

**ТОШКЕНТ ДАВЛАТ ТИББИЁТ УНИВЕРСИТЕТИ ҲУЗУРИДАГИ
ИЛМий ДАРАЖАЛАР БЕРУВЧИ DSc.04/30.12.2019.Tib.30.02.
РАҚАМЛИ ИЛМий КЕНГАШ АСОСИДАГИ
БИР МАРТАЛИК ИЛМий КЕНГАШ**

ТОШКЕНТ ДАВЛАТ ТИББИЁТ УНИВЕРСИТЕТИ

МИРЗАЕВА УМИДА ЗАХИДОВНА

**КОВИД АСОРАТЛАРИНИ РИВОЖЛАНИШИДА МЕТАБОЛИК
СИНДРОМИ ВА УНИНГ ТАРКИБИЙ ҚИСМЛАРИ**

14.00.03 – Эндокринология

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

ТОШКЕНТ – 2025

Фалсафа доктори (PhD) диссертацияси автореферати мундарижаси

Оглавление автореферата диссертации доктора философии (PhD)

Contents of dissertation abstract of doctor of philosophy (PhD)

Мирзаева Умида Захидовна

Ковид асоратларини ривожланишида метаболик
синдроми ва унинг таркибий қисмлари..... 3

Мирзаева Умида Захидовна

Метаболический синдром и его компоненты в
развитии постковидных осложнений..... 25

Mirzaeva Umida Zakhidovna

Metabolic syndrome and its components in the
development of post-covid complications..... 47

Эълон қилинган ишлар рўйхати

Список опубликованных работ
List of published works..... 52

**ТОШКЕНТ ДАВЛАТ ТИББИЁТ УНИВЕРСИТЕТИ ҲУЗУРИДАГИ
ИЛМий ДАРАЖАЛАР БЕРУВЧИ DSc.04/30.12.2019.Tib.30.02.
РАҚАМЛИ ИЛМий КЕНГАШ АСОСИДАГИ
БИР МАРТАЛИК ИЛМий КЕНГАШ**

ТОШКЕНТ ДАВЛАТ ТИББИЁТ УНИВЕРСИТЕТИ

МИРЗАЕВА УМИДА ЗАХИДОВНА

**КОВИД АСОРАТЛАРИНИ РИВОЖЛАНИШИДА МЕТАБОЛИК
СИНДРОМИ ВА УНИНГ ТАРКИБИЙ ҚИСМЛАРИ**

14.00.03 – Эндокринология

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

ТОШКЕНТ – 2025

Фалсафа доктори (PhD) диссертацияси мавзуси Ўзбекистон Республикаси Олий таълим, фан ва инновациялар вазирлиги ҳузуридаги Олий аттестация комиссиясида В2023.3.PhD/Tib3728 рақам билан рўйхатга олинган.

Диссертация Тошкент давлат тиббиёт университетида бажарилган.

Диссертация автореферати уч тилда (ўзбек, рус, инглиз (резюме)) Илмий кенгашнинг веб-саҳифасида (www.tma.uz) ва «ZiyoNet» ахборот-таълим порталида (www.ziynet.uz) жойлаштирилган.

Илмий раҳбар:

Насирова Хуршидахон Кудратуллаевна
тиббиёт фанлари доктори, доцент

Расмий оппонентлар:

Шагазатова Барно Хабибуллаевна
тиббиёт фанлари доктори, профессор

Алимухамедова Гулрух Ойбековна
тиббиёт фанлари доктори, етакчи илмий ходим

Етакчи ташкилот:

Андижон давлат тиббиёт институти

Диссертация ҳимояси Тошкент давлат тиббиёт университети ҳузуридаги DSc.04/30.12.2019.Tib.30.02 рақамли Илмий кенгаш асосидаги Бир марталик илмий кенгашининг 2025 йил «___» _____ соат _____ даги мажлисида бўлиб ўтади. (Манзил: 100109, Тошкент шаҳри, Олмазор тумани, Фаробий кўчаси 2-уй. Тел./факс: (+99878) 150-78-25, e-mail: tta2005@mail.ru.)

Диссертация билан Тошкент давлат тиббиёт университети Ахборот-ресурс марказида танишиш мумкин (___ рақами билан рўйхатга олинган). Манзил: 100109, Тошкент шаҳри, Олмазор тумани, Фаробий кўчаси 2-уй. Тел./факс: (+99878) 150-78-14.

Диссертация автореферати 2025 йил «___» _____ да тарқатилди.

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

А.Г. Гадаев

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

Д.А. Набиева

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

Ю.М. Урманова

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

КИРИШ (фалсафа доктори (PhD) диссертацияси аннотацияси)

Диссертация мавзусининг долзарблиги ва зарурияти. Метаболик синдром - патогенетик механизмларнинг умумийлиги билан боғлиқ бўлган модда алмашинуви жараёнларининг бузилиши (қорин соҳасидаги семизлик, углевод алмашинувининг бузилиши, дислипидемия ва артериал гипертензия) ҳисобланади. Жаҳон соғлиқни сақлаш ташкилоти (ЖССТ) маълумотларига кўра, 2022 йил ҳолатига кўра, 2,5 миллиард катта ёшли аҳоли (18 ёш ва ундан катта) ортиқча вазнга эга бўлиб, улардан 890 миллиони семизликдан азият чеккан¹. ЖССТ маълумотларига кўра, Ўзбекистонда семизликнинг тарқалиши 2016-2020 йиллар оралиғида 16,6 фоиздан 28,0 фоизгача ошган ². Метаболик бузилишлар макрофаглар ва лимфоцитлар фаолиятининг бузилиши натижасида иммунитет тизимининг заифлашишига олиб келиши мумкин, бу эса одамларни касалликларнинг асоратларига кўпроқ моил қилиб қўяди. Семизлик кўплаб физиологик жараёнларга таъсир кўрсатиб, турли тизимлар, шу жумладан иммунитет тизими функцияларини ўзгартиради. Семиз одамлар нафас йўллари вирусли инфекцияларига, касалликнинг оғир шакллари ва инфекциядан кейинги салбий оқибатларга, жумладан касалхонага ётқизиши, реанимация бўлимига жойлаштирилиши ва ўлимга кўпроқ моил бўладилар.

Коронавирус инфекцияси (COVID-19) пандемияси даврида ва ундан кейин ўтказилган тадқиқотлар шуни кўрсатадики, метаболик синдром ҳамда унинг алоҳида таркибий қисмлари (гипергликемия, гипертензия ва субклиник яллиғланиш) COVID-19 нинг оғир кечиш хавфини оширади. Метаболик синдром ва COVID-19 нинг ўзаро таъсири ковиддан кейинги эндокрин, юрак-қон томир, асаб тизими ва бошқа бир қатор асоратларнинг ривожланишига сабаб бўлиши мумкин. Метаболик синдром фонида COVID-19 нинг оғир кечиши 41,3% ҳолатларда кузатилган бўлса, метаболик синдромсиз беморларда бу кўрсаткич 13,8% ни ташкил этган³.

Мамлакатимизда “Соғлом аҳоли – 2030” стратегияси лойиҳаси доирасида соғлом турмуш тарзини шакллантириш, юқумли бўлмаган касалликларни эрта аниқлаш, даволаш ва уларнинг асоратларини олдини олишни такомиллаштиришга қаратилган кенг қамровли тавсиялар мажмуаси кўзда тутилган. Бу борада концепциянинг устувор стратегик йўналишлари алоҳида аҳамият касб этади. Улар қаторига ортиқча вазн, семизлик, қон босимининг ошиши, углевод ва ёғ алмашинувининг бузилиши каби юқумли бўлмаган касалликлар ҳамда уларнинг хавф омилларига қарши курашиш киради.

Ушбу диссертация тадқиқоти Ўзбекистон Республикаси Президентининг қуйидаги фармонлари ва қарорларида белгиланган вазифаларни маълум даражада амалга оширишга хизмат қилади: 2022 йил 28 январдаги ПФ-60-сон “2022-2026 йилларга мўлжалланган Янги Ўзбекистоннинг тараққиёт стратегияси тўғрисида”ги, 2022 йил 1 январдаги ПФ-102-сон

¹ Lingvay I., Cohen R., Roux C., Sumithran P. Obesity in adults. Lancet. 2024; 404(10456):972-987. doi: 10.1016/S0140-6736(24)01210-8.

² Jahon Sog‘liqni Saqlash Tashkilotining rasmiy veb-sayti, 2020 <https://www.who.int/ru>.

³ Stefan N., Birkenfeld A., Schulze M. Global pandemics interconnected - obesity, impaired metabolic health and COVID-19. Nat Rev Endocrinol. 2021;17(3):135-149. doi: 10.1038/s41574-020-00462-1.

“Эндокринология хизматини такомиллаштириш ва кўламини кенгайтириш чора-тадбирлари тўғрисида”ги, 2019 йил 19 апрелдаги ПФ-4295-сон “2019-2021 йилларда республика аҳолисига эндокринологик ёрдам кўрсатишни такомиллаштириш бўйича миллий дастурни тасдиқлаш тўғрисида”ги, 2018 йил 7 декабрдаги ПФ-5590-сон “Ўзбекистон Республикаси соғлиқни сақлаш тизимини тубдан такомиллаштириш бўйича комплекс чора-тадбирлар тўғрисида”ги фармонлари, шунингдек, 2021 йил 28 июлдаги ПҚ-5199-сон “Соғлиқни сақлаш соҳасида ихтисослаштирилган тиббий ёрдам кўрсатиш тизимини янада такомиллаштириш чора-тадбирлари тўғрисида”ги қарори ҳамда ушбу соҳага оид бошқа меъёрий-ҳуқуқий ҳужжатлар.

Диссертация мавзусининг Ўзбекистон Республикаси фан ва техника ривожланишининг устувор йўналишларига мослиги. Ушбу тадқиқот республика фан ва технологияларини ривожланишининг VI. «Тиббиёт ва фармакология» устувор йўналиши доирасида бажарилган.

Муаммонинг ўрганилганлик даражаси. Метаболик синдром билан оғриган шахсларда COVID-19 нинг салбий оқибатларига сабаб бўлувчи патофизиологик механизмлар бир қатор тадқиқотларда тавсифланган (Dissanayake H., 2023; Kariyawasam J., 2022; Landstra C., 2021; Mal P., 2022). Коронавирус инфекциясининг таъсири анамнезида қандли диабет бўлган одамларда гипергликемиянинг қайта ривожланиши ёки гликемик назоратнинг ёмонлашиши билан боғлиқ. Бунда асосий механизм инсулинга резистентликнинг кучайиши ҳисобланади (Reiterer M., 2021). Гипергликемия, дислипидемия, жигар ферментлари фаоллигининг ўзгариши, эҳтимол, COVID-19 да яллиғланиш жараёнини акс эттиради.

Лию Ж. ва бошқалар (2021) гамма-глутамилтрансфераза (ГГТ) миқдори оғир ҳолатларда енгил ҳолатларга қараганда сезиларли даражада юқори эканлигини ва касалхонада қолиш муддатининг ортиши билан боғлиқлигини аниқладилар. Бундан ташқари, ГГТ миқдори юқори бўлган беморларда интерлейкин-6 (ИЛ-6) ва С-реактив оқсил (СРО) нинг юқори миқдорлари аниқланган, аммо ўсма некрози омили - α (TNF- α) нинг миқдори ошмаган. Муаллифлар ГГТ COVID-19 оғирлигининг муҳим кўрсаткичи бўлиши мумкинлигини тахмин қилмоқдалар.

Ўтқир коронавирус инфекциясидан соғайгандан сўнг бир йил давомида беморларнинг 1,3 фоизда қандли диабет, 2,0 фоизда эса оч қоринга гликемия бузилиши аниқланган (Maestre-Muñiz M., 2021). Бир қатор олимлар томонидан ўтказилган эпидемиологик тадқиқотлар шуни кўрсатдики, COVID-19 нинг салбий клиник оқибатлари семизлик, метаболик синдром, қандли диабет, гипертония, юрак-қон томир касалликлари каби ҳамроҳ патологиялар билан боғлиқ экан (Chang Y., 2022; Guan W., 2020; Kastora S., 2022; Lingvay I., 2024).

Инсулинрезистентлик ушбу касалликларнинг асосий таркибий қисмларидан бири ҳисобланади. Шу сабабли, пандемия даврида харажатларни камайтиришга ва ҳисоб-китобларда осон бўлган суррогат маркерларни излаш бугунги кунда долзарб масаладир. Шундай маркерлардан бири - триглицерид-глюкоза индекси (ТГИ) бўлиб, унинг юқори кўрсаткичи қандли диабет,

метаболик синдром, гипертония, юрак-қон томир касалликлари ва COVID-19 нинг оғир кечиши билан боғлиқдир (Lopez-Jaramillo P., 2023; Lumu W., 2023; Rohani-Rasaf M., 2022). Дислипидемиянинг энг мақбул маркерлари инсулинрезистентлик ва метаболик синдром билан боғлиқ бўлган аполипопротеинлар бўлиши мумкин (Naydenova G., 2016; Barkas F., 2016; Lind L., 2006). Zhong L. ва бошқалар (2010) ApoB/ApoA1 нисбати метаболик синдром ва унинг таркибий қисмлари билан боғлиқлигини аниқлаган, бунда метаболик синдром таркибий қисмлари сони ортиши билан ушбу кўрсаткич сезиларли даражада ошган. Илмий адабиётларга кўра, метаболик синдром ва қандли диабет билан кечаётган COVID-19 да Аполипопротеин A1 (ApoA1) нинг пасайиши, Аполипопротеин B (ApoB) нинг кўтарилиши ва ApoB/ ApoA1 нисбатининг ошиши кузатилган (Fahed G., 2022; Feingold K., 2023).

Ўзбекистонда МС ва COVID-19 бўйича тадқиқотлар коронавирус инфекцияси фонида кардиологик жиҳатларга қаратилган. Тадқиқотларнинг асосий қисми қандли диабет билан оғирган беморларда постковид даврининг ўзига хос хусусиятларини, шунингдек COVID-19 ўтказгандан сўнг илк бор юзага келган қандли диабетнинг янги ҳолатларини ўрганишга бағишланган (Абдиева Г.А., 2023; Алиева А.В., 2023; Убайдуллаева Ш.А., 2024; Ҳайдарова Ф.А., 2022; Тиллашайхова И.М., 2025).

Диссертация мавзусини диссертация бажарилаётган олий таълим муассасасининг илмий-тадқиқот ишлари билан боғлиқлиги. Диссертация иши Тошкент педиатрия тиббиёт институтининг 01980006703-сонли “Болаларда туғма ва орттирилган касалликларни ташхислаш, даволаш ва олдини олиш усуллари тақомиллаштириш” мавзусидаги илмий-тадқиқот ишлари режасига мувофиқ бажарилган.

Тадқиқотнинг мақсади метаболик синдром ва унинг таркибий қисмлари ҳамда COVID-19 ўртасидаги патогенетик ўзаро боғлиқликларни, шунингдек, коронавирус инфекциясини бошдан кечирган беморларда асоратлар ривожланишини башорат қилишда уларнинг аҳамиятини баҳолашдан иборат.

Тадқиқот вазифалари:

метаболик синдром мавжудлиги ёки йўқлигига қараб COVID-19 нинг ўткир даврида ва коронавирус инфекциясини бошдан кечирган беморларда клиник ва метаболик хусусиятларни баҳолаш;

COVID-19 нинг ўткир даврида метаболик синдром ва унинг алоҳида таркибий қисмларининг прогностик аҳамиятини аниқлаш, шунингдек, ковиддан кейинги асоратларни эрта аниқлашга кўмаклашадиган омиллар мажмуасини белгилаш;

коронавирус инфекциясини бошдан кечирган шахслар орасида метаболик синдром ва унинг таркибий қисмлари бирикмаларининг учраш сонини ўрганиш;

метаболик синдромнинг клиник-анамнестик ва биокимёвий прогностик омилларини аниқлаш ҳамда ковиддан кейинги асоратларни эрта башорат қилиш учун энг муҳим аҳамиятга эга бўлган уларнинг бирикмаларини белгилаш;

сунъий нейрон тармоғи ёрдамида метаболик синдромнинг энг муҳим прогностик омиллари ва уларнинг бирикмаларини ҳисобга олган ҳолда ковиддан кейинги асоратларни башорат қилиш моделини ишлаб чиқиш.

Тадқиқот объекти: 205 нафар бемор, уларнинг 84 нафари эркаклар ва 121 нафари аёллар. COVID-19 тасдиқланган 102 нафар бемор "Зангиота-1" Республика ихтисослаштирилган кўп тармоқли шифохонасида даволанган. 103 нафар метаболик синдромли (МС) ва МС бўлмаган бемор 2022-йилнинг январь-август ойларида Республика ихтисослаштирилган эндокринология илмий-амалий тиббиёт марказида коронавирус инфекциясидан соғайиб, статсионар шароитда даволанган.

Тадқиқот предмети: беморларнинг анамнез маълумотлари, қоннинг умумий клиник, биокимёвий ва иммунологик лаборатория таҳлиллари, шу жумладан липид спектри натижалари, оч қоринга глюкоза, HbA1c, С-реактив оксил, Д-димер, ИЛ-6 ва инсулин даражалари ўрганилган.

Тадқиқот усуллари: Тадқиқот мақсади ва вазифаларини бажариш учун умумклиник, лаборатория, функционал ва статистик усуллардан фойдаланилган.

Тадқиқотнинг илмий янгилиги:

метаболик синдром таркибий қисмлари, COVID-19 кечишининг оғирлиги ва триглицерид-глюкоза индекси ва ApoB/ApoA1 нисбатининг кардиал, эндокрин-метаболик, тромботик, респиратор, иммун-яллиғланиш, неврологик, нефрологик ва гепатогастроэнтерологик асоратлар ўртасидаги ўзаро боғлиқликлар комплекс баҳоланиб, хавф гуруҳини шакллантиришда юқори диагностик аҳамиятга эга эканлиги асосланган;

ROC-таҳлили ёрдамида илк бор МС билан оғриган беморларда COVID-19 нинг оғир кечиш хавфи юқори бўлган яллиғланиш, гемодинамик ва метаболик белгилар учун диагностик аҳамиятли кесиш нуқталари (cut-off) аниқланган;

сунъий нейрон тармоғи асосида тўрт модулли — метаболик, яллиғланиш-тромботик, клиник ва антропометрик — оригинал комплекс прогностик моделнинг COVID-19 дан кейинги асоратлар ривожланиш хавфини ва COVID-19 нинг турли оғирлик даражаларини (енгил, ўртача оғир, оғир ва ўта оғир шакллари) башорат қилиши асосланган;

COVID-19 нинг оғир кечиши ва кўп аъзоларга таъсир этувчи асоратлар хавфини эрта аниқлашда ишлаб чиқилган моделнинг валидатсияси ўтказилиб, унинг юқори аниқлик кўрсаткичлари (прогностик қиймат — 99,0%, сезгирлик — 97,0%, махсуслик — 85,7%) аниқланган.

Тадқиқотнинг амалий натижалари қуйидагилардан иборат:

коронавирус инфекциясини бошдан кечирган метаболик синдром билан оғриган беморларда кўп аъзоли асоратлар ривожланиш хавфи юқори бўлган гуруҳни шакллантириш учун амалий модель таклиф этилди. Бундай асоратларга қуйидагилар киради: юрак-қон томир, эндокрин-метаболик, тромботик, нафас олиш, иммунитет-яллиғланиш, неврологик, нефрологик ва гепатогастроэнтерологик асоратлар;

COVID-19 дан кейинги даврда юрак-қон томир, эндокрин-метаболик, тромботик, нафас олиш, иммунитет-яллиғланиш, неврологик, нефрологик ва гепатогастроэнтерологик асоратлар ривожланиш хавфи юқори бўлган беморларни эрта босқичларда аниқлаш имконини берувчи клиник ва биокимёвий маркерлар комбинациялари аниқланди;

“Коронавирус инфекциясидан кейинги асоратлар ривожланиш эҳтимолини прогноз қилиш” компьютер дастури ишлаб чиқилди ва рўйхатдан ўтказилди (PVROPCI.exe; №DGU 30094, 29.11.2023 й.). Бу дастур клиник-биокимёвий кўрсаткичлар ва метаболик синдром компонентлари асосида эрта босқичларда COVID-19 дан кейинги асоратлар хавфи юқори бўлган беморларни аниқлаш ва ушбу маълумотлардан ўз вақтида профилактика ва даволаш тактикасини аниқлаш учун фойдаланиш имконини беради.

Тадқиқот натижаларининг ишончлилиги беморлар ҳолатини баҳолашнинг объектив мезонларидан фойдаланилганлиги ва уларнинг сони етарлилиги, лаборатория ва функционал ташхислашнинг замонавий усуллари, услубий ёндашувларнинг тўғри қўлланилганлиги билан асосланади.

Статистик таҳлил олинган натижаларнинг ишончлилигини тасдиқлади.

Тадқиқот натижаларининг илмий ва амалий аҳамияти.

Тадқиқотнинг илмий аҳамияти коронавирус инфекциясини ўтказган беморларда метаболик синдромнинг анамнестик, клиник ва биокимёвий белгиларини комплекс баҳолаш ва уларнинг COVID-19 дан кейинги асоратлар шаклланишидаги ролини аниқлашдан иборат. Биринчи марта ушбу тоифадаги беморлар учун триглицерид-глюкоза индекси (ТГИ) ва ApoB/ApoA1 нисбатининг COVID-19 нинг оғир кечиши ва асоратларини олдиндан белгиловчи омиллар сифатидаги юқори аҳамияти кўрсатилди. Бу эса метаболик синдром ва коронавирус инфекцияси ўртасидаги боғлиқликнинг патогенетик механизмлари ҳақидаги тасаввурларни кенгайтиради.

Сунъий нейрон тармоқ усуллари ёрдамида яратилган моделнинг амалий аҳамияти шундаки, у кардиал, эндокрин-метаболик, тромботик, нафас олиш, нефрологик, неврологик ва бошқа асоратлар ривожланиши бўйича юқори хавф гуруҳига кирувчи метаболик синдромли беморларни эрта босқичларда аниқлаш, шунингдек, COVID-19 кечишининг оғирлигини прогноз қилиш имконини беради. Тадқиқот натижаларининг жорий этилиши беморларни эрта стратификациялаш, профилактик ва даволаш чора-тадбирларини индивидуаллаштириш ҳамда тиббий ёрдам самарадорлигини ошириш имкониятини таъминлайди.

Тадқиқот натижаларининг жорий этилиши. COVID-19 ўтказган беморларда метаболик синдром ва унинг таркибий қисмларининг клиник-прогностик аҳамиятини баҳолаш ва прогнозлаш усуллари тақомиллаштириш бўйича олинган илмий натижалар асосида:

биринчи илмий янгилик. метаболик синдром компонентлари, COVID-19 кечишининг оғирлиги ва триглицерид-глюкоза индекси (ТГИ) ва ApoB/ApoA1 нисбатининг кардиал, эндокрин-метаболик, тромботик, респиратор, иммун-яллиғланиш, неврологик, нефрологик ва гепатогастроэнтерологик асоратлар ўртасидаги ўзаро боғлиқликлар комплекс баҳоланиб, хавф гуруҳини

шакллантиришда юқори диагностик аҳамиятга эга эканлиги асосланганлиги Ё.Х. Тўракулов номидаги РИИАТЭМ Самарқанд филиалининг 26.03.2024 йилдаги 21-сон ва РИИАТЭМ Фарғона филиалининг 16.03.2024 йилдаги 16-сон буйруқ билан амалиётига жорий этилган (Соғлиқни сақлаш вазирлиги ҳузуридаги илмий техник кенгашнинг 2025 йил 10 июндаги 19/20-сонли хулосаси). Ижтимоий самарадорлиги: шифокорлар яллиғланиш маркерлари, қон босими кўрсаткичлари ва метаболик алмашинув биомаркерлари асосида постковид асоратлар хавфини эрта аниқлаш воситасига эга бўлдилар. Бу ҳар бир беморга индивидуал ёндашиш ва профилактика ҳамда даволаш тадбирларини ўз вақтида ўтказиш имконини беради. Иқтисодий самарадорлиги: юқори хавф гуруҳидаги беморларни эрта аниқлаш билан ифодаланади, бу эса асоссиз касалхонага ётқизишлар сонини камайтиришга, касалхонада даволаниш муддатини қисқартиришга ва бир беморни даволаш харажатларини камайтиришга ёрдам беради. Хулоса: Метаболик синдром билан оғриган беморларда асоратлар ривожланиши хавфи юқори бўлган гуруҳларни аниқлашда ТГИ ва АроВ/АроА1 нисбати юқори диагностик аҳамиятга эга экани исботланган. Бу аҳоли саломатлигини яхшилаш, профилактик тадбирларни самарали ташкил этиш ва асоратларни олдини олишда муҳим аҳамият касб этади;

иккинчи илмий янгилик: ROC-таҳлили ёрдамида илк бор МС билан оғриган беморларда COVID-19 нинг оғир кечиш хавфи юқори бўлган яллиғланиш, гемодинамик ва метаболик белгилар учун диагностик аҳамиятли кесиш нуқталари (cut-off) аниқланганлиги Ё.Х. Тўракулов номидаги РИИАТЭМ Самарқанд филиалининг 26.03.2024 йилдаги 21-сон ва РИИАТЭМ Фарғона филиалининг 16.03.2024 йилдаги 16-сон буйруқ билан амалиётига жорий этилган (Соғлиқни сақлаш вазирлиги ҳузуридаги илмий техник кенгашнинг 2025 йил 10 июндаги 19/20-сонли хулосаси). Ижтимоий самарадорлиги: яллиғланиш маркерлари, артериал қон босими кўрсаткичлари ва метаболик алмашинув биомаркерлари асосида постковид асоратлар хавфини эрта аниқлаш имконияти яратилди. Иқтисодий самарадорлиги: юқори хавф гуруҳидаги беморларни эрта аниқлаш асоссиз касалхонага ётқизишлар сонини камайтириш, стационар даволаниш муддатларини қисқартириш ва даволаш харажатларини камайтириш имконини беради, бу эса бемор ва давлат бюджетига тушадиган молиявий юкни енгиллаштиради. Хулоса: таклиф этилган усулларни қўллаш соғлиқни сақлаш тизими ресурсларидан фойдаланиш самарадорлигини оширишга хизмат қилади. Бу беморларга индивидуал ёндашувни таъминлайди, даволаш сифатини яхшилади ва ногиронлик даражасини пасайтириш орқали тиббий ёрдам самарадорлигини оширади;

учинчи илмий янгилик: сунъий нейрон тармоғи асосида тўрт модулли - метаболик, яллиғланиш-тромботик, клиник ва антропометрик - оригинал комплекс прогностик моделнинг COVID-19 дан кейинги асоратлар ривожланиш хавфини ва COVID-19 нинг турли оғирлик даражаларини (енгил, ўртача оғир, оғир ва ўта оғир шакллари) башорат қилиши асосланганлиги Ё.Х. Тўракулов номидаги РИИАТЭМ Самарқанд филиалининг 26.03.2024

йилдаги 21-сон ва РИИАТЭМ Фарғона филиалининг 16.03.2024 йилдаги 16-сон буйруқ билан амалиётига жорий этилган (Соғлиқни сақлаш вазирлиги хузуридаги илмий техник кенгашнинг 2025 йил 10 июндаги 19/20-сонли хулосаси). Ижтимоий самарадорлиги: Ишлаб чиқилган математик модел жамоат саломатлигига сезиларли ҳисса қўшади, чунки у COVID-19 билан касалланган беморларда асоратлар ривожланиш хавфини тез ва аниқ баҳолаш имконини беради. Бу замонавий тиббий ёндашувларни такомиллаштириш, самарали профилактика чораларини жорий этиш ва соғлиқни сақлаш тизимини оптималлаштиришга қўмаклашади. Иқтисодий самарадорлиги: клиник амалиётда кўп таркибли математик моделни қўллаш тиббий ресурсларни самарали тақсимлаш ва харажатларни камайтиришга ёрдам беради. Асоратларни эрта ташхислаш беморларнинг такрорий касалхонага ётқизилишини минималлаштириш ва уларни даволаш харажатларини камайтириш имконини беради. Хулоса: Сунъий нейрон тармоғига асосланган кўп таркибли математик моделдан фойдаланиш метаболик синдромли беморларда турли орган тизимларини қамраб олган постковид асоратлар - юрак-қон томир, эндокрин-метаболик, тромботик, нафас олиш, иммун-яллиғланиш, неврологик, нефрологик ва гепатогастроэнтерологик асоратлар ривожланиш хавфини прогноз қилиш имконини беради;

тўртинчи илмий янгилик: COVID-19нинг оғир кечиши ва кўп аъзоларга таъсир этувчи асоратлар хавфини эрта аниқлашда ишлаб чиқилган моделнинг валидацияси ўтказилиб, унинг юқори аниқлик кўрсаткичлари (прогностик қиймат — 99,0%, сезгирлик — 97,0%, махсуслик — 85,7%) аниқланганлиги Ё.Х. Тўракулов номидаги РИИАТЭМ Самарқанд филиалининг 26.03.2024 йилдаги 21-сон ва РИИАТЭМ Фарғона филиалининг 16.03.2024 йилдаги 16-сон буйруқ билан амалиётига жорий этилган (Соғлиқни сақлаш вазирлиги хузуридаги илмий техник кенгашнинг 2025 йил 10 июндаги 19/20-сонли хулосаси). Ижтимоий самарадорлиги: сунъий интеллектга асосланган модел касалликнинг кечишини прогноз қилиш ва салбий оқибатларнинг олдини олишга ёрдам беради, шунингдек, тиббий хизмат сифатини оширади. Иқтисодий самарадорлиги: моделнинг юқори прогностик аҳамияти ва сезувчанлиги беморларнинг хавфларини аниқ аниқлаш ва оғир ҳолатларга олиб келмасдан, эрта босқичларда индивидуаллаштирилган терапевтик аралашувларни ўтказиш имконини беради. Натижада, қимматбаҳо ва мураккаб таҳлилларни ўтказиш зарурати қисқаради, бу эса соғлиқни сақлаш тизимидаги умумий харажатларни самарали тарзда камайтиришга хизмат қилади. Хулоса: Сунъий нейрон тармоғига асосланган кўп таркибли математик моделдан фойдаланиш метаболик синдромли беморларда турли орган тизимларини қамраб олган постковид асоратлар - юрак-қон томир, эндокрин-метаболик, тромботик, нафас олиш, иммун-яллиғланиш, неврологик, нефрологик ва гепатогастроэнтерологик асоратлар ривожланиш хавфини прогноз қилиш имконини беради.

Тадқиқот натижаларининг апробацияси. Мазкур тадқиқот натижалари 2 та халқаро ва 2 та республика илмий-амалий анжуманларида муҳокамадан ўтказилган.

Тадқиқот натижаларининг эълон қилинганлиги. Диссертация мавзуси бўйича жами 18 илмий иш чоп этилган бўлиб, шулардан Ўзбекистон Республикаси Олий аттестация комиссиясининг диссертациялар асосий илмий натижаларини чоп этишга тавсия этилган илмий нашрларда 10 та мақола, жумладан, 5 таси республика ва 5 таси хорижий журналларда.

Диссертациянинг тузилиши ва ҳажми. Диссертация кириш, бешта боб, хулоса, амалий тавсиялар ҳамда фойдаланилган адабиётлар рўйхатидан таркиб топган. Диссертация ҳажми 120 саҳифадан иборат.

ДИССЕРТАЦИЯНИНГ АСОСИЙ МАЗМУНИ

Кириш қисмида диссертация ишининг долзарблиги асосланган, тадқиқотнинг мақсад ва вазифалари, ҳимояга тақдим этилаётган асосий қоидалар шакллантирилган, илмий янгилиги, натижаларнинг илмий-амалий аҳамияти, апробацияси ҳақидаги маълумотлар, чоп этилган натижалар ва диссертациянинг тузилиши келтирилган.

Диссертациянинг **“COVID-19 да метаболик синдром. Этиопатогенетик жиҳатлар ва асоратлар”** деб номланган биринчи бобида адабиётлар шарҳи келтирилган бўлиб, унда метаболик синдромнинг этиологияси ва патогенези, метаболик синдром компонентлари ва COVID-19 ўртасидаги хавф алоқалари, шунингдек COVID-19 да турли тизимлар шикастланишининг клиник ва патофизиологик механизмлари бўйича маҳаллий ва хорижий муаллифларнинг илмий-амалий маълумотлари таҳлил қилинган.

Диссертациянинг **“Клиник материал ва тадқиқот усуллариининг умумий тавсифи”** деб номланган иккинчи бобида тадқиқотнинг асосий материаллари ва усуллари баён этилган. Мазкур диссертация иши Республика ихтисослаштирилган кўп тармоқли “Зангиота-1” шифохонаси ва Республика ихтисослаштирилган эндокринология илмий-амалий тиббиёт маркази негизида олиб борилди.

Тадқиқотнинг 1-босқичига (COVID-19 нинг ўткир даври) коронавирус инфекцияси тасдиқланган 102 нафар бемор киритилди. Уларнинг 42 нафари эркак ва 60 нафари аёл эди. Беморларнинг ёши 33 ёшдан 75 ёшгача бўлган. Метаболик синдром ташхиси IDF (2005 йил) мезонларига мувофиқ қўйилди. COVID-19 ташхиси клиник кўриниш, касалхонага ётқизилганда ўпканинг компьютер томографияси маълумотлари асосида қўйилди, шунингдек ПЗР (полимераза занжирли реакция) усули билан SARS-CoV-2 тести натижалари орқали тасдиқланди. Коронавирус инфекциясининг оғирлик даражаси қоннинг кислород билан тўйинганлик даражаси (SpO_2) ва компьютер томографияси натижалари асосида аниқланган ўпка шикастланишининг ҳажми бўйича белгиланди.

Иккинчи босқичга 2022 йилнинг январь-август ойлари давомида РИЭИАТМда стационар даволанишда бўлган 103 нафар бемор киритилди. Асосий гуруҳни COVID-19 билан касалланган 62 нафар бемор ташкил этди (улардан 37 нафари метаболик синдромли ва 25 нафари метаболик синдромсиз). Назорат гуруҳини COVID-19 билан касалланмаган 41 нафар

бемор (24 нафари метаболик синдромли ва 17 нафари метаболик синдромсиз) ташкил этди.

Барча текширилганларга умумий қабул қилинган тадқиқот усуллари қўлланилди: анамнез йиғиш (ёши, оилавий аҳволи, ижтимоий мавқеи), ҳамроҳ касалликларнинг мавжудлиги, ирсий мойиллик; антропометрик кўрсаткичлар (бўй ва тана вазнини ўлчаш, бел айланаси ва тана вазни индексини баҳолаш), шунингдек коагулограмма кўрсаткичлари, жигар ва буйрақларнинг функционал ҳолати, липид ва углевод алмашинуви ўрганилди, яллиғланиш маркерлари даражаси аниқланди.

Натижаларни статистик қайта ишлаш Microsoft Excel, IBM SPSS Statistica 23 ва MedCalc 18.5 версияси, easyROC 1.3.1 версияси дастурларидан фойдаланган ҳолда амалга оширилди. Фарқлар $p < 0,05$ бўлганда статистик жиҳатдан аҳамиятли деб ҳисобланди.

Диссертациянинг **“Коронавирус инфекциясининг ўткир даврида метаболик синдром ва унинг таркибий қисмларининг клиник-биокимёвий хусусиятлари, хавф омиллари”** деб номланган учинчи бобида COVID-19 нинг ўткир босқичида метаболик синдромли беморларнинг анамнестик, умумий клиник ва лаборатория кўрсаткичлари ўрганилган.

Умумий когортада (102 бемор) текширилганларнинг катта қисми (75,5%) 50 ёшдан ошганлар (МС билан 51 (72,9%); ЭН 7,21; 95% ИИ 3,42-15,2; $p < 0,001$; МС сиз 29 (81,3%); ЭН 18,8; 95% ИИ 5,35-65,9; $p < 0,001$), уларнинг аксарияти 60 ёшдан ошган шахслар эди (МС билан оғриган 51 бемордан 74,5%; МС бўлмаган 26 бемордан 76,9%). Ўрганилган гуруҳларда жинсий фарқлар аниқланмади (ЭН 1,69; 95% ИИ 0,73-3,94; $p = 0,22$), бироқ МС гуруҳида аёллар улуши (62,9%) эркакларга нисбатан юқори бўлди (37,1%; ЭН 2,86; 95% ИИ 1,44-5,69; $p = 0,003$).

Иккала гуруҳдаги беморларнинг аксарияти COVID-19 нинг енгил ва ўртача оғир шакллари билан касалланган (ЭН 0,68; 95% ИИ 0,27-1,75; $p = 0,42$). Коронавирус инфекциясининг енгил кечиши МС бўлмаган гуруҳда кўпроқ кузатилди (37,5% га нисбатан 18,6%; ЭН 2,63; 95% ИИ 1,03-6,70; $p = 0,04$).

Клиник симптоматиканинг таҳлили шуни кўрсатдики, коронавирус инфекциясининг асосий кўринишлари - тана ҳароратининг кўтарилиши (68,6% га нисбатан 62,5%; ЭН 1,31; 95% ИИ 0,55-3,14; $p = 0,55$), йўтал (57,1% га қарши 43,8%; ЭН 1,71; 95% ИИ 0,74-3,99; $p = 0,21$) ва ҳид ва таъм билишнинг бузилиши (30,0% га нисбатан 28,1%; ЭН 1,10; 95% ИИ 0,43-2,76; $p = 0,85$) иккала гуруҳда ҳам бир хил даражада қайд этилган.

МС гуруҳида (СРО - $64,4 \pm 21,7$ мг/л; Д-димер - $3,03 \pm 3,77$ мг/л ва ИЛ-6 - $13,2 \pm 7,7$ пг/л) яллиғланиш маркерлари даражасининг МС бўлмаган гуруҳга нисбатан сезиларли даражада ошганлиги кузатилди (СРО - $45,5 \pm 18,0$ мг/л; $p < 0,0001$; Д-димер - $1,03 \pm 1,28$ мг/л; $p = 0,004$ ва ИЛ-6 - $5,8 \pm 3,9$ пг/л; $p = 0,0001$).

Липид спектри кўрсаткичларининг қиёсий таҳлили МС билан оғриган беморларда МС бўлмаган гуруҳ кўрсаткичларига нисбатан ТГ ($2,27 \pm 1,01$ ммол/л) ва ЮЗЛП ($1,12 \pm 0,27$ ммол/л) нинг статистик жиҳатдан сезиларли даражада юқори қийматларини аниқлади (мос равишда $1,41 \pm 0,42$ ммол/л; $p < 0,0001$ ва $1,24 \pm 0,27$ ммол/л; $p = 0,03$). Липид профилининг қолган

кўрсаткичлари (УХС $4,83 \pm 1,54$ ммол/л га қарши $4,33 \pm 1,15$ ммол/л; $p=0,11$; ПЗЛП $2,82 \pm 1,01$ ммол/л га қарши $2,59 \pm 0,91$ ммол/л; $p=0,27$; J $0,93 \pm 0,81$ ммол/л га қарши $0,84 \pm 0,55$ ммол/л; $p=0,57$) сезиларли даражада фарқ қилмаса-да, МС бўлган гуруҳда улар МС бўлмаган гуруҳга қараганда юқорироқ эди.

МС билан оғриган ва МС бўлмаган гуруҳларда аполипопротеинларнинг қиёсий таҳлили шуни кўрсатдики, МС бўлган гуруҳда АроВ даражаси ($1,32 \pm 0,37$ г/л) ва АроВ/АроА нисбати ($1,14 \pm 0,38$) МС бўлмаган гуруҳ маълумотларига нисбатан сезиларли даражада юқори эди (мос равишда $1,10 \pm 0,29$ г/л; $p=0,003$ ва $0,83 \pm 0,19$; $p < 0,001$). Аксинча, Аро А1 миқдори МС бўлган гуруҳда сезиларли даражада паст бўлган ($1,21 \pm 0,26$ г/л; МС сиз - $1,32 \pm 0,18$ г/л; $p=0,03$).

ТГ миқдорининг ошиши ва ЮЗЛП миқдорининг пасайиши кўринишидаги дислипидемия кўпроқ МС билан оғриган беморларга хос бўлган, бундан ташқари, АроВ даражасининг ошиши ва АроВ/АроА1 индексининг ошиши ҳамда АроА1 таркибининг пасайиши кўринишидаги сезиларли атероген дисбаланс кузатилган.

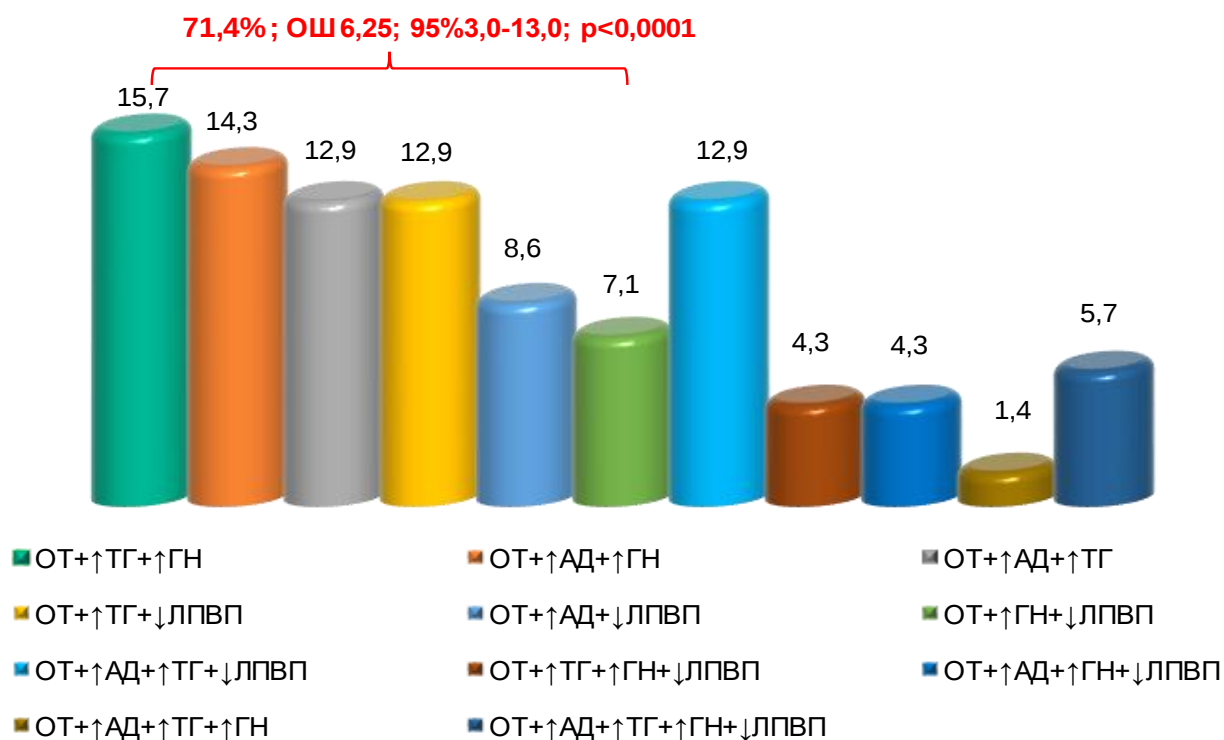
Кейинчалик биз МС бўлган ва бўлмаган гуруҳларда углевод алмашинуви кўрсаткичларини таққосладик. МС бўлган гуруҳда оч қоринга гликемия ($8,78 \pm 5,18$ ммол/л), инсулин даражаси ($15,5 \pm 11,3$ мкЕд/мл), НОМА-IR ($6,34 \pm 6,89$), шунингдек, ТГИ ($2,0 \pm 0,78$) МС бўлмаган беморларга қараганда сезиларли даражада юқори эди (мос равишда $4,98 \pm 1,37$ ммол/л; $p=0,0001$; $8,49 \pm 7,30$ мкБ/мл; $p=0,002$; $1,84 \pm 1,62$; $p=0,0004$; $1,19 \pm 0,44$; $p < 0,0001$). НbA1c даражаси ($7,25 \pm 3,76\%$ га қарши $5,90 \pm 1,52\%$; $p=0,05$) статистик жиҳатдан ишончли бўлмаса-да, МС гуруҳида ҳам юқорироқ эди.

Углевод алмашинувининг бузилиши (оч қоринга глюкоза, инсулин ва НОМА-IR нинг юқори кўрсаткичлари) кўпроқ МС билан оғриган беморларга хосдир. Бундан ташқари, ТГИ нисбатида номутаносиблик мавжуд.

Кейинчалик, биз COVID-19 нинг ўткир даврида МС таркибий қисмларининг учраш ҳолатлари сонини баҳоладик. МС билан оғриган беморлар когортасида (бел айланаси - БА - $103,3 \pm 8,4$ см) гипертриглицеридемия ($65,7\%$) энг кўп қайд этилган, иккинчи энг кўп учрайдиган компонент АГ ($60,0\%$), сўнгра ЮЗЛП даражасининг пасайиши ($55,7\%$), углевод алмашинувининг бузилиши $55,7\%$ да қайд этилган. Алоҳида компонентларнинг учраш частотаси бўйича статистик жиҳатдан аҳамиятли фарқлар аниқланмади.

МС бўлмаган гуруҳда (БА - $82,3 \pm 6,9$ см) бир хил частотада ($18,8\%$) АБ $\geq 130/80$ мм сим.уст., ТГ $\geq 1,7$ ммол/л ва ГН $> 5,6$ ммол/л, ЮЗЛП $< 1,03$ ммол/л дан биров кам бўлган беморлар ($15,6\%$) кузатилди.

COVID-19 нинг ўткир даврида МС билан оғриган шахслар орасида 3 компонентнинг турли хил вариациялари энг кўп учради ($71,4\%$; ЭН $6,26$; 95% ИИ $3,0-13,0$; $p < 0,0001$): БА+↑ТГ+↑ГН - $15,7\%$; БА+↑АБ+↑ГН - $14,3\%$; БА+↑АБ+↑ТГ - $12,9\%$; БА+↑ТГ+↓ЮЗЛП - $12,9\%$; БА+↑АБ+↓ЮЗЛП - $8,6\%$ ва БА+↑ГН+↓ЮЗЛП - $7,1\%$ (1-расм).



1-расм. COVID-19 нинг ўткир даврида МС таркибий қисмларининг турли кўринишлари тузилмаси.

4 компонентли вариантлар 22,9% ҳолатларда кузатилди: ОТ+↑АБ+↑ТГ+↓ЮЗЛП – 12,9%; ОТ+↑АБ+↑ГН+↓ЮЗЛП – 4,3%; ОТ+↑ТГ+↑ГН+↓ЮЗЛП – 4,3% ва ОТ+↑АБ+↑ТГ+↑ГН – 1,4%. 5 компонентли (ОТ+↑АБ+↑ТГ+↑ГН+↓ЮЗЛП) ҳолат 5,7% ҳолларда қайд этилди. Умумий когортада ↑ТГ учраши 65,7%, ↑АБ – 60,0%, ↑ГН – 52,9%, ↓ЮЗЛП – 55,7% ни ташкил этди.

Шундай қилиб, ўрганилган популяцияда МСнинг уч компонентли шакли (71,4%) устунлик қилди, бунда гипертриглицеридемия (65,7%) ва артериал гипертензия (60,0%) кўпроқ учраганлиги аниқланди.

Коронавирус инфекциясининг ўткир даврида МС билан оғриган ва оғримаган беморларда метаболик бузилишлар ривожланишига таъсир этувчи омилларни таҳлил қилиш шуни кўрсатдики, қон босимининг кўтарилиши МС билан оғриган беморларда кўпроқ кузатилди. Хусусан, САБ $\geq 130,0$ мм сим. уст. (ЭН 8,31; 95% ИИ 3,01-22,9; $p < 0,001$) ва ДАБ ≥ 85 мм сим. уст. (ЭН 5,40; 95% ИИ 2,11-13,8; $p < 0,001$) ҳамда $\geq 130/80$ мм сим. уст. (ЭН 6,50; 95% ИИ 2,37-17,8; $p < 0,001$) кўрсаткичлари МС билан оғриган беморларда сезиларли даражада кўпроқ кузатилди.

Липид спектри кўрсаткичлари таҳлил қилинганда, МС билан оғриган беморлар орасида ТГ $\geq 1,7$ ммол/л (65,7% га нисбатан 18,8%; ЭН 3,65; 95% ИИ 1,34-9,97; $p = 0,009$) ва ЮЗЛП $< 1,03$ ммол/л (55,7% га нисбатан 15,6%; ЭН 23,3; 95% ИИ 3,0-180,0; $p < 0,001$) ҳоллари кўпроқ учраганлиги аниқланди.

УХС $\geq 5,2$ ммол/л (40,0% га нисбатан 18,8%; ЭН 1,47; 95% ИИ 0,60-3,56; $p = 0,39$) ва ПЗЛП $\geq 3,5$ ммол/л (47,1% га нисбатан 18,8%; ЭН 2,28; 95% ИИ 0,93-

5,62; $p=0,07$) кўрсаткичлари сезиларли даражада фарқ қилмаган бўлса-да, МС гуруҳида юқориқроқ бўлди.

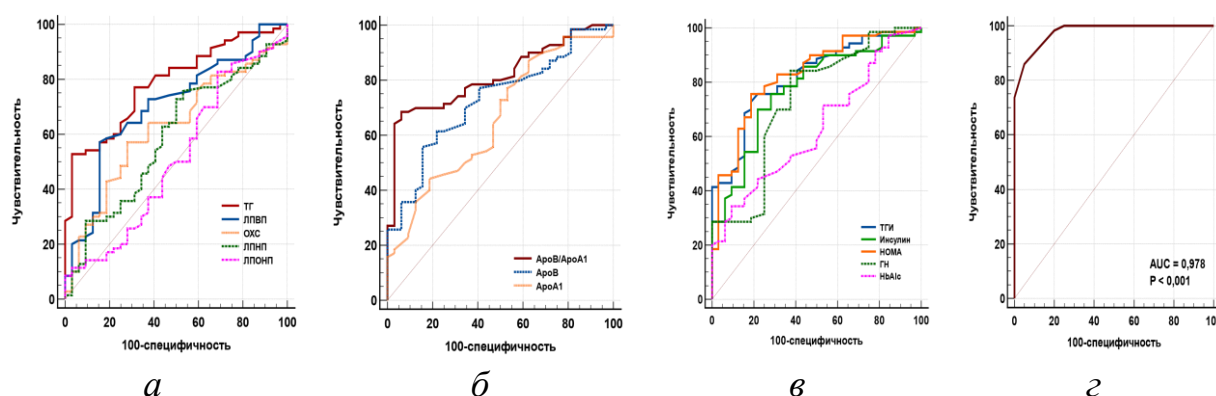
Углевод алмашинуви кўрсаткичларининг таҳлили натижасида қуйидаги бузилишлар аниқланди: ОқГ $>5,6$ ммол/л (52,9% га нисбатан 18,8%; ЭН 3,86; 95% ИИ 1,42-10,5; $p=0,008$), инсулин $\geq 25,0$ мкБ/мл (28,6% га қарши 6,3%; ЭН 6,0; 95% ИИ 1,31-27,5; $p=0,02$), НОМА-IR $>2,7$ (57,1% қарши 12,5%; ЭН 9,33; 95% ИИ 2,95-29,5; $p=0,0001$) ва ТГИ $>1,52$ (71,4% га қарши 18,8%; ЭН 10,8; 95% ИИ 3,88-30,3; $p<0,001$) МС гуруҳидаги беморларнинг сезиларли даражада кўпроқ қисмида кузатилди. Бироқ HbA1c миқдори $\geq 6,1\%$ бўлган ҳолатлар частотаси (37,1% га нисбатан 9,4%; ЭН 2,11; 95% ИИ 0,80-5,56; $p=0,13$) сезиларли фарқ қилмади.

Наҳорги гипергликемия COVID-19 нинг оғир кечиши бўлган МС билан оғриган беморларда сезиларли даражада кўпроқ аниқланди (82,6% га нисбатан 32,9%; ЭН 7,65; 95% ИИ 2,24-26,1; $p<0,001$). Анамнезида қандли диабет 12 (17,1%) нафар беморда аниқланган.

Коронавирус инфекциясининг ўткир даврида ТГИ кўрсаткичи ($p=0,53$; $p<0,0001$), СРО даражаси ($p=0,46$; $p<0,0001$), инсулин ($p=0,44$; $p<0,0001$), Д-димер ($p=0,43$; $p<0,0001$), ИЛ-6 ($p=0,50$; $p<0,0001$), АроВ/АроА нисбати ($p=0,51$; $p<0,0001$) билан кучли боғлиқлик аниқланди.

Коронавирус инфекциясининг ўткир даврида метаболик синдромли беморларда асоратлар ривожланиши билан боғлиқ статистик аҳамиятга эга омилларни аниқлаш мақсадида прогностик моделни тузиш учун кўп ўлчовли логистик регрессия ва ROC таҳлилидан фойдаланилди.

Липид алмашинуви кўрсаткичларидан ТГ энг юқори прогностик аҳамиятга эга эканлиги аниқланди (AUC 0,788; 95% ИИ 0,695-0,862; $p<0,0001$; чегара нуқтаси $>1,60$ ммол/л; Se - 0,529; Sp - 0,969) (2-расм).



2-расм. Липид (а, б) ва углевод (в) алмашинуви кўрсаткичларининг ROC эгри чизиғи, COVID-19 нинг ўткир даврида асоратларни прогноз қилиш модели (г)

Прогноз нуқтаи назаридан “яхши” диагностик қиймат ЮЗЛП учун аниқланди (AUC 0,703; 95% ИИ 0,604-0,789; $p=0,0003$; чегаравий нуқта $\leq 1,13$ ммол/л; Se - 0,571; Sp - 0,844). Углевод алмашинуви кўрсаткичларидан прогноз учун истиқболли бўлганлар: НОМА IR (AUC 0,827; 95% ИИ 0,740 - 0,895; $p<0,0001$; чегаравий нуқта $>1,81$; Se - 0,757; Sp - 0,813) – “жуда яхши” даражада;

инсулин (AUC 0,774; 95% ИИ 0,680 - 0,851; $p < 0,0001$; чегаравий нуқта $> 7,81$ мкБ/мл; Se - 0,700; Sp - 0,781) ва оч қоринга глюкоза миқдори (AUC 0,732; 95% ИИ 0,635 - 0,815; $p = 0,0003$; чегаравий нуқта $> 5,48$ ммол/л; Se - 0,843; Sp - 0,625) “яхши” мезонига мос келди.

Кўп омилли логистик регрессия натижаларига кўра, барча 13 та омилни ҳисобга олган ҳолда прогноз сифатининг сезиларли даражада яхшиланиши кузатилди. Олинган натижаларга асосан, моделнинг прогностик қиймати AUC 0,978 билан “аъло” мезонига мос келади; 95% ИИ 0,915-0,998; $p < 0,001$; Se – 0,860; Sp – 0,950. Қурилган регрессия модели кўриб чиқилган омиллар ўртасидаги боғлиқликни 83,4% даражада ифодалайди.

Диссертациянинг **“COVID-19 ўтказган беморларнинг клиник-биокимёвий хусусиятлари ва касаллик оғирлигининг метаболик синдром ҳамда унинг таркибий қисмлари билан ўзаро боғлиқлиги”** деб номланган тўртинчи бобида МС ва ёки унинг таркибий қисмлари бўлган беморларда COVID-19 нинг клиник ва метаболик кўринишларининг таҳлили келтирилган.

Тадқиқотга 2022 йилнинг январь-август ойларида РИИАТЭМ да стационар даволанган 103 нафар бемор киритилган. Асосий гуруҳни COVID-19 ўтказган 62 нафар бемор ташкил этди (улардан 37 нафари метаболик синдромли ва 25 нафари метаболик синдромсиз). Назорат гуруҳини COVID-19 билан касалланмаган 41 нафар бемор (24 нафари метаболик синдромли ва 17 нафари метаболик синдромсиз) ташкил этди.

Коронавирус инфекциясидан кейинги давр 0 дан 3 йилгача (МС билан ўртача $18,8 \pm 7,8$ ой ва МС сиз $18,4 \pm 7,5$ ой; $p = 0,51$) бўлган. МС гуруҳидаги беморларда ҚД давомийлиги ўртача $5,63 \pm 2,9$ йилни ташкил этиб, 2 йилдан 12 йилгача ўзгариб турган.

COVID-19 ўтказган метаболик синдромли беморларда МС бўлмаган беморларга ($1,60 \pm 0,64$ ммол/л; $p = 0,0004$) нисбатан ТГ ($3,53 \pm 2,54$ ммол/л) миқдори статистик жиҳатдан сезиларли даражада юқори ва ЮЗЛП ($1,02 \pm 0,30$ ммол/л ва $1,32 \pm 0,43$ ммол/л мос равишда; $p = 0,002$) даражаси паст эканлиги аниқланди.

Бундан ташқари, АроА1 миқдори МС билан оғриган беморларда ($1,23 \pm 0,29$ г/л) МС бўлмаган беморларга ($1,48 \pm 0,47$ г/л; $p = 0,02$) нисбатан статистик жиҳатдан сезиларли даражада паст бўлган ва АроВ даражаси ($1,48 \pm 0,47$ г/л ва $1,19 \pm 0,25$ г/л мос равишда; $p = 0,01$) ҳамда АроВ/АроА нисбати ($1,24 \pm 0,38$ ва $0,86 \pm 0,27$ мос равишда; $p = 0,0002$) статистик жиҳатдан сезиларли даражада юқори бўлган.

COVID-19 ўтказган ва ўтказмаган МС билан оғриган беморларда липид спектри параметрларининг қиёсий таҳлили, шунингдек, ТГ ($2,27 \pm 1,89$ ммол/л; $p = 0,04$), ЮЗЛП ($1,27 \pm 0,45$ ммол/л; $p = 0,02$), АроВ ($1,10 \pm 0,28$ г/л; $p = 0,01$) ва АроВ/АроА нисбати ($0,90 \pm 0,25$; $p = 0,003$) миқдорлари бўйича статистик жиҳатдан сезиларли фарқларни кўрсатди.

Коронавирус инфекциясини ўтказган, метаболик синдром билан оғриган ва метаболик синдроми бўлмаган беморларда углевод алмашинуви кўрсаткичларининг қиёсий таҳлили ўтказилди. МС бўлган гуруҳда оч қорин ҳолатидаги гликемия ($6,99 \pm 3,84$ ммол/л), инсулин миқдори ($16,5 \pm 11,7$

мкЕд/мл), НОМА-IR ($3,42 \pm 2,1$) ва ТГИ ($2,49 \pm 0,91$) қийматлари МС бўлмаган беморларга нисбатан сезиларли даражада юқори эканлиги аниқланди (мос равишда: $4,68 \pm 0,85$ ммол/л; $p = 0,005$; $7,16 \pm 4,76$ мкБ/мл; $p = 0,0004$; $1,43 \pm 0,79$; $p < 0,0001$; $1,37 \pm 0,31$; $p < 0,0001$).

COVID-19 ўтказган ва ўтказмаган метаболик синдромли беморларда углевод алмашинуви кўрсаткичлари таҳлили инсулин ($10,6 \pm 8,2$ мкБ/мл; $p=0,04$), НОМА-IR ($2,47 \pm 0,86$; $p=0,04$) ва ТГИ ($1,66 \pm 0,62$; $p=0,0002$) даражаларида статистик жиҳатдан сезиларли фарқларни аниқлади.

Тадқиқотимизнинг кейинги босқичи COVID-19 ўтказган беморларда МС таркибий қисмларининг учрашини ўрганишдан иборат эди.

Метаболик синдром билан оғримаган (ОТ - $83,9 \pm 7,0$ см, $n=25$) SARS-CoV-2 билан касалланган беморлар орасида гиперпертриглицеридемия (28,6%), артериал гипертензия (23,8%), ЮЗЛП концентрациясининг пасайиши (21,4%) ва оч қоринга гипергликемия (7,1%) кўпроқ учрайди.

Коронавирус инфекцияси билан касалланмаган МС билан оғриган беморлар гуруҳида (ОТ - $104,5 \pm 9,9$ см, $n=24$) гиперпертриглицеридемия 50,0% ҳолларда, оч қоринга гипергликемия 37,5% ҳолларда қайд этилган, бунда артериал гипертензия ва ЮЗЛП даражасининг пасайиши бир хил частотада - 33,3% дан аниқланган.

COVID-19 ўтказган МСли беморлар гуруҳида (УТ - $106,3 \pm 10,3$ см, $n=37$) кўпинча қуйидагилар қайд этилган: $\uparrow$ TG (81,1% - ЭН 4,29; 95% ИИ 1,36-13,5; $p=0,01$), $\uparrow$ ҚББ (75,7% - ЭН 6,22; 95% ИИ 2,0-19,3; $p=0,002$), $\downarrow$ ЮЗЛП (70,3% - ЭН 4,73; 95% ИИ 1,57-14,2; $p=0,005$) ва $\uparrow$ ГН (37,8% - ЭН 1,01; 95% ИИ 0,35-2,93; $p=0,98$).

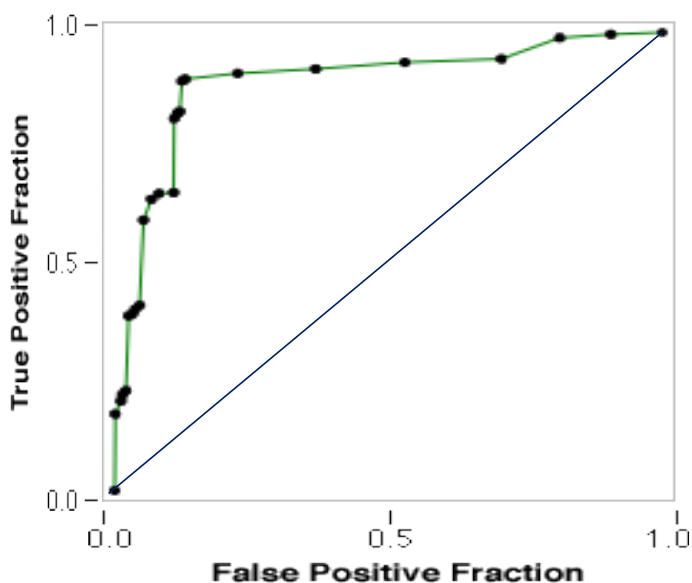
COVID-19 ўтказган ва ўтказмаган беморлар орасида метаболик синдром компонентларининг учраш частотасини таҳлил қилиш шуни кўрсатдики, иккала гуруҳда ҳам 3 компонентли вариантлар устунлик қилган (COVID-19 билан - 70,3%; COVID-19 сиз - 91,7%). Тўрт ва ундан ортиқ компонентлар COVID-19 ўтказган беморлар орасида сезиларли даражада кўпроқ учради (29,7% га нисбатан 8,4%; $\chi^2 = 3,97$; $p = 0,04$). COVID-19 ўтказган МС билан оғриган беморларда МС бўлмаган шахсларга нисбатан ОТ ва қатор клиник-лаборатор кўрсаткичлар: COVID-19 кечишининг оғирлиги ($p=0,39$; $p=0,002$), АроВ/АроА нисбати ($p=0,29$; $p=0,02$), ТГИ ($p=0,61$; $p<0,0001$), S даражаси ($p=0,41$; $p=0,001$), гамма ГТ ($p=0,31$; $p=0,02$), инсулин даражаси ($p=0,40$; $p=0,001$), TG ($p=0,40$; $p=0,001$), НОМА-IR ($p=0,48$; $p<0,0001$), шунингдек, PZLP даражаси ($p=0,45$; $p<0,0001$) ўртасида тўғридан-тўғри кучли корреляцион боғлиқлик аниқланди.

ЮЗЛП ва УТ ($p = -0,29$; $p = 0,02$), аполипопротеинларнинг В/А1 нисбати ($p = -0,33$; $p = 0,01$), ТГИ ($p = -0,35$; $p = 0,005$), тана вазни индекси (ТВИ; $p = -0,36$; $p = 0,004$) ва НОМА-IR ($p = -0,26$; $p = 0,04$) ўртасида тескари корреляция аниқланди.

Коронавирус инфекциясини бошдан кечирган МС билан оғриган беморларда асоратлар ривожланиш хавфини прогноз қилиш учун якуний кўп омилли моделни куриш учун босқичма-босқич алгоритм ёрдамида танланган ўзгарувчилар ишлатилди.

Олинган маълумотлар барча омиллари ҳисобга олган ҳолда прогноз сифатининг сезиларли даражада яхшиланганлигини кўрсатади.

Шу билан бирга, моделнинг умумий аниқлиги 79,6%, сезгирлиги 89,2%, ўзига ҳослиги 65,0%, прогностик қиймати 0,894 ни ташкил этди (3-расм).



3-расм. COVID-19 асоратларини прогноз қилиш моделининг ROC эгри чизиги.

17 та омил бирикмасидаги AUC

Умумий аниқлик – 79,6%; Se – 89,2%;

Sp – 65,0%; AUC – 0,894

Se – сезгирлик (True Positives Fraction)

Sp – ўзига ҳослик (False Positives Fraction)

Бугунги кунда маълум бўлган моделларнинг аксарияти COVID-19 нинг оғирлик даражасини баҳолаш, касалхонада даволаниш муддатини ва ўлим хавфини прогноз қилишга мўлжалланган.

Қўйилган вазифани ҳал этиш учун коронавирус инфекциясининг ўткир даврида ва ретроспектив таҳлилда ўрганилган барча омилар тадқиқотга киритилди. Сунъий нейрон тармоғига киритилган математик модель учун асос сифатида корреляцион таҳлил ва кўп омилли логистик регрессия ёрдамида аниқланган предикторлар хизмат қилди.

Баъзи ўзгарувчиларни чиқариб ташлагандан сўнг, асосий моделга COVID-19 асоратларини прогноз қилиш учун 26 та предиктор киритилди. Рандомизатсия автоматик тарзда тасодифий амалга оширилди: 71% ўргатувчи танлов ва 29% синов танлови (натижаларни текшириш учун) ташкил этди.

Олинган модель 4 та кириш қатлами (модуль), 3 та яширин ва 2 та чиқиш қатлаидан (асоратлар хавфи юқори ва ўртача) иборат бўлди. Биринчи модульга тадқиқотнинг иккала турида ҳам учрайдиган 10 та предиктор киритилди: ТВИ, АБ, ГН, инсулин, ТГ, ЮЗЛП, АроВ, НОМА, ТГИ ва АроВ/. 1-модульнинг прогностик қиймати “жуда яхши” даражага мос келади: AUC

0,888; 95% ИИ 0,810 - 0,942; Se - 0,871; 95% ИИ 0,770-0,940; Sp - 0,844; 95% ИИ 0,672-0,947; $p < 0,0001$).

Иккинчи модульга COVID-19 нинг ўткир кечиши маркерлари (СРО, ИЛ-6 ва D-димер) киритилди.

2-модулнинг диагностик аҳамияти “жуда яхши” даражага мос келади: AUC 0,861; 95% ИИ 0,778 - 0,921; Se - 0,900; 95% ИИ 0,805-0,956; Sp - 0,750; 95% ИИ 0,566-0,885; $p < 0,0001$).

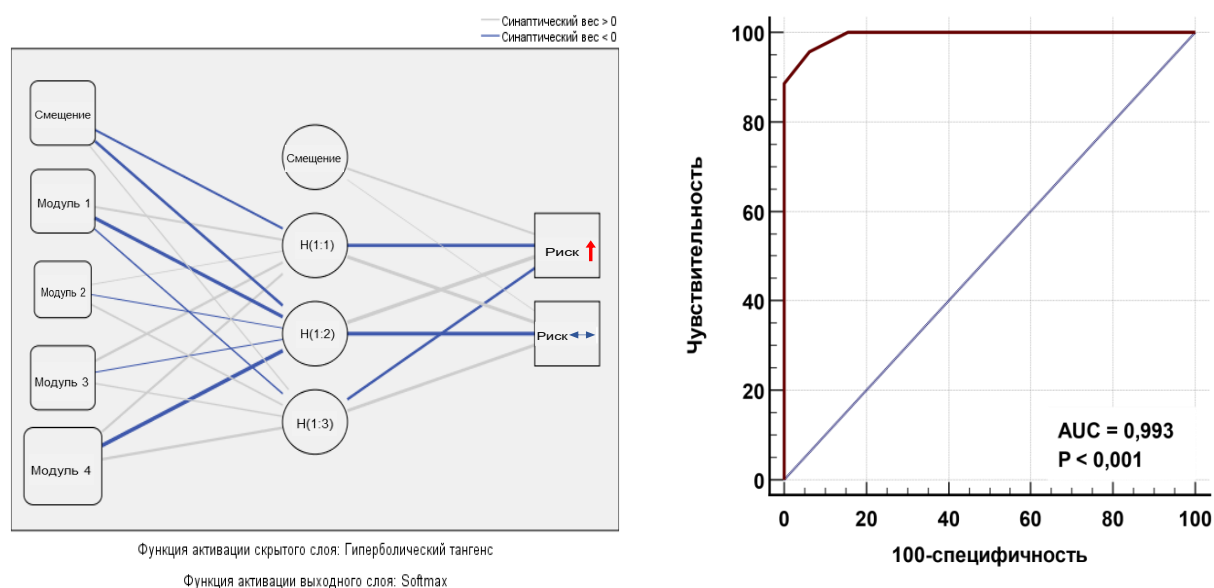
Учинчи модульга COVID-19 нинг кечиши, COVID-19 дан кейинги вақт ва гамма-глутамилтрансфераза даражаси каби параметрлар киритилди.

3-модулнинг прогностик аҳамияти “жуда яхши” даражага мос келади: AUC 0,807; 95% ИИ 0,717 - 0,879; Se - 0,843; 95% ИИ 0,736-0,919; Sp - 0,563; 95% ИИ 0,377-0,736; $r < 0,0001$).

Тўртинчи модульда тадқиқотнинг иккала турида ҳам учрайдиган компонентларнинг барча бирикмалари келтирилган (ОТ+↑АД+↑ГН, ОТ+↑АД+↑ТГ, ОТ+↑ГН+↑ТГ, ОТ+↑АД+↓ЮЗЛП, ОТ+↑АД+↑ТГ+↑ГН, ОТ+АД+↑ТГ+↓ЮЗЛП, ОТ+↑ГН+↓ЮЗЛП, ОТ+↑ТГ+↓ЮЗЛП, ОТ+↑ГН+↑ТГ+↓ЮЗЛП ва ОТ+↑АД+↑ГН+↑ТГ+↓ЮЗЛП). 4-модулнинг прогностик аҳамияти “аъло” даражасига тўғри келади: AUC 0,952; 95% Ишончлилик интервали 0,890-0,984; Se - 0,986; 95% Ишончлилик интервали 0,923-0,999; Sp - 0,750; 95% Ишончлилик интервали 0,566-0,885; $p < 0,0001$).

Олинган натижаларга кўра, 4 та модулдан ташкил топган моделнинг прогностик қиймати “аъло” даражасига мос келади (AUC 0,993; 95% ИИ 0,952 - 1,000; Se - 0,957; 95% ИИ 0,880-0,991; Sp - 0,875; 95% ИИ 0,710-0,965; $p < 0,0001$) (4-расм).

Ўргатувчи танланмада тўғри прогнозлар улуши 98,6% ни, синовда эса 100% ни ташкил этди, фарқ аҳамиятсиз - 1,4%.



4-расм. Асоратларни прогноз қилиш модели учун кўп қатламли сунъий нейрон тармоқ ROC эгри чизиги схемаси.

Шундай қилиб, олинган натижалар асосида "Коронавирус инфекциясидан кейинги асоратлар ривожланиш эҳтимолини прогноз қилиш"

компьютер дастури (PVROPCI.exe; №DGU 30094, 29.11.2023) ишлаб чиқилди, бу эса эрта босқичларда ковиддан кейинги асоратлар ривожланиши учун хавф гуруҳини шакллантириш имконини беради.

Бешинчи бобда COVID-19 ни бошдан кечирган метаболик синдромли беморларда асоратлар таҳлили ўтказилган. Касалликнинг асоратли кечиши MC бўлган беморларда MC бўлмаган шахсларга қараганда сезиларли даражада кўпроқ учраганлиги аниқланди. Энг кенг тарқалган асоратлар нафас олиш тизимига оид - пневмония (92,9% га нисбатан 37,5%) ва нафас етишмовчилиги (97,1% га нисбатан 40,6%) бўлган. Ушбу беморларда тромботик (24,3% га нисбатан 10,0%), юрак-қон томир (35,7% га нисбатан 9,4%) ва эндокрин-метаболик бузилишлар (45,7% га нисбатан 3,1%) ҳам кўпроқ кузатилган. MC билан оғриган беморларда асоратларнинг юқори частотаси сурункали яллиғланиш, эндотелиал дисфункция, углевод ва липид алмашинувининг бузилиши билан боғлиқ. Ушбу патогенетик механизмлар гипоксия, яллиғланиш ва тромбозни кучайтиради, бу эса COVID-19 нинг оғир кечишига ва аъзоларнинг кўплаб шикастланишига олиб келади (1-жадвал).

1-жадвал

MC билан оғриган ва MC бўлмаган беморларда COVID-19 нинг ўткир давридаги асоратлар

Асорат тури	MC билан оғриган беморлар (%)	MC билан оғримаган беморлар (%)
Пневмония	92,9	37,5
Нафас олиш етишмовчилиги	97,1	40,6
Тромботик асоратлар	24,3	10,0
Юрак билан боғлиқ асоратлар	35,7	9,4
Эндокрин-метаболик асоратлар	45,7	3,1

COVID-19 ни бошдан кечирган метаболик синдромли беморларда тромботик, юрак, эндокрин, иммунитет ва жигар-ошқозон асоратларининг ривожланиш хавфи метаболик синдроми бўлмаган беморларга ва COVID-19 бўлмаган метаболик синдромли шахсларга нисбатан 3-5 баравар юқори бўлган. Нафас олиш ва буйрак тизими бузилишлари частотасининг ошиши кузатилган, аммо бу статистик жиҳатдан аҳамиятли бўлмаган. Неврологик асоратлар ҳам кўпроқ учрагани қайд этилган, бироқ гуруҳлараро фарқлар ишончли бўлмаган. Умуман олганда, COVID-19 ни бошдан кечирган беморларда аксарият асоратларнинг частотаси инфекцияга чалинмаган шахсларга нисбатан 2,5-5 баравар юқори бўлган. Кўп аъзолар тизими бузилишлари таҳлили шуни кўрсатдики, метаболик синдром ва COVID-19 гуруҳидаги беморларнинг 51,4 фоизда қўшма асоратлар (2 ёки ундан ортиқ тизимда) аниқланган, COVID-19 бўлмаган метаболик синдромли гуруҳда эса бу кўрсаткич 12,5 фоизни ташкил этган (ЭН = 7,39; 95% ишонч интервали 1,88-29,1; $p = 0,004$). Бу эса инфекциянинг кучли тизимли таъсиридан далолат беради.

2-жадвал

Гурухлар бўйича қўшма постковид асоратларнинг тузилмаси

Қўшма асоратлар	Гурухлар	п	%
Кардиал, метаболик, неврологик	МС+COVID п=37	2	5.4
Кардиал, метаболик, тромботик		4	10.8
Кардиал, метаболик, иммунитет билан боғлиқ		5	13.5
Кардиал, метаболик, тромботик		2	5.4
Кардиал, неврологик асоратлар		6	16.2
Кардиал, метаболик, иммунитет билан боғлиқ	МС+COVID сиз п=24	2	8.3
Кардиал, метаболик		1	4.2
Кардиал, метаболик, тромботик	МС сиз+COVID п=25	2	8.0
Кардиал, метаболик		1	4.0
Кардиал, иммунитет билан боғлиқ		2	8.0
Кардиал, нафас олиш тизими билан боғлиқ		1	4.0
Кардиал, иммунитет билан боғлиқ	МС сиз+COVID сиз	1	5.9

3-жадвал

ТГИ ва АроВ/АроА1 нинг чегара қийматларидан ошишига боғлиқ асоратларнинг ривожланиш частотаси

Асорат тури	ТГИ >1,52		АроВ/АроА >1,03		Иккала маркернинг умумий кўрсаткичи	
	п	%	п	%	п	%
Нафас олиш тизимидаги асоратлар	3	8,1	3	8,1	1	2,7
Тромботик асоратлар	5	13,5	8	21,6	4	10,8
Юракда асоратлар	19	51,4	15	40,5	13	35,1
Эндокрин/ метаболик асоратлар	17	45,9	18	48,6	15	40,5
Неврологик асоратлар	7	18,9	5	13,5	4	10,8
Иммунитет/яллиғланиш билан боғлиқ асоратлар	10	27,0	10	27,0	6	16,2
Гепатогастроэнтерологик асоратлар	6	16,2	7	18,9	3	8,1
Нефрологик асоратлар	2	5,4	2	5,4	1	2,7

Ўтказилган таҳлил шуни кўрсатдики, ТГИ > 1,52 юқори даражасида асоратларнинг энг кўп қисми кардиал (51,4%) ва эндокрин-метаболик (45,9%) бузилишларга тўғри келди. Худди шундай тенденциялар АроВ/АроА1 > 1,03 учун ҳам аниқланди, бунда кардиал асоратлар беморларнинг 40,5% ида, эндокрин асоратлар эса 48,6% ида кузатилди.

Иккала кўрсаткич бир вақтнинг ўзида ошганда ҳам частота юқори даражада қолди - кардиал асоратлар учун 35,1% ва эндокрин-метаболик асоратлар учун 40,5%. Бу COVID-19 нинг тизимли оқибатлари шаклланишида липид ва углевод алмашинуви бузилишларининг етакчи ўрнини тасдиқлайди.

Шундай қилиб, ТГИ > 1,52 кўпинча нафас олиш ва юрак-қон томир асоратларининг биргаликда келиши, шунингдек, нафас олиш ва метаболик бузилишларнинг уйғунлашуви билан боғлиқ. АроВ/АроА1 > 1,03 эса тромботик асоратлар билан кўпроқ алоқадор. Иккала маркер бир вақтнинг ўзида ошганда алоҳида асоратлар частотасининг пасайиши, аммо нафас олиш, юрак ва метаболик бузилишларни ўз ичига олган кўп аъзоли шаклларнинг устунлиги туфайли уларнинг оғирлигининг ортиши кузатилади.

ХУЛОСАЛАР

“Ковид асоратларини ривожланишида метаболик синдром ва унинг таркибий қисмлари” мавзусидаги диссертация иши бўйича олиб борилган тадқиқотлар натижасида қуйидаги хулосалар чиқарилди:

1. Метаболик синдром (МС) билан оғриган беморларда COVID-19 нинг ўткир даврида касалликнинг оғирроқ кечиши ва яққол метаболик бузилишлар аниқланди. Гипергликемия, инсулинга резистентлик (НОМА-IR), дислипидемия (ТГ, АроВ ва АроВ/АроА1 нинг ошиши, ЮЗЛП нинг пасайиши) кузатилиб, яллиғланиш ва тромботик жараёнлар (СРО, ИЛ-6, Д-димер) фаоллашуви билан кечди.

2. COVID-19 оғирлигини баҳолашда энг юқори прогностик аҳамиятга эга бўлган кўрсаткичлар: бел айланаси (AUC =0,998), тана вазни индекси >26,2 кг/м² (AUC =0,883), триглицерид-глюкоза индекси (ТГИ >1,52; AUC=0,817) ва НОМА-IR (AUC =0,827) аниқланди. Ушбу кўрсаткичлар инфекциянинг оғир кечишида инсулинга резистентлик ва атероген номутаносибликнинг ролини акс эттиради.

3. МСнинг энг кенг тарқалган шакли уч компонентли (71,4%) бўлиб, кўпинча гипертриглицеридемия (65,7%) ва артериал гипертензия (60,0%) билан намоён бўлди. Ковиддан кейинги даврда МС билан оғриган беморларда қандли диабетнинг (13,5%), артериал гипертензиянинг (8,1%) ва юрак ишемик касаллигининг (2,7%) янги ривожланган ҳолатлари кўпроқ аниқланди.

4. COVID-19 ни бошдан кечирган МС билан оғриган беморларда ковиддан кейинги даврда юрак асоратлари (67,6%) ва эндокрин-метаболик бузилишлар (67,6%), шу жумладан ҚД2 декомпенсацияси (34,6%) ва янги аниқланган диабет (23,1%) ҳолатлари копроқ кузатилди. Беморларнинг 24,3 фоизда тромботик асоратлар, 7,1 фоизда септик асоратлар кузатилди. Беморларнинг ярмидан кўпида (51,4%) кўплаб асоратлар аниқланди.

5. Юқори хавфли беморларни аниқлашда энг катта прогностик аҳамиятга эга бўлган кўрсаткичлар: ТГИ, НОМА-IR, АроВ, АроВ/АроА1 ва γ-ГТ. Ушбу маркерлар инсулинга резистентлик, семизлик, атероген номутаносиблик ва яллиғланиш жараёнларининг биргаликдаги таъсирини акс эттиради ва

асоратли кечиш ҳамда постковид синдромни эрта прогноз қилиш учун қўлланилиши мумкин.

6. МС билан оғриган беморларда хавфни прогноз қилишнинг кенг қамровли кўп босқичли модели ишлаб чиқилди. У тўртта модулни (метаболик, яллиғланиш-тромботик, клиник ва антропометрик) ўз ичига олади ва юқори аниқликни кўрсатди: $AUC=0,990-0,993$, сезувчанлик $\approx 97\%$, ўзига хослик $\approx 86\%$. Модель артериал гипертензия (93,8%), углевод алмашинуви бузилиши (90,6%) ва дислипидемия (87,5%) ривожланишини прогноз қилиш имконини беради. Унинг клиник амалиётга жорий этилиши хавфни эрта табақалаштириш ва беморларни индивидуал олиб боришни таъминлайди.

**РАЗОВЫЙ НАУЧНЫЙ СОВЕТ DSc.04/30.12.2019.Tib.30.02 ПО
ПРИСУЖДЕНИЮ УЧЕНЫХ СТЕПЕНЕЙ ПРИ ТАШКЕНТСКОМ
ГОСУДАРСТВЕННОМ МЕДИЦИНСКОМ УНИВЕРСИТЕТЕ**

**ТАШКЕНТСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ
УНИВЕРСИТЕТ**

МИРЗАЕВА УМИДА ЗАХИДОВНА

**МЕТАБОЛИЧЕСКИЙ СИНДРОМ И ЕГО КОМПОНЕНТЫ В
РАЗВИТИИ ПОСТКОВИДНЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ**

14.00.03 – Эндокринология

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

ТАШКЕНТ – 2025

Тема диссертации доктора философии (PhD) зарегистрирована в Высшей аттестационной комиссии при Министерстве высшего образования, науки и инноваций Республики Узбекистан за № B2023.3.PhD/Tib3728.

Диссертация выполнена в Ташкентском государственном медицинском университете.

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

Научный руководитель:

Насирова Хуршидахон Кудратуллаевна
доктор медицинских наук, доцент

Официальные оппоненты:

Шагазатова Барно Хабибуллаевна
доктор медицинских наук, профессор

Алимухамедова Гулрух Ойбековна
доктор медицинских наук, ведущий научный сотрудник

Ведущая организация:

**Андижанский государственный
медицинский институт**

Защита диссертации состоится «_____» _____ 2025 г. в _____ часов на заседании Разового Научного совета 04/30.12.2019.Tib.30.02 при Ташкентском государственном медицинском университете (Адрес: 100109, г.Ташкент, Алмазарский район, ул. Фароби, 2. Тел./Факс: (+99878) 150-78-25, e-mail: tta2005@mail.ru).

С диссертацией можно ознакомиться в Информационно-ресурсном центре Ташкентском государственном медицинском университете (зарегистрирована, № _____). Адрес: 100109, г. Ташкент, Алмазарский район, ул. Фаробий, 2. Тел./Факс: (+99878) 150-78-14.

Автореферат диссертации разослан «_____» _____ 2025 год.

(Протокол рассылки № _____ от «_____» _____ 2025 года)

А.Г. Гадаев

Председатель Разового научного совета по присуждению ученых степеней, доктор медицинских наук, профессор

Д.А. Набиева

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

Ю.М. Урманова

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

ВВЕДЕНИЕ (аннотация диссертации доктора философии (PhD))

Актуальность и востребованность темы диссертации.

Метаболический синдром - нарушение обменных процессов (абдоминальное ожирение, нарушение углеводного обмена, дислипидемия и артериальная гипертензия), объединенных общностью патогенетических механизмов. Данные Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) свидетельствуют, что по состоянию на 2022 год 2,5 миллиарда взрослых (18 лет и старше) имели избыточный вес, из них 890 миллионов были с ожирением¹. Согласно сведениям ВОЗ в Узбекистане (2016-2020гг.) распространенность ожирения выросла с 16,6% до 28,0%². Метаболические нарушения могут приводить к снижению иммунной системы за счет нарушения функции макрофагов и лимфоцитов, что делает людей более восприимчивыми к осложнениям заболеваний. Ожирение влияет на многие физиологические процессы и изменяет функции различных систем, включая иммунную систему. Люди с ожирением более подвержены респираторным вирусным инфекциям, тяжелым формам заболевания и негативным последствиям после инфекции, включая госпитализацию, помещение в отделение интенсивной терапии и летальные исходы.

Исследования, проведенные во время и после пандемии коронавирусной инфекции (COVID-19), свидетельствуют о том, что как метаболический синдром, так и его отдельные компоненты (гипергликемия, гипертония и субклиническое воспаление) связаны с высоким риском тяжелого течения COVID-19. Континуум метаболического синдрома и COVID-19 может служить триггером развития постковидных эндокринологических, сердечно-сосудистых, неврологических и ряда других осложнений. Тяжелое течение COVID-19 на фоне метаболического синдрома наблюдалось в 41,3% случаев, тогда как без метаболического синдрома — в 13,8% случаев³.

В нашей стране в рамках проекта стратегии "Здоровое население – 2030" предусмотрен комплекс рекомендаций, направленных на формирование здорового образа жизни, оптимизацию ранней диагностики, лечения неинфекционных заболеваний и профилактики их осложнений. В этой связи особую значимость приобретают «...приоритетные стратегические направления концепции: борьба с неинфекционными заболеваниями и факторами их риска такими, как избыточный вес, ожирение, повышенное артериальное давление, нарушение углеводного и липидного обмена».

Данное диссертационное исследование в определенной степени служит выполнению задач, утвержденных Указами Президента Республики Узбекистан за № УП-60 от 28 января 2022 года «О стратегии развития Нового Узбекистана на 2022 — 2026 годы», за №УП-102 от 1 января 2022 года «О мерах по совершенствованию и расширению масштабов эндокринологической

¹ Lingvay I., Cohen R., Roux C., Sumithran P. Obesity in adults. Lancet. 2024; 404(10456):972-987. doi: 10.1016/S0140-6736(24)01210-8.

² Официальный электронный сайт ВОЗ, 2020 <https://www.who.int/ru>.

³ Stefan N., Birkenfeld A., Schulze M. Global pandemics interconnected - obesity, impaired metabolic health and COVID-19. Nat Rev Endocrinol. 2021;17(3):135-149. doi: 10.1038/s41574-020-00462-1.

службы», за № УП-4295 от 19 апреля 2019 года «Об утверждении Национальной программы по совершенствованию эндокринологической помощи населению республики на 2019–2021 годы», за № УП-5590 от 7 декабря 2018 года «О комплексных мерах по коренному совершенствованию системы здравоохранения Республики Узбекистан» Постановлением Президента Республики Узбекистан за № ПП-5199 от 28 июля 2021 года «О мерах по дальнейшему совершенствованию системы оказания специализированной медицинской помощи в сфере здравоохранения», а также другими нормативно-правовыми документами, принятыми в данной сфере.

Соответствие исследования приоритетным направлениям развития науки и технологии в Республике. Диссертационная работа выполнена в рамках приоритетного направления развития науки и технологий в Республике Узбекистан: VI. «Медицина и фармакология».

Степень изученности проблемы.

Патофизиологические механизмы, являющиеся триггером неблагоприятных исходов COVID-19 у лиц с метаболическим синдромом описаны в ряде исследований (Dissanayake H., 2023; Kariyawasam J., 2022; Landstra C., 2021; Mal P., 2022). С влиянием коронавирусной инфекции связывают к новому развитию гипергликемии или ухудшению гликемического контроля у лиц с диабетом в анамнезе. При этом доминирующим механизмом является ухудшение инсулинорезистентности (Reiterer M., 2021). Гипергликемия, дислипидемия, изменения активности печеночных ферментов, вероятно, отражают воспалительную реакцию при COVID-19.

Liu J. et al. (2021) установили, что уровень гамма-глутамилтрансферазы (ГГТ) оказался существенно выше в тяжелых случаях, чем в легких, и связано с длительной госпитализацией. Кроме того, у пациентов с повышенным уровнем ГГТ установлены более высокие уровни интерлейкин-6 (ИЛ-6) и С-реактивного белка (СРБ), но не фактора некроза опухоли - α (ФНО- α). Авторы предполагают, что ГГТ может быть значимым маркером тяжести COVID-19.

В течение года после выздоровления от острой коронавирусной инфекции сахарный диабет был диагностирован у 1,3%, нарушение гликемии натощак у 2,0% (Maestre-Muñiz M., 2021). Эпидемиологические исследования, проведенные рядом авторов, что показали, что неблагоприятные клинические исходы от COVID-19 связаны такими сопутствующими патологиями, как ожирение, метаболический синдром, диабет, гипертония, сердечно-сосудистые заболевания (Chang Y., 2022; Guan W., 2020; Kastora S., 2022; Lingvay I., 2024).

Инсулинорезистентность – один из основных компонентов этих заболеваний, поэтому поиск суррогатных маркеров способных в период пандемии минимизировать затраты и быть просты в расчетах на сегодняшний день актуально. Один из таких маркеров инсулинорезистентности - триглицеридно-глюкозный индекс (ТГИ), высокий показатель которого ассоциируется с сахарным диабетом, метаболическим синдромом, гипертонией, сердечно-сосудистыми заболеваниями и тяжелым течением

COVID-19 (Lopez-Jaramillo P., 2023; Lumu W., 2023; Rohani-Rasaf M., 2022). Оптимальными маркерами дислипидемий могут быть аполипопротеины, которые связаны с инсулинорезистентностью и МС (Найденова Г., 2016; Barkas F., 2016; Lind L., 2006). Zhong L. et al. (2010) выявили, что соотношение ApoB/ApoA1 ассоциировано с МС и его компонентами, причем данный критерий существенно повышался с увеличением количества компонентов МС. По данным литературы при COVID-19 с сопутствующими МС и диабетом отмечается снижение АполипопротеинA1 (ApoA1), повышение АполипопротеинB (ApoB) и увеличение соотношения ApoB/ApoA1 (Fahed G., 2022; Feingold K., 2023).

В Узбекистане исследования в плане МС и COVID-19 посвящены кардиологическим аспектам на фоне коронавирусной инфекции. Значительная часть исследований посвящена особенностям постковидного периода у пациентов с СД, а также изучения новых случаев СД, впервые возникших после перенесенного COVID-19 (Абдиева Г.А., 2023; Алиева А.В., 2023; Убайдуллаева Ш.А., 2024; Хайдарова Ф.А., 2022; Тилляшайхова И.М., 2025).

Связь диссертационного исследования с планами научно-исследовательских работ высшего образовательного учреждения, где выполнена диссертация. Диссертационная работа выполнена в соответствии с планом научно-исследовательских работ Ташкентского педиатрического медицинского института № 01980006703 “Совершенствование методов диагностики, лечения и профилактики врожденных и приобретенных заболеваний у детей”.

Цель работы: изучение патогенетических взаимосвязей между метаболическим синдромом и его компонентами и COVID-19, а также оценить их роль в прогнозировании развития осложнений у больных, перенесших коронавирусную инфекцию.

Задачи исследования:

оценить клинико-метаболические характеристики пациентов в острый период COVID-19 и перенесших коронавирусную инфекцию в зависимости от наличия или отсутствия метаболического синдрома;

определить прогностическую значимость метаболического синдрома и его отдельных компонентов в остром периоде COVID-19, а также установить совокупность факторов, способствующих раннему выявлению постковидных осложнений;

изучить частоту встречаемости метаболического синдрома и комбинаций его компонентов, среди лиц переболевших коронавирусной инфекцией;

установить клинико-anamnestические и биохимические предикторы МС и определить их сочетания, имеющие наибольшее значение для раннего прогнозирования постковидных осложнений;

с помощью искусственной нейронной сети разработать модель прогнозирования постковидных осложнений с учётом наиболее значимых предикторов МС и их комбинаций.

Объект исследования: явились 205 пациентов, среди них было 84 мужчин и 121 женщин. 102 пациента, с подтвержденным диагнозом COVID-

19, проходили лечение в Республиканской специализированной многопрофильной больнице «Зангиота-1». 103 пациентов с МС и без МС, переболевших коронавирусной инфекцией и находившихся на стационарном лечении в Республиканском специализированном научно-практическом медицинском центре эндокринологии с января по август 2022 года.

Предмет исследования- были взяты данные анамнеза пациентов, общие клинические, биохимические и иммунологические лабораторные анализы крови, включая результаты липидного спектра, уровни натощак глюкозы, HbA1c, С-реактивного белка, D-димера, IL-6 и инсулина.

Методы исследования. Для достижения цели исследования и решения поставленных задач в исследовании использовались общеклинические, лабораторные, функциональные и статистические методы.

Научная новизна заключается в следующем:

комплексно оценены взаимосвязи между компонентами метаболического синдрома, тяжестью течения COVID-19, индексом триглицеридов-глюкозы и соотношением ApoB/ApoA1 с развитием кардиальных, эндокринно-метаболических, тромботических, респираторных, иммуновоспалительных, неврологических, нефрологических и гепатогастроэнтерологических осложнений, и обосновано их высокое диагностическое значение при формировании группы риска;

с помощью ROC-анализа впервые были определены диагностически значимые пороговые значения (cut-off) воспалительных, гемодинамических и метаболических показателей, характеризующих высокий риск тяжёлого течения COVID-19 у пациентов с метаболическим синдромом;

на основе искусственной нейронной сети обосновано применение оригинальной комплексной прогностической модели, включающей четыре модуля — метаболический, воспалительно-тромботический, клинический и антропометрический — для прогнозирования риска развития постковидных осложнений и определения различных степеней тяжести COVID-19 (лёгкой, средней, тяжёлой и крайне тяжёлой);

проведена валидация разработанной модели раннего выявления тяжёлого течения COVID-19 и риска развития мультиорганных осложнений, по результатам которой установлены её высокие показатели точности (прогностическая ценность — 99,0%, чувствительность — 97,0%, специфичность — 85,7%).

Практические результаты исследования проведённого исследования заключаются в следующем:

предложена практическая модель формирования группы высокого риска развития мультиорганных осложнений у пациентов с метаболическим синдромом, перенесших коронавирусную инфекцию. К числу таких осложнений относятся: кардиальные, эндокринно-метаболические, тромботические, дыхательные, иммунно-воспалительные, неврологические, нефрологические и гепатогастроэнтерологические;

установлены сочетания клинико-биохимических предикторов, позволяющие на ранних этапах выявлять пациентов с высоким риском

развития кардиальных, эндокринно-метаболических, тромботических, дыхательных, иммунно-воспалительных, неврологических, нефрологических и гепатогастроэнтерологических осложнений в постковидном периоде;

разработана и зарегистрирована компьютерная программа «Прогнозирование вероятности развития осложнений после коронавирусной инфекции» (PVROPCI.exe; №DGU 30094 от 29.11.2023). Она позволяет на основе клинико-биохимических показателей и компонентов метаболического синдрома на ранних этапах выявлять пациентов группы высокого риска постковидных осложнений и использовать эти данные для своевременной профилактики и коррекции терапии.

Достоверность результатов исследования Достоверность результатов обоснована использованием объективных критериев оценки состояния пациентов и достаточностью их количества, современных методов лабораторной и функциональной диагностики, корректным применением методологических подходов.

Статистическая обработка подтвердила достоверность полученных результатов.

Научная и практическая значимость результатов исследования.

Научная значимость работы заключается в комплексной оценке анамнестических, клинических и биохимических маркеров метаболического синдрома у пациентов, перенёсших коронавирусную инфекцию, и в выявлении их роли в формировании постковидных осложнений. Впервые для данной категории пациентов показана высокая информативность триглицеридно-глюкозного индекса (ТГИ) и соотношения ApoB/ApoA1 как предикторов неблагоприятного течения и осложнений COVID-19, что расширяет представления о патогенетических механизмах взаимосвязи метаболического синдрома и коронавирусной инфекции.

Практическая значимость заключается в том, созданная модель с использованием методов искусственной нейронной сети позволяет на ранних этапах выявлять пациентов с метаболическим синдромом, относящихся к группе высокого риска по развитию кардиальных, эндокринно-метаболических, тромботических, дыхательных, нефрологических, неврологических и других осложнений, а также прогнозировать тяжесть течения COVID-19. Внедрение результатов исследования обеспечивает возможность ранней стратификации пациентов, индивидуализации профилактических и терапевтических мероприятий и повышения эффективности медицинской помощи.

Внедрение результатов исследования. На основе научных результатов, полученных при оценке клинико-прогностической значимости метаболического синдрома и его компонентов у пациентов, перенесших COVID-19:

первая научная новизна: компоненты метаболического синдрома, тяжесть течения COVID-19, а также взаимосвязи между индексом триглицерид-глюкозы (ТГИ) и соотношением ApoB/ApoA1 с кардиальными, эндокринно-метаболическими, тромботическими, респираторными, иммунно-

воспалительными, неврологическими, нефрологическими и гепатогастроэнтерологическими осложнениями были комплексно оценены и доказана их высокая диагностическая значимость при формировании групп риска. Данная методика внедрена в практику Самаркандского филиала РСНПМЦЭ имени Ё.Х. Туракулова (приказ №21 от 26.03.2024 года) и Ферганского филиала РСНПМЦЭ (приказ №16 от 16.03.2024 года) на основании заключения Научно-технического совета при Министерстве здравоохранения от 10 июня 2025 года №19/20. Социальная эффективность полученных результатов заключается в том, что врачи получили инструмент для раннего выявления риска постковидных осложнений на основе маркеров воспаления, показателей артериального давления и биомаркеров метаболического обмена. Это обеспечивает индивидуальный подход к каждому пациенту и позволяет своевременно проводить профилактические и лечебные мероприятия. Экономическая эффективность определяется за счёт раннего выявления пациентов с высоким риском осложнений, что способствует снижению числа необоснованных госпитализаций, сокращению сроков лечения в стационаре и уменьшению затрат на лечение одного больного. Вывод: Доказано, что индекс ТГИ и соотношение ApoB/ApoA1 обладают высокой диагностической значимостью при выявлении групп с повышенным риском развития осложнений у пациентов с метаболическим синдромом. Это имеет важное значение для улучшения здоровья населения, эффективной организации профилактических мероприятий и предотвращения осложнений;

вторая научная новизна: впервые с помощью ROC-анализа были определены диагностически значимые пороговые значения (cut-off) воспалительных, гемодинамических и метаболических показателей, характеризующих высокий риск тяжелого течения COVID-19 у пациентов с метаболическим синдромом. Результаты исследования внедрены в практику Самаркандского филиала РСНПМЦЭ имени Ё.Х. Туракулова (приказ №21 от 26.03.2024 года) и Ферганского филиала РСНПМЦЭ (приказ №16 от 16.03.2024 года) на основании заключения Научно-технического совета при Министерстве здравоохранения Республики Узбекистан от 10 июня 2025 года №19/20. Социальная значимость: Разработанный подход обеспечивает возможность раннего выявления риска постковидных осложнений на основе маркеров воспаления, показателей артериального давления и биомаркеров метаболического обмена. Это способствует своевременному проведению профилактических и лечебных мероприятий, направленных на снижение частоты и тяжести осложнений у пациентов. Экономическая эффективность: Ранняя идентификация пациентов группы высокого риска позволяет сократить количество необоснованных госпитализаций, уменьшить сроки пребывания в стационаре и снизить затраты на лечение, что в конечном итоге уменьшает финансовую нагрузку как на пациента, так и на государственный бюджет. Вывод: Применение предложенных методов способствует повышению эффективности использования ресурсов системы здравоохранения, обеспечивает индивидуальный подход к каждому пациенту, улучшает

качество лечения и повышает результативность медицинской помощи за счёт снижения уровня инвалидизации;

третья научная новизна: на основе искусственной нейронной сети создана оригинальная комплексная прогностическая модель, состоящая из четырёх модулей — метаболического, воспалительно-тромботического, клинического и антропометрического. Модель позволяет прогнозировать риск развития постковидных осложнений, а также определять степень тяжести течения COVID-19 (лёгкая, средней тяжести, тяжёлая и крайне тяжёлая формы). Результаты внедрены в практику Самаркандского филиала РСНПМЦЭ имени Ё.Х. Туракулова (приказ №21 от 26.03.2024 г.) и Ферганского филиала РСНПМЦЭ (приказ №16 от 16.03.2024 г.) на основании заключения Научно-технического совета при Министерстве здравоохранения Республики Узбекистан от 10 июня 2025 года №19/20. Социальная значимость: Разработанная математическая модель вносит существенный вклад в общественное здравоохранение, поскольку позволяет быстро и точно оценить риск развития осложнений у пациентов, перенёсших COVID-19. Это способствует совершенствованию современных медицинских подходов, внедрению эффективных профилактических мер и оптимизации системы здравоохранения. Экономическая эффективность: Применение многофакторной математической модели в клинической практике способствует рациональному распределению медицинских ресурсов и снижению затрат. Ранняя диагностика осложнений позволяет минимизировать повторные госпитализации и уменьшить расходы на лечение пациентов, снижая финансовую нагрузку как на больных, так и на государственный бюджет. Вывод: Использование многофакторной математической модели, основанной на искусственной нейронной сети, обеспечивает прогнозирование риска развития постковидных осложнений, охватывающих различные системы организма — сердечно-сосудистую, эндокринно-метаболическую, тромботическую, дыхательную, иммунно-воспалительную, неврологическую, нефрологическую и гепатогастроэнтерологическую;

четвёртая научная новизна: проведена валидация разработанной модели для раннего выявления риска тяжёлого течения COVID-19 и развития полиорганных осложнений. Установлены высокие показатели её точности: прогностическая ценность — 99,0%, чувствительность — 97,0%, специфичность — 85,7%. Результаты внедрены в практику Самаркандского филиала РСНПМЦЭ имени Ё.Х. Туракулова (приказ №21 от 26.03.2024 г.) и Ферганского филиала РСНПМЦЭ (приказ №16 от 16.03.2024 г.) на основании заключения Научно-технического совета при Министерстве здравоохранения Республики Узбекистан от 10 июня 2025 года №19/20. Социальная значимость: Модель, основанная на искусственном интеллекте, способствует прогнозированию течения заболевания и предотвращению неблагоприятных исходов, а также повышает качество медицинской помощи. Её использование позволяет медицинским специалистам оперативно оценивать риск осложнений и принимать своевременные профилактические и терапевтические меры. Экономическая эффективность: Высокая

прогностическая ценность и чувствительность модели обеспечивают точное определение групп риска и проведение индивидуализированных терапевтических вмешательств на ранних стадиях, что предотвращает развитие тяжёлых состояний. Это позволяет сократить необходимость проведения дорогостоящих и сложных диагностических анализов, способствуя эффективному снижению общих расходов системы здравоохранения. Вывод: Применение многофакторной математической модели, основанной на искусственной нейронной сети, позволяет прогнозировать риск развития постковидных осложнений, охватывающих различные системы организма — сердечно-сосудистую, эндокринно-метаболическую, тромботическую, дыхательную, иммунно-воспалительную, неврологическую, нефрологическую и гепатогастроэнтерологическую.

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

Публикация результатов исследования. Всего по теме диссертации опубликовано 18 научных работ, из которых 10 статей опубликованы в научных изданиях, рекомендованных для публикации основных научных результатов диссертационных работ Высшей аттестационной комиссией Республики Узбекистан, в том числе 5 в республиканских и 5 в зарубежных журналах.

Структура и объем диссертации. Диссертация состоит из введения, пяти глав, включающих обзор литературы и глав собственных исследований, заключения, выводов, практических рекомендаций и списка использованной литературы. Объем диссертации составляет 120 страниц.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ ДИССЕРТАЦИИ

Во введении обоснована актуальность диссертационной работы, сформулированы цель и задачи исследования, основные положения, выносимые на защиту, приводится научная новизна, научно-практическая значимость результатов, сведения об апробации, опубликованные результаты работы и структура диссертации.

В первой главе диссертации «**Метаболический синдром при COVID-19. Этиопатогенетические аспекты и осложнения**» представлен обзор литературы, где проанализированы научно-практические данные отечественных и зарубежных авторов касающиеся этиологии и патогенеза метаболического синдрома, ассоциации риска между компонентами метаболического синдрома и COVID-19, а также клинических и патофизиологических механизмов поражения различных систем при COVID-19.

Во второй главе диссертации «**Общая характеристика клинического материала и методов исследования**» описаны основные материалы и методы исследования. Данная диссертационная работа была выполнена на базе Республиканской специализированной многопрофильной больницы

«Зангиота-1» и Республиканского специализированного научно-практического медицинского центра эндокринологии.

В исследование 1-го этапа (острый период COVID-19) были включены 102 пациента, с подтвержденным диагнозом коронавирусной инфекции. Среди них было 42 мужчин и 60 женщин. Возраст пациентов варьировал от 33 до 75 лет. Диагноз метаболического синдрома устанавливался в соответствии с критериями IDF (2005 года). Диагноз COVID-19 устанавливался на основании клинической картины, данных компьютерной томографии легких при поступлении, а также подтверждался результатами теста на SARS-CoV-2 методом ПЦР (полимеразная цепная реакция). Тяжесть течения коронавирусной инфекции определяли по уровню насыщения крови кислородом (SpO_2) и объему повреждения легких, установленному на основании результатов компьютерной томографии.

Во второй этап были включены 103 пациента, находившиеся на стационарном лечении в РСНПМЦЭ с января по август 2022 года. Основную группу составили 62 пациента, перенёсших COVID-19 (из них 37 с метаболическим синдромом и 25 без него). Контрольную группу составил 41 пациент не инфицированных COVID-19 (24 с метаболическим синдромом и 17 без него).

Всем обследованным проведены общепринятые методы исследования: сбор анамнеза (возраст, семейное положение, социальный статус), наличие сопутствующих заболеваний, наследственная отягощенность; изучались антропометрические показатели (измерение роста и массы тела, оценка ОТ и ИМТ), а также показатели коагулограммы, функционального состояния печени и почек, липидного и углеводного обмена, определялся уровень маркеров воспаления.

Статистическая обработка результатов проводилась с использованием программ Microsoft Excel, IBM SPSS Statistica 23 и MedCalc версия 18.5., easyROC, ver. 1.3.1. Различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

В третьей главе диссертации **«Клинико-биохимическая характеристика, факторы риска метаболического синдрома и его компонентов в острый период коронавирусной инфекции»** изучены анамнестические, общеклинические и лабораторные показатели пациентов с метаболическим синдромом острой фазе COVID-19.

В общей когорте (102 пациента) значительная часть (75,5%) обследованных были старше 50 лет (с МС 51(72,9%); ОШ 7,21; 95%ДИ 3,42-15,2; $p < 0,001$; без МС 29(81,3%); ОШ 18,8; 95%ДИ 5,35-65,9; $p < 0,001$), подавляющее большинство из которых были лица старше 60 лет (из 51 пациента с МС - 74,5%; из 26 пациентов без МС - 76,9%). Гендерных различий в изученных группах не установлено (ОШ 1,69; 95%ДИ 0,73-3,94; $p=0,22$), однако в группе с МС доля женщин (62,9%) оказалась выше, чем мужчин (37,1%; ОШ 2,86; 95%ДИ 1,44-5,69; $p=0,003$).

Большинство пациентов обеих групп переболели COVID-19 в легкой и среднетяжелой формах (ОШ 0,68; 95%ДИ 0,27-1,75; $p=0,42$). Легкое течение

коронавирусной инфекции чаще отмечалось в группе без МС (37,5% против 18,6%; ОШ 2,63; 95%ДИ 1,03-6,70; $p=0,04$).

Анализ клинической симптоматики показал, что основные проявления коронавирусной инфекции повышение температуры тела (68,6% против 62,5%; ОШ 1,31; 95%ДИ 0,55-3,14; $p=0,55$), кашель (57,1% против 43,8%; ОШ 1,71; 95%ДИ 0,74-3,99; $p=0,21$) и нарушения обоняния и вкуса (30,0% против 28,1%; ОШ 1,10; 95%ДИ 0,43-2,76; $p=0,85$) зарегистрированы в одинаковой степени в обеих группах.

В группе с МС (СРБ - $64,4 \pm 21,7$ мг/л; D-димер - $3,03 \pm 3,77$ мг/л и IL-6 - $13,2 \pm 7,7$ пг/л) имело место значительное повышение уровня маркеров воспаления по сравнению с группой без МС (СРБ - $45,5 \pm 18,0$ мг/л; $p < 0,0001$; D-димер - $1,03 \pm 1,28$ мг/л; $p=0,004$ и IL-6 - $5,8 \pm 3,9$ пг/л; $p=0,0001$).

Сравнительный анализ показателей липидного спектра выявил статистически значимо высокие значения ТГ ($2,27 \pm 1,01$ ммоль/л) и низкие ЛПВП ($1,12 \pm 0,27$ ммоль/л) у пациентов с МС по сравнению показателями группы без МС (соответственно $1,41 \pm 0,42$ ммоль/л; $p < 0,0001$ и $1,24 \pm 0,27$ ммоль/л; $p=0,03$). Хотя остальные показатели липидного профиля (ОХС $4,83 \pm 1,54$ ммоль/л против $4,33 \pm 1,15$ ммоль/л; $p=0,11$; ЛПНП $2,82 \pm 1,01$ ммоль/л против $2,59 \pm 0,91$ ммоль/л; $p=0,27$; ЛПОНП $0,93 \pm 0,81$ ммоль/л против $0,84 \pm 0,55$ ммоль/л; $p=0,57$) существенно не различались, тем не менее в группе с МС они были выше, чем без МС.

Сравнительный анализ аполипопротеинов в группах с и без МС. Показал, что уровень Аро В ($1,32 \pm 0,37$ г/л) и соотношение АроВ/АроА ($1,14 \pm 0,38$) в группе с МС были существенно выше по сравнению с данными группы без МС (соответственно $1,10 \pm 0,29$ г/л; $p=0,003$ и $0,83 \pm 0,19$; $p < 0,001$). И наоборот содержание Аро А1 оказалось достоверно ниже в группе с МС ($1,21 \pm 0,26$ г/л; без МС - $1,32 \pm 0,18$ г/л; $p=0,03$).

Дислипидемия в виде повышенного уровня ТГ и сниженного ЛПВП в большей степени была характерна для пациентов с МС, помимо этого наблюдается выраженный атерогенный дисбаланс в виде повышенного уровня Аро В и индекса АроВ/АроА1 и пониженного содержания АроА1.

Далее мы сравнивали показатели углеводного обмена в группах с и без МС. В группе с МС гликемия натощак ($8,78 \pm 5,18$ ммоль/л), уровень инсулина ($15,5 \pm 11,3$ мкЕд/мл), НОМА IR ($6,34 \pm 6,89$), а также ТГИ ($2,0 \pm 0,78$) были достоверно выше, чем у пациентов без МС (соответственно $4,98 \pm 1,37$ ммоль/л; $p=0,0001$; $8,49 \pm 7,30$ мкЕд/мл; $p=0,002$; $1,84 \pm 1,62$; $p=0,0004$; $1,19 \pm 0,44$; $p < 0,0001$). Уровень HbA1c ($7,25 \pm 3,76\%$ против $5,90 \pm 1,52\%$; $p=0,05$) хоть недостоверно, но был также выше в группе с МС.

Нарушение углеводного (высокие значения глюкозы натощак, инсулина и НОМА-IR) обмена более свойственна пациентам с МС. Кроме того, отмечается диспропорция в соотношении ТГИ.

Далее мы оценивали частоту встречаемости компонентов МС в острый период COVID-19. В когорте обследованных пациентов с МС (объём талии - ОТ – $103,3 \pm 8,4$ см) наиболее часто регистрировалась гипертриглицеридемия (65,7%), вторым по частоте компонентом была АГ (60,0%), затем сниженный

уровень ЛПВП (55,7%), нарушения углеводного обмена отмечались у 55,7%. Статистически значимых различий по частоте встречаемости отдельных компонентов не выявлено.

В группе без МС (ОТ – 82,3±6,9 см) с одинаковой частотой (18,8%) отмечались пациенты с АД ≥ 130/80 мм рт.ст., ТГ ≥ 1,7 ммоль/л и ГН > 5,6 ммоль/л, чуть меньше ЛПВП < 1,03 ммоль/л (15,6%).

Среди лиц с МС в острый период COVID-19 наиболее часто встречались различные вариации 3-х компонентов (71,4%; ОШ 6,26; 95%ДИ 3,0-13,0; $p < 0,0001$): ОТ+↑ТГ+↑ГН – 15,7%; ОТ+↑АД+↑ГН – 14,3%; ОТ+↑АД+↑ТГ – 12,9%; ОТ+↑ТГ+↓ЛПВП – 12,9%; ОТ+↑АД+↓ЛПВП – 8,6% и ОТ+↑ГН+↓ЛПВП – 7,1% (Рис. 1.).

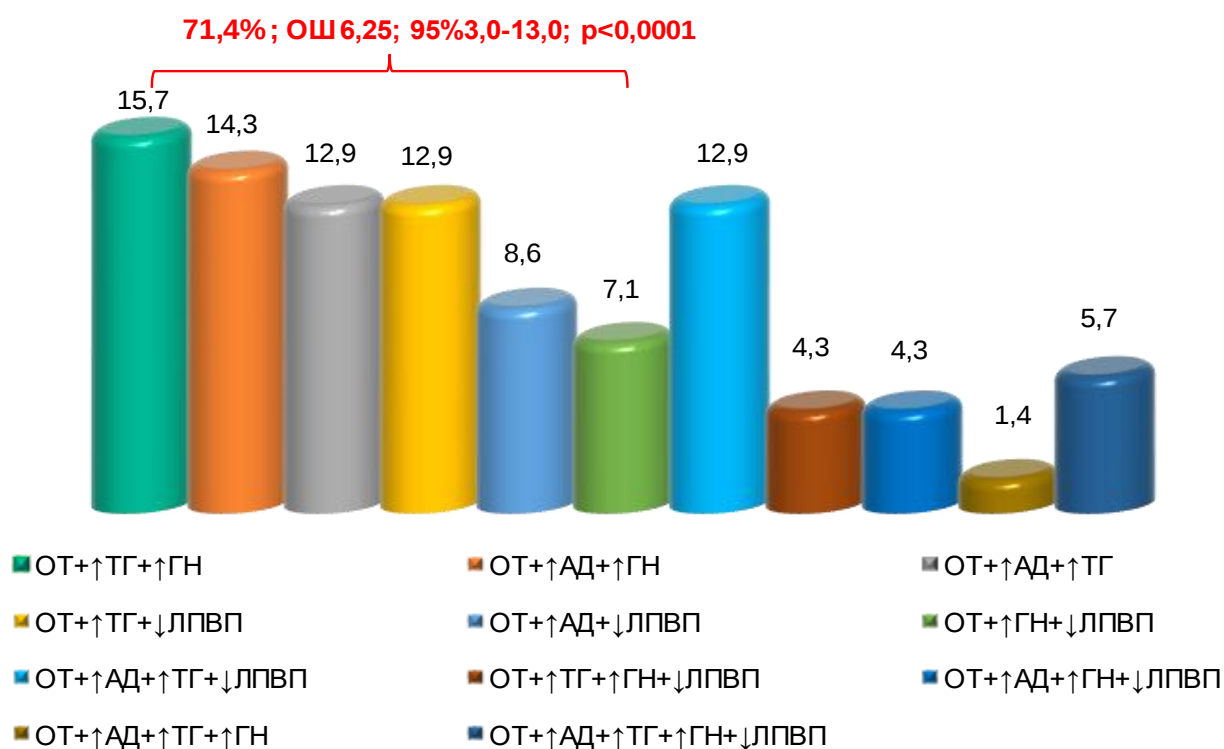


Рисунок 1. Структура различных вариантов компонентов МС в острый период COVID-19.

Варианты из 4-х компонентов наблюдались в 22,9% случаев: ОТ+↑АД+↑ТГ+↓ЛПВП – 12,9%; ОТ+↑АД+↑ГН+↓ЛПВП – 4,3%; ОТ+↑ТГ+↑ГН+↓ЛПВП – 4,3% и ОТ+↑АД+↑ТГ+↑ГН – 1,4%. 5 компонентов (ОТ+↑АД+↑ТГ+↑ГН+↓ЛПВП) зафиксированы в 5,7% случаев. В общей когорте встречаемость ↑ТГ составила 65,7%, ↑АД – 60,0%, ↑ГН – 52,9%, ↓ЛПВП – 55,7%.

Таким образом, в изученной популяции доминирующим вариантом была трехкомпонентная форма МС (71,4%), с более частой встречаемостью гипертриглицеридемии (65,7%) и артериальной гипертензии (60,0%).

Анализ факторов, способствующих развитию метаболических нарушений у пациентов с и без МС в остром периоде коронавирусной инфекции показал, что повышения АД чаще встречались у пациентов с МС. В частности САД ≥ 130,0 мм.рт.ст. (ОШ 8,31; 95%ДИ 3,01-22,9; $p < 0,001$) и ДАД

≥ 85 мм.рт.ст. (ОШ 5,40; 95%ДИ 2,11-13,8; $p < 0,001$) и $\geq 130/80$ мм рт. ст. (ОШ 6,50; 95%ДИ 2,37-17,8; $p < 0,001$) значительно чаще наблюдались у пациентов с МС.

При анализе показателей липидного спектра обнаружено, что среди пациентов с МС значительно чаще отмечаются случаи с ТГ $\geq 1,7$ ммоль/л (65,7% против 18,8%; ОШ 3,65; 95%ДИ 1,34-9,97; $p=0,009$) и ЛПВП $< 1,03$ ммоль/л (55,7% против 15,6%; ОШ 23,3; 95%ДИ 3,0-180,0; $p < 0,001$).

Встречаемость ОХС $\geq 5,2$ ммоль/л (40,0% против 18,8%; ОШ 1,47; 95%ДИ 0,60-3,56; $p=0,039$) и ЛПНП $\geq 3,5$ ммоль/л (47,1% против 18,8%; ОШ 2,28; 95%ДИ 0,93-5,62; $p=0,07$) хотя и не различалась существенно, но была выше в группе с МС.

Анализ показателей углеводного обмена позволил установить, нарушения в виде ГН $> 5,6$ ммоль/л (52,9% против 18,8%; ОШ 3,86; 95%ДИ 1,42-10,5; $p=0,008$), инсулин $\geq 25,0$ мкЕд/мл (28,6% против 6,3%; ОШ 6,0; 95%ДИ 1,31-27,5; $p=0,02$), НОМА IR $> 2,7$ (57,1% против 12,5%; ОШ 9,33; 95%ДИ 2,95-29,5; $p=0,0001$) и ТГИ $> 1,52$ (71,4% против 18,8%; ОШ 10,8; 95%ДИ 3,88-30,3; $p < 0,001$) у достоверно большего количества пациентов в группе с МС, в тоже время частота уровня HbA1c $\geq 6,1\%$ (37,1% против 9,4%; ОШ 2,11; 95%ДИ 0,80-5,56; $p=0,13$) существенно не различалась.

Гипергликемия натошак достоверно чаще выявлялась у пациентов с МС с тяжелым течением COVID-19 (82,6% против 32,9%; ОШ 7,65; 95%ДИ 2,24-26,1; $p < 0,001$), СД в анамнезе выявлено у 12 (17,1%).

В острый период коронавирусной инфекции установлена тесная ассоциация с показателем ТГИ ($r=0,53$; $p < 0,0001$), уровнем СРБ ($r=0,46$; $p < 0,0001$), инсулина ($r=0,44$; $p < 0,0001$), D-димера ($r=0,43$; $p < 0,0001$), IL-6 ($r=0,50$; $p < 0,0001$), соотношением ApoB/ApoA ($r=0,51$; $p < 0,0001$).

С целью выявления статистически значимых факторов, ассоциированных с развитием осложнений у пациентов с метаболическим синдромом в остром периоде коронавирусной инфекции, для построения прогностической модели был использован множественный логистический регрессионный и ROC анализ.

Из показателей липидного обмена самая высокая прогностическая значимость у ТГ (AUC 0,788; 95%ДИ 0,695–0,862; $p < 0,0001$; cut-off point $> 1,60$ ммоль/л; Se - 0,529; Sp - 0,969) (Рис.2.).

В плане прогноза «хорошая» диагностическая ценность установлена для такого показателя как ЛПВП (AUC 0,703; 95%ДИ 0,604–0,789; $p=0,0003$; cut-off point $\leq 1,13$ ммоль/л; Se - 0,571; Sp - 0,844). Из показателей углеводного обмена перспективными в плане прогноза НОМА IR (AUC 0,827; 95%ДИ 0,740 - 0,895; $p < 0,0001$; cut-off point $> 1,81$; Se - 0,757; Sp - 0,813) – градация «очень хорошая», инсулин (AUC 0,774; 95%ДИ 0,680 - 0,851; $p < 0,0001$; cut-off point $> 7,81$ мкЕд/мл; Se - 0,700; Sp - 0,781) и уровень глюкозы натошак (AUC 0,732; 95%ДИ 0,635 - 0,815; $p=0,0003$; cut-off point $> 5,48$ ммоль/л; Se - 0,843; Sp - 0,625) соответствовали критерию «хорошая».

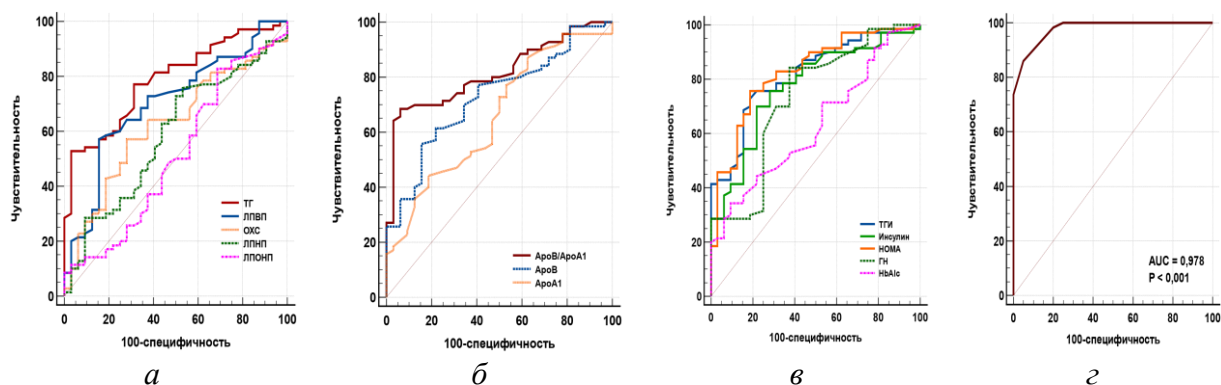


Рисунок 2. ROC-кривая показателей липидного (а, б) и углеводного (в) обмена, модели прогнозирования осложнений в острый период COVID-19 (г)

По результатам множественной логистической регрессии при учете всех 13 факторов отмечается существенное улучшение качества прогноза. Согласно полученным результатам, прогностическая ценность модели соответствует критерию «отличная» с AUC 0,978; 95%ДИ 0,915-0,998; $p < 0,001$; Se – 0,860; Sp – 0,950. Построенная модель регрессии на 83,4% характеризует взаимосвязь между рассмотренными факторами.

В 4 главе «Клинико-биохимическая характеристика пациентов, перенесших COVID-19 и взаимосвязь тяжести течения с метаболическим синдромом и его компонентами» представлен анализ клинических и метаболических проявлений COVID-19 у пациентов с МС и/или его компонентами.

В исследование включены 103 пациента, находившиеся на стационарном лечении в РСНПМЦЭ с января по август 2022 года. Основную группу составили 62 пациента, перенёвших COVID-19 (из них 37 с метаболическим синдромом и 25 без него). Контрольную группу составил 41 пациент не инфицированных COVID-19 (24 с метаболическим синдромом и 17 без него).

Время, прошедшее после коронавирусной инфекции от 0 до 3-х лет (в среднем с МС $18,8 \pm 7,8$ мес. и без МС $18,4 \pm 7,5$ мес.; $p = 0,51$). Длительность СД у пациентов из группы МС в среднем составила $5,63 \pm 2,9$ лет и варьировала от 2-х до 12 лет.

У пациентов с метаболическим синдромом, перенесших COVID-19, выявлен статистически значимо более высокий уровень ТГ ($3,53 \pm 2,54$ ммоль/л) по сравнению с пациентами без МС ($1,60 \pm 0,64$ ммоль/л; $p = 0,0004$) и более низкий уровень ЛПВП ($1,02 \pm 0,30$ ммоль/л и $1,32 \pm 0,43$ ммоль/л соответственно; $p = 0,002$).

Кроме того, уровень Apo A1 был статистически значимо ниже у пациентов с МС ($1,23 \pm 0,29$ г/л) по сравнению с пациентами без МС ($1,48 \pm 0,47$ г/л; $p = 0,02$), а уровень ApoB ($1,48 \pm 0,47$ г/л и $1,19 \pm 0,25$ г/л соответственно; $p = 0,01$) и соотношение ApoB/ApoA ($1,24 \pm 0,38$ и $0,86 \pm 0,27$ соответственно; $p = 0,0002$) были статистически значимо выше.

Сравнительный анализ параметров липидного спектра у пациентов с МС, перенесших и не перенесших COVID-19, также выявил статистически значимые различия по уровням ТГ ($2,27 \pm 1,89$ ммоль/л; $p = 0,04$), ЛПВП

($1,27 \pm 0,45$ ммоль/л; $p=0,02$), АроВ ($1,10 \pm 0,28$ г/л; $p=0,01$) и соотношению АроВ/АроА ($0,90 \pm 0,25$; $p=0,003$).

Проведён сравнительный анализ показателей углеводного обмена у пациентов, перенесших коронавирусную инфекцию, с метаболическим синдромом и без него. Установлено, что в группе с МС значения гликемии натощак ($6,99 \pm 3,84$ ммоль/л), уровня инсулина ($16,5 \pm 11,7$ мкЕд/мл), НОМА-IR ($3,42 \pm 2,1$) и ТГИ ($2,49 \pm 0,91$) были достоверно выше по сравнению с пациентами без МС (соответственно: $4,68 \pm 0,85$ ммоль/л; $p=0,005$; $7,16 \pm 4,76$ мкЕд/мл; $p=0,0004$; $1,43 \pm 0,79$; $p<0,0001$; $1,37 \pm 0,31$; $p<0,0001$).

Анализ показателей углеводного обмена у пациентов с метаболическим синдромом, перенесших и не перенесших COVID-19, также выявил статистически значимые различия по уровню инсулина ($10,6 \pm 8,2$ мкЕд/мл; $p=0,04$), НОМА-IR ($2,47 \pm 0,86$; $p=0,04$) и ТГИ ($1,66 \pm 0,62$; $p=0,0002$).

Следующим этапом наших исследований было изучение встречаемости компонентов МС, у пациентов, перенесших COVID-19.

Среди пациентов без метаболического синдрома (ОТ – $83,9 \pm 7,0$ см, $n=25$), инфицированных SARS-CoV-2 чаще встречаются гиперпертриглицеридемия — 28,6%, артериальная гипертензия (23,8%), снижение концентрации ЛПВП (21,4%) и гипергликемия натощак (7,1%).

В когорте пациентов с МС (ОТ – $104,5 \pm 9,9$ см, $n=24$), не болевших коронавирусной инфекцией, гиперпертриглицеридемия регистрировалась в 50,0% случаев, гипергликемия натощак в 37,5% случаев, при этом артериальная гипертензия и снижение уровня ЛПВП выявлялись с одинаковой частотой — по 33,3%.

В группе пациентов с МС (ОТ – $106,3 \pm 10,3$ см, $n=37$), перенесших COVID-19 наиболее часто отмечались: ↑ТГ (81,1% – ОШ 4,29; 95%ДИ 1,36-13,5; $p=0,01$) и ↑АД (75,7% – ОШ 6,22; 95%ДИ 2,0-19,3; $p=0,002$) и ↓ЛПВП (70,3% - ОШ 4,73; 95%ДИ 1,57-14,2; $p=0,005$), ↑ГН (37,8% – ОШ 1,01; 95%ДИ 0,35-2,93; $p=0,98$).

Анализ частоты встречаемости компонентов метаболического синдрома среди пациентов, перенесших и не перенесших COVID-19, показал, что в обеих группах преобладали 3-компонентные варианты (с COVID-19 – 70,3%; без COVID-19 – 91,7%). Четыре и более компонента значимо чаще встречались среди пациентов, перенесших COVID-19 (29,7% против 8,4%; $\chi^2 = 3,97$; $p=0,04$). У пациентов с МС, перенёвших COVID-19, по сравнению с лицами без МС выявлена прямая сильная корреляционная связь между ОТ и рядом клинико-лабораторных показателей: тяжестью течения COVID-19 ($r=0,39$; $p=0,002$), соотношением АроВ/АроА ($r=0,29$; $p=0,02$), ТГИ ($r=0,61$; $p<0,0001$), уровнем СРБ; $r=0,41$; $p=0,001$, гамма ГТ ($r=0,31$; $p=0,02$), уровнем инсулина ($r=0,40$; $p=0,001$), ТГ ($r=0,40$; $p=0,001$), НОМА-IR ($r=0,48$; $p<0,0001$), а также уровнем ЛПНП ($r=0,45$; $p<0,0001$).

Отрицательная корреляция установлена между уровнем ЛПВП и ОТ ($r = -0,29$; $p = 0,02$), соотношением аполипопротеинов В/А1 ($r = -0,33$; $p = 0,01$), ТГИ ($r = -0,35$; $p = 0,005$), индексом массы тела (ИМТ; $r = -0,36$; $p = 0,004$) и НОМА-IR ($r = -0,26$; $p = 0,04$).

Для построения финальной многофакторной модели для прогнозирования риска развития осложнений у пациентов с МС, перенесших коронавирусную инфекцию, задействованы переменные, отобранные с помощью пошагового алгоритма.

Полученные данные свидетельствуют о существенном улучшении качества прогноза при учете всех факторов.

Наряду с этим общая точность модели составила 79,6%, чувствительность – 89,2%, специфичность – 65,0%, прогностическая ценность 0,894 (Рис. 3.).

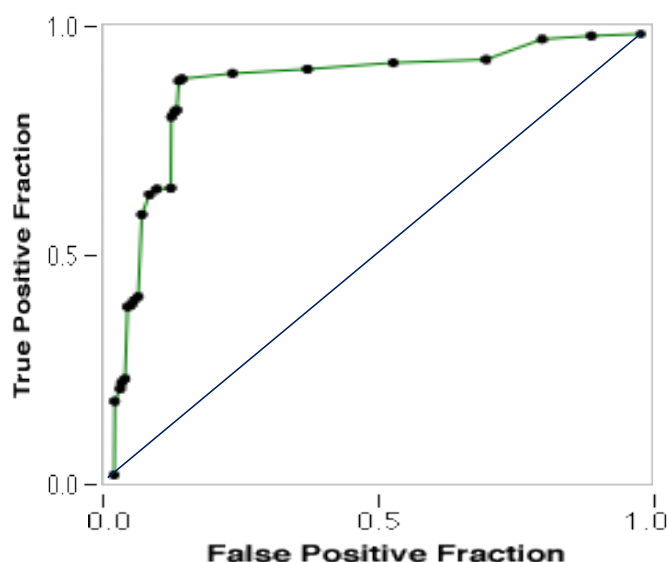


Рисунок 3. ROC-кривая модели прогнозирования осложнений COVID-19.

AUC при сочетании 17 факторов

Общая точность – 79,6%; Se – 89,2%;

Sp – 65,0%; **AUC - 0,894**

Se – чувствительность (True Positives Fraction)

Sp - специфичность (False Positives Fraction)

Значительная часть моделей известных на сегодняшний день предназначена для оценки тяжести течения COVID-19, прогнозированию продолжительности пребывания в стационаре и прогнозу летальности.

Для решения поставленной задачи все факторы, изученные в острый период коронавирусной инфекции и при ретроспективном анализе включены в исследование. Матрицей для математической модели, включенной в ИНС, служили предикторы, выявленные с помощью корреляционного анализа и множественной логистической регрессии.

После исключения некоторых переменных в основную модель вошли 26 предикторов для прогнозирования осложнений COVID-19. Рандомизация была проведена автоматически случайным образом: 71% составила обучающая выборка и 29% - тестовая (для проверки результатов).

Полученная модель состояла из 4 входных слоев (модулей), 3 скрытых и 2-х выходных слоев (риск осложнений высокий и умеренный). В первый

модуль вошли 10 предикторов, встречающиеся при обоих видах исследования: ИМТ, АД, ГН, инсулин, ТГ, ЛПВП, Аро В, НОМА, ТГИ и АроВ/АроА1. Прогностическая ценность модуля 1 соответствует градации «очень хорошая»: AUC 0,888; 95%ДИ 0,810 – 0,942; Se - 0,871; 95%ДИ 0,770-0,940; Sp - 0,844; 95%ДИ 0,672-0,947; $p < 0,0001$).

Во второй модуль вошли маркеры острого течения COVID-19 (СРБ, IL-6 и D-димер).

Диагностическая значимость модуля 2 соответствует градации «очень хорошая»: AUC 0,861; 95%ДИ 0,778 – 0,921; Se - 0,900; 95%ДИ 0,805-0,956; Sp - 0,750; 95%ДИ 0,566-0,885; $p < 0,0001$).

В третий модуль включены такие параметры как течение COVID-19, время после COVID-19 и уровень гамма-глутамилтрансферазы.

Прогностическая значимость модуля 3 соответствует градации «очень хорошая»: AUC 0,807; 95%ДИ 0,717 – 0,879; Se - 0,843; 95%ДИ 0,736-0,919; Sp - 0,563; 95%ДИ 0,377-0,736; $p < 0,0001$).

В четвертом модуле представлены все сочетания компонентов, встречающихся при обоих видах исследования (ОТ+↑АД+↑ГН, ОТ+↑АД+↑ТГ, ОТ+↑ГН+↑ТГ, ОТ+↑АД+↓ЛПВП, ОТ+↑АД+↑ТГ+↑ГН, ОТ+АД+↑ТГ+↓ЛПВП, ОТ+↑ГН+↓ЛПВП, ОТ+↑ТГ+↓ЛПВП, ОТ+↑ГН+↑ТГ+↓ЛПВП и ОТ+↑АД+↑ГН+↑ТГ+↓ЛПВП). Прогностическая значимость модуля 4 соответствует градации «отличная»: AUC 0,952; 95%ДИ 0,890–0,984; Se - 0,986; 95%ДИ 0,923-0,999; Sp - 0,750; 95%ДИ 0,566-0,885; $p < 0,0001$).

Согласно полученным результатам, прогностическая ценность модели, состоящей из 4-х модулей, соответствует градации «отличная» (AUC 0,993; 95%ДИ 0,952 - 1,000; Se - 0,957; 95%ДИ 0,880-0,991; Sp - 0,875; 95%ДИ 0,710-0,965; $p < 0,0001$) (Рис. 4.).

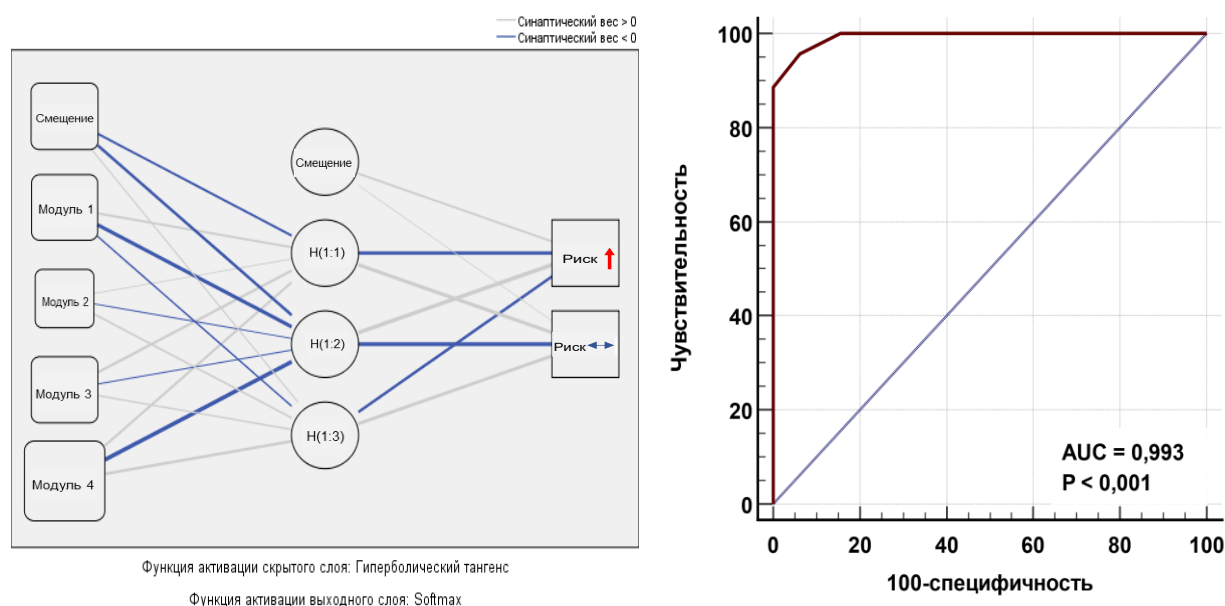


Рисунок 4. Схема многослойной искусственной нейронной сети ROC-кривая для модели прогнозирования осложнений.

Доля правильных предсказаний в обучающей выборке составила 98,6%, в тестовой – 100%, расхождение незначительное – 1,4%.

Таким образом, на основании полученных результатов разработана компьютерная программа «Прогнозирование вероятности развития осложнений после коронавирусной инфекции» (PVROPCI.exe; №DGU 30094 от 29.11.2023), позволяющая на ранних этапах сформировать группу риска развития постковидных осложнений.

В пятой главе проведён анализ осложнений у пациентов с метаболическим синдромом, перенёсших COVID-19. Установлено, что осложнённое течение заболевания значительно чаще встречалось у больных с МС, чем у лиц без него. Наиболее распространёнными осложнениями были респираторные — пневмония (92,9 % против 37,5 %) и дыхательная недостаточность (97,1 % против 40,6 %). У этих пациентов также чаще наблюдались тромботические (24,3 % против 10,0 %), кардиальные (35,7 % против 9,4 %) и эндокринно-метаболические нарушения (45,7 % против 3,1 %). Более высокая частота осложнений у больных с МС связана с хроническим воспалением, эндотелиальной дисфункцией и нарушением углеводного и липидного обмена. Эти патогенетические механизмы усиливают гипоксию, воспаление и тромбоз, что приводит к тяжёлому течению COVID-19 и множественным поражениям органов (табл. 1).

Таблица 1

Осложнения в остром периоде COVID-19 у пациентов с МС и без МС

Тип осложнений	Пациенты с МС (%)	Пациенты без МС (%)
Пневмония	92,9	37,5
Дыхательная недостаточность	97,1	40,6
Тромботические	24,3	10,0
Кардиальные	35,7	9,4
Эндокринно-метаболические	45,7	3,1

У пациентов с метаболическим синдромом, перенёсших COVID-19, риск развития тромботических, кардиальных, эндокринных, иммунных и гепатогастроэнтерологических осложнений был в 3–5 раз выше, чем у больных без МС и у лиц с МС без COVID-19. Для респираторных и нефрологических нарушений отмечалась лишь тенденция к увеличению их частоты, но без статистической значимости. Неврологические осложнения также встречались чаще, однако межгрупповые различия оставались недостоверными. В целом у пациентов, перенёсших COVID-19, частота большинства осложнений превышала показатели лиц без инфекции в 2,5–5 раз. Анализ полиорганных нарушений показал, что сочетанные осложнения (≥ 2 систем) выявлялись у 51,4 % пациентов группы МС + COVID по сравнению с 12,5 % в группе МС без COVID (ОШ = 7,39; 95 % ДИ 1,88–29,1; $p = 0,004$), что указывает на выраженное системное воздействие инфекции

Таблица 2

Структура сочетанных постковидных осложнений в группах

Сочетанные осложнения	Группы	n	%
Кардиальные, метаболические, неврологические	MC+COVID n=37	2	5.4
Кардиальные, метаболические, тромботические, ГГЭ		4	10.8
Кардиальные, метаболические, иммунные, ГГЭ		5	13.5
Кардиальные, метаболические, тромботические		2	5.4
Кардиальные, неврологические		6	16.2
Кардиальные, метаболические, иммунные, ГГЭ	MC+ безCOVID n=24	2	8.3
Кардиальные, метаболические		1	4.2
Кардиальные, метаболические, тромботические	без MC +COVID n=25	2	8.0
Кардиальные, метаболические		1	4.0
Кардиальные, иммунные		2	8.0
Кардиальные, респираторные		1	4.0
Кардиальные, иммунные, ГГЭ	без MC +безCOVID	1	5.9

Таблица 3

Частота осложнений в зависимости от превышения пороговых значений ТГИ и АроВ/АроА1

Осложнения	ТГИ >1,52		АроВ/АроА >1,03		Сочетание обеих маркёров	
	n	%	n	%	n	%
Респираторные	3	8,1	3	8,1	1	2,7
Тромботические	5	13,5	8	21,6	4	10,8
Кардиальные	19	51,4	15	40,5	13	35,1
Эндокринные/ метаболические	17	45,9	18	48,6	15	40,5
Неврологические	7	18,9	5	13,5	4	10,8
Иммунные/воспалительные	10	27,0	10	27,0	6	16,2
Гепатогastroэнтерологические	6	16,2	7	18,9	3	8,1
Нефрологические	2	5,4	2	5,4	1	2,7

Проведённый анализ показал, что при повышенном уровне ТГИ > 1,52 наибольшая частота осложнений приходилась на кардиальные (51,4 %) и эндокринно-метаболические (45,9 %) нарушения. Аналогичные тенденции выявлены и для АроВ/АроА1 > 1,03, при котором кардиальные осложнения наблюдались у 40,5 %, а эндокринные — у 48,6 % пациентов.

При одновременном превышении обоих показателей частота оставалась высокой — 35,1 % для кардиальных и 40,5 % для эндокринно-метаболических осложнений. Это подтверждает ведущую роль нарушений липидного и углеводного обмена в формировании системных последствий COVID-19.

Таким образом, ТГИ $> 1,52$ чаще ассоциирован с комбинацией дыхательных и сердечно-сосудистых осложнений, а также с сочетанием дыхательных и метаболических нарушений. АроВ/АроА1 $> 1,03$ сильнее связан с тромботическими осложнениями. При одновременном повышении обоих маркёров отмечается снижение частоты отдельных осложнений, но увеличение их тяжести за счёт преобладания многоорганных форм, включающих дыхательные, кардиальные и метаболические расстройства.

ВЫВОДЫ

В результате исследований, проведенных по диссертационной работе **«Метаболический синдром и его компоненты в развитии постковидных осложнений»**, были сделаны следующие выводы:

1. У пациентов с метаболическим синдромом (МС) в остром периоде COVID-19 выявлены более тяжёлое течение болезни и выраженные метаболические нарушения. Отмечались гипергликемия, инсулинорезистентность (НОМА-IR), дислипидемия (повышение ТГ, АроВ и АроВ/АроА1, снижение ЛПВП), сопровождавшиеся активацией воспалительных и тромботических процессов (CRP, IL-6, D-димер).

2. Наибольшую прогностическую значимость для оценки тяжести COVID-19 имели окружность талии (AUC=0,998), индекс массы тела $>26,2$ кг/м² (AUC=0,883), триглицеридно-глюкозный индекс (ТГИ $>1,52$; AUC=0,817) и НОМА-IR (AUC=0,827). Эти показатели отражают вклад инсулинорезистентности и атерогенного дисбаланса в развитие тяжёлого течения инфекции.

3. Наиболее распространённой формой МС была трёхкомпонентная (71,4%), чаще всего с гипертриглицеридемией (65,7%) и артериальной гипертензией (60,0%). В постковидный период у пациентов с МС чаще выявлялись новые случаи сахарного диабета (13,5%), артериальной гипертензии (8,1%) и ишемической болезни сердца (2,7%).

4. У пациентов с МС, перенёсших COVID-19, в постковидный период доминировали кардиальные осложнения (67,6%) и эндокринно-метаболические нарушения (67,6%), включая декомпенсацию СД2 (34,6%) и впервые выявленный диабет (23,1%). Тромботические осложнения наблюдались у 24,3% больных, септические — у 7,1%. У более чем половины пациентов (51,4%) диагностированы множественные осложнения.

5. Наибольшую прогностическую ценность в выявлении пациентов высокого риска имели ТГИ, НОМА-IR, АроВ, АроВ/АроА1 и γ -ГТ. Эти маркеры отражают сочетанное влияние инсулинорезистентности, ожирения, атерогенного дисбаланса и воспалительных процессов и могут использоваться для раннего прогнозирования осложнённого течения и постковидного синдрома.

6. Разработана комплексная многоуровневая модель прогнозирования риска у пациентов с МС. Она включает четыре модуля (метаболический, воспалительно-тромботический, клинический и антропометрический) и

показала высокую точность: $AUC=0,990-0,993$, чувствительность $\approx 97\%$, специфичность $\approx 86\%$. Модель позволяет прогнозировать развитие артериальной гипертензии (93,8%), нарушений углеводного обмена (90,6%) и дислипидемии (87,5%). Её внедрение в клиническую практику обеспечивает раннюю стратификацию риска и индивидуализацию ведения больных.

**ONE-TIME SCIENTIFIC COUNCIL ON AWARDING
THE SCIENTIFIC DEGREE DSc. 04/30.12.2019.Tib.30.02. AT
THE TASHKENT STATE MEDICAL UNIVERSITY**

TASHKENT STATE MEDICAL UNIVERSITY

MIRZAEVA UMIDA ZAKHIDOVNA

**METABOLIC SYNDROME AND ITS COMPONENTS IN THE
DEVELOPMENT OF POST-COVID COMPLICATIONS**

14.00.03 – Endocrinology

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

TASHKENT – 2025

The theme of the dissertation of the Doctor of Philosophy (PhD) was registered at Higher Attestation Commission at Ministry of Higher Education, Science and Innovation of the Republic of Uzbekistan with number B2023.3.PhD/Tib3728.

The dissertation was prepared at the Tashkent State Medical University.

The abstract of the dissertation was posted in three (Uzbek, Russian, English (resume)) languages on the website of the Scientific Council at (www.tma.uz) and on the website of “ZiyoNet” information-educational portal at (www.ziynet.uz).

Scientific adviser:

Nasirova Khurshidakhon Kudratullayevna
Doctor of Medical Sciences, Docent

Official opponents:

Shagzatova Barno Khabibullayevna
Doctor of Medical Sciences, Professor

Alimukhamedova Gulrukh Oybekovna
Doctor of Medical Sciences, Leading Research Fellow

Leading organization:

Andijan State Medical Institute

The defense of the dissertation will take place on «_____» _____ 2025 y., at _____ at the meeting of the One-Time Scientific Council DSc.04/30.12.2019.Tib.30.02 at the Tashkent state medical university (Address: 100109, Tashkent city, Olmazor district, Farabi street. 2. Tel/fax: (+99878)150-78-25, e-mail: tta2005@mail.ru).

The dissertation can be reviewed in the Information Resource Centre of the Tashkent state medical university, (registered No.____), (Address: 100109. Tashkent city, Olmazor district, Farabi street. 2. Tel fax: (+99878) 150-78-14).

Abstract of the dissertation sent out on «_____» _____ 2025 year.

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

A.G. Gadaev

Chairman of the One-Time Scientific Council
awarding scientific degrees, Doctor of Medical
Sciences, Professor

D.A. Nabieva

Scientific Secretary of the One-Time Scientific
Council awarding scientific degrees, Doctor of
Medical Sciences, Professor

Yu.M. Urmanova

Chairman of the Scientific Seminar under the One-
Time Scientific Council awarding scientific degrees,
Doctor of Medical Sciences, Professor

INTRODUCTION (abstract of the dissertation of the Doctor of Philosophy (PhD))

The aim of the research: To study the pathogenetic relationships between metabolic syndrome and its components and COVID-19, as well as to assess their role in predicting the development of complications in patients who have recovered from coronavirus infection.

The object of the study The study included 205 patients, among whom there were 84 men and 121 women. A total of 102 patients with a confirmed diagnosis of COVID-19 underwent treatment at the Republican Specialized Multidisciplinary Hospital "Zangiota-1." The medical records of 103 patients who had recovered from coronavirus infection and had been hospitalized at the Republican Scientific and Practical Medical Center of Endocrinology were analyzed, with data collected in the database from January to August 2022.

The scientific novelty of the study is as follows:

comprehensive assessment was performed to examine the relationships between the components of metabolic syndrome, the severity of COVID-19, the triglyceride–glucose index, and the ApoB/ApoA1 ratio with the development of cardiac, endocrine-metabolic, thrombotic, respiratory, immuno-inflammatory, neurological, nephrological, and hepato-gastroenterological complications, and their high diagnostic value for risk-group stratification was substantiated;

using ROC analysis, diagnostically significant cut-off values of inflammatory, hemodynamic, and metabolic markers characterizing a high risk of severe COVID-19 in patients with metabolic syndrome were determined for the first time;

based on an artificial neural network, the application of an original integrated prognostic model—including four modules (metabolic, inflammatory-thrombotic, clinical, and anthropometric)—was substantiated for predicting the risk of post-COVID complications and differentiating degrees of COVID-19 severity (mild, moderate, severe, and extremely severe);

validation of the developed model for early detection of severe COVID-19 and the risk of multiorgan complications demonstrated its high accuracy (predictive value — 99.0%, sensitivity — 97.0%, specificity — 85.7%).

Implementation of research results. Based on scientific results obtained in assessing the clinical and prognostic significance of metabolic syndrome and its components in patients who have had COVID-19:

the first scientific novelty: the components of metabolic syndrome, the severity of COVID-19, as well as the interrelationships between the triglyceride-glucose index (TyG) and the ApoB/ApoA1 ratio with cardiac, endocrine-metabolic, thrombotic, respiratory, immune-inflammatory, neurological, nephrological, and hepatogastroenterological complications were comprehensively evaluated. Their high diagnostic significance in the formation of risk groups has been proven. This methodology has been implemented into the practice of the Samarkand Branch of the Republican Specialized Scientific and Practical Medical Center of Endocrinology (RSSPMCE) named after Ya.Kh. Turakulov (Order No. 21, March 26, 2024) and the Fergana Branch of the RSSPMCE (Order No. 16, March 16, 2024),

based on the conclusion of the Scientific and Technical Council under the Ministry of Health dated June 10, 2025, No. 19/20. Social Effectiveness: The obtained results provide physicians with a tool for early identification of the risk of post-COVID complications based on inflammatory markers, blood pressure indicators, and metabolic biomarkers. This ensures an individualized approach to each patient and allows timely implementation of preventive and therapeutic measures. Economic Effectiveness: Economic efficiency is achieved through early detection of patients at high risk of complications, which contributes to reducing the number of unnecessary hospitalizations, shortening hospital stays, and decreasing the cost of treatment per patient. Conclusion: It has been proven that the TyG index and ApoB/ApoA1 ratio have high diagnostic significance in identifying groups with an increased risk of developing complications in patients with metabolic syndrome. This has great importance for improving public health, organizing effective preventive measures, and preventing complications.

the second scientific novelty: for the first time, using ROC analysis, diagnostically significant threshold values (cut-off points) of inflammatory, hemodynamic, and metabolic indicators characterizing a high risk of severe COVID-19 in patients with metabolic syndrome were determined. The research results have been implemented into the practice of the Samarkand Branch of the RSSPMCE named after Ya.Kh. Turakulov (Order No. 21, March 26, 2024) and the Fergana Branch of the RSSPMCE (Order No. 16, March 16, 2024), based on the conclusion of the Scientific and Technical Council under the Ministry of Health of the Republic of Uzbekistan dated June 10, 2025, No. 19/20. Social Significance: The developed approach enables early detection of post-COVID complication risks based on inflammatory markers, arterial blood pressure indicators, and metabolic exchange biomarkers. This contributes to the timely implementation of preventive and therapeutic measures aimed at reducing the frequency and severity of complications in patients. Economic Effectiveness: Early identification of high-risk patients allows a reduction in the number of unnecessary hospitalizations, a decrease in hospital stay duration, and lower treatment costs, thereby reducing the financial burden on both the patient and the state budget. Conclusion: The application of the proposed methods enhances the efficiency of healthcare resource utilization, ensures an individualized approach to each patient, improves the quality of treatment, and increases the effectiveness of medical care by reducing disability rates.

the third scientific novelty: based on an artificial neural network, an original comprehensive prognostic model has been developed, consisting of four modules — metabolic, inflammatory-thrombotic, clinical, and anthropometric. The model allows prediction of the risk of post-COVID complications and assessment of COVID-19 severity levels (mild, moderate, severe, and extremely severe forms). The results have been implemented into the practice of the Samarkand Branch of the RSSPMCE named after Ya.Kh. Turakulov (Order No. 21, March 26, 2024) and the Fergana Branch of the RSSPMCE (Order No. 16, March 16, 2024), based on the conclusion of the Scientific and Technical Council under the Ministry of Health of the Republic of Uzbekistan dated June 10, 2025, No. 19/20. Social Significance: The developed mathematical model makes a significant contribution to public health, as

it enables quick and accurate assessment of complication risks in patients who have had COVID-19. This contributes to the improvement of modern medical approaches, the implementation of effective preventive measures, and the optimization of the healthcare system. Economic Effectiveness: The use of a multifactorial mathematical model in clinical practice promotes the rational allocation of medical resources and cost reduction. Early diagnosis of complications helps minimize repeated hospitalizations and lower treatment expenses, thereby reducing the financial burden on both patients and the state budget. Conclusion: The use of a multifactorial mathematical model based on an artificial neural network allows for the prediction of post-COVID complication risks affecting various body systems — cardiovascular, endocrine-metabolic, thrombotic, respiratory, immune-inflammatory, neurological, nephrological, and hepatogastroenterological.

the fourth scientific novelty: validation of the developed model was conducted for the early detection of the risk of severe COVID-19 and the development of multiple organ complications. The model demonstrated high accuracy indicators: prognostic value — 99.0%, sensitivity — 97.0%, and specificity — 85.7%. The results have been implemented into the practice of the Samarkand Branch of the RSSPMCE named after Ya.Kh. Turakulov (Order No. 21, March 26, 2024) and the Fergana Branch of the RSSPMCE (Order No. 16, March 16, 2024), based on the conclusion of the Scientific and Technical Council under the Ministry of Health of the Republic of Uzbekistan dated June 10, 2025, No. 19/20. Social Significance: The model based on artificial intelligence contributes to predicting the course of the disease and preventing adverse outcomes, while improving the quality of medical care. Its application enables healthcare professionals to promptly assess complication risks and take timely preventive and therapeutic actions. Economic Effectiveness: The model's high prognostic value and sensitivity ensure accurate identification of risk groups and enable individualized therapeutic interventions at early stages, preventing the development of severe conditions. This reduces the need for costly and complex diagnostic analyses and effectively decreases overall healthcare expenditures. Conclusion: The application of a multifactorial mathematical model based on an artificial neural network allows for the prediction of post-COVID complication risks affecting various organ systems — cardiovascular, endocrine-metabolic, thrombotic, respiratory, immune-inflammatory, neurological, nephrological, and hepatogastroenterological.

Structure and volume of the dissertation: the dissertation consists of an introduction, 5 chapters, a conclusion, key findings, practical recommendations, and a list of references. The total length of the dissertation is 120 pages.

ЭЪЛОН ҚИЛИНГАН ИШЛАР РЎЙХАТИ
СПИСОК ОПУБЛИКОВАННЫХ РАБОТ
LIST OF PUBLISHED WORKS

I бўлим (I часть; I part)

1. Мирзаева У.З., Исмаилов С.И., Насырова Х.К. Нарушение углеводного обмена у пациентов COVID-19// Journal of advanced research and stability. – Sep 2022. – Vol.2. Issue 9. – P. 117-122. (14.00.00; (14) ResearchBib IF 2024: 9.98)
2. Мирзаева У.З., Халимова З.Ю. Связь витамина D и COVID-19 // Инфекция, иммунитет и фармакология. – 2022. – №1. – С. 125-133. (14.00.00; №15)
3. Мирзаева У.З., Халимова З.Ю. Сахарный диабет и COVID-19 // Научно-практический журнал ПЕДИАТРИЯ. – 2022. – №1. – С. 370-375. (14.00.00; №16).
4. Мирзаева У.З., Насырова Х.К., Муминова С.У. Особенности течения COVID-19 у пациентов с метаболическим синдромом // Евразийский вестник педиатрии. – 2023. – №1(16). – С. 63-68. (14.00.00)
5. Mirzayeva U.Z., Nasirova H.K. Metabolic disorders in the acute period of Covid-19 // Science and innovation international scientific journal. – july 2023. – vol. 2, issue 7. – P. 10-17. (14.00.00; (12) Index Copernicus)
6. Mirzaeva U.Z., Nasirova Kh.K., Muminova S.U. Prediction of post-covid complications in humans with metabolic syndrome and its components // Science and innovation international scientific journal. – may 2024. – vol.3, issue 5. – P. 298-303. (14.00.00; (12) Index Copernicus)
7. Mirzaeva U.Z., Nasirova Kh.Kh., Shariskieva M.A., Sadikova D.Sh., Shamuratova M.Sh. Carbohydrate metabolism disorders in patients with COVID-19 // American journal of medicine and medical sciences. – 2024. – №14(5). – P.1447-1450. (14.00.00; №2)
8. Мирзаева У.З., Насырова Х.К. Ретроспективный анализ клинико-биохимических показателей пациентов с метаболическим синдромом, перенесших COVID-19 // Центральнo-Азиатский эндокринологический журнал. – 2024. – №4. – С. 20-30. (14.00.00)
9. Мирзаева У.З., Насирова Х.К., Ходжаева Н.В., Наримова Г.Д. COVID-19 и метаболический синдром: обзор литературы // Медицинская радиология Узбекистана. – 2024. – Том 1, выпуск 2. – С. 22-32 (14.00.00)
10. Мирзаева У.З., Насырова Х.К., Ходжаева Н.В., Наримова Г.Д. Особенности прогрессирования COVID-19 у пациентов с метаболическим синдромом: обзор литературы // Вестник современной клинической медицины. – Москва, Россия – 2025. – Том 18, выпуск 2. – С.116-121 (14.00.00; (3) Scopus)

II бўлим (II часть; II part)

11. Mirzaeva U. Features of the Course of Covid-19 in patients with metabolic syndrome // 25th European Congress of endocrinology. – 13-16 may 2023.

12. Mirzaeva U. Indicators of carbohydrate metabolism in patients during the acute period of covid-19 // 21st International Congress of Endocrinology. – 1-3 March 2024, Dubai, UAE.

13. Mirzaeva U.Z., Nasirova X.K. Analysys of the incidence of metabolic disorders depending on the severity of covid-19 // Endokrinologiyaning dolzarb muammolari: Xalqaro ilmiy-amaliy anjumani materiallari to'plami, Toshkent tibbiyot akademiyasi. – 2023. – 24-b.

14. Mirzaeva U. Relationsheep between COVID-19 and vitamin D // 20th Congress of the European NeuroEndocrine Association. – ENEA 2022. September 7-10 Lyon-France.

15. Мирзаева У.З., Насырова Х.К. Показатели углеводного обмена у пациентов в острый период COVID-19 // Терапевтический вестник Узбекистана. – 2023. – № 2. – С.145-146.

16. Мирзаева У.З. Частота встречаемости метаболического синдрома и его компонентов у пациентов перенесших COVID-19 // Научно-практическая конференция “молодых ученых” Туракуловские чтения. – 9-ноябрь 2023 год.

17. Мирзаева У.З., Халимова З.Ю., Насырова Х.К., Мухаммедаминова Д.Т., Максудова Д.Р. Метаболические нарушения в острый период течения COVID-19. // RE-HEALTH journal. – 2023. – №4(20) – С. 32-38.

18. Мирзаева У.З. Прогнозирование постковидных осложнений у лиц с метаболическим синдромом и его компонентами // Методические рекомендации. – Ташкент, Узбекистан. – 2024. – 24 с.

Автореферат «Тошкент тиббиёт академияси ахборотномаси» журнали
таҳририяида таҳрирдан ўтказилди.



TIBBIYOT NASHRIYOTI MATBAA UYI

Босмахона лицензияси:

7716



Разрешено к печати: 19 ноября 2025 года

Объем – 2,9 уч. изд. л. Тираж – 50. Формат 60x84. 1/16. Гарнитура «TimesNewRoman»

Заказ № 5126 - 2025. Отпечатано ООО «Tibbiyot nashriyoti matbaa uyi»

100109. Ул. Фароби 2, тел: (998 71)214-90-64, e-mail: rio-tma@mail.ru