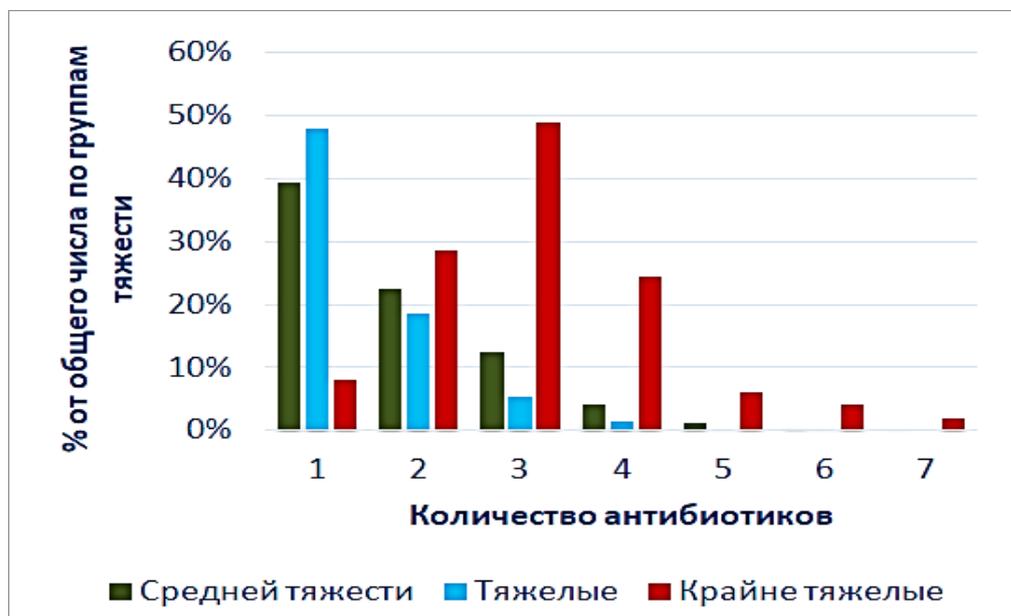


Рис. 7. Больные в группах тяжести (%) по количеству назначенных антибиотиков

В пятой главе диссертации под названием «Способы рационализации и оптимизации антимикробной терапии при COVID-19» были проанализированы результаты чувствительности бактериальных инфекций и *C.albicans*. Приведены данные по оптимизации антибиотикотерапии у больных COVID-19, основанные на результатах тестирования чувствительности бактериальных возбудителей и *Candida spp.*, что позволяет повысить эффективность лечения вторичных осложнений, рассматривается клиническая значимость метода определения бета-лактамазной активности периферической крови у пациентов с COVID-19.

Анализ чувствительности к антимикробным препаратам для *Klebsiella pneumoniae* выявил низкую чувствительность к основным бета-лактамам антибиотикам, включая амоксициллин/клавулановую кислоту (24%) и пиперациллин/тазобактам (45%). Чувствительность к цефалоспорином варьировала от 19,3% до 32,6% для цефтриаксона, цефотаксима и цефепима. В то же время, чувствительность к фторхинолонам, таким как цiproфлоксацин, левофлоксацин и моксифлоксацин, была выше, варьируя от 71,4% до 76,5% (Таблица 3).

Карбапенемы показали относительно высокую эффективность, с резистентностью менее чем у 20% штаммов. Чувствительность к аминогликозидным препаратам, таким как гентамицин и амикацин, составила 53,5% и 63,8% соответственно. Наиболее эффективными антибиотиками против *Klebsiella pneumoniae* являются цефалеперзон сульбактам и карбапенемы.

Таблица 3

Чувствительность к антибиотикам бактерий, выделенных из мокроты больных с COVID-19, %

Антибиотики	Грам отрицательные бактерии				Грам положительные бактерии			
	<i>Kl.pneumoniae</i> n=110	<i>E.coli</i> n=38	<i>P.aeruginosa</i> n=5	<i>A.baumannii</i> n=1	<i>S.aureus</i> n=39	<i>Str. pneumo</i> <i>niae</i> n=14	<i>Str. pyogenes</i> n=12	<i>E.faecalis</i> n=2
Ампициллин	0	0	0	0	13	86	83	100
Амоксициклав	24	33	0	0	89	86	83	100
Пиперациллин тазобактам	45	26	40	0	97	100	100	100
Цефтриаксон	28	24	0	0	88	86	100	0
Цефатаксим	19	22	0	0	88	86	100	0
Цефепим	32	31	20	I	92	93	100	0
Цефоперазон сульбактам	83	81	60	I	100	100	100	0
Имепенем	82	83	40	R	100	100	100	50
Меропенем	93	96	60	R	100	100	100	50
Эртапенем	73	72	0	0	86	100	100	50
Ципрофлоксацин	71	64	21	R	94	86	100	50
Левифлоксацин	73	69	25	R	92	86	100	50
Моксифлоксацин	76	71	22	I	91	93	100	50
Амикацин	64	50	84	I	31	14	67	0
Азитромицин	0	0	0	R	100	86	83	0
Линезолид	0	0	0	R	97	100	100	100
Ванкомицин	0	0	0	R	98	100	100	100

Прим. SIR – % ТЧА выделенных штаммов

S > 80%
 I - 50-80%
 R <50%
 природная резистентность

Результаты по чувствительности *Candida albicans* к различным антимикотическим препаратам показаны на рис.8. Флуконазол демонстрирует наибольшую эффективность с чувствительностью 87,4%, промежуточной чувствительностью 7,7% и устойчивостью 4,9%. Клотримазол имеет чувствительность 61,2%, промежуточную чувствительность 2% и устойчивость 36,8%.



Прим. SIR – S – чувствительный, I – промежуточный, R – резистентные штаммы

Рис. 8. Чувствительность *Candida albicans* к антимикотическим препаратам

Нистатин показывает чувствительность 44,8%, промежуточную чувствительность 15,1% и устойчивость 40,2%. Амфотерицин характеризуется низкой чувствительностью 11,8%, промежуточной чувствительностью 11,8% и высокой устойчивостью 76,3%. Итраконазол имеет показатели чувствительности 72,7%, промежуточной чувствительности 7,8% и устойчивости 19,5%. Кетоконазол демонстрирует чувствительность 65,2%, промежуточную чувствительность 2,9% и устойчивость 31,9%.

Эти данные позволяют оценить эффективность различных антимикотических средств в отношении *Candida albicans*, что может быть полезно при выборе лечения в зависимости от уровня резистентности грибка к конкретным препаратам.

В шестой главе диссертации под названием «**Методы оценки эффективности и мониторинга антибиотикотерапии и профилактики при COVID-19**» описаны результаты оценки антимикробной терапии и выявляемости бактериальных инфекций на основе методике исследования Global Point Prevalence Survey (PPS) у госпитализированных больных с COVID-19.

Рис.9 демонстрирует медианные значения количества назначенных антибиотиков госпитализированным пациентам с COVID-19 по годам (2020–2022) в исследовании Global PPS. Видно, что распределения существенно отличаются между годами: в 2022 году медианное число назначений выше, чем в 2020 и 2021 годах. Статистическая значимость различий отмечена ($p < 0,05$).

— 1,2 против 1,6; средняя длительность — 4,6 дня против 6,2 дня). Эти различия были статистически значимы. Полученные данные свидетельствуют о положительном влиянии вакцинации на течение COVID-19, выражающемся в снижении тяжести заболевания, сокращении длительности госпитализации и уменьшении потребности в антибиотиках. Вакцинированные пациенты получали в среднем меньше антибиотиков по сравнению с группой плацебо, и эта разница статистически значима ($p < 0,05$) (Рис. 10).

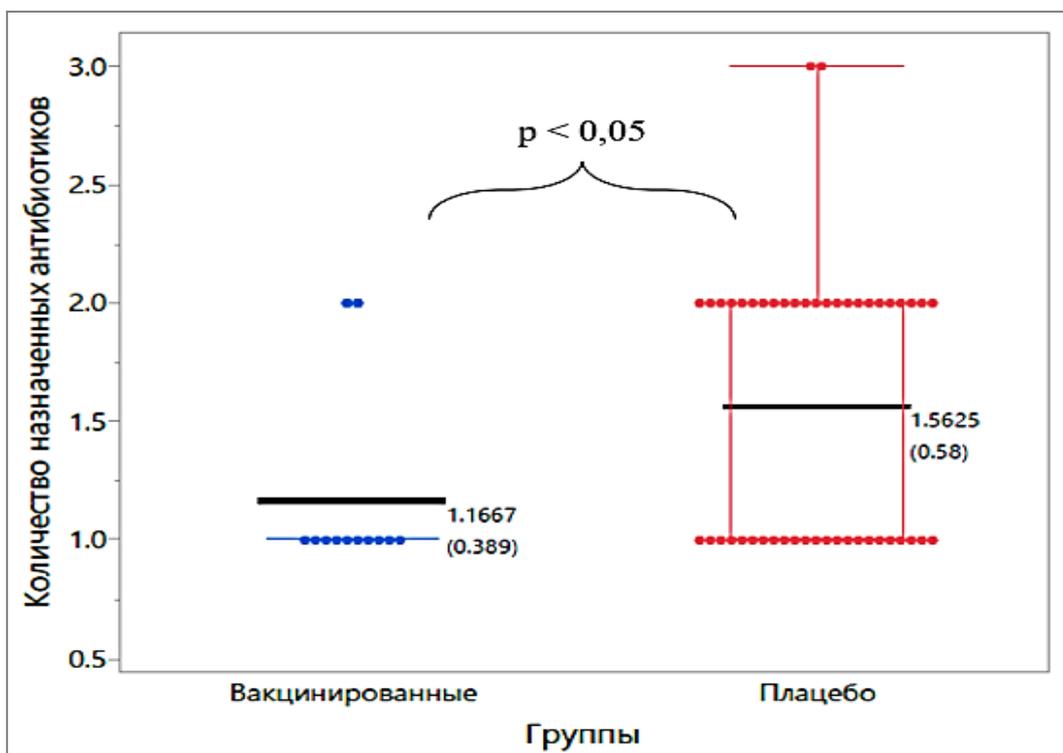


Рис. 10. Среднее количество назначенных антибиотиков у заболевших COVID-19 волонтеров

Результаты исследования подтверждают, что вакцинация против COVID-19 способствует снижению тяжести заболевания, уменьшает продолжительность госпитализации и снижает потребность в назначении антибиотиков. Это не только снижает нагрузку на систему здравоохранения, но и способствует профилактике антибиотикорезистентности. Полученные данные обосновывают целесообразность широкого применения вакцинации как эффективного метода профилактики тяжёлого течения COVID-19.

Эти результаты подчеркивают необходимость постоянной адаптации стратегий лечения COVID-19, а также важность рационального использования антибиотиков для предотвращения развития антибиотикорезистентности.

Дальнейшие исследования должны быть направлены на изучение факторов, влияющих на тяжесть заболевания и исходы лечения, а также на разработку более эффективных и безопасных подходов к терапии COVID-19, особенно у пожилых пациентов и лиц с сопутствующими заболеваниями.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В результате проведенных исследований по докторской диссертации на тему «Клинико-патогенетическое обоснование рациональной антимикробной терапии при COVID-19» были сделаны следующие выводы:

1. Клинико-лабораторные проявления COVID-19 в 56,7% случаев соответствовали средней степени тяжести, а в 36,2% — тяжелому течению заболевания. При этом преобладали пациенты старше 50 лет с коморбидными состояниями (62,3%). Пневмония диагностировалась почти у всех пациентов (94,5%), а острая дыхательная недостаточность - у 46,9%. У 34,5% пациентов с COVID-19 из мокроты были выявлены бактериальные и 36,6% грибковые агенты (*Candida albicans*).

2. Среди выявленных возбудителей преобладали *Klebsiella pneumoniae* (16,4%), *Escherichia coli* (5,7%), *Staphylococcus aureus* (12,2%). Наличие этих микроорганизмов не оказывало статистически значимого влияния на тяжесть течения, клинико-лабораторные показатели и исходы COVID-19, за исключением более частого выявления *Pseudomonas aeruginosa* у пациентов с крайне тяжёлым течением заболевания ($p < 0,05$).

3. Эмпирическое применение антибиотиков (80,8% пациентам) достоверно не снижало тяжесть COVID-19, не влияло на длительность госпитализации и риск летального исхода ($p > 0,05$), так как только в 34,5% случаев вторичные бактериальные инфекции были подтверждены лабораторно. При этом, наиболее часто используемыми антибиотиками были левофлоксацин (26,6%), цефоперазон/сульбактам (25%) и меропенем (20,7%).

4. Назначение антимикробных препаратов при вирусной инфекции COVID-19 должно базироваться на результатах идентификации возбудителя и тестирования его чувствительности, так как выявлена различная степень активности антибактериальных средств относительно возбудителей. В частности, низкая чувствительность *Klebsiella pneumoniae* и *Escherichia coli* к цефалоспорином (19–32%) при сохранении высокой чувствительности к карбапенемам (93–96%), устойчивость *Pseudomonas aeruginosa* к большинству антибиотиков при высокой чувствительности к амикацину (84%), *Staphylococcus aureus* и *Streptococcus pneumoniae* с высокой чувствительностью ($\geq 88\%$) к большинству антибактериальных препаратов, а *Candida albicans* в 87,4% чувствительностью к флуконазолу.

5. Определение бета-лактамазной активности крови позволяет рациональному назначению ингибитор-защищенных антибиотиков. Повышение её активности более 26,5% выявлялась у 45,3% пациентов с COVID-19: в основном у мужчин (61,8%, $p < 0,05$), при тяжёлом течении COVID-19 (50,0%, $p < 0,05$) и ассоциировалось с увеличением длительности госпитализации (в среднем 11,1 против 9,5 дня, $p < 0,05$). Также достоверно высокие значения теста регистрировались при обнаружении в мокроте грамотрицательных бактерий (*Klebsiella pneumoniae* - 38,2%, *Escherichia coli* - 27,3% и *Pseudomonas aeruginosa* - 20,0%) относительно грамположительной флоры.

6. Использование метода Global Point Prevalence Survey выявило значительные колебания частоты назначения антибиотиков госпитализированным пациентам с COVID-19 за 2020–2022 гг., с пиком в 2022 году (80%), что сопровождалось ростом выявляемости бактериальных инфекций в мокроте (54,3%), увеличением среднего возраста пациентов (71,3 года), доли крайне тяжелых случаев (25,7%), частоты осложнений (68,6%) и продолжительности госпитализации (14,7 дня).

7. Внедрение рекомбинантной вакцины ZF-2001 снизила заболеваемость COVID-19 в группе вакцинированных до 1,1% (4,8% в группе плацебо), практически исключила тяжёлые формы (0,06%), уменьшила частоту госпитализаций (0,65% против 2,6%) и их продолжительность (7,4 против 13,6 суток), а также сократила потребность в антибиотиках - как по количеству препаратов ($1,3 \pm 0,6$ против $1,9 \pm 0,8$), так и по длительности курса антибиотикотерапии ($4,6 \pm 1,2$ против $7,8 \pm 3,6$ суток). Эти результаты подтверждают высокую профилактическую и клиническую эффективность вакцины.

**SCIENTIFIC COUNCIL DSc.04/30.12.2019.Tib.30.01 ON AWARDING
SCIENTIFIC DEGREES AT THE TASHKENT MEDICAL ACADEMY,
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**

TUYCHIEV JALOLIDDIN DJAMALLITDINOVICH

**CLINICAL AND PATHOGENETIC RATIONALE FOR OPTIMIZED
ANTIMICROBIAL THERAPY IN COVID-19**

14.00.10 – Infectious Diseases

**ABSTRACT OF THE DISSERTATION OF THE DOCTOR
OF SCIENCES (DSc) IN MEDICAL SCIENCES**

TASHKENT – 2025

The topic of the doctoral (DSc) dissertation is registered with the Higher Attestation Commission under the Cabinet of Ministers of the Republic of Uzbekistan under number № B2021.2.DSc/Tib560

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

The abstract of the dissertation is posted in three languages (Uzbek, Russian, English (summary)) on the web page of the Scientific Council (www.tma.uz) and the Information and Educational Portal "ZiyoNet" (www.ziyo.net).

Scientific consultant:

Tuychiev Laziz Nadyrovich

Doctor of Medical Sciences, professor

Official opponents:

Aripov Orifjon Abdumalikovich

Doctor of Medical Sciences, Professor

Ibadova Gulnara Alievna

Doctor of Medical Sciences, Professor

Kosherova Bakhit Nurgalievna

Doctor of Medical Sciences, Professor

(The Republic of Kazakhstan)

Lead organization:

Samarkand State Medical University

The defense of the dissertation will take place at a meeting of the Academic Council of the Tashkent Medical Academy, the Republican Specialized Scientific and Practical Medical Center for Epidemiology, Microbiology, Infectious and Parasitic Diseases DSc.04/30.12.2019.Tib.30.01 «_____» _____ 2025 at _____ hours. (Address: 100151, Tashkent, Uchtepa district, Zakovat str. 2. Tel/fax: (+ 99871) 243-36-05.

The content of the dissertation can be found at the Information Resource Center of the Tashkent Medical Academy (registered under _____). Address: 100109, Tashkent, Almazar district, Farobiy street, 2. Tel.: (+99878) 150-78-25.

The abstract of the dissertation was sent in 2025 «_____» _____.

(Minutes of the register No. _____ dated 2025 «_____» _____).

N.S. Atabekov

Deputy chairman of the Academic Council,
for the award of scientific degrees, Doctor of
Medical Sciences

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 academic seminar under the
scientific council awarding scientific degrees,
Doctor of Medical Sciences, professor

INTRODUCTION (abstract of doctoral (DSc) dissertation)

The aim of the research work.

The purpose of this research was to provide a clinical and pathogenetic rationale for antimicrobial therapy in COVID-19.

Objectives of the study:

to determine the severity of the clinical course and the clinical–laboratory characteristics of patients with COVID-19, taking into account the results of sputum microbiological examination;

to evaluate the feasibility and effectiveness of antimicrobial therapy for COVID-19, considering the spectrum of bacterial and fungal pathogens, their antibiotic susceptibility, and clinical features;

to assess the diagnostic value of a test system for detecting beta-lactamase activity in patients with COVID-19 complicated by secondary bacterial infection;

to analyze the frequency of antimicrobial prescriptions and the detection of bacterial infections in hospitalized patients with COVID-19 according to the Global Point Prevalence Survey;

to substantiate the effectiveness of ZF-2001 vaccination in reducing the incidence and severity of COVID-19, the frequency of severe forms, the duration of hospitalization, and the need for antimicrobial therapy.

Scientific novelty of the research:

it has been demonstrated for the first time that the presence of bacterial flora in the sputum of patients with COVID-19 does not correlate with disease severity, its outcomes, nor does it justify the use of reserve antibiotics at the onset of hospitalization;

a significant association has been established between the isolation of *Pseudomonas aeruginosa* and adverse outcomes; this pathogen was found significantly more often in patients with critically severe forms of COVID-19 and among deceased patients;

it has been substantiated that the prescription of antibiotics to 80.8% of patients for the prevention of bacterial complications does not affect the reduction of COVID-19 severity, shorten hospitalization duration, or decrease the risk of fatal outcomes;

for the first time, the necessity of determining beta-lactamase activity in patients with COVID-19 has been justified to optimize therapy with beta-lactam antibiotics;

it has been proven that volunteers vaccinated with the recombinant vaccine ZF-2001 have a significantly reduced risk of COVID-19 infection, a lower likelihood of developing severe forms, and a decreased frequency of irrational antibiotic prescriptions.

Practical implementation of research results.

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, based on the minutes of the meeting No. 18/42 dated May 22, 2025:

first scientific novelty: For the first time, it has been substantiated that there is no correlation between the severity and outcome of the disease in patients with COVID-19 and the detection of bacterial flora in their sputum, as well as no need to use reserve antibiotics from the first days of hospitalization. These proposals were included in the methodological recommendations «Principles of rational antimicrobial therapy for coronavirus infection», approved on February 14, 2024 by the expert council of the Republican Specialized Scientific and Practical Medical Center for Epidemiology, Microbiology, Infectious and Parasitic Diseases (RSSPMCEMIPD) (No. 1 n-z/37). These recommendations were implemented by orders of the Bukhara Regional Infectious Diseases Hospital No. 18 dated January 9, 2024 and the Republican Specialized Hospital No. 1 of Zangiota No. 9-p dated January 10, 2024 (conclusion of the Scientific and Technical Council under the Ministry of Health No. 18/42 dated May 22, 2025). Social effectiveness: The implementation of the research results allows for the prevention of side effects and complications in COVID-19 patients by limiting the unjustified prescription of antibiotics. The economic efficiency of the scientific work lies in conducting justified antimicrobial therapy for COVID-19, considering that the average cost of a course of treatment with reserve antibiotics is 806,000 (544,000-1,032,000) sums;

second scientific novelty: For the first time, it was established that the isolation of *Pseudomonas aeruginosa* in patients with extremely severe COVID-19 and in deceased patients was significantly higher. This finding was included in the methodological recommendations «Principles of rational antimicrobial therapy for coronavirus infection», approved by the expert council of the RSSPMCEMIPD on February 14, 2024 (No. 1 n-z/37). These recommendations were implemented by orders of the Bukhara Regional Infectious Diseases Hospital No. 18 dated January 9, 2024 and the Republican Specialized Hospital No. 1 of Zangiota No. 9-p dated January 10, 2024 (conclusion of the Scientific and Technical Council under the Ministry of Health No. 18/42 dated May 22, 2025). Social effectiveness: The obtained results allow for the prediction and timely identification of high-risk patients, and the implementation of targeted therapy contributes to a reduction in mortality among patients with extremely severe COVID-19. Economic efficiency: Rational antimicrobial therapy for patients with extremely severe COVID-19, considering the average cost of treating one case of pseudomonal infection in the intensive care unit, allows saving direct medical costs per patient by approximately 3,050,000 sums;

third scientific novelty: For the first time, proposals substantiating the ineffectiveness of prescribing antibiotics for the prevention of bacterial complications (80,8%) in COVID-19 patients in reducing disease severity, length of hospital stay, and risk of death were incorporated into the «Temporary Recommendations for the Treatment of Patients with Coronavirus Infection» approved by Order No. 82 of the Ministry of Health of the Republic of Uzbekistan dated April 21, 2021. This recommendation has been implemented in all healthcare facilities (conclusion of the Scientific and Technical Council under the Ministry of Health of the Republic of Uzbekistan No. 18/42 dated May 22, 2025). *Social effectiveness:* The implementation of the research results allows for a reduction in

the risk of antibiotic resistance development, improves patient treatment safety, and reduces the likelihood of adverse events. Economic efficiency: Justified refusal to prescribe antibiotics for preventive purposes to COVID-19 patients allows the healthcare system to save from 544,300 to 1,032,000 sums per hospitalized patient;

fourth scientific novelty: For the first time, proposals on the need to study beta-lactamase activity in COVID-19 patients to assess the effectiveness of beta-lactam antibiotics in treatment were incorporated into the «Temporary Recommendations for the Treatment of Patients with Coronavirus Infection», approved by Order No. 82 of the Ministry of Health of the Republic of Uzbekistan dated April 21, 2021. This recommendation has been implemented in all healthcare facilities (conclusion of the Scientific and Technical Council under the Ministry of Health of the Republic of Uzbekistan No. 18/42 dated May 22, 2025). Social effectiveness: The implementation of the research results allows for the individualization and increased effectiveness of antibacterial therapy, leading to improved clinical outcomes and a reduction in ineffective drug prescriptions, as well as a decreased risk of complications. Economic efficiency: The introduction of beta-lactamase determination in COVID-19 patients allows savings of up to 320,000 sums;

fifth scientific novelty: The effectiveness of the ZF-2001 recombinant vaccine has been demonstrated in reducing the incidence of COVID-19 among volunteers, lowering the risk of severe disease forms, and decreasing the likelihood of irrational antibiotic therapy. This information has been included in the «Temporary Recommendations for the Treatment of Patients with Coronavirus Infection», approved by Order No. 82 of the Ministry of Health dated April 21, 2021. This recommendation has been implemented in all treatment and prevention facilities (as per the conclusion of the Scientific and Technical Council under the Ministry of Health of the Republic of Uzbekistan No. 18/42 dated May 22, 2025). *Social effectiveness:* the introduction of vaccination with the ZF-2001 recombinant vaccine will help reduce the incidence and severity of COVID-19 among the population, decrease the need for hospitalization and intensive care, thereby easing the burden on the healthcare system. *Economic efficiency:* Implementation of the research results will save 806,000 soums per patient in the healthcare system by reducing hospitalization time and decreasing the number of prescribed antibiotics, as well as lowering the risk of developing severe forms of COVID-19.

Structure and Volume of the Dissertation. The dissertation consists of an introduction, six chapters, a conclusion, findings and practical recommendations, and a list of references. The total volume of the dissertation is 199 pages.

ЭЪЛОН ҚИЛИНГАН ИШЛАР РЎЙХАТИ
СПИСОК ОПУБЛИКОВАННЫХ РАБОТ
LIST OF PUBLISHED WORKS

I бўлим (I часть; I parts)

1. Туйчиев Л.Н., Туйчиев Ж.Д., Абдухалилова Г.К. COVID-19 и антибиотики: обзор рекомендаций // Инфекция, иммунитет и фармакология. - Ташкент, 2021.- №2. -С. 290–297 (14.00.00; №15).

2. Туйчиев Ж.Д., Набиходжаева Д.К., Муртазаева З.Б., Раззакова Ш.О. COVID-19 ассоциированные поражения печени // Бюллетень ассоциации врачей Узбекистана. -Ташкент, 2021. - №2. -С. 87–89 (14.00.00; №17).

3. Musabayev E., Tuychiev J., et al. Efficacy and Safety of the RBD-Dimer-Based Covid-19 Vaccine ZF2001 in Adults // The New England Journal of Medicine. – 2022. – Vol. 386, No. 22. – P. 2097–2111. – DOI: 10.1056/NEJMoa2202261 (14.00.00; (2) JIF 2024: 96,2).

4. Туйчиев Л.Н., Туйчиев Ж.Д., Фахриддинова Д.М. Клинико-эпидемиологическая характеристика пациентов с COVID-19 по данным РСНПМЦЭМИПЗ // Тиббиётда янги кун. -Бухара, 2022. -№2. -С. 446–449 (14.00.00; №22).

5. Туйчиев Ж.Д. Распространенность бактериальных коинфекций при COVID-19 // Бюллетень ассоциации врачей Узбекистана. -Ташкент, 2022. -№3. -С. 74–77 (14.00.00; №17).

6. Туйчиев Л.Н., Туйчиев Ж.Д., Абдухалилова Г.К. Антимикробная резистентность бактериальных коинфекций при COVID-19 // Вестник ТМА. - Ташкент, 2022. - №4. -С. 90–93 (14.00.00. №13).

7. Tuychiev L.N., Tuychiev J.D., Abdukhalilova G.K. Distribution of Bacterial and Fungal Coinfection in COVID-19 // American Journal of Medicine and Medical Sciences. 2023. 13(1), -P. 18-23. doi: 10.5923/j.ajmms. 20231301.05 (14.00.00; №2).

8. Мусабаев Э. И., Туйчиев Л.Н., Туйчиев Ж.Д., Ахмедова Г.Х. Результаты клинического испытания рекомбинантной вакцины против Омикрон-Дельта штаммов SARS-CoV-2 // Ўзбекистон Республикаси Санитария-эпидемиология ва жамоат саломатлиги хизмати Журнали. - Ташкент, 2023. -№3–4. -С. 25–32. doi: 10.62209/SPJ/vol3_iss3-4/art5 (14.00.00; ОАКнинг 2022 йил 4 октябрдаги № 01-07/2294 сонли хати).

9. Туйчиев Л.Н., Туйчиев Ж.Д., Абдухалилова Г.К., Шукуров Б.В. Коронавирус инфекциясида антибиотикотерапиянинг Global-pps тадқиқоти баённомасининг сифат кўрсаткичларига мувофиқлиги // Ўзбекистон Республикаси Санитария-эпидемиология ва жамоат саломатлиги хизмати Журнали. -Ташкент, 2023. - №3–4. -Б. 45–51 (14.00.00; ОАКнинг 2022 йил 4 октябрдаги № 01-07/2294 сонли хати).

10. Туйчиев Ж.Д., Туйчиев Л.Н. Анализ бактериальных коинфекций у госпитализированных пациентов с COVID-19: частота, патогены и антибиотикорезистентность // Тиббиётда янги кун. - Бухара, 2024. - №9(71). - С. 150–155 (14.00.00; №22).

11. Туйчиев Л.Н., Туйчиев Ж.Д., Шукуров Б.В. Антибиотикотерапия и COVID-19: анализ практики и клинических исходов // Инфекция, иммунитет и фармакология. -Ташкент, 2025. - №4. -С. 240–244 (14.00.00; №15).

II бўлим (II часть; II part)

12. Туйчиев Ж.Д. Выявляемость патогенной коинфекции у тяжелых больных с COVID-19. // Материалы Международной научно-практической конференции «COVID-19 и другие актуальные инфекции Центральной Азии». Республиканский научный журнал «Вестник Южно-Казахстанской медицинской академии». - Шымкент, 2022. -№2(96). –С. 34.

13. Туйчиев Л.Н., Туйчиев Ж.Д., Раззакова Ш.О. Эффективность комбинированного препарата на основе куркумина и цинка при COVID-19 // Материалы Международной научно-практической конференции «Современные аспекты инфекционных болезней и микробиологии». Журнал инфектологии. -Гомель, 2022. -Том.14(№4). –С. 104–105.

14. Акрамова И.А., Таджиев Б.М., Туйчиев Ж.Д. Клиническая характеристика тяжелого течения COVID-19 у больных пожилого возраста. // Материалы Международной научно-практической конференции “Коронавирусная инфекция: диагностика, лечение и профилактика”. - Фергана, 2021. –С. 129–130.

15. Туйчиев Ж.Д., Эралиев У.Э., Акрамова И.А., Комилова Н.К. Национальные рекомендации по антибиотикотерапии при COVID-19. // Материалы Международной научно-практической конференции «Коронавирусная инфекция: диагностика, лечение и профилактика». - Фергана, 2021. –С. 84–85.

16. Мусабаев Э.И., Туйчиев Ж.Д., Эгамова И.Н., Рахимов Р.Р., Утегенова С.К., Ахмедова Г.Х. Опыт Института вирусологии в проведении III фазы мультицентровых клинических испытаний рекомбинантной вакцины против SARS-CoV-2 // Материалы Национального конгресса по инфекционным заболеваниям. Инфекция, иммунитет и фармакология. -Ташкент, 2022. -№2. – С. 164–170.

17. Туйчиев Л.Н., Туйчиев Ж.Д., Абдухалилова Г.К., Комилова Н.К. Устойчивость к противомикробным препаратам и COVID-19: взаимосвязь и последствия. // Сб.: тезисов Национального конгресса по инфекционным заболеваниям. -Ташкент, 2022. –С. 67.

18. Туйчиев Л.Н., Туйчиев Ж.Д., Отамуратова Н.Х. Коинфекция при коронавирусной инфекции. // Материалы Международной научно-практической конференции «Актуальные проблемы инфектологии, эпидемиологии и паразитологии». -Бухара, 2022. –С. 119–120.

19. Раззакова Ш.О., Туйчиев Ж.Д. Корреляционные связи маркеров острого воспаления при коронавирусной инфекции. // Материалы Международной научно-практической конференции «Современные тенденции развития инфектологии, медицинской паразитологии, эпидемиологии и микробиологии». -Ургенч, 2023. –С. 178.

20. Туйчиев Ж.Д. Клиническая значимость метода определения бета-лактамазной активности периферической крови у больных с COVID-19. // Материалы Международной научно-практической конференции «Инфекционные болезни: актуальные вопросы, достижения и инновации». - Бухара, 2024. –С. 112.

21. Туйчиев Ж.Д. Антибиотики и COVID-19: анализ данных из инфекционных стационаров. // Материалов V Съезда инфекционистов, эпидемиологов, паразитологов, микробиологов и вирусологов Узбекистана «Уроки пандемии и профилактика новых угроз». -Ташкент, 2024. –С. 105.

22. Каюмов А.А., Таджиев Б.М., Туйчиев Ж.Д., Таджиева Н.У. Применение иммунной плазмы при лечении COVID-19 // Клинические рекомендации. -Ташкент, 2020. -30 с.

23. Акилов Х.А., Туйчиев Л.Н., Туйчиев Ж.Д. и соавт. Временные рекомендации по ведению пациентов, инфицированных коронавирусной инфекцией. 8-я версия // Клинические рекомендации. – Ташкент, 2021. – 44 с.

24. Акилов Х.А., Туйчиев Л.Н., Туйчиев Ж.Д. и соавт. Временные рекомендации по ведению пациентов, инфицированных коронавирусной инфекцией. 9-я версия // Клинические рекомендации. – Ташкент, 2021. – 65 с.

25. Акилов Х.А., Туйчиев Л.Н., Туйчиев Ж.Д. и соавт. Временные рекомендации по ведению пациентов, инфицированных коронавирусной инфекцией. 10-я версия // Клинические рекомендации. – Ташкент, 2022. – 113 с.

26. Туйчиев Л.Н., Туйчиев Ж.Д., Абдухалилова Г.К. Принципы рациональной антимикробной терапии при коронавирусной инфекции // Методические рекомендации. – Ташкент, 2023. – 16 с.

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



MUHARRIRIYAT VA NASHRIYOT BO'LIMI

Босмахона лицензияси:

7716



Разрешено к печати: 11 августа 2025 года
Объем – 2,75 уч. изд. л. Тираж – 50. Формат 60x84. 1/16.
Гарнитура «TimesNewRoman» Заказ № 4915 -2025. Отпечатано ООО «Tibbiyot nashriyoti
matbaa uyi»100109. Ул. Фароби 2, тел: (998 71)214-90-64,
e-mail: rio-tma@mail.ru