

**АНДИЖОН ДАВЛАТ ТИББИЁТ ИНСТИТУТИ ҲУЗУРИДАГИ
ИЛМИЙ ДАРАЖАЛАР БЕРУВЧИ DSc.04/04.03.2022.Tib.95.02РАҚАМЛИ
ИЛМИЙ КЕНГАШ**

АНДИЖОН ДАВЛАТ ТИББИЁТ ИНСТИТУТИ

ДАЛИМОВ АНВАР АРАББОЕВИЧ

**ЎПКА ПОСТКОВИД ИНТЕРСТИЦИАЛ КАСАЛЛИГИ
ЭПИДЕМИОЛОГИЯСИ, ХАВФ ОМИЛЛАРИ, ПРОФИЛАКТИКА ВА
ДАВОЛАШ УСУЛЛАРИНИ ТАКОМИЛЛАШТИРИШ**

14.00.43 – Профилактик тиббиёт

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

АНДИЖОН – 2024

УЎК: 614.432-616.241.5-002.

Фалсафа доктори (PhD) диссертацияси автореферати мундарижаси

Оглавление автореферата диссертации доктора философии (PhD)

Content of dissertation abstract of doctor of philosophy (PhD)

Далимов Анвар Араббоевич

Ўпка постковид интерстициал касаллиги эпидемиологияси,
хавф омиллари, профилактика ва даволаш усуллари
такомиллаштириш

3

Далимов Анвар Араббоевич

Эпидемиология, факторы риска, методы совершенствования лечения и
профилактики постковидной интерстициальной болезни
легких.....

25

Dalimov Anvar Arabboyevich

Epidemiology, risk factors, ways to optimize treatment and prevention of
post-Covid 19 interstitial lung disease.....

47

Эълон қилинган ишлар рўйхати

Список опубликованных работ

List of published works.....

51

**АНДИЖОН ДАВЛАТ ТИББИЁТ ИНСТИТУТИ ХУЗУРИДАГИ
ИЛМИЙ ДАРАЖАЛАР БЕРУВЧИ DSc.04/04.03.2022.Tib.95.02РАҚАМЛИ
ИЛМИЙ КЕНГАШ**

АНДИЖОН ДАВЛАТ ТИББИЁТ ИНСТИТУТИ

ДАЛИМОВ АНВАР АРАББОЕВИЧ

**ЎПКА ПОСТКОВИД ИНТЕРСТИЦИАЛ КАСАЛЛИГИ
ЭПИДЕМИОЛОГИЯСИ, ХАВФ ОМИЛЛАРИ, ПРОФИЛАКТИКА ВА
ДАВОЛАШ УСУЛЛАРИНИ ТАКОМИЛЛАШТИРИШ**

14.00.43 – Профилактик тиббиёт

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

АНДИЖОН – 2024

Фалсафа доктори (PhD) диссертацияси мавзуси Ўзбекистон Республикаси Вазирлар Маҳкамаси ҳузуридаги Олий аттестация комиссиясида В2022.PhD/Tib2981 рақам билан рўйхатга олинган.

Диссертация Андижон давлат тиббиёт институтида бажарилган.

Диссертация автореферати уч тилда (ўзбек, рус ва инглиз (резюме)) Илмий кенгашнинг веб-саҳифасида (www.tipme.uz) ва «ZiyoNet» Ахбороттаълим порталида (www.ziyounet.uz) жойлаштирилган.

Илмий раҳбар:

Мамарасулова Дилфуза Закиржановна
тиббиёт фанлари доктори, профессор

Расмий оппонентлар:

Рустамова Мамалакат Тулябаевна
тиббиёт фанлари доктори, профессор

Якубова Олтиной Абдуганиевна
тиббиёт фанлари доктори, доцент

Етакчи ташкилот:

Тиббиёт ходимларининг касбий малакасини ривожлантириш маркази

Диссертация ҳимояси Андижон давлат тиббиёт институти ҳузуридаги илмий даражалар берувчи DSc 04/04.03.2022.Tib.95.02 рақамли Илмий кенгашнинг 2024 йил «___» _____ соат ___даги мажлисида бўлиб ўтади (Манзил: 170100, Андижон шаҳри, Ю.Отабеков кўчаси, 1-уй; Тел/факс:(+998)74-223-94-50;e-mail:info@adti.uz, Андижон давлат тиббиёт институти мажлислар зали).

Диссертация билан Андижон давлат тиббиёт институтининг Ахборот-ресурс марказида танишиш мумкин (-рақами билан рўйхатга олинган). Манзил: 170100, Андижон шаҳри, Ю.Отабеков кўчаси, 1-уй; Тел/факс: (+998) 74-223-94-50.

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

Х.Х. Турсунов

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

Н.Р. Узбекова

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

З.С.Салоҳиддинов

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

КИРИШ (фалсафа доктори (PhD) диссертациясининг аннотацияси)

Диссертация мавзусининг долзарблиги ва зарурати. Дунёда ўта юқори контагиозлиги сабабли COVID-19 касаллиги пандемик характер касб этди. Бу вируснинг кенг тарқалишидан ташқари, ҳаддан юқори ўлим ҳолатлари ва ҳаёт учун хавфли асоратлар, яъни оғир пневмония (10 % беморлар), катта ёшдагилардаги ўткир респиратор дистресс-синдром (5 %) ва тромботик асоратлар ривожланишининг юқори частотасидан ташқари касалликнинг ижтимоий аҳамияти ортиб бормоқда. Жаҳон Соғлиқни сақлаш ташкилоти (ЖССТ) маълумотига кўра, «COVID-19даги интерстициал пневмонияда ўлим ҳолати 7,2%ни ташкил этиб, одатда касаллик белгилари аён бўлган биринчи ҳафта ичида юз беради ва у кўпинча ўпка фибрози оқибатида юзага келган нафас етишмовчилиги билан боғлиқ бўлади»¹. Айниқса, касалликнинг оғир кечиши кекса ва ҳамроҳ касалликлари (шу жумладан юрак қон томир касалликлари, қандли диабет, ўпканинг сурункали касалликлари, артериал гипертония ва саратон) бўлган беморларда кузатилади. COVID-19 билан ассоциацияланган пневмонияга чалинган беморларда самарали антифибротик чораларни қидириш SARS-CoV2 пандемия жаҳон соғлиқни сақлашининг олдига қўйган долзарб муаммолардан бири саналади.

Жаҳонда COVID-19 пандемиясидан кейин омон қолганларга бағишланган бир қатор илмий тадқиқотлар олиб борилмоқда. Яқинда ўтказилган паталогоанатомик тадқиқотларда фиброз-мускул тузилмали ва коллагенлашган фиброзли катта архитектур бузилишларни ўз ичига олувчи тарқалган ўпка фибрози аниқланди. Шунингдек, идиопатик ўпка фиброзида учрайдиган уялар ва реконструкция ҳам кузатилди. Ўсимлик экстрактлари ва мезенхимал илдиз хужайралари ва инсон амниотик суюкликдан фойдаланиш каби усуллардан тадқиқотлар олиб бормоқда. 2020 йил 25 апрелдан буён қўлланилган гипербарик кислород терапияси IL-1 β , IL-6 ва TNF α экспрессиясининг пасайиши билан боғликлиги асосланди.

Мамлакатимизда бугунги кунда аҳолига кўрсатилаётган тиббий хизмат сифатини тубдан яхшилаш ва соғлиқни сақлаш тизимини ривожлантиришда кенг қамровли ишлар амалга оширилмоқда. Бу борада «...мамлакатимизда аҳолига кўрсатилаётган тиббий ёрдамнинг самарадорлиги, сифати ва оммабоплигини ошириш, шунингдек, тиббий стандартлаштириш тизимини шакллантириш, касалликларни эрта ташхислаш ва даволашнинг юқори технологик усулларини жорий қилиш, патронаж хизматини ва диспансеризациянинг самарали моделларини яратиш орқали соғлом турмуш тарзини қўллаб қувватлаш ва касалликни олдини олиш»² каби вазифалар белгиланган. Ушбу вазифаларни амалга ошириш мақсадида COVID-19 аниқланган беморларга тиббий-ижтимоий ёрдам кўрсатиш самарадорлигини

¹World Health Organization WHO 2020. URL: <http://www.who.int/bulletin/volumes/96/ru/>

²Ўзбекистон Республикаси Президентининг 2018 йил 7 декабрдаги 5590-сон «Соғлиқни сақлаш тизимини тубдан такомиллаштириш бўйича комплекс чора-тадбирлар тўғрисида» ги Фармони.

ошириш, ногиронлик кўрсаткичларини пасайтириш, ҳаёт сифатини таъминлаш, тиббий хизмат кўрсатишда замонавий технологияларни қўллаш усулларини такомиллаштириш муҳим масалалардан ҳисобланади.

Ўзбекистон Республикаси Президенти-нинг 2018 йил 7 декабрдаги ПФ-5590-сон «Ўзбекистон Республикаси соғлиқни сақлаш тизимини тубдан такомиллаштириш бўйича комплекс чора-тадбирлари тўғрисида», 2020 йил 12 ноябрдаги “Бирламчи тиббий-санитария ёрдами муассаса-лари фаолиятига мутлақо янги механизмларни жорий қилиш ва соғлиқни сақлаш тизимида олиб борилаётган ислохотлар самарадорлигини янада ошириш чора-тадбирлари тўғрисида”, 2022 йил 28 январдаги ПФ-60-сон «2022-2026 йилларга мўлжалланган янги тараққиёт стратегияси тўғрисида», фармонлари ҳамда мазкур тизимга тегишли бошқа меъёрий-ҳуқуқий ҳужжатларда белгиланган вазифаларни амалга оширишда ушбу диссертация тадқиқоти муайян даражада хизмат қилади.

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

Муаммонинг ўрганилганлик даражаси. Ўзбекистонда бир қатор муаллифлар COVID-19 билан хасталанган беморларни олиб бориш, нафас олиш тизимида юзага келадиган иммун ўзгаришларни баҳолаш бўйича тадқиқотлар олиб бормоқда (А.М. Хаджибаев 2020 г.). Эрта ёшдаги болаларда касаллик аксарият ҳолатларда қусиш ва диарея кўринишда қайд этилган, коронавирусли пневмонияга хос одатий шикоятлар ва жисмоний ўзагришлар кузатилмаса ҳам, деярли барча беморларда ўпка тўқимасида ўчоқлар бўлиши аниқланган. Шу сабабли компьютер томографияси ўтказилиши мақсадга мувофиқ (Д.И.Ахмедова, Н.Р.Алиева, 2020 г.). COVID-19 нинг оғир шакллари ривожланиши хавфи юқори бўлган гуруҳ соматик касалликлари бўлган ҳомиладорлар бўлиб, буларга сурункали ўпка касалликлари, юрак қон-томир тизими касалликлари, қандли диабет, семизлик (ТВИ >40), сурункали буйрак касаллиги, жигар касалликлари (О.Б.Шахова, 2020 г.) киради.

Ксионг ва ҳаммуаллифларнинг COVID-19 дан кейин яшаб қолган 42 нафар беморни 11,6 кундан сўнг визуализация қилиш билан ўтказган ретроспектив таҳлили ривожланишнинг хиралашиш, интерстициал тўқиманинг қалинлашуви ва фиброз йўлчалари билан намоён бўлди. Бошланғич КТ да баҳоланган хиралашишларнинг яққол намоён бўлиши кейинги КТда ривожланиши билан сезиларли боғлиқ эди ($P = 0.001$). Ўтқир касалликнинг оғирлигидан қатъий назар ўпка фибротик аномалиялари каби радиологик ҳолатлар аломатлар пайдо бўлгандан кейинги 3 ҳафтадаёқ, аниқланди (Wei J, Yang H, Lei P, Fan B). COVID-19 нинг ўлим ҳолатларида диффуз альвеоляр шикастланишнинг (ДАШ) ташкиллашуви турли даражадаги оғирликдаги ўпка фиброзининг аломати бўлиб ҳисобланади (Brower R.G., Matthay M.A).

Шуниси эътиборга лойиқки, COVID-19 га чалинган кўплаб беморларда ўРДС ривожланадига ўпканинг ривожланувчи фибрози ушбу беморлар бир қисмининг ўлимига олиб келиши мумкин (Schaller T, Hirschbühl K, Burkhardt K). Ретикуляция ортга қайтмас фиброзлигини аниқлаш учун узоқ муддатли кузатув керак (Schwensen HF, Borreschmidt LK). Ретикуляциянинг КТга миқёси ҳаёт сифати (ХС), ўпка функциясини тестдан ўтказишдаги (ЎФТЎ) рестриктив паттерн ва пасайган диффузион қобилият билан корреляцияланади. Бироқ, қолдиқ фибрознинг ҳатто кичик даражаси ҳам COVID-19 дан азият чекаётган, кўплари аллақачон ўпка касаллигини орттирган қари беморларда сезиларли касалланишга ва ўлимга олиб келиши мумкин (Spagnolo P, Balestro E, Aliberti S).

Диссертация мавзусининг диссертация бажарилаётган олий таълим муассасаси илмий-тадқиқот ишлари режалари билан боғлиқлиги. Диссертация тадқиқоти Андижон давлат тиббиёт институти илмий-тадқиқотлар режасига мувофиқ №2235-рақамли “COVID-19 ташхислаш, даволаш ва олдини олишни такомиллаштириш” (2020-2025 й.й) мавзусидаги илмий лойиҳаси доирасида бажарилган.

Тадқиқотнинг мақсади Фарғона водийси шароитида COVID-19 ни бошидан кечирган беморларда ўпка интерстициал фибрози шаклланишининг предиктор омилларининг клиник-патогенетик хусусиятларини ўрганиш ва эрта аниқлаш алгоритмлари ҳамда профилактика усулларини ишлаб чиқишдан иборат.

Тадқиқотнинг вазифалари:

COVID-19 ни бошидан кечирган Фарғона водийси аҳолиси - беморлар популяцияси ўртасида, инфекцион агентнинг элиминациясидан сўнг 2 ой давомида КТ динамикасини асослаш;

постковид ўпка интерстициал касаллиги шаклланишининг клиник-лаборатор предикторларини ажратиб олиш ва уларнинг прогностик аҳамиятини исботлаш;

Фарғона водийси моделида ўпка паренхимаси фибрози постковид шикастланишини ташхислаш ва прогнозлаш нуқтаи назаридан ультратовуш текширувининг диагностик аҳамияти аниқлаш;

Ўпканинг постковид шикастланиши ривожланиши хавфининг прогностик шкаласини ишлаб чиқиш;

COVID-19 ни бошидан кечирган беморларда ўпка фибрози шаклланиши нуқтаи назаридан турли даволаш усулларининг қиёсий самарадорлигини исботлаш;

Фарғона водийси моделида ўтказилган қиёсий тадқиқот натижалари асосида COVID-19 ни бошидан ўтказган, ўпка паренхимасининг турғун фибрози ва ўпка интерстициал касаллиги шаклланишининг профилактикасига йўналтирилган беморларни олиб бориш алгоритмини оптималлаштириш.

Тадқиқотнинг объекти сифатида ўрта, оғир ва ўта оғир даражадаги COVID-19 ни бошидан кечирган 319 нафар бемор бўлиб, тадқиқотга юқумли касалликлар шифохонасидан чиқарилгандан сўнг киритилди.

Тадқиқотнинг предмети сифатида терапевтик текширув натижалари, иммунологик ҳолатни баҳолаш учун периферик қон, инструментал (МСКТ ва ЎУТТ) тадқиқот натижалари олинди.

Тадқиқотнинг усуллари. Тадқиқотда умумий клиник, инструментал (компютер томография, ўпка ултратовушли текшируви), функционал, биохимик ва статистик тадқиқот усулларидан фойдаланилди.

Тадқиқотнинг илмий янгилиги қуйидагилардан иборат:

Фарғона водийси моделида ўпка паренхимасининг 50 % ва ундан ортиқ шикастланиши билан кечувчи COVID-19 ассоциацияланган пневмонияни бошидан кечирган беморларда постковид ўпка интерстициал касаллиги шаклланишининг хавфи аниқланган;

фибротик ўзгариш хавфини баҳолаш шкаласи ишлаб чиқилган ва фиброз ўзгаришларни прогнозлаш нуқтаи назаридан ЎУТТ информатив эканлиги исботланган;

эрта постинфекцион даврда беморлардаги 60 кунлик ўлим ҳолатига таъсир этувчи МСКТ, СРО, периферик қондаги лейкоцитлар, популяциясида нейтрофиллар нисбий ҳиссасининг 78 % ва ундан ортиқ (ОР – 2,69) сақланиб қолиши предикторлари аниқланган;

тадқиқот давомида ишлаб чиқилган, ўпка паренхимасининг 50 % ва ундан ортиқ шикастланиши билан COVID-19 ассоциацияланган пневмонияни бошидан кечирган беморларни юритиш алгоритмини қўллаш ЎУТТ маълумотлари бўйича ўпка паренхимаси зичлашувининг камайишига, ўпка интерстициал касаллиги шаклланиши хавфининг 1,66 марта ($p < 0,001$) ва барча сабаблар билан 60 кунлик ўлим ҳолатининг камайтирган

Тадқиқотнинг амалий натижалари қуйидагилардан иборат:

тадқиқот давомида прогностик сезгирлиги 85 %, ўзига ҳослиги 80 % дан юқори бўлган постковид ўпка интерстициал касаллиги шаклланишининг хавфини баҳолаш шкаласи ишлаб чиқилган;

ўпка паренхимаси шикастланишининг даражасини ЎУТТ маълумотлари бўйича баҳолаш имкониятининг анча катталиги ва усулнинг баҳоси паст бўлгани ҳолда, кўкрак қафаси МСКТдан қолишмаслиги аниқланган;

постковид ўпка интерстициал касаллиги ривожланишининг юқори хавфига эга беморларнинг реабилитация дастурига спиронолактонни узок муддат қабул қилишни киритиш таклиф этилган.

Тадқиқот натижаларининг ишончлилиги.

Тадқиқот ишида замонавий усул ва ёндашувларнинг қўлланилганлиги, назарий маълумотларнинг олинган натижалар билан мос келиши, олиб борилган текширувларнинг услубий жиҳатдан тўғрилиги, беморлар сонининг етарлилиги, клиник, лаборатор, инструментал ва статистик усуллар ёрдамида ишлов берилганлиги, шунингдек, барча рақамли маълумотларга замонавий компьютер технологияларни қўллаб, COVID-19 касаллигини статистик таҳлил усуллари асосланган танлови билан тасдиқланганлиги, касалларда клиник параллеллари ва прогностик хусусиятларини оптималлаштириш халқаро ҳамда маҳаллий маълумотлар билан

таққосланганлиги, чиқарилган хулоса ҳамда олинган натижаларнинг ваколатли тузилмалар томонидан тасдиқланганлиги билан асосланади.

Тадқиқот натижаларининг илмий ва амалий аҳамияти.

Тадқиқот натижаларининг илмий аҳамияти COVID-19 ассоциирлашган пневмония касаллигида яллиғланиш ўчоғининг клиник намоён бўлиши, беморлар ёши, касалхонага мурожаати ва касалликнинг давомийлиги, нейроиммунологик ўзгаришларга боғлиқ бўлган хусусиятлари ҳақида назарий билимлар амалий лабораториялар асосида чуқур ўрганилгани билан изоҳланади.

Тадқиқот давомида ишлаб чиқилган, ўпка фибрози шаклланишининг хавфини ҳисобга олган ҳолда COVID-19 ассоциацияланган пневмонияни бошидан кечирган беморларни юритиш алгоритмини қўллаш ўлим ҳолати хавфининг камайишига, беморлар функционал мақомининг яхшиланишига ва вақтинча меҳнатга лаёқатсизликнинг пасайишига кўмаклашди. Таклиф этилаётган алгоритмни соғлиқни сақлашнинг кенг тармоғига жорий этиш беморларни даволаш самарадорлигининг ортишига ва COVID-19 молиявий ва ижтимоий юкламанинг камайишига кўмаклашади.

Тадқиқот натижаларининг жорий қилиниши. Соғлиқни сақлаш вазирлигининг 2022 йил 20 июльдаги 8н-з/370-сонли хулосасига кўра(илмий янгиликларни бошқа соғлиқни сақлаш муассасаларига жорий этиш бўйича) Соғлиқни сақлаш вазирлигига АДТИ ректори томонидан 2022 йил 13 июлдаги 06/1860 сонли хат юборилган.

1-Илмий янгилик

Илмий янгиликнинг моҳияти: Пандемия даражасида кенг тарқалган ўпка паренхимасининг 50 % ва ундан ортиқ шикастланиши билан кечувчи COVID-19 ассоциацияланган пневмонияни бошидан кечирган беморларда Фарғона водийси моделида постковид ўпка интерстициал касаллиги шаклланишининг хавфи ўрганилган

Илмий янгиликнинг аҳамияти: COVID-19 ассоциацияланган пневмонияни бошидан кечирган беморларда ўпка паренхимаси интерстициал касаллиги ривожланиш хавфини аниқлаш ва бартараф этиш натижасида касалликдан кейинги даврда ногиронлик, меҳнатга лаёқатлиги ва ҳаёт сифатига ўз таъсирини ўтказди.

Илмий янгиликнинг амалиётга жорий қилиниши: Ўпка постковид интерстициал касаллиги эпидемиологияси, хавф омиллари, профилактикаси ва даволаш усулларини такомиллаштириш ,бўйича натижаларни соғлиқни сақлаш амалиётига жумладан, Фарғона шаҳар тиббиёт бирлашмасига (2023 йил 12 декабрдаги 423 сонли буйруғи билан), Андижон вилояти кўп тармоқли тиббиёт марказига 2023 йил 12 декабрдаги 421 сонли буйруғи билан) амалиётга тадбиқ этилди.

Илмий янгиликнинг ижтимоий самарадорлиги қуйидагилардан иборат: • COVID-19 ассоциирланган пневмонияни бошидан кечирган беморларда 50% ва ундан ортиқ зарарланишларда интерстициал тўқималар зарарланиши хавфини аниқлаш натижасида уни бартараф қилиш ва оқибатда сурункали нафас етишмовчилигини олдини олиш имконини яратади.

Илмий янгиликнинг иқтисодий самарадорлиги қуйидагилардан иборат:

Даволашнинг янги усуллари жорий этишда вақтинча меҳнатга лаёқатсизлик муддатлари қисқаришининг иқтисодий самараси ҳисоблаб кўрилганда олинган иқтисодий самара:

$$\text{Э вақ} = (90 - 30) \times (26923,1 + 13333,4) \times 40 - 0,15 \times 171938400 = 24178100$$

Хулоса: хавф омилларини аниқлаш натижасида даво муолажаларини тавсия қилиш ва амалиётга жорий қилиш орқали беморларнинг вақтинчалик меҳнатга лаёқатлигини йўқотиш ҳолатини камайтириш оқибатида 24 178 100 сўмга иқтисод қилиш имконини берди.

2-Илмий янгилик

Илмий янгиликнинг моҳияти: Пандемия даврида COVID-19 билан касалланган беморларда постковид ўпка фибрози шаклланишига таъсир қилувчи предикторлари аниқланган ва уларнинг ўпка фиброз ўзгаришига таъсири баҳоланган. Фиброз ўзгаришларни баҳолашда ЎУТТ информатив эканлиги аниқланган;

Илмий янгиликнинг аҳамияти: Предикторлар асосида фиброз ўзгариш хавфини аниқлаш орқали касалликдан кейинги даврда ЎУТТ натижаларининг информативлиги МСКТ текшируви билан қиёслаб кўрилганда қониқарли эканлиги тасдиқланди.

Илмий янгиликнинг амалиётга жорий қилиниши: Ўпка постковид интерстициал касаллиги эпидемиологияси, хавф омиллари, профилактикаси ва даволаш усуллари такомиллаштириш бўйича натижаларни соғлиқни сақлаш амалиётига жумладан, Фарғона шаҳар тиббиёт бирлашмасига (2023 йил 12 декабрдаги 423 сонли буйруғи билан), Андижон вилояти кўп тармоқли тиббиёт марказига 2023 йил 12 декабрдаги 421 сонли буйруғи билан) амалиётга тадбиқ этилди.

Илмий янгиликнинг ижтимоий самарадорлиги қуйидагилардан иборат: фиброз ўзгариш предикторларини аниқлаш натижасида хавф аниқланади ва ЎУТТ ўтказилади, бу текширувнинг информативлиги қониқарли бўлганлиги сабабли ушбу беморларга МСКТ текшируви, радиацион зарарнинг олди олинади.

Илмий янгиликнинг иқтисодий самарадорлиги: постковид даврда беморларга КТ текшируви ўрнига ЎУТТ ўтказилиши натижасида ҳар бир бемордан 215 000сўм, умумий ҳисобда 319 нафар бемор учун $(87725000 (275000 \times 319) - 19052275 (319 \times 60000) = 68585000)$ 68585000 сўм иқтисод қилинди.

Хулоса: беморларга ЎУТТ тавсия қилиниши ва ўтказилиши бюджетдан ташқари маблағларни жорий қилиниши бир нафар бемор ҳисобидан бюджет маблағларини 685850 000 сўмга иқтисод қилиш имконини берди.

3-Илмий янгилик

Илмий янгиликнинг моҳияти: эрта постковид даврда беморлардаги биринчи 60 кунлик ўлим ҳолатига таъсир этувчи ўпка паренхимасининг 50% ва ундан ортиқ зарарланиши ва иситма давомийлиги каби предикторлар аниқланган ва баҳоланган;

Илмий янгиликнинг аҳамияти: Ўпка паренхимасининг 50% ва ундан ортиқ зарарланиши натижасида постинфекцион даврда ўлим ҳолати сезиларли даражада юқори бўлиши ва тана ҳароратининг 21 кундан ортиқ давомийликда кўтарилган ҳолда туриши биринчи 60 кунлик ўлим кўрсаткичлари предиктори сифатида баҳоланди. Шу сабабли бу предикторлари мавжуд бўлган беморларда даво муолажаси клиник белгиларга қараб олиб борилган.

Илмий янгиликнинг амалиётга жорий қилиниши: Ўпка постковид интерстициал касаллиги эпидемиологияси, хавф омиллари, профилактикаси ва даволаш усулларини такомиллаштириш ,бўйича натижаларни соғлиқни сақлаш амалиётига жумладан, Фарғона шаҳар тиббиёт бирлашмасига (2023 йил 12 декабрдаги 423 сонли буйруғи билан), Андижон вилояти кўп тармоқли тиббиёт марказига 2023 йил 12 декабрдаги 421 сонли буйруғи билан) амалиётга тадбиқ этилди.

Илмий янгиликнинг ижтимоий самарадорлиги қуйидагилардан иборат: • предикторлар аниқланиши натижасида 60 кунлик ўлим кўрсаткичларининг пасайишига эришилади; • предикторлар намоён бўлишига қараб даво муолажаларини ўтказиш беморларнинг вақтинча меҳнатга лаёқатлиги даврини қисқартириш имконининг беради.

Илмий янгиликнинг иқтисодий самарадорлиги қуйидагилардан иборат: постковид даврда беморлар ўпкасида фиброз ўзгаришларни олдини олиш натижасида қайта госпитализация қилиш кўрсаткичларини кескин камайтириш орқали ҳар бир беморга кутилаётган сарф-харажатлар ўртача 146 000 сўмни ташкил қилади (1 кун учун), яъни харажатларни 4 мартага камайтириш имконини беради.

Хулоса: предикторларни аниқлаш ва бартараф этиш орқали 1 нафар бемор ҳисобига бюджет маблағларини 145 315 сўмга иқтисод қилиш имконини берди.

4-Илмий янгилик

Илмий янгиликнинг моҳияти: COVID-19 ассоцирланган пневмонияга утказган беморларда ўпка интерстициал касаллиги ривожланиш хавфини камайтиришда медикаментоз профилактика қилиш самарадорлиги ўрганилган;

Илмий янгиликнинг аҳамияти: инфекция пневмония сабабли юзага келиши мумкин бўлган ўпка интерстициал касаллигини олдини олиш натижасида беморларда кейинчалик ривожланувчи сурункали нафас етишмовчилигини олдини олиш орқали ногиронлик ва меҳнатга лаёқалик кўрсаткичларини ижобий томонга ўзгартириш имконини беради.

Илмий янгиликнинг амалиётга жорий қилиниши: Ўпка постковид интерстициал касаллиги эпидемиологияси, хавф омиллари, профилактикаси ва даволаш усулларини такомиллаштириш ,бўйича натижаларни соғлиқни сақлаш амалиётига жумладан, Фарғона шаҳар тиббиёт бирлашмасига (2023 йил 12 декабрдаги 423 сонли буйруғи билан), Андижон вилояти кўп тармоқли тиббиёт марказига 2023 йил 12 декабрдаги 421 сонли буйруғи билан) амалиётга тадбиқ этилди.

Илмий янгиликнинг ижтимоий самарадорлиги қўйидагилардан иборат: • ташхислаш ва даволашга нисбатан янги алгоритмини қўллаш орқали касалликнинг асоратларини олишни таъминлайди.

Илмий янгиликнинг иқтисодий самарадорлиги қўйидагилардан иборат:

Даволаш алгоритми ишлаб чиқиш орқали даволашдан кейинги узок муддатларда касалликнинг қайталаниш даражасини 6 тадан 1 тагача камайтиришга эришилган. Таклиф қилинаётган алгоритмнинг татбиқ қилиниши натижасидаги иқтисодий самарадорлик беморларнинг касаллик туфайли ногиронлик даражасини камайтириши билан изоҳланади, яъни ногиронлик туфайли жисмоний лаёқатсиз беморлар сони мазкур татқиқот доирасида 5 тага, яъни 3,5 мартагача камайган.

Хулоса: 1 нафар ногиронга тўланадиган нафақа миқдори 648 000 сўм («Фуқароларнинг давлат пенсия таъминоти тўғрисида»ги Ўзбекистон Республикаси Қонунига пенсия тайинлаш тартибини такомиллаштиришга қаратилган ўзгартиш ва қўшимчалар киритиш ҳақида» ги Қонуни, 7.10.2022 й.) эканлигидан келиб чиқилса, татбиқ доирасида 1 бемор хисобидан йиллик умумий 8 376 000 сўмга иқтисод қилиш имконини берди.

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

Тадқиқот натижаларининг эълон қилинганлиги.

Диссертация мавзуси бўйича жами 17 та илмий иш, шулардан Ўзбекистон Республикаси Олий аттестация комиссиясининг томонидан нашрга тавсия этилган илмий нашрларда 9 та мақола, жумладан, 2 таси республика ва 7 таси хорижий журналларда нашр этилган.

Диссертациянинг тузилиши ва ҳажми. Диссертация таркиби кириш, бешта боб, хулоса, фойдаланилган адабиётлар рўйхати ва иловалардан иборат. Диссертациянинг ҳажми 118 бетни ташкил этади.

ДИССЕРТАЦИЯНИНГ АСОСИЙ МАЗМУНИ

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

Диссертациянинг «Адабиётлар шарҳи» номли **биринчи боби** постковид ўпка интерстициал касаллигининг патогенези, тахминий хавф омиллари, инфекция даврдаги профилактика усуллари ва терапия вариантлари ҳақидаги замонавий тасаввурларни акс эттиради.

«Тадқиқотнинг материал ва усуллари» номли **иккинчи бобида** тадқиқотга киритилган беморларнинг клиник тавсифи, тадқиқот дизайни

услубияти баён этилади. Ушбу тадқиқот Фарғона водийси моделида ўтказилди. Тадқиқотга ўрта, оғир ва ўта оғир даражадаги COVID-19 ни бошидан кечирган 319 нафар бемор киритилди. Беморлар тадқиқотга юқумли касалликлар шифохонасидан чиқарилгандан сўнг киритилдилар.

Тадқиқот 2 босқичдан иборат бўлди: биринчи босқичда юқумли касалликлар шифохонасидан рухсат берилган 102 нафар бемор 2 ой давомида нафас олиш гимнастикаси ва доимий динамик жисмоний юкламаларни, шунингдек, суткасига 2-6 соат давомида, тинч ҳолатда сатурация 90 % дан кам бўлгандаги кислород терапиясини қўшган ҳолда индивидуал танланган даволовчи жисмоний тарбия дастурини ўз ичига олувчи реабилитация курсидан ўтишди. Кузатув даврининг охирида, ўпка паренхимаси радиологик ўзгаришларининг динамикасини аниқлаш мақсадида барча беморларга назорат МСКТ ўтказилди, унинг натижаси юқумли касалликлар шифохонасида ўтказилган МСКТ билан қиёсланди (серияли МСКТ-суратлари мавжудлигида охиргиси ҳисобга олинди). Ўпка SARS-CoV2-индукцияланган шикастланишининг аломатлари бўлиб қуйидагилар ҳисобланди: паренхиманинг «хира ойна», «тошқўприк» кўринишидаги зичлашуви, нерегуляр паттернли интерстициал тўсиқларнинг зичлашуви, фиброзли юклар (кўпинча икки томонлама, асосан қуйи бўлақлардаги), «ҳаво бронхограммаларининг» мавжудлиги «асалари уяси» тўрли расми ва плеврал назла. Серияли МСКТларни қиёслаш давомида ўпка фибрози шаклланишига бўлган тенденция аниқланди. Фибрознинг аломатлари деб қуйидагилар ҳисобланди: 1) патологик ўчоқлар зичлиги ва майдонининг катталашуви, фиброз юклари ва ретикуляр формациялар ўлчамларининг катталашуви; 2) бронхоэктазлар ва ателектатик участкаларнинг юзага келиши; 3) периферик қондаги кислород сатурациясининг прогрессив камайиши.

Тадқиқотнинг ушбу тармоғи давомида ўпка фибрози ривожланган беморлар ажратиб олинди. Қиёсий тадқиқотда уларнинг клиник ва лаборатор-инструментал маълумотларидан келиб чиқиб фиброз ривожланишининг предикторлари аниқланди. COVID-19 ни бошидан кечирган беморларда постинфекцион даврдаги ўпка паренхимаси фибрози ривожланиши хавфининг шкаласи ишлаб чиқилди.

Тадқиқотнинг иккинчи тармоғи ўпка паренхимаси фибрози ривожланишининг таклиф этилаётган шкалага мувофиқ юқори хавфига эга бўлган 217 нафар беморларни ўз ичига олди. Бу беморлар тасодифий равишда гуруҳларга бўлинди: С гуруҳида барча беморларга (74 нафар бемор) Спиринолактон суткасига 50 мг дозада, бир маҳал, эрталаб; К гуруҳидаги беморларга (73 нафар бемор) Колхицин 1 мг дан суткасига икки маҳал; В гуруҳидаги беморларга (70 нафар бемор) Вобэнзим полифермент препарати суткасига 9 таблеткадан тайинланди. Ўпка фибрози ривожланишини баҳолаш учун кузатув 2-ойининг сўнггида барча беморларга кўкрак қафасининг такрорий МСКТ ўтказилди. Статистик ишлов бериш давомида беморлар гуруҳларидаги ўпка интерстициал касаллиги ривожланишининг частотаси қиёсланди. Ушбу тадқиқот давомида ўпка интерстициал шикастланиши

динамикасининг назоратида ультратовуш ташхислашнинг ўрни ўрганилди. Бу позиция SARS-CoV2 инфекциясининг кенг (пандемик) тарқалганлиги ва объектив ташхислашнинг қулай усулига бўлган тегишли талаб ва МСКТнинг техник ва молиявий мураккаблиги билан асосланган.

COVID-19 ни бошидан кечирган беморларда постинфекцион даврда ўпка интерстициал касаллиги ривожланишининг предикторлари сифатида, ушбу ишда инфекциянинг клиник ва радиологик тавсифлари (касалликнинг оғирлиги, ўпка шикастланишининг ҳажми, периферик қон сатурацияси, касалхонада ётиш давомийлиги) тадқиқ этилди. Шунингдек, инфекция даврдаги яллиғланишга қарши маркерлар концентрацияси (ферритин, СРО), фибриноген деградациясининг маҳсулотлари (Д димер) ва гематологик тавсиф (ОАК) ўрганилди (1-жадвал).

Реабилитация дастурларини қиёслаш мақсадида нафақат гуруҳлардаги ўпка фибрози ривожланишининг частотаси, балки яллиғланишга қарши маркерлар, Д димер ва гематологик параметрлар концентрациясининг динамикаси ҳам ўрганилди.

1- Жадвал.

Тадқиқот дизайни

Босқичлар	Беморлар сони	Тадқиқот усуллари	Гуруҳларни шакллантириш	Тадқиқот мақсадлари
1	102 нафар, COVID-19 нинг ўрта, оғир ва ўта оғир кечиши (юкумли касалликлар шифохонаси дан рухсат берилгандан сўнг)	Инфекцион даврда: кўкрак қафаси МСКТ, ЎУТТ, Сатурация (минимал) СРО, ферритин, д димер, УҚТ 2-ойдан: кўкрак қафаси МСКТ, ЎУТТ, сатурация, КЖ, СРО, ферритин, д димер, УҚТ	Ретроспектив: ўпка интерстициал касаллиги билан шакллантирилган гуруҳ (n=61) ва ўпка интерстициал касаллиги билан шакллантирилмаган гуруҳ (n=41) Иккинчи босқич гуруҳлари билан қиёслаш учун – ўпка фибрози ривожланишининг юқори хавфига эга беморлар гуруҳи (n=56)	ўпка интерстициал касаллиги ривожланишининг прогностик маркерларини аниқлаш ва хавф шкаласини ишлаб чиқиш
2	217 нафар, ўпка интерстициал касаллиги ривожланишининг юқори хавфига эга беморлар (тадқиқот биринчи босқичининг маълумотла	Инфекцион даврда: кўкрак қафаси МСКТ, ЎУТТ, Сатурация (минимал) СРО, ферритин, д димер, ОАК 2ойдан: кўкрак қафаси МСКТ, ЎУТТ, сатурация, КЖ, СРО, ферритин, д димер, УҚТ ўпка фибрози	Тадқиқотга тасодифан қўшиш: С (74 нафар бемор), К (73 нафар бемор), В (70 нафар бемор)	Терапия турли вариантларининг самарадорлигини баҳолаш ва COVID-19 ни бошидан кечирган, постинфекцион даврда юқори хавфга эга бўлган

	ри бўйича)	ривожланиши частотаси, ўлим ҳолати		беморларни юретиш тактикасини ишлаб чиқиш
--	------------	--	--	--

Тадқиқотга ўпка паренхимасининг камида 50% шикастланиши билан COVID-19 ассоциацияланган пневмонияни бошидан кечирган 319 нафар бемор ва 20 нафар соғлом кўнгиллилар киритилди. Тадқиқотга киритиш мезони бўлиб қуйидагилар хизмат қилди: РНК SARS-CoV2 ни аниқлаш учун назорат ПЦР салбий натижасининг мавжудлиги, клиник ҳолатнинг барқарорлашуви (интенсив терапия ва доимий оксигенотерапияга эҳтиёжнинг йўқлиги). Фонли хавфли янги ҳосилалари мавжуд беморлар, аввалги 2 ой давомида ўткир кардиоваскуляр ҳолатни (ўткир миокард инфаркти, мия қон айланишининг ўткир бузилишини) бошидан кечирган беморлар, оғир жароҳатни ёки катта жарроҳлик аралашувини (қўллар, бош ва бўйиннинг бўшлиқлари ёки проксимал бўлимлари), бошидан кечирган беморлар, базавий яллиғланишга қарши терапияни доимий талаб қиладиган аутоиммункасалликлари бор беморлар, анамнезда ўпка артерияси тромбоземболияси бор беморлар, ўпканинг сурункали интерстициал касаллиги бор ва терминал даврда сурункали органик етишмовчилиги бор беморлар тадқиқотга киритилмади.

Кардиоваскуляр касалликлар – гипертония касаллиги ва юрак ишемик касаллиги, ўпканинг сурункали обструктив касаллиги, сийдик чиқариш йўллариининг сурункали инфекцияси, гастродуоденал ва панкреатодуоденал зонанинг патологияси умумий популяциядаги каби, энг кўп фонли патологиялардан бўлди (2-жадвал).

2-жадвал.

Тадқиқотга киритилган беморлардаги фонли патология.

Патология	Беморлар сони (%)
Гипертоник касаллик	225 (71%)
Юрак ишемик касаллиги	97 (30%)
Сурункали юрак етишмовчилиги	83 (26%)
Сурункали ўпка обструктив касаллиги	220 (69%)
2 турдаги қандли диабет	56 (18%)
Гипотиреоз	63 (20%)
Бод	18 (6%)
Ошқозон ва ўн икки бармоқли ичак яраси касаллиги	109 (34%)
Панкреат-дуоденалзона патологияси	112 (35%)
Сийдик чиқариш йўллариининг сурункали инфекцияси	176 (55%)

Ўпка паренхимаси шикастланишининг ҳажми бўйича шикастланиши 70-75% ли беморлар энг кўп учради.

Инфекцион даврда 82 нафар беморда (26 %) шикастланиш коагулопатиясининг белгилари бўлган «цитокинли шторм», 117 нафар беморда (37 %) – тромботик асоратлар кузатилди.

Шифохонага ётқизиш даврида барча беморлар SARS-CoV2 инфекциянинг стандарт терапиясини, шу жумладан, кортикостероид гормонлар, антиагрегантлар ва антикоагулянтларни қабул қилишди. 152 нафар бемор (48 %) вирусга қарши терапия, 119 нафар бемор (37 %) – иммуномодуловчи препаратлар, шу жумладан, 46 нафар бемор (14 %)– толицизумабни қабул қилишди. Тадқиқотга киритиш вақтида барча беморлар инфекция даврда бошланган терапияни давом эттиришди.

Кўкрак қафасининг мультислайсли компьютер томографияси (МСКТ) Siemens томографида олиб борилди. Сканерлаш стандарт дастур бўйича қўлларни бошнинг орқасига қўйганча чалқанча ҳолатда, сокин, нафас олиш баландлигида олиб борилди. Ўпкадаги инфилтратив ўзгаришлар баёнэтилди: «хира ойна», консолидация: «тошкўприк», акс гало, ҳаво бронхографияси, фиброзли ўзгаришлар: фиброзли юклар. Барча патологик топилмалар жойлашуви ва шикастланишнинг ҳажми кўрсатилган ҳолда баён этилди. Серияли тадқиқотларда ҳажми ва зичлиги бўйича катталашиб бораётган фиброзли юклар, ретикулярформациялар ва бронхоэктазаларнинг юзага келиши шаклланаётган ўпка интерстициал касаллигининг аломатлари бўлиб ҳисобланди.

Ўпканинг ультратовушли тадқиқоти (ЎУТТ) Mindray DC 40 ультратовуш аппаратида олиб борилди. 3,5 мГц частотали конвексли датчикдан фойдаланилди. Сканерлаш 12 та сегмент бўйича олиб борилди: олдинги юқори ўнг, ўрта юқори ўнг, орқа юқори ўнг, олдинги пастки ўнг, ўрта пастки ўнг, орқа пастки ўнг, олдинги юқори чап, ўрта юқори чап, орқа юқори чап, олдинги пастки чап, ўрта пастки чап, орқа пастки чап. Ҳар бир сегмент бўйича сканерлаш битта коворғалараро ораликдан олиб борилди. Ўпка паренхимаси зичлашувининг намоёнлиги шкалада 0 дан (меъёрдаги эхокартина) 3 баллгача (консолидация), В-паттерннинг намоёнлигидан келиб чиқиб баҳоланди. Барча тадқиқ этилаётган сегментлар бўйича баллар келгусида жамланди.

Периферик қондаги **кислороднинг сатурацияси (SpO₂)** бармоқли пульсоксиметр CRETIVE=60 билан ўлчанди. Тадқиқотда 5 дақиқа давомидаги ҳар дақиқалик серияли ўлчашдаги минимал қийматдан фойдаланилди.

С-реактив оксилнинг (СРО) концентрацияси чалқанча ётган ҳолда кубитал венадан олинган веноз қонда ўлчанди. Қон олиш эрталабки соатларда, оч қоринга амалга оширилди, ихтисослаштирилган вакутайнердан фойдаланилди. Олингандан сўнг қон плазмани ажратиш учун центрифугаланди. Ўлчаш Mindray ВА-88 А автоматик анализаторда олиб борилди. Иммунотурбидисметрик усулдан фойдаланилди.

Периферик қондаги ферритин концентрацияси иммунотурбидисметрик усул билан автоматик Mindray MR-96 анализаторда аниқланди. Эрталабки соатларда, оч қоринга, кубитал венадан, ётган ҳолатда, 10 минутлик ҳордиқдан сўнг, ихтисослаштирилган вакутайнердан фойдаланган ҳолда олинган қондан фойдаланилди. Олингандан сўнг, плазмани ажратиш учун қон центрифугаланди.

Периферик қондаги **Д димер концентрацияси** иммунотурбидисметрик усул билан автоматик Mindray MR- 96A анализаторда аниқланди. Қон олиш эрталабки соатларда, оч қоринга, кубитал венадан, ётган ҳолатда, 10 минутлик ҳордиқдан сўнг, ихтисослаштирилган вакутайнерлар қўлланилган ҳолда бажарилди. Хужайра фракциясини ажратиб олиш учун қон центрифугаланди.

Гематологик тадқиқот Mindray BS-20S автоматик гематологик анализаторида олиб борилди. Қон олиш кубитал венадан олинган антикоагулянтга эга ихтисослаштирилган вакутайнер билан чалқанча ётган ҳолатда, оч қоринга, 10 минутлик ҳордиқдан сўнг амалга оширилди. Тадқиқот давомида қуйидаги параметрлар ҳисобга олинди:

- гемоглобин концентрацияси;
- 1 л қондаги лейкоцитлар миқдори;
- 1 л қондаги тромбоцитлар миқдори;
- нейтрофиллар ва лимфоцитларнинг лейкоцитар пул таркибидаги нисбий ҳиссаси.

Ҳаёт сифати PCFS (Post-Covid-19 Functional Status) сўровномасидан фойдаланган ҳолда баҳоланди. Сўровнома бевосита беморлар ёки шифокор томонидан тўлдирилиши мумкин (бунинг учун у <https://osf.io/ggpdv/> сайтида, алоҳида шаклларда, русча талқинда берилган). Шкала 5 балли ва нафас қисиши, оғриқ, заифлик, чарчаш, хотира бузилиши, тушкунлик ва хавотир каби аломатларнинг мавжудлигини ҳисобга олади.

Тадқиқот давомида олинган барча маълумотлар Microsoft Office Excel 2013 жамланма жадвалларига киритилди. Тадқиқ этилаётган барча параметрлар учун тақсимлаш тури белгиланди. Нормал тақсимот ҳолатида ўртача арифметик қиймат ва унинг стандарт хатоси ҳисоб-китоб қилинди. Гуруҳлараро қиёслов учун Стьюдент мезонидан фойдаланилди. Кўп сонли қиёсловларда Стьюдент мезони кўп сонли қиёсловлар учун Бонферрони тузатишидан фойдаланган ҳолда коррекция қилинди. Нопараметрик мезонлар учун “хи квадрат” жадвал мезони ва унинг номограммалар бўйича ишончилигини эркинлик даражаларининг сонини ҳисобга олганча баҳолаган ҳолда частотали қиёсловдан фойдаланилди. Корреляцион таҳлил Пирсон мезонидан фойдаланган ҳолда ва унинг ишончилигини қиёсланаётган жуфтликлар сонига боғлиқ равишда ишончилик жадваллари бўйича баҳолаган ҳолда олиб борилди. Нисбий хавф (НХ) белги-предиктор мавжуд бўлган беморлардаги кўнгилсиз ҳодиса нисбий частотасининг белги-предиктор бўлмаган беморлардаги кўнгилсиз ҳодиса нисбий частотасига нисбати сифатида аниқланди. Прогностик белгилар самарадорлигини баҳолаш учун уларнинг сезгирлиги (чин ижобий натижалар сонининг барча

ижобий натижаларга нисбати), ўзига хослиги (чин салбий натижалар сонининг барча салбий натижаларга нисбати) ва ташхисий самарадорлиги (тўғри жавобларнинг барча синамаларга нисбати) аниқланди. Иккита прогностик шкалаларни қиёслаш ROC-эги чизиғи остидаги майдоннинг ҳисоби билан олиб борилди: каттароқ майдонли шкала ишончлироқ деб топилди.

Диссертациянинг учинчи бобида поствирусли ўпка фибрози билан ассоциацияланган беморларнинг клиник хусусиятлари, прогностик маркерлар ва хавфни баҳолаш шкаласи баён этилган. Тадқиқотнинг биринчи босқичи давомида ўпка тўқимасининг 50 % ва ундан ортиқ шикастланиши билан COVID-19 ассоциацияланган интерстициал пневмонияга чалинган, касаллик оғир ва ўта оғир кечган 102 нафар бемор юқумли касалликлар шифохонасидан бевосита рухсат берилгандан сўнг текширилди. Тадқиқотга киритиш вақтида барча беморларнинг РНК SARS-CoV-2 ни аниқловчи ПЦР тести салбий эди. Беморларнинг ўртача ёши $49,60 \pm 1,15$ ёшни ташкил этди. Назорат гуруҳи сифатида (НГ) 20 нафар соғлом, нафас олиш ва юрак қон-томир тизими патологиясининг аломатларисиз, шу жумладан невроген характердаги аломатларисиз бўлган кўнгиллилар текширилди (ўртача ёши $51,90 \pm 2,53$ ёш).

Иситма даврининг давомийлиги гуруҳ бўйича ўртача $19,93 \pm 0,58$ кунни ташкил этди, юқумли касалликлар шифохонасида ётишнинг ўртача давомийлиги $19,78 \pm 0,45$ кун. Юқумли касалликлар шифохонасига ётқизишда ўпка паренхимаси шикастланишининг ўртача ҳажми тадқиқотга киритиш пайтида $67,57 \pm 1,15$ % ни ташкил этди. МСКТ ўпка шикастланиши ҳажмининг ишонарли тарзда $65,35 \pm 2,25$ % га камайганини кўрсатди ($23,29 \pm 1,47$ % гача, $p < 0,001$ фарқнинг бошланғич маълумотлар билан ишончилиги). Бирок, соғайиб кетишларига қарамай, беморлар ўзларининг функционал мақомини PCFS шкаласи бўйича ўртача $2,66 \pm 0,09$ баллга баҳолашди. Барча беморларга даволовчи жисмоний тарбия, антиагрегант терапияни ўз ичига олувчи реабилитацион чора-тадбирлар, кўрсатмалар бўйича (қондаги Д димер концентрацияси 1нг/лдан юқори бўлганда) – антикоагулянт терапия ва (СРО концентрациясининг тўрт меъёрдан ортиқ бўлганда) яллиғланишга қарши терапия ўтказилди. Кузатув 2-ойининг охирига келиб шикастланган ўпка паренхимаси ҳажмининг ($18,38 \pm 1,22$ % гача, $p < 0,01$ тадқиқотга киритиш вақтидаги маълумотлар билан фарқнинг ишончилиги) келгусидаги камайиши кузатилди.

Тадқиқотга киритилган беморлардаги сатурация ҳам шартли меъёрга нисбатан (93 %), ҳам КГга нисбатан ($84,90 \pm 0,80$ % $97,20 \pm 0,21$ % га қарши, $p < 0,001$) сезиларли камайди.

Ўпка паренхимасининг 50 % ва ундан ортиқ шикастланиши билан COVID-19 ни бошидан кечирган беморларда хатто шифохонадан рухсат берилгандан кейин ҳам КГга нисбатан прояллиғловчи маркерларнинг юқори концентрацияси кузатилди. СРОнинг концентрацияси КГда $2,80 \pm 0,35$ мг/лга қарши $36,75 \pm 2,06$ мг/лни ташкил этди ($p < 0,001$), ферритин - $100,00 \pm 0,44$ нг/млга қарши $206,99 \pm 3,34$ нг/мл ($p < 0,001$).

Гематологик текширув COVID-19 ни бошидан кечирган беморларда гемоглобиннинг периферик қондаги концентрациясининг ишонарли тарзда камайишини аниқлади: $132,40 \pm 3,47$ г/лга қарши $112,80 \pm 1,38$ г/л ($p < 0,001$), бу темир танқислиги анемиясининг қайта тақсимлаш механизми билан изоҳланиши мумкин, зеро темир хужайралар-яллиғланиш эффекторлари лизосомал ферментларнинг молекулаларида фойдаланилади. COVID-19 ни бошидан кечирган беморларда тромбоцитлар миқдори ҳам камайган бўлди: КГда $264,90 \pm 11,54 * 10^9$ /лга қарши $214,18 \pm 7,26 * 10^9$ /л, ($p < 0,001$), эҳтимолки ушбу патологияга хос томир ички тромб ҳосил бўлиши жараёнидаги тромбоцитларнинг ҳаддан кўп истеъмоли муносабати биландир. Тромб ҳосил бўлишининг фаоллашуви ўтказилаётган антикоагулянт терапияга қарамасдан сақланиб турган Д димернинг юқори концентрацияси билан ҳам тасдиқланади: $0,42 \pm 0,05$ мг/лга қарши $0,92 \pm 0,05$ мг/л ($p < 0,001$). Лейкоцитларнинг умумий миқдори тажриба гуруҳида ва соғлом шахсларда ҳам таққосласа бўладиган бўлди (мос равишда $4,69 \pm 0,09 * 10^9$ /л ва $4,91 \pm 0,09 * 10^9$ /л, гуруҳлараро фарқ – иэ), бироқ, COVID-19 ни бошидан кечирган беморлар лейкоцитар пулининг ичида нейтрофилларнинг нисбий миқдори лимфоцитлар нисбий ҳиссасининг камайиши ҳисобига ортган бўлди: нейтрофиллар $74,92 \pm 0,63$ % га, $66,85 \pm 1,55$ % га қарши КГда ($p < 0,001$) ва лимфоцитлар $22,51 \pm 0,57$ % га, $29,30 \pm 1,15$ % га қарши ($p < 0,001$). Бу топилма шу билан изоҳланадики, SARS-CoV-2 инфекцияси оғир ва ўта оғир кечган беморларда ҳатто инфекцион агентни элиминация қилиш вақтига келиб ҳам ушбу инфекцион жараён учун характерли бўлган, специфик иммунитетнинг носпецифик иммунитетнинг бир вақтнинг ўзида гиперфаоллашуви билан ингибирланиши сақланиб қолмоқда.

Тадқиқот давомида COVID-19 ассоциацияланган интерстициал пневмония билан оғриган беморларда ўпка паренхимаси шикастланишининг эволюциясини ташхислаш ва динамик кузатиш нуқтаи назаридан ЎУТТнинг ташхисий қиммати ҳақидаги тахмин шакллантирилди. Тадқиқотга киритилган барча беморларга юқумли касалликлар шифохонасидан рухсат берилгандан ва икки ой реабилитациядан сўнг ЎУТТ ўтказилди. ЎУТТ натижаларига бўйича ўпка паренхимаси зичлашувининг бошланғич балли баҳоси $14,57 \pm 0,57$ баллни ташкил этди, икки ой реабилитациядан сўнг балл $48,75 \pm 3,14$ % га камайди ва $6,88 \pm 0,39$ баллни ташкил этди ($p < 0,001$ бошланғич маълумотлар билан фарқнинг ишончилиги).

Тадқиқот давомида ўрганилаётган параметрларнинг КТ ва ЎУТТ натижалари бўйича тадқиқотга киритиш пайтидаги шикастланган ўпка паренхимаси ҳажми билан, шунингдек, СРОнинг периферик қондаги концентрацияси билан корреляцияси ўрганилди (3.1 жадвал). Периферик қондаги СРО ва ферритиннинг концентрацияси ўртасидаги ишончли, ижобий, кучли боғлиқлик аниқланди ($r = 0,85$, $p < 0,01$), бу нарса шу билан изоҳланадики, ушбу икки параметр прояллиғловчи маркерлар ҳисобланади ва прояллиғловчи цитокинлар концентрациясининг ортишига жавобан гепатоцитлар томонидан экспрессияланади. Шунингдек, КТ ва ЎУТТ натижалари бўйича ўпка шикастланиши ҳажми ўртасида ижобий ўртача

боғлиқлик аниқланди ($r=0,62$, $p<0,01$). Ферритин концентрацияси КТ натижалари бўйича ўпка шикастланишининг ҳажми билан ишонарли тўғридан-тўғри, ўрта даражада ($r=0,62$, $p<0,01$) ва ЎУТТ маълумотлари бўйича ($r=0,29$, $p<0,01$) ўпка шикастланишининг ҳажми билан кучсиз даражада корреляцияланди. СРО концентрацияси КТ маълумотлари бўйича ($r=0,40$, $p<0,01$) ўпка шикастланишининг ҳажми билан ишонарли тўғридан-тўғри, кучсиз даражада ва ЎУТТ маълумотлари бўйича ($r=0,21$, $p<0,05$) ўпка шикастланишининг ҳажми билан жуда кучсиз даражада корреляцияланди. Сатурация қиймати ўпка шикастланишининг ҳажми билан ишонарли салбий (КТ маълумотлари бўйича $r=-0,34$, $p<0,01$ ва жуда кучсиз – ЎУТТ маълумотлари бўйича, $r=-0,29$, $p<0,01$) корреляцияланди, бу нарсани ўпка паренхимасининг асосий функционал роли - қонни кислород билан тўйинтириш билан мантиқий изоҳлаш мумкин. Бироқ, СРО концентрациясининг сатурация кўрсаткичи ($r=-0,22$, $p<0,05$) билан аниқланган салбий, жуда кучсиз корреляцияси ҳам патогенетик жиҳатдан муҳим ҳисобланадики, бу ўпка тўқимаси функционал қобилятининг пасайишидаги яллиғланишнинг ролини тасдиқлайди.

ЎУТТ маълумотлари бўйича томир ички тромб ҳосил бўлиши маркери концентрациясининг ўпка шикастланишининг ҳажми билан ишонарли боғлиқлиги ($r=0,27$, $p<0,01$), лекин КТ ва СРОнинг концентрацияси билан эмас.

КТ маълумотлари бўйича иситма даврининг давомийлиги ўпка шикастланишининг ҳажми ($r=0,42$, $p<0,01$) ва СРО концентрацияси ($r=0,32$, $p<0,01$) билан ишонарли ижобий кучсиз даражада корреляцияланди, шу билан бир пайтда эса касалхонада ётишнинг давомийлиги ва ўрганилаётган параметрлар билан корреляцияси аниқланмади. Лимфоцитларнинг нисбий ҳиссаси СРОнинг концентрацияси ($r=-0,42$, $p<0,05$) билан ишонарли тарзда салбий ва жуда кучсиз даражада корреляцияландики, бу тизимли яллиғланишнинг намоён фаоллиги бўлган беморлардаги специфик иммунитетнинг давом этаётган ингибициясини тасдиқлайди. Демакки, лейкоцитларнинг умумий миқдори ҳам КТ маълумотлари бўйича, шунингдек, ўпка шикастланишининг ҳажми (жуда кучсиз, $r=-0,26$, $p<0,01$) ва СРО концентрацияси билан салбий корреляцияланди (кучсиз, $r=-0,33$, $p<0,01$). Нейтрофилларнинг нисбий ҳиссаси КТ маълумотлари бўйича ўпка шикастланишининг ҳажми билан ишонарли ижобий (жуда кучсиз $r=0,21$, $p<0,05$), ЎУТТ маълумотлари бўйича (кучсиз, $r=0,35$, $p<0,01$) ва СРО концентрацияси ($r=0,38$, $p<0,01$) билан корреляцияланди.

Ўпка шикастланиши ҳажмининг нисбий динамикаси ўпка шикастланишининг ҳажми билан инфекция даврининг сўнггида ($r=-0,45$, $p<0,01$) салбий ўртача куч билан корреляцияланди. Реабилитация 2-ойининг сўнггига келиб ўпка шикастланишининг қолдиқ ҳажми инфекция даврининг сўнггида ўпка шикастланишининг ҳажми билан ишонарли, тўғридан-тўғри, ўртача куч билан КТ ($r=0,31$, $p<0,01$) ва ЎУТТ маълумотлари бўйича ($r=0,38$, $p<0,01$) СРО концентрацияси билан ($r=0,44$, $p<0,01$) корреляцияланди.

Шундай қилиб, тадқиқот тизимли яллиғланишнинг фаоллиги ҳатто COVID-19 инфекцион даври тугагандан кейин ҳам беморларда специфик иммунитетнинг паст фаоллигининг сақланиши ва КТ ва ЎУТТ маълумотлари бўйича ўпка шикастланишининг катта ҳажми билан ассоциацияланганини кўрсатди.

3 – жадвал.

Ўрганилаётган кўрсаткичларнинг ўпка паренхимаси шикастланиши ва тизимли яллиғланишнинг фаоллиги билан корреляцион коэффицентлари

Ўлим ҳолати	КТ реаб б/н коррел	ЎУТТ реаб б/н коррел	СРО б/н коррел
ЎУТТ реаб	0,62**		
Сатурация	-0,34**	-0,29**	-0,22*
СРО	0,40**	0,21*	
Ферритин	0,62**	0,29**	0,85**
Д димер	0,18	0,27**	0,19
Лейкоцитлар	-0,26**	-0,17	-0,33**
Тромбоцитлар	-0,13	-0,17	-0,08
Гемоглобин	-0,12	-0,08	-0,13
Лимфоцитлар	-0,18	0,10	-0,24*
Нейтрофиллар	0,21*	0,35**	0,38**
PCFS	-0,12	-0,09	-0,05
Узоқ муддатли иситма	0,42**	0,10	0,32**
Юқумли касалликлар шифохонасида узоқ ётиш	-0,10	-0,15	0,08
Ёш	-0,14	0,02	0,16
КТ 2 ой	0,31**	0,38**	0,44**
% КТ 2 ой	-0,45**	-0,17	0,11

Изоҳ: * Пирсон корреляцияси коэффицентининг ишончилиги. Битта белги - $p < 0,05$, иккита белги - $p < 0,01$.

Тадқиқотнинг биринчи босқичига киритилган барча беморлар ретроспектив равишда, ўпка паренхимаси фиброзининг ривожланишига боғлиқ ҳолда тақсимланди. Гуруҳлар тадқиқ этилаётган параметрлар бўйича қиёсланди (4 жадвал). Ф+ ва Ф- гуруҳлари ёш ва юқумли касалликлар шифохонасида ётиш давомийлиги билан фарқ қилмади, шунингдек функционал мақом бузилишининг балли баҳоси бўйича ҳам (PCFS), бироқ Ф+ гуруҳида иситма даврининг давомийлиги яллиғловчи жавобнинг узоқроқ давомийлигини акс этган ҳолда Ф- гуруҳига нисбатан ишонарли кўпроқ бўлди ($p < 0,001$).

Ўпка паренхимаси фиброзининг SARS-CoV2 инфекциясининг реабилитацион давридаги шаклланиши ўпка паренхимасининг инфекцион даврдаги (гуруҳлар ўртасидаги фарқнинг ишончилиги - $p < 0,001$), шунингдек, инфекцион агентнинг элиминация вақтида ($p < 0,001$) ва реабилитация даври 2-ойининг сўнггига ($p < 0,001$) келиб кўпроқ ҳажмдаги шикастланиши билан ассоциацияланиши аниқланди. Ўпка паренхимаси

шикастланиши ҳажмининг реабилитация даври охирида камайиши иккала гуруҳда ҳам ишончли бўлди ($p < 0,001$ иккала гуруҳдаги бошланғич маълумотлар билан фарқнинг ишончилиги), шундай бўлса-да, ўпка паренхимаси шикастланиши ҳажмининг динамикаси КТ маълумотларига бўйича инфекция даврнинг сўнггида пневмониянинг тузалиши патологик фибрознинг шаклланиши билан кузатилмаган ($-73,50 \pm 4,11$ % га қарши - $59,87 \pm 2,33$ %; $p < 0,01$ – гуруҳлар ўртасидаги нисбий динамика фарқининг ишончилиги) беморларда ишонарли тарзда каттароқ бўлди. Реабилитация 2-ойининг охирига келиб ўпка шикастланишининг ҳажми КТ маълумотларига бўйича Ф- гуруҳида яна $-31,09 \pm 11,76$ % га камайди ($p < 0,001$ инфекция давр охиридаги маълумотлар билан фарқнинг ишончилиги), шу билан бир пайтда эса Ф+ гуруҳида у ишончсиз тарзда $23,25 \pm 13,94$ % га ортди (КТ маълумотлари бўйича ўпка паренхимаси шикастланиши ҳажми фарқининг ишончилиги: $p > 0,05$ инфекция давр охиридаги маълумотлар билан, $p < 0,001$ бошланғич маълумотлар билан, Ф+ ва Ф- гуруҳлар ўртасидаги нисбий динамика фарқининг ишончилиги $p < 0,01$).

ЎУТТ маълумотлари бўйича ўпка паренхимаси шикастланишининг ҳажми ҳам, шунингдек, беморлар гуруҳлари ўртасида ўпка паренхимаси фиброзли қайта моделлаштириш тенденциясига боғлиқ равишда ишонарли фарқ қилди: Ф+ гуруҳида ЎУТТ балли тадқиқотга киритиш пайтида Ф- гуруҳидагига нисбатан юқорироқ бўлди ($p < 0,001$). Реабилитациянинг 2 ойида ЎУТТ балли иккала гуруҳда ишонарли камайди ($p < 0,001$ реабилитациянинг 2 ойи охиридаги ЎУТТ баллининг иккала гуруҳдаги бошланғич маълумотлар билан фарқининг ишончилиги), бироқ, Ф+ гуруҳига ($-36,44 \pm 3,73$ %, гуруҳлар ўртасидаги нисбий динамика фарқининг ишончилиги $p < 0,001$) нисбатан Ф- гуруҳида ($-69,61 \pm 3,79$ %) нисбий динамика сезиларли каттароқ бўлди.

Ўпка тўқимаси интерстициал шикастланиши ҳажми ва газ алмашинуви бузилишининг тегишли даражасини акс эттирган ҳолда, тадқиқотга киритиш вақтида ўлчанган периферик қондаги сатурация Ф- гуруҳига ($p < 0,001$) нисбатан Ф+ гуруҳида анча паст бўлиб чиқди.

Тизимли яллиғланишнинг ўпка паренхимаси фиброзининг шаклланишидаги ҳиссасини аниқлаш мақсадида тадқиқот давомида прояллиғловчи маркерлар концентрацияси ва лейкоцитар пул таркибидаги нейтрофиллар ва лимфоцитлар ҳиссаларининг нисбати ўртасидаги фарқ аниқланди. Ф+ гуруҳидаги беморларда СРО ва ферритин концентрацияси COVID-19 инфекция даври яқунлангандан кейин ҳам Ф- гуруҳига нисбатан анча юқориликча қолди ($p < 0,001$ иккала кўрсаткич учун). Ф+ гуруҳидаги беморлар қонидаги лейкоцитлар миқдори лимфоцитар ўсишни сусайтирган ҳолда (лимфоцитлар нисбий ҳиссасининг камайиши ва нейтрофиллар ҳиссасининг ортиши) Ф- гуруҳидагига (лейкоцитлар концентрацияси ва нейтрофиллар нисбий ҳиссаси учун гуруҳлараро фарқнинг ишончилиги - $p < 0,001$, лимфоцитлар нисбий ҳиссаси учун $p < 0,01$) нисбатан ишонарли паст бўлди.

Қондаги гемоглобин концентрацияси ҳам ўпка паренхимасининг фиброзли қайта моделлашувига тенденцияси бўлган беморларда ишонарли паст бўлди ($p < 0,05$), бу эса ферритиннинг юқори даражаси билан биргаликда қайта тақсимловчи анемиянинг ривожланишига ишора қилади.

Инфекцион даврнинг охирига келиб, ўпка фибрози шаклланишининг тенденциясига эга беморларда Ф- гуруҳидаги беморларга нисбатан д-димернинг ишонарли тарзда анча юқори концентрацияси ($p < 0,001$) кузатилди, бу эса олиб борилаётган антикоагулянт терапияга қарамай давом этаётган томир ички тромбозига ишора қилади. Бу топилма вирусли шикастланишга жавобан ўпка паренхимаси фиброзли трансформациясидаги гемокоагуляцион бузилишларнинг ролини тасдиқлайди. Ф+ ва Ф- гуруҳлари ўртасидаги тромбоцитлар миқдори томир ички тромбозининг бирламчи бўғини сифатида эндотелийга ишора қилганча фарқ қилмади. Эндотелийнинг роли шунингдек, тромбоземболик ҳодисалар билан эмас, балки COVID-19 учун характерли бўлган in-situ тромбози билан ҳам тасдиқланади.

4 жадвал.

Ўпка паренхимаси фиброзли қайта моделлашувига бўлган тенденцияга боғлиқ равишда ўпканинг 50 % ва ундан ортиқ шикастланиши билан кечувчи SARS-CoV2 инфекциясидан сўнг дастлабки реабилитация давридаги ўпка шикастланиши, тизимли яллиғланиш фаоллиги ва қон таркибининг қиёсий тавсифи

Фиброз	Ф+ (n=61)	Ф- (n=41)	медиана
Юқ кас шиф КТ	71,59±1,20	61,59±1,90***	70,00
реаб КТ	28,79±1,68^^^	15,12±2,11^^^***	20,00
2 ойдаги КТ	25,57±1,20	7,68±1,16^^^***	
реаб ЎУТТ	16,79±0,59	11,27±0,90***	16,00
1 ойдаги ЎУТТ	9,61±0,29^^^	2,83±0,26^^^***	7,50
Сагурация	80,05±1,01	86,12±1,09***	80,00
СРО	54,23±2,29	27,29±2,05***	45,00
Ферритин	227,48±3,51	181,68±3,37***	210,50
д димер	1,20±0,06	0,75±0,06***	0,90
Лейкоцитлар	4,42±0,11	5,09±0,13***	4,65
Тромбоцитлар	197,18±9,80	214,73±10,57	176,00
Гемоглобин	105,85±1,47	113,56±2,50*	108,00
Лимфоцитлар	19,87±0,65	23,12±0,95**	21,00
Нейтрофиллар	79,18±0,69	72,51±0,89***	78,00
PCFS	2,59±0,12	2,76±0,14	3,00
Иситма давомийлиги	21,57±0,78	17,49±0,73***	21,00
Юқ кас шиф ётиш давомийлиги	20,25±0,52	19,10±0,81	21,00
Ёш	49,80±1,33	48,17±2,07	47,00

Изоҳ: * - гуруҳлараро фарқнинг ишончлилиги, ^ - бошланғич маълумотлар билан фарқнинг ишончлилиги. Битта белги - $p < 0,05$, иккита белги - $p < 0,01$, учта белги - $p < 0,001$.

Тадқиқот давомида аниқланган фарқларни ҳисобга олган ҳолда маркерларнинг предиктор аҳамиятини баҳолаш ўтказилди. Кўрсатилган маркерларнинг мавжудлиги ўпка фибрози ривожланиши хавфининг ортиши билан ассоциацияланади. Яъни, инфекция даврда ўпка шикастланишининг ҳажми 70 % ва ундан ортиқ бўлган беморларда ўпка интерстицияси фиброзли қайта моделлашувининг нисбий хавфи 2.13 ни ташкил этади, инфекция даврнинг охиридаги ўпка шикастланишининг ҳажми 20 % ва ундан ортиқ бўлганда – 2.76; инфекция даврнинг охирида шикастланган ўпка паренхимаси ҳажмининг 70 % ва ундан камроғи – 2.04 ва ҳоказо.

Энг аҳамиятли маркерлар қуйидагилар (кўпроқ ОР билан): ўпка шикастланишининг ҳажми МСКТ маълумотлари бўйича инфекция даврнинг охирида 20 % ва ундан ортиқ (ОР – 2,76), СРО концентрацияси 45 мг/л ва ундан ортиқ (ОР – 3,78) ва периферик қоннинг лейкоцитар популяциясидаги нейтрофилларнинг нисбий ҳиссаси 78 % ва ундан ортиқ (ОР - 2,69). Юқорида баён этилган таҳлил асосида тадқиқот давомида ўпка паренхимаси постковид фиброзли трансформацияси ривожланиши хавфини баҳолаш шкаласи ишлаб чиқилди (5 жадвал). Ҳар бир маркер 1 баллга баҳоланади. Бизнинг тадқиқотимизда балли беморларнинг сони 2- ва 3- ишлаб чиқилган шкалаларга мувофиқ 56 нафарни ташкил этди, улардан 54 нафаридан (96,43 %) фиброз ривожланди, баллар суммаси 2 дан (46 нафар бемор) кам бўлган беморлар орасида фиброз 7 кишида ривожланди (15,22 %, хи квадрат=69,27, $p < 0,001$). Шундай қилиб, баллар суммаси 2 ва ундан ортиқ бўлган беморларда ўпка паренхимаси фиброзли трансформацияси нисбий хавфининг жами балли 2 дан кам бўлган беморларга нисбатан 6.34 ни ташкил этади. Таклиф этилаётган шкаланинг сезгирлиги постковид ўпка фибрози ривожланишининг хавфи нуқтаи назаридан 88,52 %, ўзига хослиги – 81,25 % ва ташхисий самарадорлиги – 91,18 % ни ташкил этади.

5 жадвал.

Постковид ўпка фибрози ривожланиши хавфини баҳолаш шкаласи (баллар суммаси ҳисобга олинади).

Кўрсаткич	Мезон	Балл
реабил КТ	$\geq 20\%$	1
СРО	$\geq 45\text{мг/л}$	1
Нейтрофиллар	$\geq 78\%$	1

Таклиф этилаётган шкаланинг сезгирлиги постковид ўпка фибрози ривожланишининг хавфи нуқтаи назаридан 88,52 %, ўзига хослиги – 81,25 % ва ташхисий самарадорлиги – 91,18 % ни ташкил этади.

Шундай қилиб, олиб борилган тадқиқот инфекция агентни элиминация қилгандан сўнг ҳам сақланиб қолувчи, янада ёрқинроқ

ифодаланган, SARS-CoV2 инфекцияси индукциялаган ўпка паренхимасини фиброзли қайта моделлаштирув тенденциясига эга беморларда гиперкоагуляция, тизимли яллиғланиш реакцияси ва специфик иммунитет депрессиясини характерловчи патологик ўзгаришларни аниқлади.

Инфекцион даврнинг охирига сақланиб қоладиган ўпка шикастланиши ҳажми ва томир ички тромбози маркерлари концентрацияси, яллиғланиш фаоллиги ва лимфоцитопения ўртасида корреляция аниқланди.

Олинган натижалар асосида имконли кўрсаткичларга асосланган ва постковид ўпка касаллиги ривожланишини 90 % дан ортиқ самарадорлик билан прогнозлашга имкон берадиган хавф шкаласи ишлаб чиқилди.

SARS-CoV2 инфекциясининг пандемик характерини ҳисобга олган ҳолда, тадқиқот давомида ўпка паренхимасининг фиброзли трансформациясини прогнозлаш ва динамик кузатиш мақсадида ЎУТТдан фойдаланиш имконияти ўрганилди. Постковид ўпка интерстициал касаллигининг хавфини баҳолашнинг ишлаб чиқилган шкаласига асосланган ҳолда «Кўкрак қафаси МСКТ натижалари бўйича инфекцион давр охирида шикастланган ўпка паренхимаси ҳажми» мезони худди ўша вақт нуқтасида ўпка паренхимаси зичлашувини ЎУТТда балли баҳолашга алмаштирилган шкаланинг прогностик самарадорлигини ўрганишга ҳаракат қилинди (6 жадвал).

6-жадвал

Постковид ўпка фибрози ривожланиши хавфини ЎУТТ асосида баҳолаш шкаласи (баллар суммаси ҳисобга олинади)

Кўрсаткич	Мезон	Балл
реабил ЎУТТ	≥ 16 баллов	1
СРО	≥ 45 мг/л	1
Нейтрофиллар	$\geq 78\%$	1

102 нафар бемордан 57 нафарида (55,88%) ушбу шкалага мувофиқ балли баҳо2 ёки 3 балли ташкил этди. Улардан 52 нафарида (91,23%) постковид ўпка фибрози ривожланди, қолган 45 нафар беморнинг 9 тасида (20%, хи квадрат =53,05, $p < 0,001$) эса фиброз ривожланди. Шундай қилиб, ўпка интерстициал касаллиги ривожланишининг нисбий хавфи балли баҳоси 2 ва ундан юқори бўлган беморларда балли баҳоси 2 дан кам бўлганларга нисбатан 4,56 ни ташкил этади.

Тақдим этилган шкаланинг сезгирлиги МСКТ қўлланилган шкаланикидан пастроқ бўлди ва 85,25 % ни, ўзига хослик эса аксинча, юқори бўлди ва 87,80 % ни ташкил этди, прогностик самарадорлик – 86,27 %, бу эса кўкрак қафаси МСКТ қўлланилган шкаланикидан пастдир. Тақдим этилган икки шкалани қиёслаш учун биз томондан ROC эгри чизиғи остидаги чин ижобий эҳтимоллик (бирлик қисмларида ифодаланган сезгирлик) ва ёлғон ижобий эҳтимоллик (бирлик қисмларида ифодаланган 1-ўзига хослик) билан ҳисоблаб чиқиладиган майдон ҳисоблаб чиқилди.

Шундай қилиб, ушбу тадқиқот COVID-19 нинг постинфекцион даврида ЎУТТ кўкрак қафасининг серияли МСКТ тадқиқотини адекват равишда алмаштирган ҳолда ўпка интерстициал касаллиги ривожланишини прогноزلаш ва динамик кузатиш мақсадида қўлланиши мумкинлигини кўрсатди. ЎУТТдан фойдаланиш информатив, имконли, тежамли, техник содда ва соғлиқни сақлаш тизимининг техник ва молиявий юкламаларини сезиларли камайтиришга имкон беради.

Тадқиқотнинг биринчи босқичига киритилган беморлар орасида кузатувнинг 2 оyi давомида 9 нафари вафот этди (8,82 %). Ўлимнинг сабаблари: кўққис юрак ўлими – 3 нафар; ўткир миокард инфаркти – 4 нафар; мия қон айланишининг ўткир бузилиши – 2 нафар бемор. Ретроспектив таҳлил яшаб қолганларга нисбатан вафот этган беморлар гуруҳида тадқиқотга киритиш вақтида КТ ($20,76 \pm 1,34$ % га қарши $49,44 \pm 1,64$ % $p < 0,001$) ва ЎУТТ ($14,26 \pm 0,61$ баллга қарши $17,78 \pm 0,90$ балл, $p < 0,01$) маълумотлари бўйича ўпка паренхимаси шикастланишининг ишонарли катта ҳажми кузатилганини кўрсатди. Вафот этган беморлар гуруҳида клиник жиҳатдан иситма даврининг узок давомийлиги кузатилди ($19,47 \pm 0,60$ кунга қарши $24,67 \pm 1,70$ кун, $p < 0,05$). Шунингдек, вафот этган беморлар гуруҳи лейкоцитар популяция таркибидаги лимфоцитларнинг камроқ нисбий хиссаси билан характерланади ($21,44 \pm 0,61$ % га қарши $18,44 \pm 1,15$ % $p < 0,05$).

Фарқланадиган кўрсаткичларнинг предиктор аҳамиятини ўрганиш реабилитация даврининг бошидаги фақат ўпка паренхимаси шикастланишининг ҳажми ва иситма даврининг давомийлиги 60 кунлик ўлим ҳолатига ишонарли тарзда таъсир қилишини аниқлади. Демак, реабилитация даврининг бошидаги ўпка тўқимасининг 20 % шикастланган ҳажми ўлимнинг 7,39 нисбий хавфи билан, иситма даврининг 20 кундан ортиқ давомийлиги ОР 7,40 билан ассоциацияланади.

Шундай қилиб, тадқиқот ўпка тўқимасининг 50 % ва ундан ортиқ шикастланиши билан COVID-19 ассоциацияланган пневмонияни бошидан кечирган беморларда 60 кунлик ўлим ҳолати 8,82 % ни ташкил этишини кўрсатди. Мавжудлиги ушбу мезонларга эга бўлмаган беморларга нисбатан ўлим хавфини 7 мартадан кўпроқ ошириб юборадиган ўлим хавфи предикторлари аниқланди.

Тўртинчи бобда постковид ўпка интерстициал касаллиги профилактикаси турли усулларининг самарадорлиги баён этилган. Тадқиқотнинг иккинчи босқичига ўпка паренхимаси шикастланишининг ҳажми 50% ва ундан ортиқ бўлган, SARS-CoV2-ассоциацияланган интерстициал пневмония билан шифохонага ётқизилган ва ундан рухсат берилган 217 нафар бемор киритилди. Тадқиқотнинг иккинчи босқичига фақат МСКТни қўллаган ҳолда ишлаб чиқилган шкалага мувофиқ хавфнинг 2-3 балли баҳосига эга беморлар киритилди. ЎУТТдан фойдаланувчи шкалага мувофиқ 2-3 балли баҳо 158 нафар беморда (72,81 %) аниқланди.

Юқумли касалликлар шифохонасига ётқизиш вақтида шикастланган ўпка паренхимасининг ҳажми МСКТ маълумотлари бўйича ўртача $71,93 \pm 0,66$ % ни ташкил этди. Беморлардаги иситма даврининг давомийлиги $21,73 \pm 0,42$ кун, юқумли касалликлар шифохонасида ётиш давомийлиги $20,08 \pm 0,28$ кунни ташкил этди. РСФС шкаласи бўйича ҳаёт сифатининг балли баҳоси - $2,64 \pm 0,06$ балл.

Юқумли касалликлар шифохонасига ётқизиш вақтида шикастланган ўпка паренхимасининг ҳажми МСКТ маълумотлари бўйича ўртача $71,93 \pm 0,66$ % ни ташкил этди. Инфекцион даврнинг охирига келиб шикастланган ўпка тўқимасининг ҳажми серияли МСКТ маълумотлари бўйича $57,37 \pm 1,23$ % га ($30,55 \pm 0,87$ % гача, $p < 0,001$ бошланғич маълумотлар билан) камайди. Кейинги икки ой давомида ўпка паренхимасининг шикастланиш ҳажми яна $17,78 \pm 5,92$ % га камайди ва $19,01 \pm 9,69$ % ни ташкил этди ($p < 0,001$).

ЎУТТ маълумотлари бўйича ўпка тўқимаси зичлашувини балли баҳоси тадқиқотга киритиш вақтида $17,06 \pm 0,29$ баллни ташкил этди. Реабилитация 2-ойининг охирига келиб балли баҳо $8,40 \pm 0,17$ баллгача ($p < 0,001$) камайди. Нисбий динамика $122,06 \pm 6,06$ % ни ташкил этди.

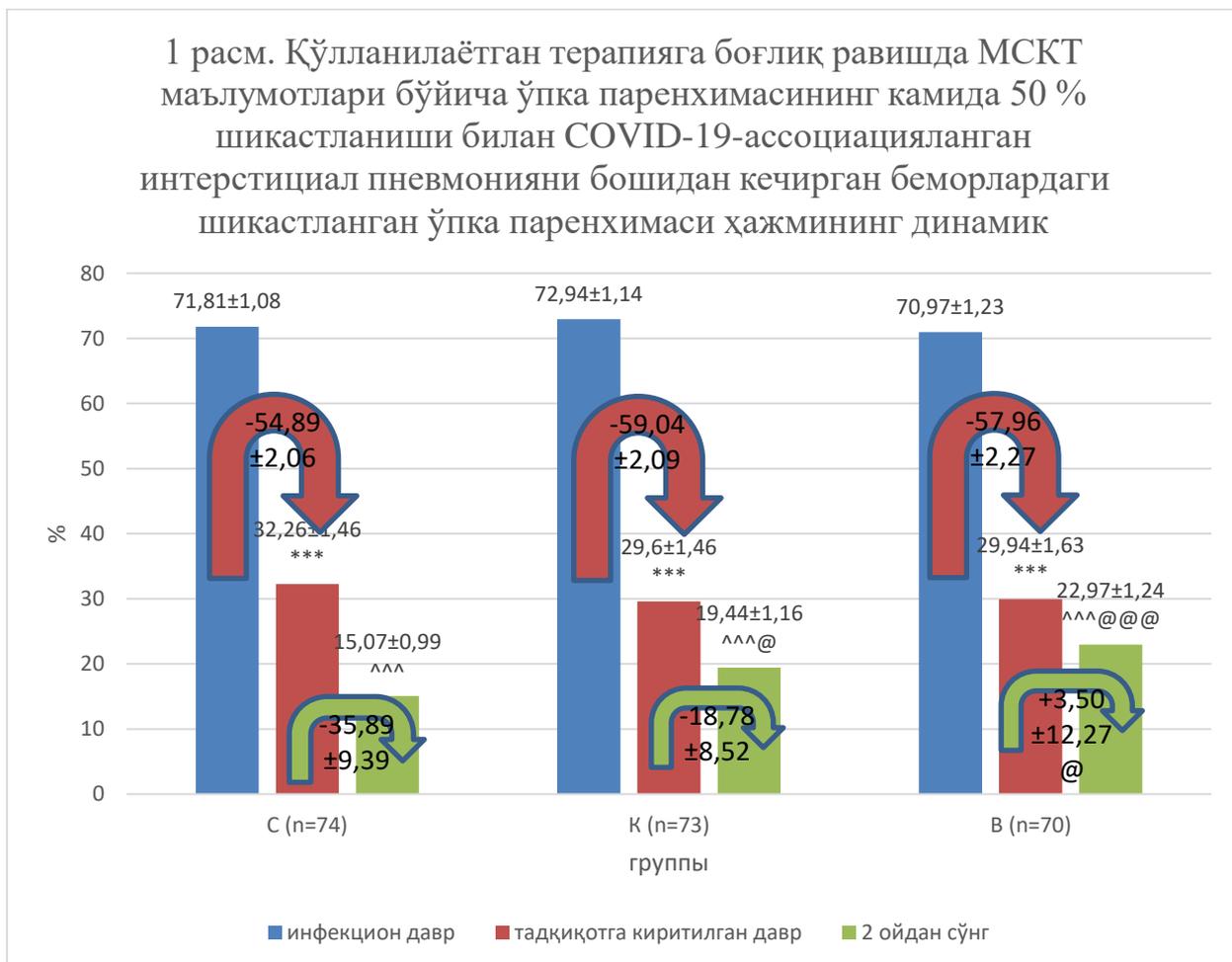
Ўпка интерстициал шикастланишининг ижобий динамикасини акс эттирган ҳолда, сатурация қиймати тадқиқотга киритиш вақтида ўртача $80,72 \pm 0,55$ % ни ташкил этгани ҳолда, кузатув 2-ойининг сўнггида $90,99 \pm 0,31$ % гача ортди (нисбий динамика - $+13,87 \pm 0,88$ %). РСФС шкаласи бўйича ҳаёт сифатининг балли баҳоси ҳам $51,65 \pm 3,00$ % га камайди ва реабилитация даврининг охирига келиб ўртача $1,15 \pm 0,07$ % га етди ($p < 0,001$ бошланғич маълумотлар билан фарқнинг ишончилиги).

Тиббий реабилитациянинг қўлланилаётган усулига боғлиқ равишда гуруҳларда тадқиқ этилаётган клиник-инструментал параметрларнинг динамикасини таҳлил этган ҳолда, гуруҳлар беморларнинг ёши, шикастланган ўпка тўқимасининг ҳажми, иситма даврининг ва юқумли касалликлар шифохонасида ётиш даврининг давомийлиги, клиник тавсифи бўйича таққосласа бўладиган эканини аниқлади (сатурация ва ҳаёт сифати).

Динамик кузатув беморларни юқумли касалликлар шифохонасида даволаш вақтида учала гуруҳда ҳам шикастланган ўпка паренхимаси ҳажмининг камайиши таққосласа бўладиган эканини кўрсатди (1 расм).

Шундай қилиб, тадқиқот аввалида учала гуруҳдаги беморларда шикастланган ўпка паренхимасининг ҳажми фарқ қилмади. Олиб борилаётган реабилитация тадбирлари фониде реабилитация 2-ойининг охирига келиб барча терапия гуруҳларида шикастланган ўпка паренхимасининг ҳажми ишонарли тарзда камайишда давом этди, бунда реабилитация чора-тадбирларининг энг аҳамиятли самараси С гуруҳида кузатилди, бу гуруҳда шикастланган ўпка паренхимасининг ҳажми $35,89$ %

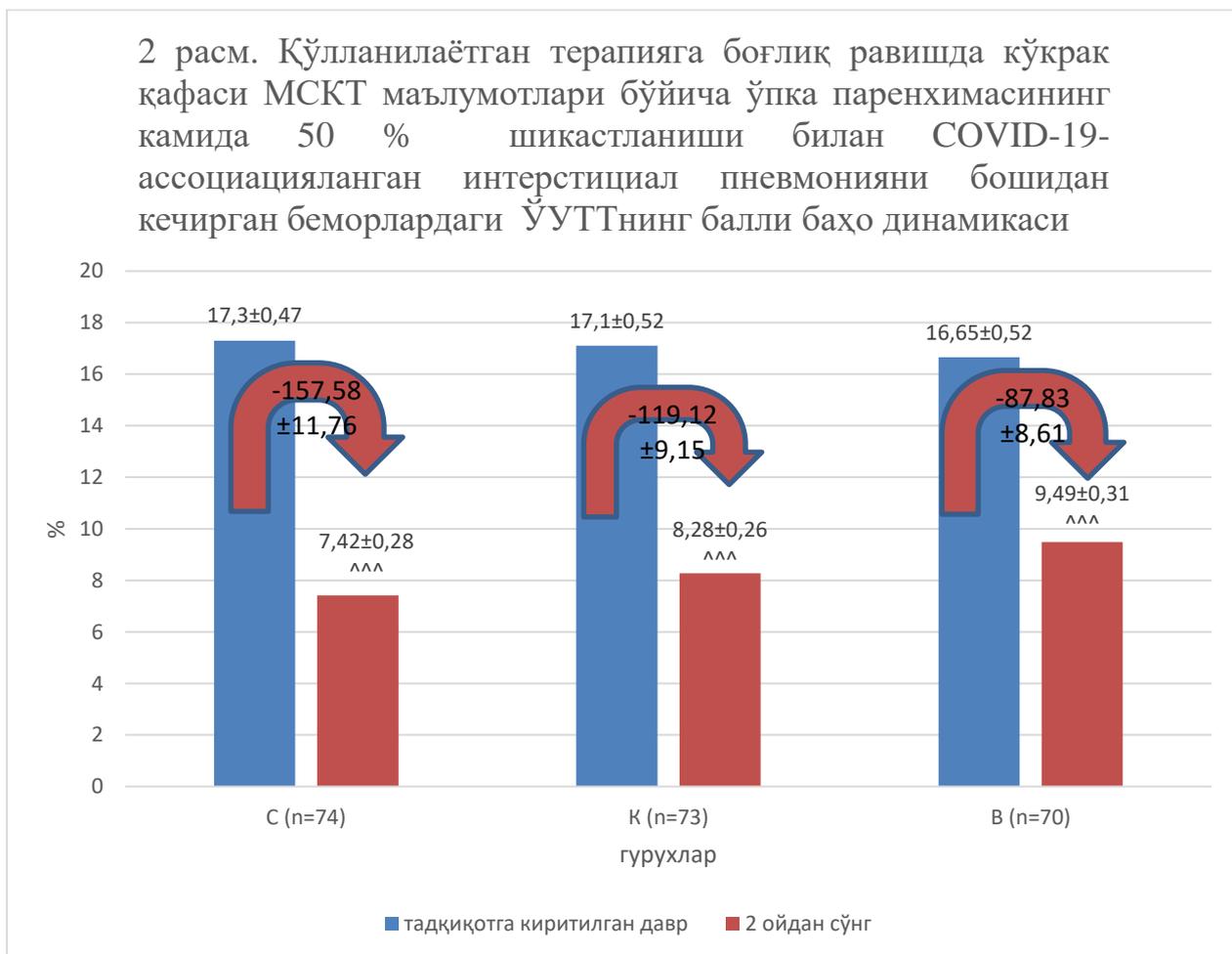
га камайди ($p < 0,05$ В гуруҳи билан нисбий динамика фарқининг ишончилиги, С ва К, В ва К гуруҳлари ўртасидаги нисбий динамиканинг фарқи ишончли эмас). Натижада кузатув даврининг охирига келиб С гуруҳида қолган иккита гуруҳ билан таққослаганда ўпка интерстициал шикастланишининг ишонарли анча кам ҳажмига эришилди ($p < 0,05$ – К гуруҳи билан фарқнинг ишончилиги, $p < 0,001$ – В гуруҳи билан фарқнинг ишончилиги).



Изоҳ: * - инфекцион даврдаги МСКТ билан фарқнинг ишончилиги ^ - тадқиқотга киритиш вақтидаги МСКТ билан фарқнинг ишончилиги, @ - С гуруҳи билан фарқнинг ишончилиги, К ва В гуруҳлари ўртасидаги фарқ ишончли эмас. Битта белги - $p < 0,05$, иккита белги - $p < 0,01$, учта белги - $p < 0,001$.

Ўпка тўқимаси зичлашувининг ЎУТТ маълумотлари бўйича балли баҳоси барча қиёслаш гуруҳларида сезиларли камайиб борди ($p < 0,001$ тадқиқотга киритиш ва кузатув даврининг охиридаги ЎУТТ балли баҳолар ўртасидаги фарқнинг ишончилиги), С гуруҳида динамика максимал (-157,58%), К гуруҳида озроқ (-119,12%, $p < 0,05$ С гуруҳи билан нисбий динамика фарқининг ишончилиги) ва В гуруҳида минимал (-87,83%, С гуруҳи билан нисбий динамика фарқининг ишончилиги - $p < 0,001$, К гуруҳи билан - $p < 0,05$) бўлди. Натижада, реабилитация иккинчи ойининг охирига келиб, терапия гуруҳларида тадқиқотнинг биринчи босқичига киритилган

фибрознинг юқори хавфига эга беморлар билан қиёслаганда ЎУТТнинг анча паст балли баҳосига эришилди: С гуруҳида гуруҳлар ўртасида минимал ЎУТТ баллига эришилди ($p < 0,001$ тадқиқотнинг биринчи босқичидаги беморлар билан фарқнинг ишончлилиги), К гуруҳида бир қанча юқори (С гуруҳи билан фарқнинг ишончлилиги – ишонарли эмас, тадқиқотнинг биринчи босқичидаги беморлар билан фарқнинг ишончлилиги – $p < 0,05$) ва В гуруҳида максимал (С гуруҳи билан фарқнинг ишончлилиги – $p < 0,001$, К гуруҳи билан - $p < 0,01$, тадқиқотнинг биринчи босқичидаги беморлар билан – ишонарли эмас). (2 расм).



Изоҳ: ^ - тадқиқотга киритиш вақтидаги МСКТ билан фарқнинг ишончлилиги, гуруҳлар ўртасидаги фарқ ишонарли эмас. Битта белги - $p < 0,05$, иккита белги - $p < 0,01$, учта белги - $p < 0,001$.

Ўпка паренхимаси интерстициал шикастланиши камайишининг ифодаси бўлиб нафас олиш тизими функционал мақомининг ортиши ҳисобланади. Ўпка функционал қобилятининг кўрсаткичи бўлиб периферик қоннинг сатурацияси ҳисобланади. Ушбу тадқиқотда беморларнинг барча гуруҳларидаги сатурация реабилитация жараёнида ишонарли тарзда ортиб борди ($p < 0,001$ тадқиқотга киритиш вақти ва кузатув даври охиридаги сатурация ўртасидаги фарқнинг ишончлилиги, 3 расм). Гарчанд гуруҳлар ўртасидаги нисбий динамиканинг фарқлари статистик ҳаққонийликка етмаган бўлса ҳам, С гуруҳидаги динамика анча ёрқинроқ, кузатув даврининг

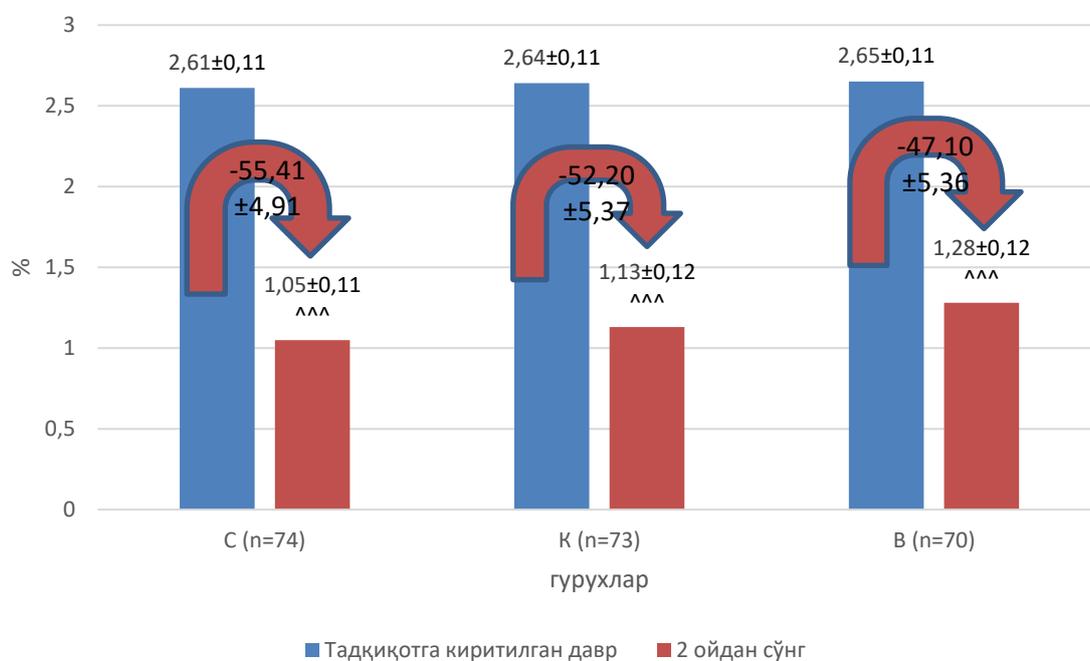
охирига келиб С гуруҳидаги периферик қон сатурацияси В гуруҳидагига нисбатан ишонarli тарзда катта бўлди ($p < 0,05$). С ва К, К ва В гуруҳлари ўртасида эришилган қийматларнинг фарқи.



Изоҳ: ^ - тадқиқотга киритиш вақтидаги МСКТ билан фарқнинг ишончилиги, @ - С гуруҳи билан фарқнинг ишончилиги, К ва В гуруҳлари ўртасидаги фарқ ишончли эмас. Битта белги - $p < 0,05$, иккита белги - $p < 0,01$, учта белги - $p < 0,001$.

Ўпка функционал қобилиятининг яхшиланиши ҳаёт сифатининг яхшиланиши – PCFS баллининг камайиши билан ассоциацияланди ($p < 0,001$ тадқиқотга киритиш вақтида ва кузатув даврининг охиридаги PCFS балли баҳоси фарқларининг ишончилиги). Ҳаёт сифатининг яхшиланиши барча кузатув гуруҳларида статистик таққосласа бўладиган бўлди, гарчанд бир қанча афзаллик С гуруҳида кузатилган бўлса ҳам. Натижада бу гуруҳда PCFSнинг анча паст баллига эришилди, гарчанд гуруҳлар ўртасидаги фарқ ишончилилик даражасига эришмаган бўлса ҳам.

4 расм. Қўлланилаётган терапияга боғлиқ равишда кўкрак қафаси МСКТ маълумотларига кўра ўпка паренхимасининг камида 50 % шикастланиши билан COVID-19-ассоциацияланган интерстициал пневмонияни бошидан кечирган беморлардаги PCFS балли баҳосининг динамикаси



Изоҳ: ^ - тадқиқотга киритиш вақтидаги МСКТ билан фарқнинг ишончлилиги, гуруҳлар ўртасидаги фарқ ишонарли эмас. Битта белги - $p < 0,05$, иккита белги - $p < 0,01$, учта белги - $p < 0,001$.

Тадқиқот давомида қиёслов гуруҳларида постковид ўпка интерстициал касаллиги ривожланишининг частотаси ўрганилди (7 жадвал). Превентив терапиянинг қўлланилаётган барча усуллари постковид ўпка интерстициал касаллиги ривожланиши хавфининг ишонарли тарзда камайишига кўмаклашди ($p < 0,001$ – С гуруҳи ва тадқиқотнинг биринчи босқичига киритилган беморлар, шунингдек К гуруҳи ва фибрознинг юқори хавфи бўлган, тадқиқотнинг биринчи босқичига киритилган беморлар ўртасидаги фарқнинг ишончлилиги, $p < 0,05$ –В гуруҳи ва фибрознинг юқори хавфи бўлган, тадқиқотнинг биринчи босқичига киритилган беморлар ўртасидаги фарқнинг ишончлилиги).

Терапия гуруҳлари ўпка фиброз ривожланиши хавфига таъсир бўйича ҳам ўзаро фарқланишди: спиронолактоннинг ишонарли янада ёрқинроқ превентив самараси кўрсатилган ва вобэнзимники - минимал ($p < 0,001$ гуруҳлараро фарқнинг ишончлилиги 3 x 2).

7 Жадвал.

Тадқиқотнинг иккинчи босқичидаги терапия гуруҳларида ва тадқиқотнинг биринчи босқичига киритилган, МСКТ 2-3 дан фойдаланган ҳолда хавфнинг балли баҳосига эга беморлардаги постковид ўпка фибрози шаклланишининг частотаси

Беморлар гуруҳлари	Постковид ўпка фибрози бор беморлар сони	Постковид ўпка фибрози нинг ривожланиши хавфи	Тадқиқотнинг биринчи босқичига киритилган, фибрознинг юқори хавфига эга беморлар билан Хи квадрат	Тадқиқотнинг иккинчи босқичи гуруҳлари ўртасидаги фарқ Хи квадрат	Тадқиқотга киритилган барча фибрознинг юқори хавфига эга беморлар гуруҳлари ўртасидаги Хи квадрат
1 босқич (n=56)	54	96,43%			32,04***
С (n=74)	43	58,11%	24,71***	36,66***	
К (n=73)	49	67,12%	16,91***		
В (n=70)	70	85,71%	4,14*		

Изоҳ: - * - хи квадрат мезонининг ишончилиги (эркинлик даражаларининг сонини ҳисобга олган ҳолда). Битта белги – $p < 0,05$, иккита белги - $p < 0,001$.

Шунингдек, терапия усуларининг превентив самарадорлиги 60 кунлик ўлим ҳолати нуқтаи назаридан ҳам ўрганилди. Постковид ўпка интерстициал касаллиги ривожланишининг хавфи юқори беморларда ўлим ҳолати 12,5% ни ташкил этди. Бу натижа ушбу тадқиқотнинг биринчи босқичи давомида олинди. Тадқиқотнинг 217 нафар бемор кирган иккинчи босқичида кузатув давомида 10 нафар бемор вафот этди, бу эса 4,61 % ни ташкил этди (хи квадрат=4,14, $p < 0,05$). Шундай қилиб, превентив терапия ўлим ҳолати хавфини 2,71 марта камайтиришга кўмаклашди. Гарчанд терапия гуруҳларида 60 кунлик ўлим ҳолати хавфининг камайиш тенденцияси кузатилаётган бўлса-да, терапия гуруҳлари ўртасидаги фарқ, шунингдек терапия гуруҳлари ва фиброз хавфининг балли баҳоси 2-3 балл бўлган ва тадқиқотнинг биринчи босқичига киритилган беморлар ўртасидаги фарқ ишончилик даражасига ета олмади.

Шундай қилиб, тадқиқотнинг ушбу босқичи давомида қўлланилаётган терапия усуллари постковид ўпка интерстициал касаллиги ривожланиши хавфининг спиронолактоннинг сезиларли афзаллиги билан ишонарли тарзда камайишига кўмаклашиши аниқланди. Шунингдек, қўлланилаётган терапия усуллари (хаммаси таққосласа бўладиган даражада) 60 кунлик ўлим ҳолати хавфининг камайишига кўмаклашади.

Кузатув даврида, реабилитацион чора-тадбирлар фонида тизимли яллиғланиш фаоллиги сезиларли камайди, яъни СРО концентрацияси $83,45 \pm 0,85$ % га, ферритин концентрацияси $85,28 \pm 0,21$ % га камайди ($p < 0,001$ иккала кўрсаткичнинг бошланғич маълумотлар билан фарқининг ишончилиги). Бу ўзгаришлар реабилитация чора-тадбирлари альвеолаларда юқори босимни ҳосил қилишга йўналтирилган нафас олиш гимнастикаси элементларига эга даволовчи жисмоний тарбия, шунингдек, сатурация кўрсаткичи паст бўлганда ушбу оксилларнинг концентрацияси юқори даражадаги муҳимлик билан ўзгарадиган кислород билан бойитилган ҳаво билан нафас олишни ўз ичига оладиган, тадқиқотнинг биринчи босқичига киритилган, постковид ўпка интерстициал касаллиги ривожланишининг юқори хавфига эга беморлардаги динамика билан қиёсласа бўладигандир (нисбий динамика мос равишда $-82,02 \pm 1,93$ % ва $-85,01 \pm 0,45$ % ни ташкил этди, $p < 0,001$ иккала кўрсаткичнинг бошланғич маълумотлар билан фарқининг ишончилиги). Натижада, ҳам бошланишида, ҳам кузатув 2-ойининг охирига келиб, тадқиқотнинг биринчи ва иккинчи босқичларига киритилган, ўпка фиброзининг юқори хавфига эга беморлар ўртасида прояллиғловчи маркерлар абсолют қийматларининг концентрацияси таққосласа бўладиган бўлди.

Д димернинг периферик қондаги концентрацияси бўйича баҳоланадиган томир ички тромбозининг ифодаланганлиги ҳам кузатув даврининг сўнггида ишонарли тарзда камайиб борди ($p < 0,001$ иккала гуруҳдаги бошланғич маълумотлар фарқининг ишончилиги) ва иккала гуруҳда ҳам таққосласа бўладигандир: иккинчи босқичнинг $36,50 \pm 1,94$ %, биринчи босқичнинг $35,19 \pm 4,05$ % беморларида .

Гемоглобиннинг периферик қондаги концентрацияси тадқиқотнинг ҳам биринчи, ҳам иккинчи босқичларидаги беморларда ошди (мос равишда $19,56 \pm 1,78$ % ва $19,00 \pm 0,98$ %, нисбий динамиканинг гуруҳлараро фарқи – иэ, иккала гуруҳдаги кузатув 2-ойининг охиридаги гемоглобин концентрацияси ва бошланғич маълумотлар ўртасидаги фарқнинг ишончилиги – $p < 0,001$). Гемоглобин концентрациясининг ортиши тизимли яллиғланишнинг камайиши ва темирнинг эффектор хужайралардан гемопоэтик хужайраларга утилизациясининг қайта тақсимланиши билан изоҳланади.

Қиёсланаётган иккала гуруҳдаги тромбоцитлар миқдори ишонарли тарзда ортди (биринчи босқичдаги беморларда $65,67 \pm 5,99$ % га ва иккинчи босқичдаги беморларда $58,50 \pm 1,19$ % га, нисбий динамиканинг гуруҳлараро

фарқи ишончли эмас, $p < 0,001$ иккала гуруҳдаги бошланғич маълумотлар билан фарқнинг ишончилиги).

Иккала гуруҳдаги лейкоцитларнинг умумий миқдори ортди (биринчи ва иккинчи босқичдаги беморларда мос равишда $48,31 \pm 3,89$ % ва $47,92 \pm 1,52$ %, нисбий динамиканинг гуруҳлараро фарқи ишончли эмас, кузатув 2-ойининг охиридаги лейкоцитлар миқдорининг ва иккала гуруҳдаги бошланғич қийматнинг фарқи – $p < 0,001$). Лейкоцитар пул ичида нисбатнинг силжиши кузатилди: лимфоцитларнинг нисбий ҳиссаси нейтрофиллар нисбий ҳиссасининг пасайиши ҳисобига ортди (мос равишда $68,95 \pm 13,20$ % ва $21,29 \pm 2,39$ % га, биринчи босқич беморларида $60,99 \pm 5,93$ % ва иккинчи босқич беморларида $22,07 \pm 1,22$ %, иккала кўрсаткич учун нисбий динамиканинг гуруҳлараро фарқи ишончли эмас, иккала ҳисса ва тадқиқотнинг иккала гуруҳи учун лимфоцитлар ва нейтрофиллар ҳиссаларининг кузатувнинг 2- ойи охиридаги фарқи – $p < 0,001$).

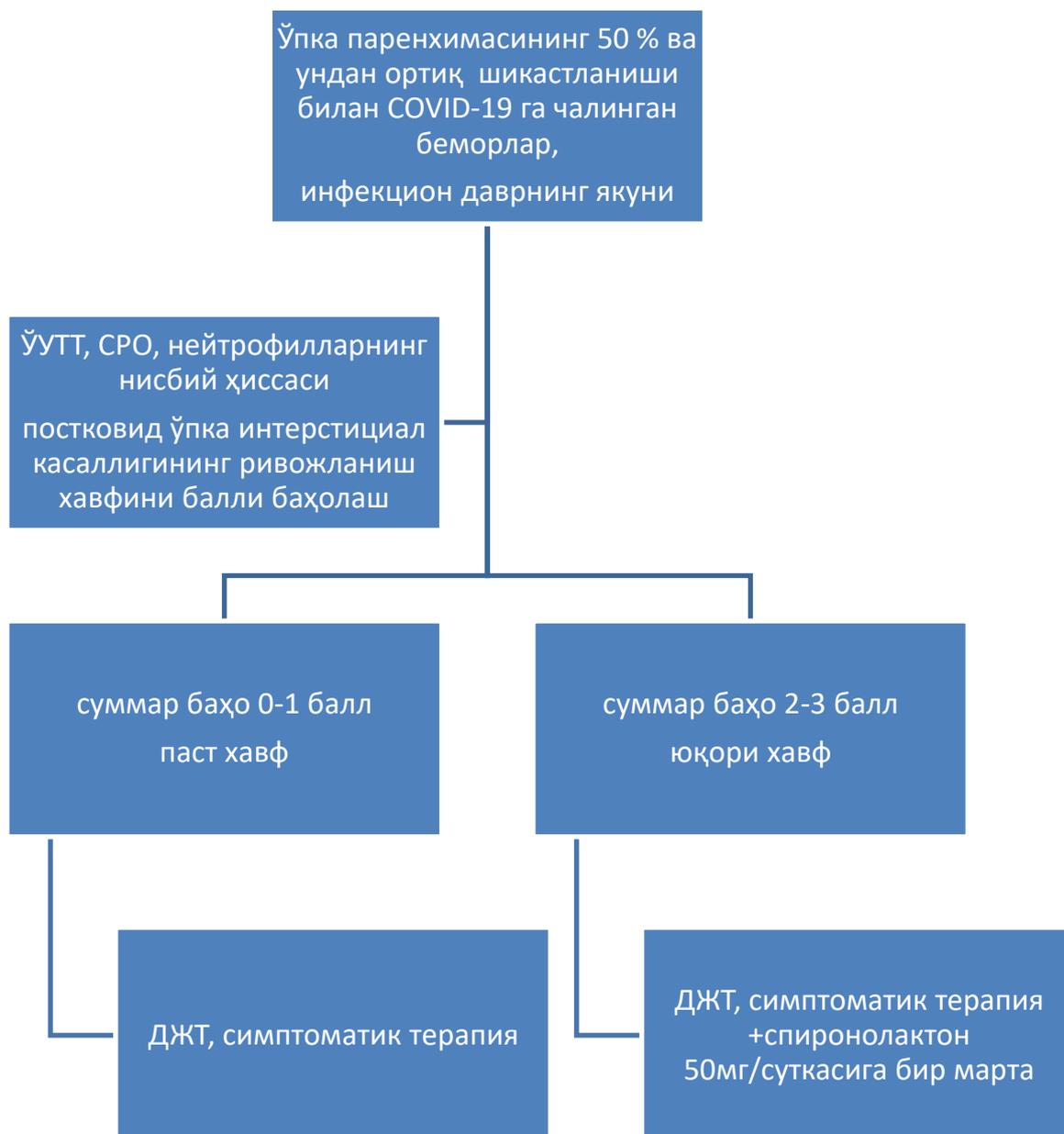
Тадқиқотнинг иккинчи босқичидаги беморларда қўлланилаётган медикаментоз реабилитациянинг усулларида келиб чиқиб ажратиб олинган патогенетик маркерлар динамикасининг таққослаб бўладиган бошланғич қийматлардаги таҳлили на кўрсаткичларнинг нисбий динамикаси ва на кузатув 2-ойининг охирида эришилган қийматлар бўйича фарқларни топа олмади. Тадқиқотнинг иккинчи босқичига киритилган беморлар ва тромбознинг юқори хавфига эга бўлган, тадқиқотнинг биринчи босқичига киритилган беморлар терапия гуруҳлари ўртасида ҳам фарқлар топилмагани қонунийдир.

Модомики тадқиқот давомида тадқиқот иккинчи босқичидаги терапия гуруҳи ва биринчи босқичдаги фибрознинг юқори хавфига эга беморлар ўртасида тадқиқ этилаётган кўрсаткичлар динамикасида ишонарли фарқ аниқланмаган экан, динамика SARS-CoV2 постинфекцион даври учун табиий ва касалликнинг стандарт терапияси учун коррекцияланган деб хулоса қилиш мумкин.

Шундай қилиб, тадқиқотнинг баён этилган тармоғида реабилитациянинг қўлланилаётган усуллари яллиғланиш маркерлари концентрацияси динамикасига (ушбу тадқиқотда СРО концентрацияси, ферритин, гемоглобин кўринишида акс эттирилган), томир ички тромб ҳосил бўлиши (ушбу тадқиқотда д димер концентрацияси ва тромбоцитлар миқдори) ва специфик иммунитет депрессиясига (лейкоцитлар миқдори ва лимфоцитар ва нейтрофил пулнинг нисбий ҳиссаси) сезиларли таъсир кўрсатмаслиги аниқланди.

Тадқиқот давомида ўпка паренхимаси ҳажмининг 50 % ва ундан ортиқ шикастланиши билан COVID-19 ассоциацияланган пневмонияни бошидан кечирган беморларни юритиш алгоритми ишлаб чиқилди (5 расм). Тақдим этилган алгоритмга мувофиқ, ўпканинг камида 50 % шикастланиши билан COVID-19 ассоциацияланган пневмонияни бошидан кечирган барча

беморлар юқумли касалликлар шифохонасидан рухсат берилгандан сўнг юрак-қон томир хавфини баҳолаш мақсадида текширилишлари лозим. Текширув қуйидагиларни ўз ичига олади: ўпка УТТ ўпка паренхимаси зичлашуви даражасини балли баҳолаш билан, СРОнинг периферик қондаги концентрацияси ва нейтрофилларнинг периферик қон лейкоцитар пулидаги нисбий ҳиссаси. Олинган натижалар ишлаб чиқилган, ўпка интерстициал касаллиги ривожланиши хавфини баҳолаш шкаласи билан қиёсланади. 0-1 суммар балл ўпка фиброзининг паст хавфига тўғри келади. Бу беморларга реабилитация дастурида даволовчи жисмоний тарбия, шу жумладан альвеолалардаги босимни кўтарган ҳолдаги нафас олиш гимнастикаси ва кўрсатмаларга мувофиқ оксигенотерапия (сатурация даражаси 90 % дан кам), гормонал терапия (СРОнинг юқори концентрациялари сақланиб қолганда) ва симптоматик терапия тавсия этилади. Суммар баҳо 2-3 баллни ташкил этганда эса бемор постковид ўпка фиброзининг юқори хавфига эга ҳисобланади. Бундай беморларга реабилитация дастурига спиронолактон, перорал, суткасига 50мгдан, камида 2 ой давомида тавсия этилади.



4.7. расм. Постковид ўпкаинтерстициал касаллиги ривожланишини профилактика қилиш нуқтаи назаридан ўпка паренхимасининг 50% ва ундан ортиқ шикастланиши билан COVID-19 ассоциацияланган пневмония билан оғриган беморларни юритиш алгоритми.

Таклиф этилаётган алгоритмни қўллаш реабилитация иккинчи ойининг охирига келиб, ЎУТТ маълумотлари бўйича ўпка паренхимаси зичлашуви ифодаланганлигини камайтиришга (таклиф этилаётган алгоритмни қўллашсиз беморлардаги 9,34 баллга нисбатан 7,42 баллгача, $p < 0,001$), КТ маълумотлари бўйича шикастланган бўлак ҳажмининг камайишига (таклиф этилаётган алгоритмни қўллашсиз беморлардаги 24,73% нисбатан 15,07% баллгача, $p < 0,001$) кўмаклашади. Шунингдек, таклиф этилаётган алгоритмни жорий этиш постковид ўпка интерстициал касаллиги ривожланиши хавфининг 1,66 марта (96,43 % дан 58,11 % гача, хи квадрат=24,71, $p < 0,001$)

ва 60 кунлик ўлим ҳолатининг 2,71 марта (12,5 % дан 4,61 %, хи квадрат=4,15, $p<0,05$) камайиши билан ассоциацияланади.

ХУЛОСАЛАР:

1. Ўпканинг 50 % ва ундан ортиқ шикастланиши билан COVID-19 ассоциацияланган пневмонияни бошидан кечирган беморларда, ўпка паренхимаси фибрози хавфининг шаклланиши 2-ойнинг охирига келиб 59,80 % ни ташкил этади. Шикастланган ўпка паренхимаси ҳажмининг МСКТ маълумотлари бўйича дастлабки постинфекцион даврга нисбатан нисбий динамикаси ўпка интерстициал касаллиги шаклланган беморларда $23,25\pm 13,94$ % ($p<0,001$) ни (иэ) ва интерстициал ўпка фибрози шаклланмаган беморларда $-31,09\pm 11,76$ % ни ($p<0,01$ гуруҳлар ўртасидаги нисбий динамика фарқининг ишончлилиги) ташкил этди.

2. Постковид ўпка интерстициал касаллиги шаклланишининг энг аҳамиятли предикторлари куйидагилар: инфекцион даврнинг сўнгидаги шикастланган ўпка паренхимасининг 20 % ва ундан ортиқ (ОР- 2,76) қолдик ҳажми (МСКТ маълумотлари бўйича) инфекцион даврнинг сўнгидаги СРОнинг периферик қондаги 45мг/л ва ундан ортиқ концентрацияси (ОР – 3,78) ва дастлабки постинфекцион даврда периферик қондаги лейкоцитлар популяциясида нейтрофиллар нисбий ҳиссасининг 78 % ва ундан ортиқ (ОР – 2,69) сақланиб қолиши.

3. Ўпка паренхимасининг камида 50 % шикастланиши билан COVID-19 ассоциацияланган пневмонияни бошидан кечирган беморларда инфекцион даврдан сўнг 60 кун давомида умумий ўлим ҳолати хавфи 8,82 % ни ташкил этади. Хавфнинг энг аҳамиятли предикторлари – бу дастлабки постинфекцион даврдаги МСКТ маълумотлари бўйича ўпка паренхимаси шикастланишининг 20 % ва ундан ортиқ ҳажми (ОР – 7,39, $p<0,01$) ва иситма даврининг 21 кун ва ортиқ давомийлиги (ОР – 7,40, $p<0,05$).

4. ЎУТТ шикастланган ўпка паренхимаси ҳажмини динамик назорат қилишнинг самарали усули ҳисобланади. ЎУТТ балли баҳоси ва МСКТ маълумотлари бўйича шикастланган ўпка паренхимаси ҳажми корреляциясининг коэффиценти = 0,62 ($p<0,01$). Тадқиқот давомида постковид ўпка интерстициал касаллиги ривожланиши хавфини баҳоланишнинг 2 та шкаласи ишлаб чиқилди: кўкрак қафаси МСКТ дан фойдаланган ҳолда (сезгирлик 88,52 %, ўзига хослик 81,25 %, ташхисий самарадорлик – 91,18 %) ва ЎУТТ (сезгирлик – 85,25 %, ўзига хослик – 87,80 %, прогностик самарадорлик – 86,27 %).

5. Ўпка паренхимасининг 50 % ва ундан ортиқ шикастланиши билан COVID-19 ассоциацияланган пневмонияни бошидан кечирган беморларда постковид ўпка интерстициал касаллиги шаклланишининг хавфи 96,43 % ни ташкил этади. Постковид даврда спиронолактонни суткасига 50 мг дозада қўллаш постковид ўпка интерстициал касаллиги шаклланиши хавфининг

58,11 % гача ($p < 0,001$), колхициннинг – 67,12 % гача ($p < 0,001$), вобензимнинг – 85,11 % гача ($p < 0,05$) сезиларли камайиши билан ассоциацияланади. Шунингдек турли реабилитация чора-тадбирларини қўллаш ўлим хавфининг 12,5 % дан 4,61 % гача ($p < 0,05$) камайишига олиб келди.

6. Тадқиқот давомида ишлаб чиқилган, ўпка паренхимасининг 50 % ва ундан ортиқ шикастланиши билан COVID-19 ассоциацияланган пневмонияни бошидан кечирган беморларни юритиш алгоритмини қўллаш ЎУТТ маълумотлари бўйича ўпка паренхимаси зичлашувининг камайишига (9,34 баллга нисбатан 7,42 балл, стандарт реабилитация дастури фонида $p < 0,001$) ва МСКТ маълумотлари бўйича (24,73 % га қарши 15,07 % гача $p < 0,001$), ўпка интерстициал касаллиги шаклланиши хавфининг 1,66 марта ($p < 0,001$) ва барча сабаблар билан 60 кунлик ўлим ҳолатининг ($p < 0,05$) камайишига кўмаклашади.

**АНДИЖАНСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ
ИНСТИТУТ**

ДАЛИМОВ АНВАР АРАББОВЕВИЧ

**ЭПИДЕМИОЛОГИЯ, ФАКТОРЫ РИСКА, МЕТОДЫ
СОВЕРШЕНСТВОВАНИЯ ЛЕЧЕНИЯ И ПРОФИЛАКТИКИ
ПОСТКОВИДНОЙ ИНТЕРСТИЦИАЛЬНОЙ БОЛЕЗНИ ЛЕГКИХ**

14.00.43 – Профилактическая медицина

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

АНДИЖАН – 2024

Тема диссертации доктора философии (PhD) зарегистрирована в Высшей аттестационной комиссии при Кабинете Министров Республики Узбекистан под номером B2022.Ph/ Tib 2981

Диссертация выполнена в Андижанском государственном медицинском институте.

Автореферат диссертации на трёх языках (узбекский, русский, английский (резюме)) размещен на веб-странице Научного совета (www.tipme.uz) и на Информационно-образовательном портале «Ziyonet» (www.ziyonet.uz).

Научные руководитель:

Мамарасулова Дилфуза Закиржановна
доктор медицинских наук, профессор

Официальные оппоненты:

Рустамова Мамлакат Тулябоевна
доктор медицинских наук, профессор

Якубова Олтиной Абдуганиевна
доктор медицинских наук, доцент

Ведущая организация:

**Центр развития профессиональной
квалификации медицинских работников**

Защита диссертации состоится «_____» _____ 2024 г. в _____ часов на заседании Научного совета DSc.04/30.12.2019.Tib.95.02 при институте Андижанского государственного медицинского института. (Адрес: 170100, Андижон, город Андижан, ул. Ю.Отабеков №1 51. Тел./Факс: (+99874) 223–94–50, e-mail: info@adti.uz).

С диссертацией можно ознакомиться в Информационно-ресурсном центре при институте Андижанского государственного медицинского института. (Адрес: 170100, Андижон, город Андижан, ул. Ю.Отабеков №1 51. Тел./Факс: (+99874) 223–94–50, e-mail: info@adti.uz).

Автореферат диссертации разослан «___» _____ 2024 года.
(реестр протокола рассылки № _____ от «_____» _____ 2024 года).

Х.Х. Турсунов

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

Н.Р. Узбекова

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

З.С.Салохиддинов

Председатель научного семинара при ученом совете, доктор медицинских наук, профессор

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность и востребованность темы диссертации. COVID-19 приобрел пандемический характер в связи с крайне высокой контагиозностью. Социальная значимость заболевания увеличивается, помимо широкой распространенности, чрезвычайно высокой смертностью и высокой частотой развития жизнеопасных осложнений, таких как тяжелая пневмония (10% больных), острый респираторный дистресс-синдром у взрослых (5%) и тромботические осложнения. По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) «...смертельный исход от интерстициальной пневмонии при COVID-19 возникает в 7,2% % случаев, обычно в течение 1-й недели, и часто связан с дыхательной недостаточностью, возникающая вследствие фиброза лёгких»³. Особенно тяжёлое течение было у пациентов пожилого возраста или с сопутствующей патологией (в том числе с сердечно-сосудистыми заболеваниями, сахарным диабетом, хроническими болезнями легких, артериальной гипертензией и раком). Вопросы возникновения фиброза лёгких, поиск антифибротических мер эффективных у больных COVID-19 ассоциированной пневмонией, является одной из актуальных проблем, которые поставила перед мировым здравоохранением SARS-CoV2 пандемия. Настоящее исследование посвящено изучению частоты и предикторов риска развития постковидной интерстициальной болезни легких и рациональных методов ее профилактики.

В мире проводится ряд научных исследований по выжившим после пандемии COVID-19 показало, что до 45% все еще жаловались на одышку во время последующих посещений, проведенных в среднем через 60 дней (стандартное отклонение 13,6 дней) после первоначального появления этого симптома. Также исследование легочной функции и радиологии у 55 пациентов, переживших COVID-19 через 3 месяца после выздоровления, показало, что у 71% были остаточные аномалии КТ, включая доказательства интерстициального утолщения у 27%. При недавних исследованиях вскрытия, был обнаружен распространённый фиброз лёгких, включающий большие области нарушенной архитектуры с фиброзно-мышечной организацией и коллагенизированным фиброзом. Также были замечены соты и реконструкция, аналогичные тем, которые встречаются при идиопатическом легочном фиброзе.

На сегодняшний день в нашей стране выполняются широкомасштабные целенаправленные меры по коренному улучшению качества медицинской помощи оказываемой населению и значительному расширению её спектра. В связи с этим обозначаны задачи по «...повышению эффективности, качества и доступности медицинской помощи, оказываемой населению в нашей стране, а также формированию системы медицинской стандартизации, внедрению высокотехнологичных методов ранней диагностики и лечения заболеваний, путем создания эффективных моделей патронажа и диспансеризации,

³ World Health Organization WHO 2020. URL: <http://www.who.int/bulletin/volumes/96/ru/>

поддержание здорового образа жизни и профилактика заболеваний...»⁴. Для реализации данных задач важно повышение полноты медико-социальной помощи больным перенёсших COVID-19, снижение показателей инвалидности, улучшение качество жизни, усовершенствование методов применения современных технологий в оказании качественных медицинских услуг.

Данное диссертационное исследование направлено на выполнение задач, обозначенных в Указах Президента Республики Узбекистан от 12 ноября 2020 года № ПФ-6110 «О мерах по внедрению новейших механизмов в деятельность учреждений первичной медико-санитарной помощи и дальнейшему повышению эффективности реформ, проводимых в системе здравоохранения» и ПФ-60 Президента Республики Узбекистан от №УП-60 от 28 января 2022 г «О новой стратегии развития запланированное на 2022-2026 годы», № УП-5590 от 7 декабря 2018г «О комплексных мерах по коренному усовершенствованию системы здравоохранения Республики Узбекистан», также других нормативно-правовых документов, принятых в данной сфере.

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

Степень изученности проблемы. Ретроспективный анализ, проведенный Ксионгом и соавторами, с последующей визуализацией через 11,6 дней 42 пациента, выживших после COVID-19, 83% продемонстрировали признаки прогрессирования с помутнением, утолщением интерстициальной ткани и фиброзными полосками. Выраженность помутнений, оцененная на изначальном КТ, была значимо связана с прогрессированием на последующем КТ ($P = 0.001$). Радиологические проявления, такие как фибротические аномалии легких были обнаружены уже на 3 неделе после появления симптомов независимо от тяжести острого заболевания (Wei J, Yang H, Lei P, Fan B.) В фатальных случаях COVID-19, организация диффузного альвеолярного поражения (ДАП) является патологическим признаком фиброза легких разной степени тяжести (Brower R.G., Matthay M.A.). Примечательно, что у многих пациентов с COVID-19 развивается ОРДС и прогрессирующий фиброз легких может способствовать смертности значительной части этих пациентов (Schaller T, Hirschi K, Burkhardt K).

Необходимо длительное наблюдение, чтобы определить, является ли ретикуляция необратимым фиброзом (Schwensen HF, Borreschmidt LK). Масштаб ретикуляции на КТ коррелирует с качеством жизни (КЖ), рестриктивным паттерном при тестировании функции легких (ТФЛ) и сниженной диффузионной способностью. Однако даже относительно

⁴ Указ Президента Республики Узбекистан № УП - 5590 «О комплексных мерах по коренному усовершенствованию системы здравоохранения Республики Узбекистан» от 7 декабря 2018 года.

маленькая степень остаточного фиброза может привести к значительной заболеваемости и смертности у пожилых пациентов, страдающих от COVID-19, многие из которых могут уже иметь заболевания легких (Spagnolo P, Balestro E, Aliberti S).

В Узбекистане ряд авторов проводят научные работы по ведению больных с COVID-19 оценке иммунных изменений возникающие в нервной системе (А.М. Хаджибаев 2020 г.). У детей раннего возраста в клинической картине отмечается рвота и диарея, даже если отсутствуют типичные жалобы, физикальные признаки пневмонии характерные для коронавирусной инфекции, почти у всех заболевших могут быть очаговые изменения в лёгких. Поэтому обязательно проведение компьютерной томографии (Д.И.Ахмедова, Н.Р.Алиева, 2020 г.). Группу наиболее высокого риска развития

тяжелых форм COVID-19 составляют беременные, имеющие соматические заболевания: хронические заболевания легких, заболевания сердечно-сосудистой системы, сахарный диабет; ожирение (ИМТ>40); хроническую болезнь почек, заболевания печени (О.Б.Щахова, 2020 г.).

Связь темы диссертации с научно-исследовательскими работами высшего образовательного учреждения, где выполнена диссертация. Диссертационное исследование было выполнено в соответствии с планом научных исследований Андижанского медицинского института №2235 «Диагностика, лечение и усовершенствование профилактики COVID-19» (2020-2025 гг).

Цель исследования: изучить клинико-патогенетические особенности предикторных факторов формирования интерстициального фиброза лёгких у людей перенёсших COVID-19, определение алгоритма раннего выявления и методов профилактики в условиях Ферганской долины.

Задачи исследования:

изучена динамика КТ-картины у популяции- больных – жителей Ферганской долины, перенесших COVID-19, в течение 2-х месяцев после элиминации инфекционного агента;

выделена и оценена прогностическая значимость клинико-лабораторных предикторов формирования постковидной интерстициальной болезни легких;

определена диагностическая значимость ультразвуковой диагностики в аспекте диагностики и прогноза постковидного поражения фиброза легочной паренхимы на модели Ферганской долины;

разработана прогностическая шкала риска развития постковидного поражения легких ;

изучена сравнительная эффективность различных лечебных методик в аспекте формирования легочного фиброза у больных, перенесших COVID-19;

на основании результатов сравнительного исследования, проведенного на модели Ферганской долины, оптимизирован алгоритм ведения больных, перенесших COVID-19, направленный на профилактику формирования стойкого фиброза легочной паренхимы и интерстициальной болезни легких

Объектом исследования в исследование были включены 319 больных, перенесших COVID-19, средней, тяжелой и крайне тяжелой степени. Больные включались в исследование после выписки из инфекционного стационара. **Предметом исследования** явились результаты терапевтического осмотра, периферическая кровь для оценки иммунологического статуса, данные инструментальных исследований (КТ).

Методы исследования. В исследовании использовались общеклинические, функциональные, биохимические и статистические методы.

Научная новизна исследования заключается в следующем:

на модели Ферганской долины изучен риск формирования постковидной интерстициальной болезни легких у больных, перенёвших COVID-19 ассоциированную пневмонию с поражением 50% легочной паренхимы и более;

определены предикторы формирования постковидного легочного фиброза и разработана шкала оценки риска. Доказано, что применение УЗИЛ в раннем постковидном периоде является информативным и не уступает в аспекте прогнозирования фиброзообразования серийным МСКТ;

выявлены предикторы 60-ти дневной смертности больных в раннем постковидном периоде;

изучена эффективность применения различных медикаментозных препаратов с теоретическим антифибротическим влиянием, в аспекте профилактики развития постковидной интерстициальной болезни легких, а также оценена эффективности различных медикаментозных препаратом в аспекте снижения риска и оптимизирован алгоритм ведения больных, перенесших COVID-19 ассоциированную пневмонию, в раннем постинфекционном периоде с учетом риска развития легочного фиброза.

Практические результаты исследования заключаются в следующем:

в ходе исследования разработана шкала оценки риска формирования постковидной интерстициальной болезни легких, прогностическая чувствительность которой превышает 85%, специфичность превышает 80%;

установлено, оценка степени поражения легочной паренхимы по данным УЗИЛ не уступает МСКТ грудной клетки, при значительно большей доступности и низкой стоимости метода;

предложено ввести в реабилитационную программу больным с высоким риском развития постковидной интерстициальной болезни легких длительный прием спиронолактона.

Достоверность результатов исследования. Использование современных методов и подходов в исследовательской работе, соответствие теоретической данных с полученными результатами, методологическая точность проведенных исследований, достаточное количество пациентов, обработка клиническими, терапевтическими, нейрофизиологическими и статистическими методами, а также подтверждение всех цифровых данных с использованием современных компьютерных технологий, основанных на подборе методов статистического анализа заболеваний COVID 19,

оптимизация клинико-профилактических параллелей и прогностических характеристик у пациентов основана на сопоставлении с международными и местными данными, заключение и полученные результаты подтверждены компетентными органами.

Научная и практическая значимость результатов исследования. Научная значимость результатов исследования заключается в углублении теоретических знаний о клинических проявлениях COVID-19 ассоциированной пневмонии, госпитализации и длительности заболевания, нейроиммунологических изменениях.

Применение разработанного в ходе исследования алгоритма ведения больных, перенёвших COVID-19 ассоциированную пневмонию, с учётом риска формирования лёгочного фиброза, способствует снижению риска смертности, улучшению функционального статуса больных и снижению времени неструдоспособности. Внедрение предлагаемого алгоритма в широкую сеть здравоохранения будет способствовать увеличению эффективности лечения больных и снижению финансового и социального бремени COVID-19.

Внедрение результатов исследований.

Согласно заключению Минздрава № 8н-з/370 от 20 июля 2022 г. (о внедрении научных инноваций в другие учреждения здравоохранения) Министерству здравоохранения Письмо № 06/1860 от 13 июля 2022 года направлено ректором АДТИ.

1 научная новизна: Суть научной новизны: На модели Ферганской долины изучен риск формирования постковидных интерстициальных заболеваний легких у пациентов, перенесших COVID-19-ассоциированную пневмонию с 50% и более поражением распространенной паренхимы легких на пандемическом уровне.

Значимость научной новизны: выявление и устранение риска развития интерстициального заболевания легких у пациентов с пневмонией, вызванной COVID-19, оказывает влияние на подвижность, трудоспособность и качество жизни в постболезненный период.

Внедрение в практику результатов научной новизны
Эпидемиология, факторы риска, методы совершенствования лечения и профилактики постковидной интерстициальной болезни легких, разработанная на основе результатов научных исследований при лечении больных пневмонией, ассоциированной с COVID-19 Ферганское городское медицинское объединение (ссылка 423 от 12 декабря 2023 г), Андижанского областного многопрофильного медицинского центра (ссылка 421 от 12 декабря 2023 г) применить на практике.

Социальная значимость научной новизны заключается в следующем: в результате определения риска поражения интерстициальной ткани в 50% и более у пациентов, перенесших COVID-19-ассоциированную пневмонию даёт возможность ликвидации и последующей профилактики хронической дыхательной недостаточности.

Экономическая эффективность научной новизны: Экономический

эффект от сокращения сроков временной нетрудоспособности при внедрении новых методов лечения. Расчетный экономический эффект составит:

$\Delta \text{ время} = (90-30) \times (26923,1+13333,4) \times 40-0,15 \times 171938400=24178100$

Заключение: снижение временной нетрудоспособности больных путем рекомендации и проведения лечебных мероприятий в результате выявления факторов риска, в результате можно сэкономить 24 178 100 сумов

2 научная новизна: Суть научной новизны:: выявлены предикторы, влияющие на формирование постковидного фиброза легких у пациентов с COVID-19 в период пандемии, и оценено их влияние на изменения фиброза легких. Было обнаружено, что УЗИЛ информативен при оценке изменений фиброза;

Значимость научной новизны:: Путем определения риска фиброзных изменений на основе предикторов подтверждено, что информативность результатов УЗИЛ в последствии пересеченной болезни периоде является удовлетворительной по сравнению с исследованием МСКТ.

Внедрение в практику результатов научной новизны :Эпидемиология, факторы риска, методы совершенствования лечения и профилактики постковидной интерстициальной болезни легких, разработанная на основе результатов научных исследований при лечении больных пневмонией, ассоциированной с COVID-19 Ферганское городское медицинское объединение(ссылка 423 от 12 декабря 2023 г), Андижанского областного многопрофильного медицинского центр (ссылка 421 от 12 декабря 2023 г) применить на практике

Социальная эффективность научной новизны заключается в следующем: в результате выявления предикторов изменения фиброза определяется риск и проводится О'УТТ, информативность данного исследования. МСКТ-обследование этих пациентов в связи с удовлетворительным. Радиационное повреждение предотвращается.

Экономическая эффективность научных инноваций. в постковидную эпоху каждый в результате проведения УЗИЛ вместо КТ-обследования пациентам 275 000 сум на одного пациента, 34 650 000 сумов всего на 319 пациентов с экономлено сум

Заключение: рекомендация и проведение ОЗТ пациентам, внедрение внебюджетной хирургической практики, бюджетные средства 34 650 000 за счет одного пациента. позволило сэкономить до сумов. Расширенное использование научных инноваций.

3-научная новизна : Суть научной новизны:: в раннем постковидном периоде выявлены и оценены такие предикторы, как 50% и более поражение паренхимы легких и длительность лихорадки, влияющие на смертность в первые 60 дней у больных;

Значимость научной новизны: Значительно более высокая смертность в постинфекционном периоде вследствие поражения паренхимы легких 50% и более и повышенная температура тела, продолжающаяся более 21 дня, оценивалась как предикторы первой 60-дневной смертности. Поэтому пациентов с этими предикторами лечили в соответствии с клиническими

признакам

Внедрение в практику результатов научной новизны : Утверждена Эпидемиология, факторы риска, методы совершенствования лечения и профилактики постковидной интерстициальной болезни легких, разработанная на основе результатов научных исследований при лечении больных пневмонией, ассоциированной с COVID-19 Ферганское городское медицинское объединение(ссылка 423 от 12 декабря 2023 г), Андижанского областного многопрофильного медицинского центр (ссылка 421 от 12 декабря 2023 г) применить на практике

Социальная эффективность научной новизны: заключается в следующем: в результате выявления предикторов достигается снижение 60-дневной смертности; Лечение в зависимости от выраженности предикторов позволяет сократить сроки временной нетрудоспособности больных.

Экономическая эффективность научной новизны заключается в следующем: в постковидный период в результате профилактики фиброзных изменений в легких больных за счет резкого снижения показателей повторной госпитализации на одного больного ожидаемые расходы составляют в среднем 146 000 сум (за 1 день), а это значит, что расходы можно сократить в 4 раза.

Заключение: выявление и устранение предикторов позволило сэкономить 145 315 сум бюджетных средств за счет 1 пациента.

4-научная новизна: Суть научной новизны: изучена эффективность медикаментозной профилактики в снижении риска развития интерстициального заболевания легких у пациентов с пневмонией, ассоциированной с COVID-19;

Значимость научной новизны: профилактика интерстициальных заболеваний легких, которые могут возникнуть вследствие инфекционной пневмонии, позволяет изменить показатели инвалидности и трудоспособности в положительную сторону за счет предотвращения развития хронической дыхательной недостаточности, развивающейся в дальнейшем у больных.

Внедрение в практику результатов научной новизны : Эпидемиология, факторы риска, методы совершенствования лечения и профилактики постковидной интерстициальной болезни легких, разработанная на основе результатов научных исследований при лечении больных пневмонией, ассоциированной с COVID-19 Ферганское городское медицинское объединение(ссылка 423 от 12 декабря 2023 г), Андижанского областного многопрофильного медицинского центр (ссылка 421 от 12 декабря 2023 г) применить на практике

Социальная эффективность научной новизны: заключается в следующем: осложнений и косметическом применении нового алгоритма медикаментозных манипуляций применительно к диагностике и лечению. Дает удовлетворительные результаты.

Экономическая эффективность научной новизны складывается из:

Вывод: размер пособия, выплачиваемого 1 инвалиду, составляет 648

000 сум (Закон Республики Узбекистан «О государственном пенсионном обеспечении граждан о внесении изменений и дополнений, направленных на совершенствование пенсионного порядка», от 7 октября 2022 года), в течение объем реализации дал

Апробация результатов исследования: результаты данного исследования обсуждены на 2 зарубежных и 7 республиканских научно-практических конференциях.

Опубликованность результатов исследования. По теме диссертации опубликовано 17 научных работ, из них 9 статьи в научных изданиях, из них 2 статьи в отечественных и 7 в зарубежных журналах рекомендованных к публикации основных научных результатов докторских диссертаций, Высшей аттестационной комиссией Республики Узбекистан.

Структура и объём диссертации: диссертация состоит из введения, пяти глав, заключения и списка использованной литературы. Объем диссертации составляет 118 страниц.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ ДИССЕРТАЦИИ

Введение. обоснована актуальность и востребованность диссертационной работы, сформулированы цель и задачи исследования, изложена научная новизна и практическая значимость, представлены сведения об апробации и опубликованных результатов работы, краткой структуре диссертации.

Первая глава диссертации – «Обзор литературы», отражает современные представления о патогенезе постковидной интерстициальной болезни легких, предполагаемых факторах риска, методах профилактики в инфекционном периоде и вариантах терапии.

Во второй главе «Материал и методы исследования» описывается клиническая характеристика больных, включенных в исследование, дизайн исследования и методики обследований. Настоящее исследование проведено на модели Ферганской долины. В исследование были включены 319 больных, перенесших COVID-19, средней, тяжелой и крайне тяжелой степени. Больные включались в исследование после выписки из инфекционного стационара.

Исследование было 2-х этапным: на первом этапе 102 больных, выписанных из инфекционного стационара, в течение 2-х месяцев проходили курс реабилитации, включающей индивидуально подобранную программу лечебной физкультуры, включая дыхательную гимнастику и регулярные динамические физические нагрузки, а также кислородотерапию в случае сатурации в покое ниже 90% в течение 2-6 часов в сутки. В конце периода наблюдения всем больным проводилась контрольная МСКТ, результат которой сравнивался с МКСТ, проведенной в инфекционном стационаре (в случае наличия серийных МСКТ-снимков, учитывался последний) с целью определения динамики радиологических изменений легочной паренхимы.

Признаками SARS-CoV2-индуцированного поражения легких считались: участки уплотнения паренхимы в виде «матового стекла», «булыжной мостовой», уплотнение интерстициальных перегородок с нерегулярным паттерном, фиброзные тяжи (часто двухсторонние, преимущественно нижнедолевые), наличие «воздушных бронхограмм», сетчатый рисунок «пчелиные соты», плевральный выпот. В ходе сравнения серийных МСКТ определялась тенденция к формированию фиброза легких. Признаками фиброза считались: 1) увеличение плотности и площади патологических очагов, увеличение размеров фиброзных тяжей и ретикулярных формаций; 2) появление бронхоэктазов и ателектатических участков; 3) прогрессивное снижение сатурации кислорода периферической крови.

В ходе этой ветви исследования были выделены больные, у которых развился легочной фиброз. В сравнительном исследовании были определены предикторы развития фиброза, исходя их клинических и лабораторно-инструментальных данных. Была разработана шкала риска развития фиброза легочной паренхимы в постинфекционном периоде у больных, перенесших COVID-19.

Вторая ветвь исследования включала 217 больных с высоким риском развития фиброза легочной паренхимы согласно предлагаемой шкалы. Случайным образом эти больные были разделены на группы: в группе С всем больным назначался Спиринолактон в дозе 50мг в сутки, однократно, утром (74 больных), в группе К (73 больных) – Колхицин 1мг дважды в сутки, в группе В (70 больных) – полиферментный препарат Вобэнзим в дозе 9 таблеток в сутки. Всем больным в конце 2-го месяца наблюдения проводилась повторная МСКТ грудной клетки для оценки прогрессирования легочного фиброза. В ходе статистической обработки сравнивалась частота развития и прогрессирования интерстициальной болезни легких в группах больных.

В ходе настоящего исследования проводилось изучение места ультразвуковой диагностики в контроле динамики интерстициального поражения легких. Эта позиция обоснована широкой (пандемической) распространенностью SARS-CoV2 инфекции и соответствующей потребностью в доступном методе объективной диагностики, технической и финансовой сложностью МСКТ.

В качестве предикторов развития интерстициальной болезни легких в постинфекционном периоде у больных, перенесших COVID-9 в настоящей работе исследованы клинические и радиологические характеристики инфекции (тяжесть заболевания, объем легочного поражения, сатурация периферической крови, длительность госпитализации). Также изучалась значимость концентрации провоспалительных маркеров (ферритин, СРБ), продуктов деградации фибриногена (Д димер) и гематологическая характеристика (ОАК) в инфекционном периоде (табл.1). С целью сравнения программ реабилитации изучалась не только частота развития легочного

фиброза в группах, но и динамика концентрации провоспалительных маркеров, д димера и гематологических параметров.

Таблица 1

Дизайн исследования

Этапы	Количество больных	Методы исследования	Формирование групп	Цели исследования
1	102 среднее, тяжелое и крайне тяжелое течение COVID-19 (после выписки из инфекционного стационара,	В инфекционном периоде: МСКТ грудной клетки, УЗИЛ, Сатурация (минимальная) СРБ, ферритин, д димер, ОАК 2 месяца: МСКТ грудной клетки, УЗИЛ, сатурация, КЖ, СРБ, ферритин, д димер, ОАК	Ретроспективно: группа формирования интерстициальной болезни легких (n=61) и группа без формирования интерстициальной болезни легких (n=41) Для сравнения с группами второго этапа – группа больных с высоким риском развития фиброза легких (n=56)	Определение прогностических маркеров развития интерстициальной болезни легких и разработка шкалы риска
2	217, больные с высоким риском развития интерстициальной болезни легких (по данным первого этапа исследования)	В инфекционном периоде: МСКТ грудной клетки, УЗИЛ, Сатурация (минимальная) СРБ, ферритин, д димер, ОАК, КЖ 2 месяца: МСКТ грудной клетки, УЗИЛ, сатурация, КЖ, СРБ, ферритин, д димер, ОАК, Частота развития фиброза легких, смертность	При включении в исследование, случайным образом: С (74 больных), К (73 больных), В (70 больных)	Оценка эффективности и различных вариантов терапии и разработка тактики ведения больных, перенесших COVID-19, с высоким риском в постинфекционном периоде

В исследование были включены 319 больных, перенесших COVID-19 ассоциированную пневмонию с поражением не менее 50% легочной паренхимы, и 20 здоровых добровольцев. Критерием включения в исследование послужили: наличие отрицательный результат контрольной ПЦР на выявление РНК SARS-CoV2, стабилизация клинического состояния (отсутствие потребности в полостинтенсивной терапии и постоянной оксигенотерапии). В исследование не включались больные с фоновыми злокачественными новообразованиями, больные, перенесших острое кардиоваскулярное событие (острый инфаркт миокарда, острое нарушение мозгового кровообращения) в течение предшествующих 2-х месяцев, перенесшие тяжелую травму или большое хирургическое вмешательство (полостное или проксимальных отделов конечностей, головы и шеи), больные аутоиммунными заболеваниями, требующими постоянного применения базисной противовоспалительной терапии, тромбоэмболией легочной артерии в анамнезе, хронической интерстициальной болезнью легких, хронической органной недостаточностью в терминальной стадии.

Наиболее частыми фоновыми патологиями, как и в общей популяции, были кардиоваскулярные заболевания – гипертоническая болезнь и ишемическая болезнь сердца, хроническая обструктивная болезнь легких, хроническая инфекция мочевыводящих путей и патология гастродуоденальной и панкреатодуоденальной зоны (табл.2).

Таблица 2

Фоновая патология у больных, включенных в исследование

Патология	Количество больных (%)
Гипертоническая болезнь	225 (71%)
Ишемическая болезнь сердца	97 (30%)
Хроническая сердечная недостаточность	83 (26%)
Хроническая обструктивная болезнь легких	220 (69%)
Сахарный диабет 2 типа	56 (18%)
Гипотиреоз	63 (20%)
Подагра	18 (6%)
Язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки	109 (34%)
Патология панкреатодуоденальной зоны	112 (35%)

Хроническая мочевыводящих путей	инфекция	176 (55%)
------------------------------------	----------	-----------

По объему поражения легочной паренхимы наиболее часто встречались больные с поражением 70-75%.

В инфекционном периоде у 82 больных (26%) отмечался «цитокиновый шторм» с признаками коагулопатии повреждения. У 117 больных (37%) – тромботические осложнения.

Все больные во время госпитализации принимали стандартную терапию SARS-CoV2 инфекции, включая кортикостероидные гормоны, антиагреганты, антикоагулянты. 152 больных (48%) принимали противовирусную терапию, 119 больных (37%) – иммуномодулирующие препараты, в том числе 46 больных (14%)- толицизумаб, На момент включения в исследование все больные продолжали терапию, инициированную в инфекционном периоде.

Мультислайсовая компьютерная томография грудной клетки (МСКТ) проводилась на томографе Siemens. Сканирование проводилось по стандартной программе в положение лежа на спине с заведенными за голову руками, на высоте спокойного вдоха. Описывались инфильтративные изменения в легких: «матовое стекло», консолидация: «булыжная мостовая», обратное гало, воздушная бронхография, фиброзные изменения: фиброзные тяжи. Все патологические находки описывались с указанием локализации и объема поражения. Признаками формирующейся интерстициальной болезни легких являлись фиброзные тяжи и ретикулярные формации, увеличивающиеся при серийных исследованиях по объему и плотности, появление бронхоэктазов.

Ультразвуковое исследование легких (УЗИЛ) проводилось на ультразвуковом аппарате Mindray DC 40 использовался конвексный датчик с частотой 3,5МГц. Сканирование проводилось по 12 сегментам: передняя верхняя правая, средняя верхняя правая, задняя верхняя правая, передняя нижняя правая, средняя нижняя правая, задняя нижняя правая, передняя верхняя левая, средняя верхняя левая, задняя верхняя левая, передняя нижняя левая, средняя нижняя левая, задняя нижняя левая. По каждому сегменту сканирование проводилось из одного межреберного промежутка. Выраженность уплотнения легочной паренхимы оценивалась по шкале от 0 (нормальная эхокартина) до 3-х баллов (консолидация) в зависимости от выраженности В-паттерна. В последующем баллы по всем исследуемым сегментам суммировались.

Сатурация кислорода (SpO₂) в периферической крови измерялась пальчиковым пульсоксиметром CRETIVE=60 в ходе исследования использовалось минимальное значение при серийном ежеминутном измерении в течение 5 минут.

Концентрация С-реактивного белка (СРБ) измерялась в венозной крови, взятой из кубитальной вены в положении лежа на спине. Забор крови осуществлялся в утренние часы, натощак, применялся специализированный вакутайнер после забора кровь центрифугировалась для отделения плазмы. Измерение проводилось на автоматическом анализаторе MINDRAY BA-88. Использовался иммунотурбидиметрический метод.

Концентрация ферритина в периферической крови определялась иммунотурбидиметрическим методом на автоматическом анализаторе MINDRAY MR-96. Использовалась венозная кровь из кубитальной вены, взятой натощак в утренние часы, в положении лежа, после 10 минутного отдыха, с применением специализированного вакутайнера. После забора кровь центрифугировалась для отделения плазмы.

Концентрация Д димера в периферической крови определялась иммунотурбидиметрическим методом с использованием автоматического анализатора MINDRAY MR-96. А забор крови проводили в утренние часы, лежа, после 10 минут отдыха, натощак, из кубитальной вены с использованием специализированных вакутайнеров. Для отделения клеточной фракции кровь центрифугировалась.

Гематологическое исследование проводилось на автоматическом гематологическом анализаторе.... Забор крови проводился специализированным вакутайнером, содержащим антикоагулянт, из кубитальной вены, в положении лежа на спине, натощак, после 10 минут отдыха. В ходе исследования учитывались следующие параметры:

- концентрация гемоглобина;
- число лейкоцитов в 1 л крови;
- число тромбоцитов в 1 л крови;
- относительная доля нейтрофилов и лимфоцитов в составе лейкоцитарного пула.

Качество жизни оценивалось с использованием опросника PCFS (Post-Covid-19 Functional Status). Опросник может быть заполнен непосредственно больным или врачом (для этого он представлен в отдельных формах, <https://osf.io/qgpdv/>, в русской интерпретации). Шкала 5-ти бальная и учитывает наличие таких симптомов как одышка, боль, слабость, утомляемость, нарушение памяти, депрессию и тревожность.

Все данные, полученные в ходе исследования, заносились в сводные таблицы Excels Microsoft Office 2013. Для всех исследуемых параметров определялись типы распределения. В случае нормального распределения, рассчитывались средняя арифметическая величина, ее стандартная ошибка. Для межгрупповых сравнений использовался критерий Стьюдента. В случае множественных сравнений критерий Стьюдента корректировался с

использованием поправки Бонферрони для множественных сравнений. Для непараметрических критериев использовалось частотное сравнение с использованием табличного критерия хи квадрат и оценкой его достоверности по номограммам с учетом количество степеней свободы. Корреляционный анализ проводился с использованием критерия Пирсона и оценкой его достоверности по таблицам достоверности в зависимости от количества сравниваемых пар. Относительный риск (ОР) определялся как отношение относительной частоты неблагоприятного события у больных с наличием признака-предиктора к относительной частоте неблагоприятного события у больных с отсутствие признака-предиктора. Для оценки эффективности прогностических признаков определялись их чувствительность (отношение количества истинно положительных результатов ко всем положительным результатам), специфичность (отношение количества истинно отрицательных результатов ко всем отрицательным результатам) и диагностическая эффективность (отношение правильных ответов ко всем пробам). Сравнение двух прогностических шкал проводилось с расчетом площадей под ROC-кривой: более достоверной считалась шкала с большей площадью.

В третьей главе диссертации описаны клинические особенности больных, ассоциирующиеся с формированием поствирусного легочного фиброза, прогностические маркеры и шкалы оценки риска. В ходе первого этапа исследования было обследовано 102 больных, непосредственно после выписки из инфекционного стационара, в который они были госпитализированы в связи с COVID-19 ассоциированной интерстициальной пневмонией с поражением легочной ткани 50% и более, тяжелым и крайне тяжелым течение заболевания. К моменту включения в исследование у всех больных ПЦР тест на выявление РНК SARS-CoV-2 был отрицательным. Средний возраст больных составил $49,60 \pm 1,15$ лет. В качестве контрольной группы (КГ) обследовано 20 здоровых добровольцев (средний возраст $51,90 \pm 2,53$ лет), без признаков патологии дыхательный с сердечно-сосудистой систем, в том числе и неврогенного характера.

Длительность лихорадочного периода составила в среднем по группе $19,93 \pm 0,58$ дней, средняя длительность госпитализации в инфекционный стационар - $19,78 \pm 0,45$ дней. При госпитализации в инфекционный стационар средний объем поражения легочной паренхимы составил $67,57 \pm 1,15\%$, к моменту включения в исследование МСКТ продемонстрировало достоверно уменьшение объема поражения легких на $65,35 \pm 2,25\%$ (до $23,29 \pm 1,47\%$, $p < 0,001$ достоверность различия с исходными данными). Однако, несмотря на выздоровление, больные оценивали свой функциональный статус по шкале PCFS в среднем на $2,66 \pm 0,09$ баллов. Всем больным проводились реабилитационные мероприятия, включающие лечебную физкультуру, антиагрегантную терапию, по показаниям (в случае концентрации Д димера крови выше 1 нг/л) – антикоагулянтную терапию и (в случае концентрации СРБ выше 4-х норма) - противовоспалительную терапию. К концу 2-го

месяца наблюдения отмечалось дальнейшее уменьшение объема пораженной легочной паренхимы (до $18,38 \pm 1,22\%$, $p < 0,01$ достоверность различия с данными на момент включения в исследование).

Сатурация у больных, включенных в исследование, была значительно снижена, как по сравнению с условной нормой (93%), так и по сравнению с КГ ($84,90 \pm 0,80\%$ против $97,20 \pm 0,21\%$, $p < 0,001$).

У больных, перенесших COVID-19 с поражением 50% и более легочной паренхимы, даже после выписки из стационара отмечалась высокая концентрация провоспалительных маркеров по сравнению с КГ. Так, концентрация СРБ составила $36,75 \pm 2,06$ мг/л против $2,80 \pm 0,35$ мг/л в КГ ($p < 0,001$), ферритина - $206,99 \pm 3,34$ нг/мл против $100,00 \pm 0,44$ нг/мл ($p < 0,001$).

Гематологическое обследование выявило у больных, перенесших COVID-19, достоверное снижение концентрации гемоглобина в периферической крови: $112,80 \pm 1,38$ г/л против $132,40 \pm 3,47$ г/л ($p < 0,001$), что может объясняться перераспределительным механизмом железодефицитной анемии, поскольку железо используется в молекулах лизосомальных ферментов клеток-эффекторах воспаления. Количество тромбоцитов также было снижено у больных, перенесших COVID-19: $214,18 \pm 7,26 \cdot 10^9$ /л против $264,90 \pm 11,54 \cdot 10^9$ /л в КГ ($p < 0,001$), возможно в связи с избыточным потреблением тромбоцитов в процессе внутрисосудистого тромбообразования, характерного для этой патологии. Активация тромбообразования подтверждается и высокой концентрацией Д димера, которая сохраняется, несмотря на проводимую антикоагулянтную терапию: $0,92 \pm 0,05$ мг/л против $0,42 \pm 0,05$ мг/л ($p < 0,001$). Общее количество лейкоцитов было сопоставимым в опытной группе и у здоровых лиц ($4,69 \pm 0,09 \cdot 10^9$ /л и $4,91 \pm 0,09 \cdot 10^9$ /л, соответственно, межгрупповые различия – нд), хотя внутри лейкоцитарного пула у больных, перенесших COVID-19 было увеличено относительное количество нейтрофилов за счет снижения относительной доли лимфоцитов: нейтрофилов на $74,92 \pm 0,63\%$ против $66,85 \pm 1,55\%$ в КГ ($p < 0,001$) и лимфоцитов $22,51 \pm 0,57\%$ против $29,30 \pm 1,15\%$ ($p < 0,001$). Эта находка может объясняться тем, что у больных с тяжелым и крайне тяжелым течением SARS-CoV-2 инфекции даже ко времени элиминации инфекционного агента сохраняется ингибирование специфического иммунитета с одновременной гиперактивацией неспецифического иммунитета, характерные для этого инфекционного процесса.

В ходе исследования была сформулирована гипотеза о диагностической ценности УЗИЛ в аспекте диагностики и динамического наблюдения за эволюцией поражения легочной паренхимы у больных COVID-19 ассоциированной интерстициальной пневмонией. Всем больным, включенным в исследование, было проведено УЗИЛ после выписки из инфекционного стационара и после двух месяцев реабилитацией. Исходно балльная оценка уплотнения легочной паренхимы по результатам УЗИЛ составила $14,57 \pm 0,57$ балла, через 2 месяца реабилитации балл снизился на

48,75±3,14% и составил 6,88±0,39балла ($p<0,001$ достоверность различия с исходными данными).

В ходе исследования изучалась корреляционная взаимосвязь изучаемых параметров с объемом пораженной легочной паренхимы к моменту включения в исследование по результатам КТ и УЗИЛ, а также с концентрацией СРБ в периферической крови (табл.3.1). Выявлена достоверная положительная сильная связь между концентрацией СРБ и ферритина в периферической крови ($r=0,85$, $p<0,01$), что объясняется тем, что оба этих параметра являются провоспалительными маркерами и экспрессируются гепатоцитами в ответ на увеличение концентрации провоспалительных цитокинов. Также выявлена положительная средняя связь между объемом поражения легких по результату КТ и УЗИЛ ($r=0,62$, $p<0,01$). Концентрация ферритина достоверно прямо в средней степени коррелировала с объемом поражения легких по результатам КТ ($r=0,62$, $p<0,01$) и в очень слабой степени с объемом легочного поражения по данным УЗИЛ ($r=0,29$, $p<0,01$). Концентрация СРБ достоверно прямо в слабой степени коррелировала с объемом легочного поражения по данным КТ ($r=0,40$, $p<0,01$) и в очень слабой степени – с объемом легочного поражения по данным УЗИЛ ($r=0,21$, $p<0,05$). Величина сатурации достоверно отрицательно коррелировала и с объемом легочного поражения (в слабой степени по данным КТ, $r=-0,34$, $p<0,01$, и в очень слабой – по данным УЗИЛ, $r=-0,29$, $p<0,01$), что логически объяснимо основной функциональной ролью легочной паренхимы – насыщение крови кислородом. Но также патогенетически важной является обнаруженная отрицательная очень слабая связь концентрации СРБ с показателем сатурации ($r=-0,22$, $p<0,05$), что подтверждает роль воспаления в уменьшении функциональной способности легочной ткани.

Достоверная связь между концентрацией маркера внутрисосудистого тромбообразования с объемом легочного поражения по данным УЗИЛ ($r=0,27$, $p<0,01$), но не КТ и не с концентрацией СРБ.

Длительность лихорадочного периода достоверно положительно в слабой степени коррелировала с объемом легочного поражения по данным КТ ($r=0,42$, $p<0,01$) и концентрацией СРБ ($r=0,32$, $p<0,01$), в то время как корреляции длительности госпитализации с изучаемыми параметрами обнаружено не было. Относительная доля лимфоцитов достоверно отрицательно в очень слабой степени коррелировала с концентрацией СРБ ($r=-0,42$, $p<0,05$), что подтверждает положение о продолжающейся ингибции специфического иммунитета у больных с выраженностью активностью системного воспаления. Соответственно и общее количество лейкоцитов также отрицательно коррелировало с объемом легочного поражения по данным КТ (очень слабо, $r=-0,26$, $p<0,01$) и концентрацией СРБ (слабо, $r=-0,33$, $p<0,01$). Относительная доля нейтрофилов достоверно положительно коррелировала с объемом легочного поражения по данным КТ

(очень слабо $r=0,21$, $p<0,05$), по данным УЗИЛ (слабо, $r=0,35$, $p<0,01$) и концентрацией СРБ (слабо, $r=0,38$, $p<0,01$).

Относительная динамика объема легочного поражения отрицательно со средней силой коррелировала с объемом легочного поражения к моменту окончания инфекционного периода ($r=-0,45$, $p<0,01$). Объем остаточного легочного поражения к концу 2-го месяца реабилитации достоверно прямо со средней силой коррелировала с объемом легочного поражения к моменту окончания инфекционного периода по данным КТ ($r=0,31$, $p<0,01$) и УЗИЛ ($r=0,38$, $p<0,01$) и концентрацией СРБ ($r=0,44$, $p<0,01$).

Таким образом, исследование показало, что активность системного воспаления ассоциировалась с сохранением низкой активности специфического иммунитета у больных даже после окончания инфекционного периода COVID-19 и большим объемом легочного поражения по данным КТ и УЗИЛ.

Таблица 3

Коэффициенты корреляции изучаемых показателей с объемом поражения легочной паренхимы и активностью системного воспаления.

	коррел КТ реаб	с коррел УЗИЛ реаб	с коррел СРБ
Летальность			
УЗИЛ реаб	0,62**		
Сатурация	-0,34**	-0,29**	-0,22*
СРБ	0,40**	0,21*	
ферритин	0,62**	0,29**	0,85**
д димер	0,18	0,27**	0,19
лейкоциты	-0,26**	-0,17	-0,33**
тромбоциты	-0,13	-0,17	-0,08
гемоглобин	-0,12	-0,08	-0,13
лимфоциты	-0,18	0,10	-0,24*
нейтрофилы	0,21*	0,35**	0,38**
PCFS	-0,12	-0,09	-0,05
длит лихор	0,42**	0,10	0,32**
длит госпит инфекц стац	-0,10	-0,15	0,08
возраст	-0,14	0,02	0,16
КТ 2 мес	0,31**	0,38**	0,44**

% КТ 2 мес	-0,45**	-0,17	0,11
------------	---------	-------	------

Примечание: * достоверность коэффициента корреляции Пирсона. Один знак - $p < 0,05$, два знака - $p < 0,01$.

Все больные, включенные в первый этап исследования были ретроспективно распределены в зависимости от формирования фиброза легочной паренхимы. Группы сравнивались по исследуемым параметрами (табл.4). Обнаружено, что группы Φ^+ и Φ^- не различались по возрасту и длительности госпитализации в инфекционный стационар, а также по балльной оценке нарушения функционального статуса (PCFS), однако в группе Φ^+ длительность лихорадочного периода была достоверно большей, чем в группе Φ^- ($p < 0,001$), отражая большую длительность воспалительного ответа.

Обнаружено, что формирование фиброза легочной паренхимы в реабилитационном периоде SARS-CoV2 инфекции ассоциируется с большим объемом поражения легочной паренхимы в инфекционном периоде (достоверность различия между группами - $p < 0,001$), а также к моменту элиминации инфекционного агента ($p < 0,001$) и к концу 2-го месяца реабилитационного периода ($p < 0,001$). Уменьшение объема поражения легочной паренхимы к концу периода реабилитации было достоверным в обеих группах ($p < 0,001$ достоверность различия с исходными данными в обеих группах), хотя относительная динамика объема поражения легочной паренхимы по данным КТ к концу инфекционного периода была достоверно большей у больных, у которых разрешение пневмонии не сопровождалось формированием патологического фиброза ($-73,50 \pm 4,11\%$ против $-59,87 \pm 2,33\%$, $p < 0,01$ – достоверность различия относительной динамики между группами). К концу второго месяца реабилитации объем легочного поражения по данным КТ в группе Φ^- снизился еще на $-31,09 \pm 11,76\%$ ($p < 0,001$ достоверность различия с данными в конце инфекционного периода), в то время как в группе Φ^+ он недостоверно увеличился на $23,25 \pm 13,94\%$ (достоверность различия объема поражения легочной паренхимы по данным КТ: $p > 0,05$ с данными в конце инфекционного периода, $p < 0,001$ с исходными данными, достоверность различия относительной динамики между группами Φ^+ и Φ^- $p < 0,01$).

Объем поражения легочной паренхимы по данным УЗИЛ также достоверно различалась между группами больных в зависимости от тенденции к фиброзу ремоделированию легочной паренхимы: В группе Φ^+ балл УЗИЛ на момент включения в исследование был выше, чем в группе Φ^- ($p < 0,001$). За 2 месяца реабилитации балл УЗИЛ достоверно снизился в обеих группах ($p < 0,001$ достоверность различия балла УЗИЛ к концу 2-го месяца реабилитации с исходными данными в обеих группах), однако относительная динамика была значительно большей в группе Φ^- ($-69,61 \pm 3,79\%$) по сравнению с группой Φ^+ ($-36,44 \pm 3,73\%$, достоверность различия относительной динамики между группами $p < 0,001$).

Отражая объем интерстициального поражения легочной ткани и соответствующую степень нарушения газообмена, сатурация периферической крови, измеренная в момент включения в исследование, оказалась значительно более низкой в группе Ф+ по сравнению с группой Ф- ($p < 0,001$).

С целью определения вклада системного воспаления в формирование фиброза легочной паренхимы, в ходе исследования определялись различия в концентрации провоспалительных маркеров и отношения долей нейтрофилов и лимфоцитов в составе лейкоцитарного пула. Выявлено, что у больных группы Ф+ концентрация СРБ и ферритина после окончания инфекционного периода COVID-19 сохранялась более высокой по сравнению с группой Ф- ($p < 0,001$ для обоих показателей). Содержание лейкоцитов в крови больных в группе Ф+ было достоверно ниже с угнетением лимфоцитарного ростка (снижение относительной доли лимфоцитов и увеличение доли нейтрофилов) по сравнению с группой Ф- (достоверность межгруппового различия для концентрации лейкоцитов и относительной доли нейтрофилов - $p < 0,001$, для относительной доли лимфоцитов $p < 0,01$).

Концентрация гемоглобина крови также оказалась достоверно ниже у больных с тенденцией к фиброзу ремоделирования легочной паренхимы ($p < 0,05$), что вкупе с высоким уровнем ферритина указывает на развитие перераспределительной анемии.

К концу инфекционного периода у больных с тенденцией к формированию легочного фиброза по сравнению с больными группы Ф- отмечалась достоверно более высокая концентрация д-димера ($p < 0,001$), что указывает на продолжающийся внутрисосудистый тромбоз, несмотря на проводимую антикоагулянтную терапию. Эта находка подтверждает роль гемокоагуляционных нарушений в фиброзной трансформации легочной паренхимы в ответ на вирусное повреждение. Количество тромбоцитов между группами Ф+ и Ф- не различалось, указывая на эндотелий, как первичное звено внутрисосудистого тромбоза. Роль эндотелия подтверждается также характерным для COVID-19 тромбозом in-situ, а не тромбоемболическими событиями.

Таблица 4

Сравнительная характеристика поражения легких, активности системного воспаления и состава крови в периоде ранней реабилитации после SARS-CoV2 инфекции с поражением легких 50% и более, в зависимости от тенденции к фиброзу ремоделированию легочной паренхимы.

Фиброз	Ф+ (n=61)	Ф- (n=41)	медиана
КТ инф стац	71,59±1,20	61,59±1,90***	70,00
КТ реаб	28,79±1,68^^^	15,12±2,11^^^***	20,00

КТ 2 мес	25,57±1,20	7,68±1,16 ^{^^***}	
УЗИЛ реаб	16,79±0,59	11,27±0,90***	16,00
УЗИЛ 1 мес	9,61±0,29 ^{^^^}	2,83±0,26 ^{^^^***}	7,50
сатурация	80,05±1,01	86,12±1,09***	80,00
СРБ	54,23±2,29	27,29±2,05***	45,00
ферритин	227,48±3,51	181,68±3,37***	210,50
д димер	1,20±0,06	0,75±0,06***	0,90
лейкоциты	4,42±0,11	5,09±0,13***	4,65
тромбоциты	197,18±9,80	214,73±10,57	176,00
гемоглобин	105,85±1,47	113,56±2,50*	108,00
лимфоциты	19,87±0,65	23,12±0,95**	21,00
нейтрофилы	79,18±0,69	72,51±0,89***	78,00
PCFS	2,59±0,12	2,76±0,14	3,00
длит лихор	21,57±0,78	17,49±0,73***	21,00
длит госпит инфекц стац	20,25±0,52	19,10±0,81	21,00
возраст	49,80±1,33	48,17±2,07	47,00

Примечание: * - достоверность межгруппового различия, ^ - достоверность различия с исходными данными. Один знак - $p < 0,05$, два знака - $p < 0,01$, три знака - $p < 0,001$.

Учитывая, обнаруженные различия в ходе исследования была проведена оценка предикторной значимости обнаруженных маркеров. Наличие указанных маркеров ассоциируется с увеличением риска развития фиброза легочной паренхимы. Так, относительный риск фиброзного ремоделирования легочного интерстиция у больных с объемом легочного поражения в инфекционном периоде 70% и более составляет 2,13, с объемом легочного поражения к концу инфекционного периода 20% и более – 2,76, относительной динамикой объема пораженной легочной паренхимы к концу инфекционного периода 70% и менее – 2,04 и тд.

Наиболее значимыми (с большим ОР) маркерами оказались: объем легочного поражения по данным МСКТ в конце инфекционного периода 20% и более (ОР – 2,76), концентрация СРБ 45мг/л и более (ОР – 3,78) и относительная доля нейтрофилов в лейкоцитарной популяции периферической крови 78% и более (ОР - 2,69). На основании вышеописанного анализа в ходе исследования была разработана шкала оценки риска развития постковидной

фиброзной трансформации легочной паренхимы (табл.5). каждый маркер оценивается в 1 балл. В нашем исследовании количество больных с баллом согласно разработанной шкалы 2 и 3 было 56 человек, из них фиброз развился у 54 (96,43%), среди больных с суммой баллов менее 2 (46 больных) фиброз развился у 7 человек (15,22%, хи квадрат=69,27, p<0,001). Таким образом, у больных с суммой баллов 2 и более риск относительный фиброзной трансформации легочной паренхимы составляет 6,34 по сравнению с больными с суммарным баллом менее 2. Чувствительность предлагаемой шкалы в аспекте риска развития постковидного легочного фиброза составляет 88,52%, специфичность – 81,25%, диагностическая эффективность – 91,18%.

Таблица 5

Шкала оценки риска развития постковидного легочного фиброза (учитывается сумма баллов)

показатель	Критерий	Балл
КТ ребил	$\geq 20\%$	1
СРБ	$\geq 45\text{мг/л}$	1
нейтрофилы	$\geq 78\%$	1

Чувствительность предлагаемой шкалы в аспекте риска развития постковидного легочного фиброза составляет 88,52%, специфичность – 81,25%, диагностическая эффективность – 91,18%.

Таким образом, проведенное исследование выявило достоверно более выраженные, сохраняющиеся и после элиминации инфекционного агента, патологические изменения, характеризующие гиперкоагуляцию, системную воспалительную реакцию и депрессию специфического иммунитета, у больных с тенденцией к фиброзу ремоделированию легочной паренхимы, индуцированному SARS-CoV2 инфекцией.

Обнаружена корреляция между объемом сохраняющегося к концу инфекционного периода легочного поражения и концентрацией маркеров внутрисосудистого тромбоза, активности воспаления и лимфоцитопении.

На основании полученных результатов разработана шкала риска, основанная на доступных показателях и позволяющая прогнозировать развитие постковидной болезни легких с эффективностью более 90%.

Учитывая пандемический характер SARS-CoV2 инфекции, в ходе исследования изучалась возможность использования УЗИЛ с целью прогнозирования и динамического наблюдения за фиброзной трансформацией легочной паренхимы. Основываясь на разработанной шкале оценки риска постковидной интерстициальной болезни легких, было

предпринято изучение прогностической эффективности шкалы, в которой критерий «объем пораженной легочной паренхимы в конце инфекционного периода по результатам МСКТ грудной клетки» был заменен на балл оценки уплотнения легочной паренхимы УЗИЛ в той же временной точке (табл.6).

Таблица 6

Шкала оценки риска развития постковидного легочного фиброза на основании УЗИЛ (учитывается сумма баллов)

показатель	критерий	Балл
УЗИЛ реабил	≥ 16 баллов	1
СРБ	≥ 45 мг/л	1
нейтрофилы	$\geq 78\%$	1

У 57 больных из 102 (55,88%) балльная оценка согласно этой шкалы была 2 или 3 балла. Из них постковидный легочной фиброз развился у 52 больных (91,23%), у оставшихся 45 больных фиброз развился у 9 больных (20%, хи квадрат =53,05, $p < 0,001$). Таким образом, относительный риск развития интерстициальной болезни легких у больных с балльной оценкой 2 и более баллов составляет 4,56, по сравнению с больными с балльной оценкой менее 2 баллов.

Чувствительность представленной шкалы была ниже, чем шкалы с использованием МСКТ и составила 85,25%, специфичность, напротив, была выше, и составила – 87,80%, прогностическая эффективность – 86,27%, что ниже, чем у шкалы с использованием МСКТ грудной клетки. Для сравнения представленных двух шкал, нами была рассчитана площадь под ROC кривой, которая рассчитывается с использованием истинной положительной вероятности (чувствительность, выраженная в долях единицы) и ложной положительной вероятности (1-специфичность, выраженная в долях единицы).

Таким образом, настоящее исследование показало, что в постинфекционном периоде COVID-19 УЗИЛ может быть использовано с целью прогноза и динамического наблюдения развития интерстициальной болезни легких, адекватно заменяя серийное МСКТ исследование грудной клетки. Использование УЗИЛ является информативным, доступным, экономичным, технически простым и позволяет значительно снизить техническую и финансовую нагрузку на систему здравоохранения.

Среди больных, включенных в первый этап исследования в течение 2-х месяцев наблюдения умерло 9 больных (8,82%). Причиной смерти послужили: внезапная сердечная смерть – 3 больных, острый инфаркт миокарда – 4 больных, острое нарушение мозгового кровообращения – 2

больных. Ретроспективный анализ показал, что в группе умерших больных, по сравнению с выжившими, на момент включения в исследование отмечался достоверно больший объем поражения легочной паренхимы по данным КТ ($49,44 \pm 1,64\%$ против $20,76 \pm 1,34\%$, $p < 0,001$) и УЗИЛ ($17,78 \pm 0,90$ баллов против $14,26 \pm 0,61$ балла, $p < 0,01$). Клинически в группе умерших больных отмечалась большая длительность лихорадочного периода ($24,67 \pm 1,70$ дней против $19,47 \pm 0,60$ дней, $p < 0,05$). Также группа умерших больных характеризовалась меньшей относительной долей лимфоцитов в составе лейкоцитарной популяции ($18,44 \pm 1,15\%$ против $21,44 \pm 0,61\%$, $p < 0,05$).

Изучение предикторной значимости различающихся показателей выявило, что только объем поражения легочной паренхимы к началу реабилитационного периода и продолжительность лихорадочного периода достоверно влияют на риск 60-ти дневной смертности. Так, объем пораженной легочной ткани в начале реабилитационного периода равный или превышающий 20% ассоциируется с относительным риском смерти 7,39, длительность лихорадочного периода более 20 дней – с ОР 7,40.

Таким образом, в ходе исследования установлено, что риск 60-ти дневной смертности у больных, перенесших COVID-19 ассоциированную пневмонию с поражением 50% и более легочной ткани, составляет 8,82%. Выявлены предикторы риска смерти, наличие которых увеличивает риск смерти более, чем в 7 раз по сравнению с больными, не имеющими эти критерии.

В четвертой главе описана эффективность различных методов профилактики постковидной интерстициальной болезни легких

Во второй этап исследования были включены 217 больных, после выписки из инфекционного стационара, в который они были госпитализированы с SARS-CoV2-ассоциированной интерстициальной пневмонией с объемом поражения 50% и более легочной паренхимы. Во второй этап исследования включались только больные с бальной оценкой риска согласно разработанной шкалы с использованием МСКТ 2-3 балла. Согласно шкале, использующей УЗИЛ, бальная оценка 2-3 балла была зарегистрирована у 158 больных (72,81%). В среднем на момент госпитализации в инфекционный стационар объем пораженной легочной паренхимы по данным МСКТ составлял $71,93 \pm 0,66\%$. Длительность лихорадочного периода у больных была $21,73 \pm 0,42$ дня, длительность госпитализации в инфекционный стационар – $20,08 \pm 0,28$ дней. Бальная оценка качества жизни по шкале PCFS – $2,64 \pm 0,06$ баллов.

В среднем на момент госпитализации в инфекционный стационар объем пораженной легочной паренхимы по данным МСКТ составлял $71,93 \pm 0,66\%$. К концу инфекционного периода объем пораженной легочной ткани по данным серийной МСКТ уменьшился на $57,37 \pm 1,23\%$ (до $30,55 \pm 0,87\%$, $p < 0,001$ с исходными данными). В течение последующих двух месяцев объем

поражения легочной паренхимы уменьшился еще на $17,78 \pm 5,92\%$ и составил $19,01 \pm 9,69\%$ ($p < 0,001$).

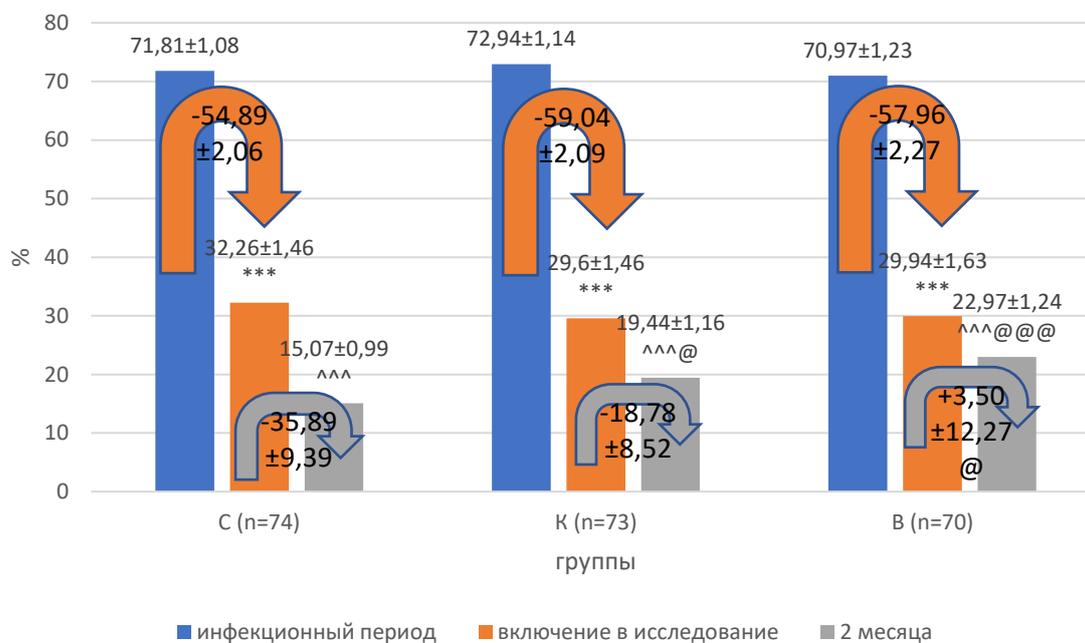
Бальная оценка уплотнения легочной ткани по данным УЗИЛ в момент включения в исследования составила $17,06 \pm 0,29$ баллов. К концу 2-го месяца реабилитации бальная оценка уменьшилась до $8,40 \pm 0,17$ баллов ($p < 0,001$). Относительная динамика составила $-122,06 \pm 6,06\%$.

Отражая положительную динамику интерстициального поражения легких, величина сатурации, исходно на момент включения в исследование составляющая в среднем $80,72 \pm 0,55\%$, к концу 2-го месяца наблюдения увеличилась до $90,99 \pm 0,31\%$ (относительная динамика - $+13,87 \pm 0,88\%$). Также бальная оценка качества жизни по шкале PCFS уменьшилась на $51,65 \pm 3,00\%$ и к концу периода реабилитации достигла в среднем $1,15 \pm 0,07\%$ ($p < 0,001$ достоверность различия с исходными данными).

Анализируя динамику исследуемых клинико-инструментальных параметров в группах в зависимости от применяемого метода медицинской реабилитации обнаружено, что группы были сопоставимы по возрасту больных, объему пораженной легочной ткани, длительности лихорадочного периода и длительности периода госпитализации в инфекционном стационаре, клинической характеристике (сатурации и качество жизни).

Динамическое наблюдение показало, что во всех трех группах уменьшение объема пораженной легочной паренхимы за время лечения больных в инфекционном стационаре было сопоставимым (рис. 1). Таким образом, к началу исследования во всех трех группах больных объем пораженной легочной паренхимы не различался. На фоне проводимых реабилитационных мероприятий к концу 2-го месяца реабилитации во всех группах терапии объем пораженной легочной паренхимы достоверно продолжал уменьшаться, при этом наиболее значительный эффект реабилитационных мероприятий наблюдался в группе С, в которой объем пораженной легочной паренхимы уменьшился на $35,89\%$ ($p < 0,05$ достоверность различия относительной динамики с группой В, различия относительной динамики между группами С и К и группами В и К – недостоверны). В результате, к концу периоде наблюдения в группе С был достигнут достоверно более низкий объем интерстициального поражения легких по сравнению с двумя другими группами ($p < 0,05$ – достоверность различия с группой К, $p < 0,001$ – достоверность различия с группой В).

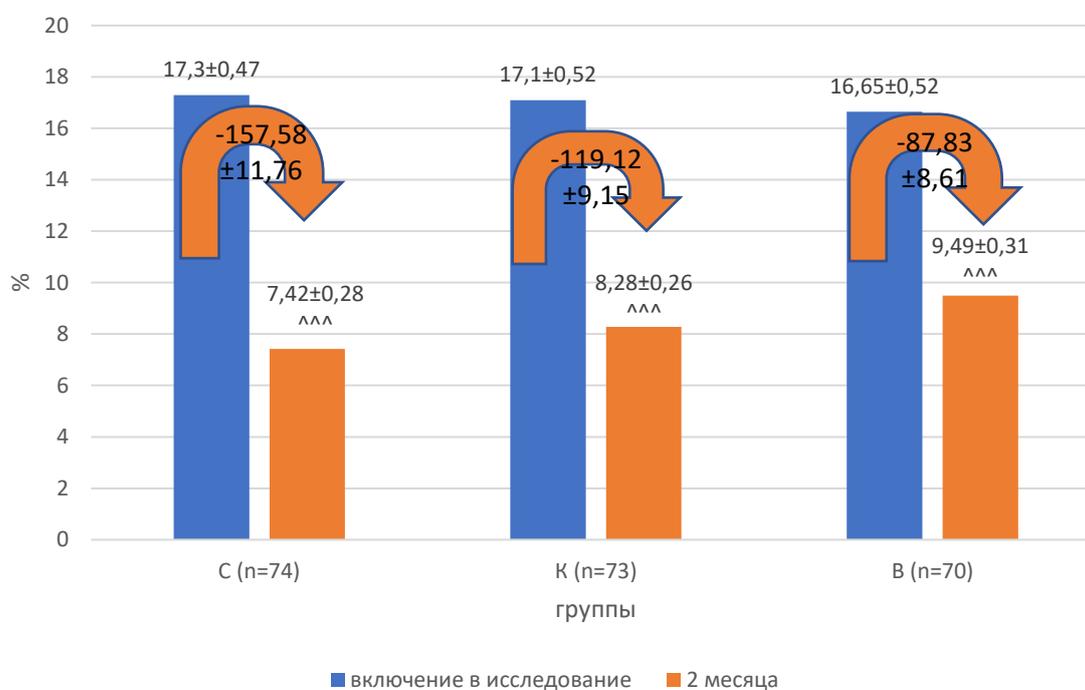
Рисунок 1. Динамика объема пораженной легочной паренхимы у больных, перенесших COVID-19-ассоциированную интерстициальную пневмонию с поражением не менее 50% легочной паренхимы по данным МСКТ грудной клетки в зависимости от применяемой терапии



Примечание: * - достоверность различия с МСКТ в инфекционном периоде, ^ - достоверность различия с МСКТ в момент включения в исследование, @ - достоверность различия с группой С, различия между группами К и В недостоверны. Один знак - $p < 0,05$, два знака - $p < 0,01$, три знака - $p < 0,001$.

Бальная оценка уплотнения легочной ткани по данным УЗИЛ значительно снижалась во всех группах сравнения ($p < 0,001$ достоверность различия между балльной оценкой УЗИЛ в момент включения в исследование и в конце периода наблюдения), динамика была максимальной в группе С (-157,58%), меньшей в группе К (-119,12%, $p < 0,05$ достоверность различия относительной динамики с группой С) и минимальной в группе В (-87,83%, достоверность различия относительной динамики с группой С - $p < 0,001$, с группой К - $p < 0,05$). В результате к концу второго месяца реабилитации в группах терапии достигнута значительно меньшая балльная оценка УЗИЛ по сравнению с больными с высоким риском фиброза, включенными в первый этап исследования: в группе С достигнут минимальный между группами балл УЗИЛ ($p < 0,001$ достоверность различия с больными первого этапа исследования), несколько больший – в группе К (достоверность различия с группой С – нд, достоверность различия с больными первого этапа исследования – $p < 0,05$) и максимальный – в группе В (достоверность различия с группой С – $p < 0,001$, с группой К - $p < 0,01$, с больными первого этапа исследования - нд). (рис. 2).

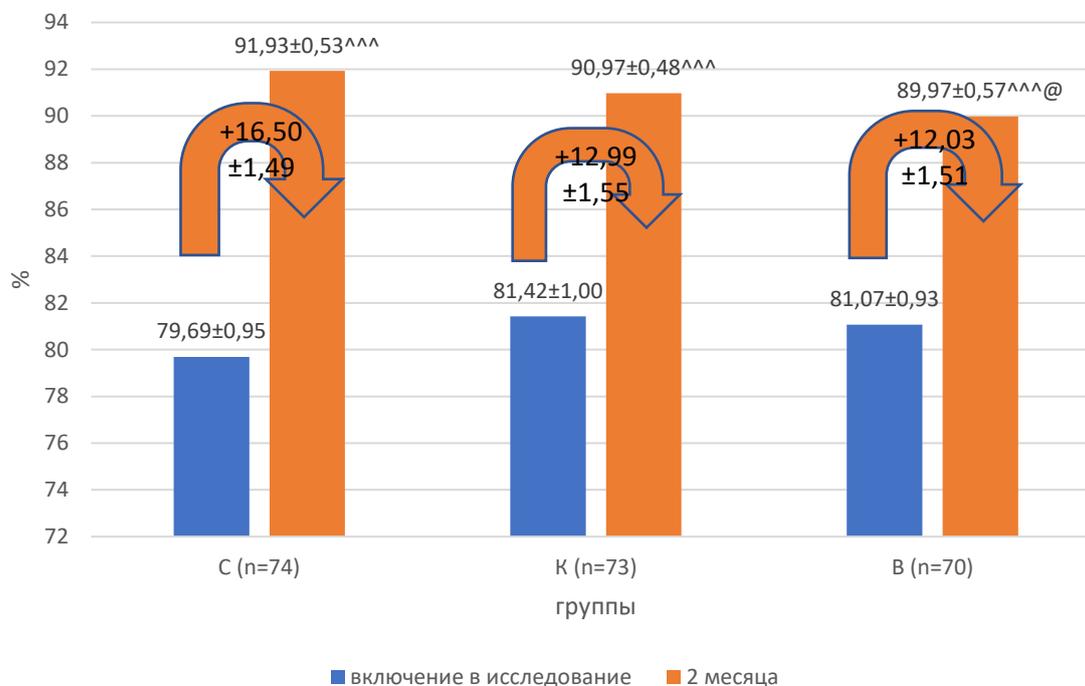
Рисунок 2. Динамика бальной оценки УЗИЛ у больных, перенесших COVID-19-ассоциированную интерстициальную пневмонию с поражением не менее 50% легочной паренхимы по данным МСКТ грудной клетки в зависимости от применяемой терапии



Примечание: ^ - достоверность различия с МСКТ в момент включения в исследование, различия между группами недостоверны. Один знак - $p < 0,05$, два знака - $p < 0,01$, три знака - $p < 0,001$.

Отражением уменьшения интерстициального поражения легочной паренхимы является увеличение функционального статуса дыхательной системы. Показателем функциональной способности легких является сатурация периферической крови. В настоящем исследовании сатурация во всех группах больных достоверно увеличивалась в процессе реабилитации ($p < 0,001$ достоверность различия между сатурацией в момент включения в исследование и в конце периода наблюдения, рис. 3). Хотя различия относительной динамики между группами не достигли уровня статистической достоверности, динамика в группе С была более выражено, в результате к концу периода наблюдения сатурация периферической крови в группе С оказалась достоверно большей, чем в группе В ($p < 0,05$). Различия достигнутых значений между группами С и К и между группами К и В.

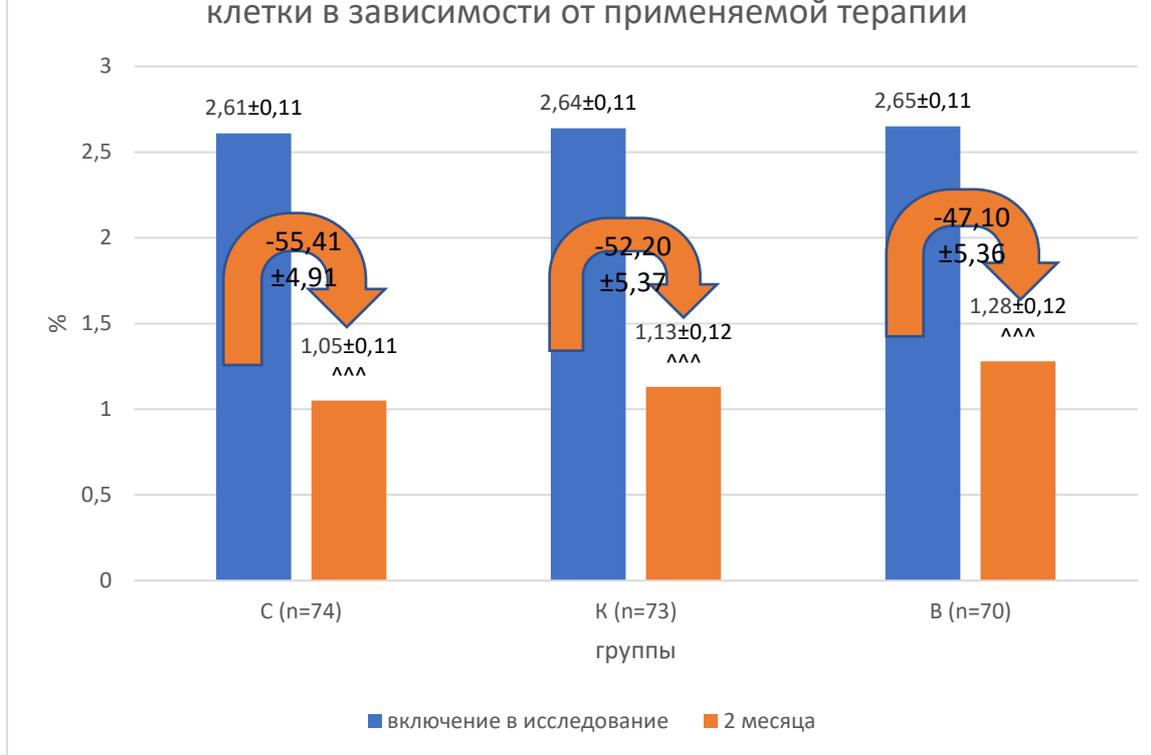
Рисунок 3. Динамика показателя сатурации у больных, перенесших COVID-19-ассоциированную интерстициальную пневмонию с поражением не менее 50% легочной паренхимы по данным МСКТ грудной клетки в зависимости от применяемой терапии



Примечание: [^] - достоверность различия с МСКТ в момент включения в исследование, [@] - достоверность различия с группой С, различия между группами К и В недостоверны. Один знак - $p < 0,05$, два знака - $p < 0,01$, три знака - $p < 0,001$.

Улучшение функциональной способности легких ассоциировалось с улучшением качества жизни – снижением балла PCFS ($p < 0,001$ достоверность различия между балльной оценкой PCFS в момент включения в исследование и в конце периода наблюдения). Улучшение качества жизни было статистически сопоставимым во всех группах наблюдения, хотя некоторое преимущество было отмечено в группе С. В результате в этой группе достигнуто более низкий балл PCFS, хотя также уровня достоверности различия между группами не достигло.

Рисунок 4. Динамика бальной оценки PCFS у больных, перенесших COVID-19-ассоциированную интерстициальную пневмонию с поражением не менее 50% легочной паренхимы по данным МСКТ грудной клетки в зависимости от применяемой терапии



Примечание: ^ - достоверность различия с МСКТ в момент включения в исследование, различия между группами недостоверны. Один знак - $p < 0,05$, два знака - $p < 0,01$, три знака - $p < 0,001$.

В ходе исследования в группах сравнения изучалась частота развития постковидной интерстициальной болезни легких (табл.7). Все применяемые методы превентивной терапии способствовали достоверному снижению риска развития постковидной интерстициальной болезни легких ($p < 0,001$ – достоверность различия между группами С и больными с высоким риском фиброза, включенными в первый этап исследования, а также между группами К и больными с высоким риском фиброза, включенными в первый этап исследования, $p < 0,05$ – достоверность различия между группой В и больными с высоким риском фиброза, включенными в первый этап исследования).

Между собой группы терапии также отличались по влиянию на риск развития фиброза легких: показан достоверно более выраженный превентивный эффект спиронолактона, и минимальный – вобэнзима ($p < 0,001$ достоверность межгруппового различия 3x2).

Таблица 7

Частота формирования постковидного легочного фиброза в группах терапии второго этапа исследования и у больных, включенных в первый этап исследования с бальной оценкой риска с использованием МСКТ 2-3

Группы больных	Количество больных с постковидным фиброзом легкого	Риск развития постковидного фиброза легкого	Хи квадрат с больными с высоким риском фиброза, включенными в первый этап исследования	Хи квадрат различия между группами и второго этапа исследования	Хи квадрат между всеми группами больных, включенных в исследование, с высоким риском фиброза
1 этап (n=56)	54	96,43%			32,04***
С (n=74)	43	58,11%	24,71***	36,66** *	
К (n=73)	49	67,12%	16,91***		
В (n=70)	70	85,71%	4,14*		

Примечание: - * - достоверность критерия хи квадрат (с учетом числа степеней свободы). Один знак – $p < 0,05$, два знака - $p < 0,001$.

Также оценивалась превентивная эффективность методов терапии в аспекте 60-ти дневной летальности. У больных с высоким риском развития постковидной интерстициальной болезни легких риск 60-ти дневной смертности составил 12,5%. Этот результат получен в ходе первого этапа настоящего исследования. В ходе второго этапа исследования, в которое вошли 217 больных, за время наблюдения умерли 10 больных, что составило 4,61% (хи квадрат=4,14, $p < 0,05$). Таким образом, превентивная терапия способствовала снижению риска смертности в 2,71 раз. Хотя в группах терапии отмечается тенденция к снижению риска 60-ти дневной смертности, различия между группами терапии, а также между группами терапии и больными с бальной оценкой риска фиброза 2-3 балла, включенных в первый этап исследования не достигли уровня достоверности.

Таким образом в ходе настоящего этапа исследования установлено, что применяемые методы терапии способствуют достоверному уменьшению риска развития постковидной интерстициальной болезни легких, со значительным преимуществом спиронолактона. Также применяемые методы терапии (все в сопоставимой степени) способствуют снижению риска 60-ти дневной смертности.

За время наблюдения на фоне реабилитационных мероприятий активность системного воспаления значительно снизилась, так концентрация СРБ

снизилась на $83,45 \pm 0,85\%$, ферритина – на $85,28 \pm 0,21\%$ ($p < 0,001$ достоверность различия с исходными данными обоих показателей). Эти изменения сопоставимы с динамикой у больных с высоким риском развития постковидной интерстициальной болезни легких, включенных в первый этап исследования, у которых реабилитационные мероприятия включали лечебную физкультуру с элементами дыхательной гимнастики, направленными на создание повышенного давления в альвеолах, а также дыхание воздухом, обогащенным кислородом, в случае низкого показателя сатурации, в которой концентрация этих белков также изменялась с высокой степенью значимости (относительная динамика составила $-82,02 \pm 1,93\%$ и $-85,01 \pm 0,45\%$, соответственно, $p < 0,001$ достоверность различия с исходными данными для обоих показателей). В результате, как исходно, так и к концу 2-го месяца наблюдения абсолютные значения концентрации провоспалительных маркеров между больными с высоким риском легочного фиброза, включенными в первый и второй этап исследования были сопоставимы.

Выраженность внутрисосудистого тромбоза, оцениваемая по концентрации Д-димера в периферической крови также снижалась достоверно ($p < 0,001$ достоверность различия с исходными данными в обеих группах) и сопоставимо в обеих группах: на $36,50 \pm 1,94\%$ у больных второго и на $35,19 \pm 4,05\%$ у больных первого этапа исследования (нд), достигнув одинаковых значений к концу периода наблюдения.

Концентрация гемоглобина в периферической крови увеличилась, как у больных первого, так и второго этапа исследования (на $19,56 \pm 1,78\%$ и $19,00 \pm 0,98\%$, соответственно, межгрупповое различие относительной динамики – нд, достоверность различия концентрации гемоглобина к концу 2-го месяца наблюдения и исходных данных в обеих группах – $p < 0,001$). Увеличение концентрации гемоглобина объясняется уменьшением системного воспаления и перераспределением утилизации железа с клеток-эффекторов воспаления в гемопоэтические клетки.

Количество тромбоцитов в обеих сравниваемых группах достоверно увеличилась (на $65,67 \pm 5,99\%$ у больных первого этапа и на $58,50 \pm 1,19\%$ у больных второго этапа исследования, межгрупповые различия относительной динамики недостоверны, $p < 0,001$ достоверность различия с исходными данными в обеих группах).

Общее количество лейкоцитов в обеих группах увеличилось (на $48,31 \pm 3,89\%$ и $47,92 \pm 1,52\%$ у больных первого и второго этапа соответственно, межгрупповые различия относительной динамики недостоверны, различия количества лейкоцитов к концу 2-го месяца наблюдения и исходного значения в обеих группах – $p < 0,001$). Внутри лейкоцитарного пула наблюдалось смещение соотношения: относительная доля лимфоцитов увеличилась за счет снижения относительной доли нейтрофилов (на $68,95 \pm 13,20\%$ и $21,29 \pm 2,39\%$, соответственно, у больных первого этапа

исследования и на $60,99 \pm 5,93\%$ и $22,07 \pm 1,22\%$ у больных второй группы, межгрупповые различия относительной динамики для обоих показателей недостоверны, различия долей лимфоцитов и нейтрофилов к концу 2-го месяца наблюдения и исходных долей – $p < 0,001$ для обеих долей и обеих групп исследования).

Анализ динамики патогенетических маркеров в группах больных второго этапа исследования, выделенных в зависимости от применяемых методов медикаментозной реабилитации, при сопоставимых исходных значениях, не обнаружил различия между группами ни по относительной динамике показателей, ни по достигнутым к концу 2-го месяца наблюдения значениям. Закономерно, что не было обнаружено различий и между группами терапии, включенными во второй этап исследования и больными с высоким риском тромбоза, включенными в первый этап исследования.

Поскольку в ходе исследования не выявлено достоверного различия в динамике исследуемых показателей между группами терапии второго этапа исследования и больными с высоким риском фиброза первого этапа исследования, можно заключить, что наблюдаемая динамика является естественной для постинфекционного периода SARS-CoV2 и скорректированной стандартной терапией заболевания.

Таким образом, в ходе описанной ветви исследования обнаружено, что применяемые методы реабилитации не оказывают значимого влияния на динамику концентрации маркеров воспаления (в настоящем исследовании отражено в виде концентрации СРБ, ферритин, гемоглобин), внутрисосудистого тромбообразования (в настоящем исследовании концентрации д-димера и количества тромбоцитов) и депрессии специфического иммунитета (количество лейкоцитов и относительные доли лимфоцитарного и нейтрофильного пула).

В ходе исследования был разработан алгоритм ведения больных, перенесших COVID-19 ассоциированную пневмонию с поражением 50% и более объема легочной паренхимы (рис.5). Согласно представленному алгоритму, все больные COVID-19 ассоциированной пневмонией с поражением не менее 50% легких после выписки из инфекционного стационара должны быть обследованы с целью оценки сердечно-сосудистого риска. Обследование включает: УЗИЛ легких с бальной оценкой степени уплотнения легочной паренхимы, концентрация СРБ в периферической крови и относительная доля нейтрофилов в лейкоцитарном пуле периферической крови. Полученные результаты сравниваются с разработанной шкалой оценки риска развития интерстициальной болезни легких. Суммарный балл 0-1 соответствует низкому риску легочного фиброза. Этим больным рекомендуется в программе реабилитации применение лечебной физкультуры, включая дыхательную гимнастику с увеличением давления в альвеолах, а также по показаниям – оксигенотерапия (при уровне сатурации менее 90%), гормональная терапия (при сохранении высоких концентраций

СРБ), симптоматическая терапия. В случае суммарной оценки 2-3 балла, больной считается имеющим высокий риск постковидного легочного фиброза. Таким больным рекомендуется в программу реабилитации ввести спиронолактон, перорально 50мг в сутки, не менее 2 месяцев.



Рисунок 4.7. Алгоритм ведения больных COVID-19 ассоциированной пневмонией с поражением 50% легочной паренхимы и более в аспекте профилактики развития постковидной интерстициальной болезни легких

Применение предлагаемого алгоритма способствует к концу второго месяца реабилитации уменьшению выраженности уплотнения легочной паренхимы по данным УЗИЛ (до 7,42 балла по сравнению с 9,34 балла у больных без применения предлагаемого алгоритма, $p < 0,001$), уменьшению объема пораженной доли по данным КТ (до 15,07% по сравнению с 24,73% у больных без применения предлагаемого алгоритма, $p < 0,001$). Также внедрение предлагаемого алгоритма ассоциируется со снижением риска

развития постковидной интерстициальной болезни легких в 1,66 раз (с 96,43% до 58,11%, хи квадрат=24,71, $p<0,001$) и риска 60-ти дневной смертности в 2,71раз (с 12,5% до 4,61%, хи квадрат=4,15, $p<0,05$).

ВЫВОДЫ:

1. У больных, перенесших COVID-19 ассоциированную пневмонию с поражением легких 50% и более, риск формирования фиброза легочной паренхимы к концу 2-го месяца составляет 59,80%. Относительная динамика объема пораженной легочной паренхимы по сравнению с ранним постинфекционным периодом по данным МСКТ составила $23,25\pm 13,94\%$ (нд) у больных с формированием интерстициальной болезни легких и - $31,09\pm 11,76\%$ ($p<0,001$) у больных без формирования интерстициального легочного фиброза ($p<0,01$ достоверность различия относительной динамики между группами).

2. Наиболее значимыми предикторами формирования постковидной интерстициальной болезни легких являются: остаточный объем пораженной легочной паренхимы (по данным МСКТ) в конце инфекционного периода 20% и более (ОР- 2,76), концентрация СРБ в периферической крови в конце инфекционного периода 45мг/л и более (ОР – 3,78) и сохранение относительной доли нейтрофилов в популяции лейкоцитов периферической крови в раннем постинфекционном периоде 78% и более (ОР – 2,69).

3. Риск общей смертности в течение 60 дней после инфекционного периода у больных, перенесших COVID-19 ассоциированную пневмонию с поражением не менее 50% легочной паренхимы, составляет 8,82%. Наиболее значимыми предикторами риска явились объем поражения легочной паренхимы по данным МСКТ в раннем постинфекционном периоде 20% и более (ОР – 7,39, $p<0,01$) и длительность лихорадочного периода 21 день и более (ОР – 7,40, $p<0,05$).

4. УЗИЛ является эффективным методом динамического контроля за объемом пораженной легочной паренхимы. Коэффициент корреляции балльной оценки УЗИЛ и объемом пораженной легочной паренхимы по данным МСКТ =0,62 ($p<0,01$). В ходе исследования разработаны 2 шкалы оценки риска развития постковидной интерстициальной болезни легких: с использованием МСКТ грудной клетки (чувствительность 88,52%, специфичность 81,25%, диагностическая эффективность – 91,18%) и УЗИЛ (чувствительность – 85,25%, специфичность – 87,80%, прогностическая эффективность – 86,27%).

5. Риск формирования постковидной интерстициальной болезни легких у больных, перенесших COVID-19 ассоциированной пневмонии с поражением более 50% легочной паренхимы составляет 96,43%. Применение в постковидном периоде спиронолактона в дозе 50мг/сут ассоциируется со

значительным уменьшением риска формирования постковидной интерстициальной болезни легких до 58,11% ($p < 0,001$), колхицина – до 67,12% ($p < 0,001$), вобензима – 85,11% ($p < 0,05$). Также применение различных реабилитационных мероприятий привело к снижению риска смерти с 12,5% до 4,61% ($p < 0,05$).

6. Применение разработанного в ходе исследования алгоритма ведения больных, перенесших COVID-19 ассоциированную пневмонию с поражением 50% легочной паренхимы и более, способствует уменьшению выраженности уплотнения легочной паренхимы по данным УЗИЛ (7,42 балла по сравнению с 9,34 балла на фоне стандартной программы реабилитации, $p < 0,001$), и по данным МСКТ (до 15,07% против 24,73%, $p < 0,001$), снижению риска формирования интерстициальной болезни легких в 1,66 раз ($p < 0,001$) и 60ти дневной смертностью от всех причин ($p < 0,05$).

ANDIJAN STATE MEDICAL INSTITUTE

DALIMOV ANVAR ARABBOEVICH

**EPIDEMIOLOGY, RISK FACTORS, METHODS FOR IMPROVING
TREATMENT AND PREVENTION OF POST-COVID INTERSTITIAL
LUNG DISEASE**

14.00.43 – Preventive medicine

**ABSTRACT OF THE DISSERTATION OF DOCTOR OF PHILOSOPHY (PhD)
IN MEDICAL SCIENCES**

ANDIZHAN – 2024

The topic of the doctor of philosophy (PhD) dissertation is registered with the Higher Attestation Commission under the Cabinet of Ministers of the Republic of Uzbekistan under number B2022.Ph/ Tib 2981

The dissertation was completed at Andijan State Medical Institute.

The abstract of the dissertation in three languages (Uzbek, Russian, English (summary)) is posted on the web page of the Scientific Council (www.tipme.uz) and on the Information and Educational Portal “Ziyonet” (www.ziyonet.uz).

Scientific supervisor:

Mamarasulova Dilfuza Zakirzhanovna
Doctor of Medical Sciences, Professor

Official opponents:

Rustamova Mamlakat Tulyaboevna
Doctor of Medical Sciences, Professor

Yakubova Oltinoy Abduganievna
Doctor of Medical Sciences, Associate Professor

Lead organization:

Center for the Development of Professional Qualifications of Medical Workers

The defense of the dissertation will take place “_____” _____ 2024 at _____ hours at a meeting of the Scientific Council DSc.04/30.12.2019.Tib.95.02 at the Andijan State Medical Institute. (Address: 170100, Andijon, Andijan city, Yu. Otabekov street No. 1 51. Tel./Fax: (+99874) 223–94–50, e-mail: info@adi.uz).

The dissertation can be found at the Information Resource Center at the Andijan State Medical Institute. (Address: 170100, Andijon, Andijan city, Yu. Otabekov street No. 1 51. Tel./Fax: (+99874) 223–94–50, e-mail: info@adi.uz).

The abstract of the dissertation was sent out “_____” _____ 2024.
(mailing protocol register No. _____ dated “_____” _____ 2024).

H.H. Tursunov

Chairman of the Scientific Council for Awarding Academic Degrees, Doctor of Medical Sciences, Professor

N.R. Uzbekova

Scientific Secretary of the Scientific Council for Awarding Academic Degrees, Doctor of Medical Sciences, Professor

Z.S. Salokhiddinov

Chairman of the scientific seminar at the Academic Council, Doctor of Medical Sciences, Professor

INTRODUCTION

The aim of research : to study the clinical and pathogenetic features of predictive factors for the formation of interstitial pulmonary fibrosis in people who have suffered COVID-19, determining an early detection algorithm and prevention methods in the Fergana Valley.

Object of study The study included 319 patients with moderate, severe and extremely severe COVID-19. Patients were included in the study after discharge from the infectious diseases hospital. The subject of the study was the results of a therapeutic examination, peripheral blood to assess the immunological status, data in instrumental studies (CT).

Research methods. The study used general clinical, functional, biochemical and statistical methods.

Scientific and practical significance of the research results. The scientific significance of the research results lies in deepening theoretical knowledge about the clinical manifestations of COVID-19 associated pneumonia, hospitalization and duration of the disease, and neuroimmunological changes.

The use of an algorithm for the management of patients who have suffered COVID-19 associated pneumonia, developed during the study, taking into account the risk of pulmonary fibrosis, helps reduce the risk of mortality, improve the functional status of patients and reduce the time of disability. The introduction of the proposed algorithm into a wide healthcare network will help increase the efficiency of patient treatment and reduce the financial and social burden of COVID-19.

Implementation of research results.

According to the conclusion of the Ministry of Health No. 8H-3/370 of July 20, 2022 (on the introduction of scientific innovations in other health care institutions) to the Ministry of Health Letter No. 06/1860 dated July 13, 2022 was sent by the rector of ADTI.

1 scientific novelty: The essence of scientific novelty: Using the Fergana Valley model, the risk of the formation of post-Covid interstitial lung diseases was studied in patients who had COVID-19-associated pneumonia with 50% or more damage to the common lung parenchyma at the pandemic level.

Significance of scientific novelty: identifying and eliminating the risk of developing interstitial lung disease in patients with pneumonia caused by COVID-19 affects mobility, ability to work and quality of life in the post-illness period.

Introduction into practice of the results of scientific novelty

Epidemiology, risk factors, methods for improving the treatment and prevention of post-Covid interstitial lung disease, developed on the basis of the results of scientific research in the treatment of patients with pneumonia associated with COVID-19 Fergana City Medical Association (reference 423 of December 12, 2023), Andijan Regional Multidisciplinary Medical Center (reference 421 from December 12, 2023) apply in practice.

The social significance of the scientific novelty is as follows: as a result of determining the risk of interstitial tissue damage of 50% or more in patients who have suffered COVID-19-associated pneumonia, it makes it possible to eliminate

and subsequently prevent chronic respiratory failure.

Economic efficiency of scientific novelty: Economic effect of reducing the period of temporary disability when introducing new treatment methods. The estimated economic effect will be:

$$E \text{ time} = (90-30) \times (26923.1 + 13333.4) \times 40 \times 0.15 \times 171938400 = 24178100$$

Conclusion: reducing the temporary disability of patients by recommending and carrying out therapeutic measures as a result of identifying risk factors, as a result, you can save 24,178,100 soums

2 scientific novelty: The essence of scientific novelty: predictors influencing the formation of post-Covid pulmonary fibrosis in patients with COVID-19 during the pandemic were identified, and their impact on changes in pulmonary fibrosis was assessed. USL has been found to be informative in assessing changes in fibrosis;

Significance of scientific novelty: By determining the risk of fibrotic changes based on predictors, it was confirmed that the information content of the results of ultrasound in the subsequent period of illness is satisfactory in comparison with the study of MSCT.

Introduction into practice of the results of scientific novelty: Epidemiology, risk factors, methods for improving the treatment and prevention of post-Covid interstitial lung disease, developed on the basis of the results of scientific research in the treatment of patients with pneumonia associated with COVID-19 Fergana City Medical Association (reference 423 of December 12, 2023), Andijan Regional Multidisciplinary Medical Center (link 421 from December 12, 2023) put into practice

The social effectiveness of scientific novelty is as follows: as a result of identifying predictors of changes in fibrosis, the risk is determined and O'UTT is carried out, the information content of this study. The MSCT examination of these patients was satisfactory. Radiation damage is prevented.

Economic efficiency of scientific innovations. in the post-Covid era, each as a result of performing an ultrasound instead of a CT examination on patients, 275,000 soums per patient, 34,650,000 soums for only 319 patients with soums saved

Conclusion: recommendation and implementation of OST for patients, introduction of extra-budgetary surgical practice, budget funds 34,650,000 at the expense of one patient. allowed me to save up to soums. Expanded use of scientific innovation.

3-scientific novelty: The essence of scientific novelty:: in the early post-Covid period, predictors such as 50% or more damage to the lung parenchyma and the duration of fever, affecting mortality in the first 60 days in patients, were identified and assessed;

Significance of scientific novelty: Significantly higher mortality in the post-infectious period due to damage to the lung parenchyma of 50% or more and elevated body temperature lasting more than 21 days were assessed as predictors of the first 60-day mortality. Therefore, patients with these predictors were treated according to clinical features.

Introduction into practice of the results of scientific novelty: Approved Epidemiology, risk factors, methods for improving the treatment and prevention of post-Covid interstitial lung disease, developed on the basis of the results of scientific research in the treatment of patients with pneumonia associated with COVID-19 Fergana City Medical Association (reference 423 of December 12, 2023), Andijan Regional Multidisciplinary Medical Center (link 421 from December 12, 2023) put into practice

Social efficiency scientific novelty: consists in the following: as a result of identifying predictors, a reduction in 60-day mortality is achieved; Treatment depending on the severity of predictors can reduce the period of temporary disability of patients.

The economic efficiency of scientific novelty is as follows: in the post-Covid period, as a result of the prevention of fibrotic changes in the lungs of patients due to a sharp decrease in re-hospitalization rates per patient, the expected costs average 146,000 soums (per 1 day), which means that costs can be reduce by 4 times.

Conclusion: identification and elimination of predictors allowed saving 145,315 sum of budget funds at the expense of 1 patient.

4-scientific novelty: The essence of scientific novelty: the effectiveness of drug prophylaxis in reducing the risk of developing interstitial lung disease in patients with pneumonia associated with COVID-19 was studied;

The significance of the scientific novelty: the prevention of interstitial lung diseases, which can arise as a result of infectious pneumonia, makes it possible to change the indicators of disability and work ability in a positive direction by preventing the development of chronic respiratory failure, which subsequently develops in patients.

Introduction into practice of the results of scientific novelty: Epidemiology, risk factors, methods for improving the treatment and prevention of post-Covid interstitial lung disease, developed on the basis of the results of scientific research in the treatment of patients with pneumonia associated with COVID-19 Fergana City Medical Association (reference 423 of December 12, 2023), Andijan Regional Multidisciplinary Medical Center (link 421 from December 12, 2023) put into practice

Social effectiveness of scientific novelty: consists in the following: complications and cosmetic application of a new algorithm of drug manipulations in relation to diagnosis and treatment. Gives satisfactory results.

The economic efficiency of scientific novelty consists of:

Conclusion: the amount of benefit paid to 1 disabled person is 648,000 soums (Law of the Republic of Uzbekistan “On state pension provision of citizens on introducing changes and additions aimed at improving the pension system”, dated October 7, 2022), during the sales volume

Approbation of research results: the results of this study were discussed at 2 foreign and 7 republican scientific-practical conferences.

Publication of research results. 17 scientific works have been published on the topic of the dissertation, of which 9 articles in scientific publications, of which

2 articles in domestic and 7 in foreign journals recommended for publication of the main scientific results of doctoral dissertations by the Higher Attestation Commission of the Republic of Uzbekistan.

Structure and scope of the dissertation:the dissertation consists of an introduction, five chapters, a conclusion and a list of references. The volume of the dissertation is 118 pages.

ЭЪЛОН ҚИЛИНГАН ИШЛАР РЎЙХАТИ

СПИСОК ОПУБЛИКОВАННЫХ РАБОТ

LIST OF PUBLISHED WORKS

I бўлим (I часть; I part)

1. Диагностические аспекты и терапевтическая стратегия COVID-19
Доктор ахборотномаси № 4 (101)—2021,С. 160-165 А.А. Далимов ,
Н. Г. Дадамянц, Д. З. Мамарасулова, N.I. Yakubov
2. Optimization Of Methods For The Prevention Of Pulmonary Embolism The
American Journal of Medical Sciences and Pharmaceutical Research
October 31, 2020,Р. 122-132 А.А.Dalimov, N.G. Dadamyants,
D.Z. Mamarasulova.
3. Clinical, Radiological And Laboratory Predictors Of Postcovid Interstitial
Pulmonary Disease The American Journal of Medical Sciences and
Pharmaceutical Research August 31, 2021 P. 26-36 А.А.Dalimov, N.G.
Dadamyants, D.Z. Mamarasulova. N.I. Yakubov
4. Risk Of Pulmonary Artery Thrombosis In Type 2 DM Patients Hospitalized
With Covid-19. The American Journal of Medical Sciences and Pharmaceutical
Research
August 31, 2021 P. 37-43A.A.Dalimov, N.G. Dadamyants, D.Z.
Mamarasulova. N.I. Yakubov
- 5.Scar on the lung :Pulmonologist on how to prevent fibrosis after Covid
pneumonia ACADEMICIA: An International Multidisciplinary Research Journal
Vol. 11, Issue 4, April 2021P. 1291-1295 А.А.Dalimov, D.Z. Mamarasulova.
N.I. Yakubov
- 6.The influence of different therapy metods on the volume of postcovidal
pulmonary loss International Scientific Journal Theoretical & Applied Science
Vo101 08.09.2021P. 242-248 А.А.Dalimov, D.Z. Mamarasulova. N.I. Yakubov
- 7.Haracteristics of the study group and dynamics of pathogenetic markers on the
background of different anti-coagulation modes ACADEMICIA: An
International Multidisciplinary Research Journal Vol. 11, Issue 8, August 2021 P.
378-384 А.А.Dalimov, N.G. Dadamyants, D.Z. Mamarasulova. N.I. Yakubov

8.

Контроль риска формирования постковидной интерстициальной болезни легких № 8п-р-/786 07.07.2022 А.А.Далимов, Д. З. Мамарасулова

9.13. Causes of pulmonary fibrosis International Multidisciplinary Research development Journal Vol. 10, Issue 11, 2023 P. 495-498. A.A.Dalimov

Пбўлим (Пчасть; Пpart)

10. Pathogenetic aspects of COVID-19 induced pulmonary fibrosis

Доктор ахборотномаси № 4 (101)—2021, С. 109-115 А.А.Далимов, D.Z. Mamarasulova, N.I. Yakubov

11. The prevention of Pulmonary embolism IMSCIT (International Multidisciplinary Scientific Conference on Innovative Technology)

March, 31st-2021, P. 66 D.Z. Mamarasulova, N.I. Yakubov, A.A. Dalimov,

12. Qandli diabet 2 turi fonida COVID-19 bilan kasallangan bemorlarda tromboembolik asoratlarni rivojlanishini baxolash usuli №FAP 01937, 29.04.2022 Mamarasulova D.Z, Dadamyanc N.G, Matkarimov B.H, A.A. Dalimov, Dalimova M.M, Tadjixodjayev Sh.Sh, Islamov R.D, Hakimov D.M, Dalimova K.M.

13. Modern methods of treating pulmonary fibrosis International Multidisciplinary Research development Journal Vol. 10, Issue 11, 2023 P. 495-498 Mamarasulova D.Z, A.A. Dalimov