

MINISTRY OF HEALTH OF THE REPUBLIC OF UZBEKISTAN
BUKHARA STATE MEDICAL INSTITUTE NAMED AFTER ABU
ALI IBN SINA

In manuscript law
UOC: 616-022.32/616.61-008.64

GIOSOVA NIGORA ODILJONOVNA

MODERN APPROACHES TO THE DIAGNOSIS OF NEPHROPATHY
IN POST-COVID SYNDROME DEVELOPING ON THE BACKGROUND
OF HYPERTENSION AND OPTIMIZATION OF TREATMENT

MONOGRAPH

BUKHARA – 2024

The monograph discusses the comparative study of the importance of laboratory and instrumental markers in the early diagnosis of the development of nephropathy in patients with various severity levels of COVID-19 on the basis of hypertension, and the evaluation of the effect of treatment. Infection with the SARS-CoV-2 virus is a systemic disease, which mainly affects the lungs, heart, blood vessels, kidneys and nervous system. Cardiovascular diseases, including arterial hypertension, diabetes mellitus, and chronic obstructive pulmonary disease, are more common among patients with COVID-19. Among them, hypertension takes one of the leading places in the development and severity of COVID-19.

The monograph is intended for general practitioners, therapists, nephrologists, masters, clinical residents and undergraduate students in the field of treatment.

Reviewers:

R.B. Abdullaev - Professor of the Department of Internal Medicine, Rehabilitation and Folk Medicine of the Urganch Branch of the Tashkent Medical Academy, DSc

K.J. Boltaev - Head of the Department of Hematology and Clinical Laboratory Diagnostics, Bukhara State Medical Institute named after Abu Ali Ibn Sina, DSc

TABLE OF CONTENTS

INTRODUCTION	5
CHAPTER I. CONTEMPORARY APPROACHES TO ETIOPATHOGENESIS AND DIAGNOSIS OF DEVELOPING NEPHROPATHIES IN ARTERIAL HYPERTENSION AND COMORBIDITY OF COVID-19	16
§1.1 Scientific views on the mechanism of development of nephropathy in patients with COVID-19 and its comorbidity.....	16
§1.2. Etiopathogenesis and epidemiology of hypertensive nephropathy.....	20
§1.3. The importance of its functional reserve in early detection of renal dysfunction in hypertension.....	27
§1.4. Modern markers of kidney damage in hypertensive patients, including those recovering from COVID-19.....	32
§1.5. Modern principles and problems of treatment of nephropathy in hypertensive disease and its comorbidity with COVID-19.....	39
CHAPTER II. STUDY OF THE SIGNIFICANCE OF SOME LABORATORY AND INSTRUMENTAL EXAMINATION RESULTS IN THE DEVELOPMENT OF NEPHROPATHY IN PATIENTS WITH MILD AND MODERATE LEVELS OF COVID-19 BASED ON HYPERTENSION.....	42
§2.1. Comparative analysis of laboratory indicators and instrumental examination results of patients with mild and moderate severity of COVID-19, at different stages of hypertension, included in the study.....	42
§2.2. Renal hemodynamics in patients with mild to moderate COVID-19 on the basis of hypertension.....	55
CHAPTER III COMPARATIVE ANALYSIS OF SOME LABORATORY AND INSTRUMENTAL TEST RESULTS AFTER TREATMENT IN PATIENTS	59

WITH MILD AND MODERATE LEVELS OF COVID-19 BASED ON HYPERTENSION.....	
§3.1 Post-treatment comparative analysis of laboratory indicators and instrumental examination results in patients undergoing COVID-19 on the basis of hypertension.....	59
§3.2. Evaluation of the effect of pathogenetic treatments of hypertension on established markers of nephropathy.....	65
CONCLUSION	71
REFERENCES.....	85

ABBREVIATIONS

AH	-	Arterial hypertension
BAR	-	Blockers of angiotensin receptors
AR	-	Angiotensin receptors
KFR	-	Kidney functional reserve
HD	-	Hypertension disease
DN	-	Diabetic nephropathy
BFR	-	Ball filtration rate
DM	-	Diabetes mellitus
MAU	-	Microalbuminuria
NAU	-	Normoalbuminuria
UMO	-	Uromodulin
RAAS	-	Renin-angiotensin aldosterone system
CKD	-	Chronic kidney disease
β_1 -TGF	-	β_1 - Transforming growth factor

INTRODUCTION

Among individuals infected with COVID-19, the main risk group is patients with comorbid conditions. On the other hand, the coexistence of the coronavirus with a number of chronic diseases creates unique problems in the diagnosis and treatment of patients. In a series of observations, a high incidence of cardiovascular diseases, including arterial hypertension, diabetes, and chronic obstructive pulmonary disease was noted. Among them, hypertension takes one of the leading places in the development and severity of COVID-19. Although the incidence of this infection has stabilized globally, today (March 2023) 676.1 million people are infected with the SARS-CoV-2 virus and the death rate is 6.8 million.

Scientific studies conducted worldwide have shown that arterial hypertension is the most common comorbidity in COVID-19, confirming that it is reported in 10% to 34% of cases. Their combination leads to severe complications of not only COVID-19, but also arterial hypertension, including kidney damage. In this case, high pressure and the direct negative effect of the virus on the kidneys can be decisive. Because the coronavirus enters target cells through angiotensin-converting enzyme-2 (AAE-2) receptors. It is known that angiotensin-1 is separated from angiotensinogen under the action of renin and is converted to angiotensin II under the action of an angiotensin-converting enzyme. AAE-2 receptors are found in the kidneys, lung cells, heart, intestines and other organs. The renin-angiotensin-aldosterone system plays an important role in human physiology and blood pressure control, as discussed above. There is some controversy regarding the use of angiotensin-converting enzyme inhibitors (AAEIs) and angiotensin II receptor blockers (ARBs) in the treatment of AG when arterial hypertension is associated with COVID-19 (Emami A., 2020).

According to the research conducted in our republic, the prevalence of GK among men aged 40-59 was 26.6%. Based on the age of the population, the age of the elderly and the elderly 60-89 years showed that it was equal to 67.8% in women, 62.7% in men and 65.7% on average. Of course, this is also related to the

significant increase in the life expectancy of the population during the years of independence and the introduction of new methods of diagnosing diseases.

Today, the fundamental improvement of the health care system in our republic is aimed at adapting the provision of medical services to the population to the requirements of world standards and reducing chronic non-infectious diseases in its various regions. a number of tasks such as medical examination, support of a healthy lifestyle and prevention of diseases are set.

In the 80s and 90s of the 20th century, prevention measures for CVD in European countries were improved and widely implemented on the basis of national programs, which led to a slight decrease in the disease. For example, in Belgium it decreased from 30.5% to 20% among women, from 41% to 26.7% among men, and a similar situation was observed in other Western European countries [26; 36-p]. In contrast to European countries, the number of people suffering from GK is increasing in the countries of the Asian region. In the People's Republic of China, it was noted that HC increased from 19.1% to 25.8% in women, from 20.2% to 28.6% in men, and in Singapore, the total number of patients increased from 22.5% to 26.6% [26; 36-p].

According to the researches conducted in our republic, the prevalence of GK among men aged 40-59 was 26.6%, among women of childbearing age was 36.7%. Based on the age of the population, the age of the elderly and the elderly 60-89 years showed that it was equal to 67.8% in women, 62.7% in men and 65.7% on average. In our republic, the occurrence of GK is recorded in an average of 3099.7 people per 100,000 inhabitants, which is 32.26% of the total population. Of course, this is also related to the significant increase in the life expectancy of the population during the years of independence, as well as the improvement of disease detection methods.

In a series of observations, cardiovascular diseases, including arterial hypertension, diabetes, chronic obstructive pulmonary disease, are more common among patients with COVID-19. Among them, hypertension takes one of the leading places in the development and severity of COVID-19.

Ушбу инфекцияга чалиниш дунё миқёсида нисбатан барқарорлашган бўлса ҳам бугунги кунда (2023 йил, март) ер юзида 676,1 млн аҳоли SARS-CoV-2 вируси билан зарарланган ва ўлим ҳолати 6,8 млн ни ташкил этаяпти [94].

Ўтказилган қатор кузатувлар артериал гипертензия COVID-19 да энг кўп учрайдиган ёндош касаллик эканлигини кўрсатди ва 10% дан 34% гача ҳолатларда қайд этилганлигини тасдиқлади. Уларни биргаликда келиши нафақат, COVID-19 нинг балки артериал гипертензиянинг ҳам оғир асоратларига, жумладан буйракларнинг зарарланишига олиб келади. Бунда юқори босим ҳамда вируснинг ҳам бевосита буйракларга салбий таъсири ҳал қилувчи аҳамиятга эга бўлиши мумкин. Ренин-ангиотензин-альдостерон тизими инсон физиологик ҳолатида қон босимини бошқаришда муҳим ўрин тутди.

Шу ўринда ангиотензин айлантирувчи фермент ингибиторлари (ААФИ) ва ангиотензин II рецепторлари блокаторларини (АРБ) COVID-19 артериал гипертензия билан кечганда даволашда самарадорлиги тўғрисида айрим мунозарали фикрлар мавжуд [49; 129-133-С, 146; 74; 781-782-С].

Маълумки, ГК кенг тарқалишига қарамай, айниқса у коронавирус инфекцияси билан бирга кечганда асоратларни, шу жумладан буйраклар дисфункциясини барвақт аниқлаш, монанд даволаш, ҳамда артериал босим (АБ) нинг мақсадли даражаларига эришиш нафақат аҳолининг ҳаёт давомийлигига ҳамда сифатига ижобий таъсир кўрсатади, балки кузатиладиган оғир асоратлар, шу жумладан СБК олдини олиш имкониятини яратади.

ГКга чалинган беморларни қайси даражада монанд даволаш режалари билан тўла қамраб олинганлиги, касалликдан ўлим ва ногиронликни камайтириш бўйича ўтказилаётган чора-тадбирлар йўлга қўйилганлигига қараб, соғлиқни сақлаш тизимининг фаолиятига баҳо берилади. Бу борада Республикамизда юқумли бўлмаган касалликлар туркумига кирган ГКни 2014-2020 йилларга мўлжалланган профилактика ва назорат стратегияси

ишлаб чиқилди. Стратегиянинг негизида аҳоли ўртасида ГКни эрта аниқлаш ва уни келтириб чиқарувчи хавф омиллари – ош тузини меъёридан кўп истеъмол қилиш, тамаки чекиш ва спирти ичимликлар истеъмолини чеклаш каби тадбирлар ташкил этади. Унинг асосий мақсади соғлом турмуш тарзини тарғиб қилиш, тиббий маданиятни ошириш, ўртача ҳаёт давомийлиги ва сифатини кўтариш орқали ногиронлик, касалликни оғир асоратлари, шу жумладан СБК ҳамда ўлим кўрсаткичларини камайтиришдан иборатдир. Стратегияда кўйилган вазифаларни амалга ошириш мақсадида Ўзбекистон Республикаси Соғлиқни Сақлаш вазирлиги томонидан 2014 йил ноябрь ойида “Артериал гипертонияга чалинган беморларга тиббий ёрдам кўрсатишни ташкил этишни такомиллаштириш чора-тадбирлари тўғрисида”ги 422-сонли буйруғи ишлаб чиқилди. Унинг ижроси юзасидан ГК ва унда нишон аъзолари, шу жумладан буйраклар зарарланишини эрта аниқлаш, хавф омилларини олдини олиш, даволаш ва назорат қилиш тадбирлари ойма-ой мониторинг қилиб борилмоқда. ГК мавжуд беморлар орасида мақсадли АБга (<140/90 мм сим. уст.) эришилганлар сонини ошириш орқали шифохонага ётқизишга мухтожлар, ногиронлар ва ҳаётга хавф солувчи асоратлар сонининг камайишига эришиш ушбу буйруқ ижросини амалиётга татбиқ қилишдан келиб чиқадиган асосий вазифалардир.

Шу ўринда юқорида келтирилган рақамлар ГКда буйракдаги ўзгаришларни олдини олиш ва эрта даврларда аниқлаш муҳим амалий аҳамиятга эга эканлигини ва бу йўналишда илмий изланишларни давом эттириш муҳимлигини тасдиқлайди.

Шу сабабли ГКда буйрак зарарланган ҳолатларни эрта аниқлаш, маркерларини ўрганиш, қон босими кўрсаткичларидан келиб чиқиб ушбу аъзонинг функционал захирасини ҳамда уларга ўтказилаётган муолажаларнинг таъсирини баҳолаш алоҳида аҳамиятга эга.

Жаҳонда олиб борилаётган илмий-тадқиқот ишларида ГҚда айниқса коронавирус ўтказган беморларда буйракда ўзгаришлар кузатилса хасталик оқибатини кескин оғирлаштириши тасдиқланган.

Дунё аҳолиси бошидан кечирган COVID-19 пандемиясининг ўзига хос хусусиятларидан бири, бу инфекциянинг катта ёшдаги кишиларда оғир кечиши бўлиб, бу гуруҳдаги аҳоли орасида юрак қон -томир касалликлари билан касалланиш даражаси жуда юқори тарқалган (Г.П. Артюттов ва б.к., 2020). Бу ўзгаришлар эрта аниқланиб, монанд даво чоралари кўрилмаса беморларда СБҚнинг оғир терминал босқичи ривожланиб организмда ортга қайтмас ўзгаришлар юз бериши кўп сонли кузатувларда исботланган [45; с. 259-264, 18; с.38-43,76; 39-56-С].

Тараққий этган Европа ва шимолий Америка мамлакатларида қандли диабет билан бир қаторда ГҚ оғир СБҚ асосий сабаби ҳисобланади ва ушбу гуруҳга мансуб беморлар сони тобора кўпайиб бормоқда [18; 38-43-С, 32;7-14-С, 55; 171-176-С]. Умуман сўнгги ўн йилликларда жаҳонда ГҚнинг кенг тарқалган асоратларидан бири бўлган СБҚ пандемияси тўғрисида қатор маълумотлар мавжуд. Халқаро эпидемиологик маълумотларга кўра СБҚ АҚШ, Ғарбий Европа, Австралия ва Хитой мамлакатларида катта ёшли аҳоли орасида ирқи, яшаш шароити ва бошқа омилларга мос равишда 11-16 % оралиғида аниқланган [66; 1-12-С, 165; 1220-26-С]. Уларда 3,0% - 9,5 % ҳолатларда касаллик бошланғич даврда бўлиб, ушбу рақамларни жаҳон аҳолисига солиштириб ўрганилса ер куррасининг тахминан 5% катта ёшдаги аҳолисида эрта босқичдаги СБҚ мавжудлигини тасдиқлайди. Ёш улғайган сари бу рақамлар ошиб бориб 15-20%, ҳатто 30% га ҳам етади [33; 375-377-С].

Ушбу гуруҳ беморлар коронавирус инфекциясига чалиниб тузалганларидан сўнг, уларда СБҚ аниқланиш сони янада кўпайди [141; 123; 1551–1563-С]. Лекин ҳозирча республикамизда ушбу оғир асоратни аҳоли ўртасида тарқалганлиги тўғрисида аниқ маълумотлар йўқ. Шу билан бир қаторда ГҚда айниқса у COVID-19 ўтказганларда СБҚ ривожланишида

буйракда юз берадиган гемодинамик ўзгаришлар, уни аниқлашни эрта маркерларини ўрганиш ва муқобил муолажалар танлаш амалий тиббиётнинг долзарб муаммоларидан бири ҳисобланади.

Эссенциал артериал гипертензияга чалинган беморларнинг буйрак томирлари касалликнинг бошланғич даврида қон босими кунлик ўзгаришларини монанд бошқариб туради. Кейинроқ, буйрак ичи гомеостазини сақлаш мақсадида жараёнда қатнашаётган томирларнинг деворида аввал функционал, кейин структур ўзгаришлар кузатилади [40; 315С].

Коптокчаларнинг олиб келувчи артерияларини торайиши уларга қон келиши камайишига сабаб бўлади. Шу билан бир қаторда коптокчалар филтрацияси тезлиги (КФТ) олиб келувчи артериялар босимига боғлиқлиги сабабли буйраклар монанд фаолият кўрсатиши учун қон босими маълум даражада сақланиши керак. Ушбу мақсада ренин-ангиотензин-альдостерон тизимининг (РААТ) интратенал механизми фаоллашади. Буйрак олиб келувчи артерияларида жойлашган юктагломеруляр хужайраларни рағбатлантирилиши ренин синтезини юзага келтириб охир оқибатда ангиотензин II ҳосил бўлишига олиб келади. Ангиотензин II ўз навбатида буйракни олиб келувчи артерияларидаги I-тип специфик рецепторлари билан ўзаро таъсир этиб унинг бўшлиғини торайтиради. Маълумки, соғлом кишиларда буйракни қон олиб келувчи артериялари олиб кетувчиларга нисбатан кенгроқ бўлади. РААТ таъсирида олиб кетувчи артерияларни торайиши янада кўпроқ гидростатик босим градиентини юзага келтиради ва бу ўз навбатида гиперфилтрация ривожланишига сабаб бўлади. Бу жараёнларда эндотелиянинг зарарланиши ва дисфункцияси етакчи ўрин тутди. Юқорида қайд этилган гемодинамик ўзгаришлар оқибатида томирлар деворини чўзилиши эндотелиоцитларни фаоллаштиради, уларни деформацияси ва зарарланишига олиб келади.

Бугунги кунда коронавирус билан касалланган беморларда буйрак шикастланиши механизми ҳақида қатор илмий тадқиқотлар олиб борилмоқда.

Nicker S. ва ҳаммуаллифлар томонидан олиб борилган тадқиқотларда (2020) COVID-19 инфекциясида нефропатия ривожланишининг асосий механизмида “цитокин бўрони” оқибатида тизимли дезадаптив яллиғланиш ётиши кўрсатилмоқда. Унинг оқибатидаги гипоперфузион шикастланиш натижасида кўпроқ буйрак каналчалари зарарланиши илмий адабиётларда келтирилган [141; 23-С, 123; 1551–1563-С].

Шунингдек пандемиянинг дастлабки даврларида хитойлик олимлар Guan V.J., Ni Z.Y. (2019) томонидан олиб борилган тадқиқотлардаги морфологик текширишларда SARS-CoV-2 вируснинг буйрак тўқимасига цитопатик таъсири назарияси ҳам илгари сурилмоқда ва подоцитлар ҳамда буйрак каналчалари проксимал қисмлари массив зарарланиши исботлаб берилди.

SARS-CoV-2 вируснинг АПФ-2 сақловчи хужайралар трансмембранасида жойлашган рецепторларга сезувчанлигини инобатга олиб бу инфекцияда артериал гипертензия ривожланиш эҳтимоллиги ёки ГК мавжуд беморларда бу касаллик кечиши муаммолари кенг муҳокамаларга сабаб бўлди.

Эндотелиядаги функционал ўзгаришлар, апоптоз жараёнларини кучайиши, эндотелиоцитлар регенерациясини ошиши ГК негизида зўрайиб борувчи фиброз жараёнлари, микромирлар дезадаптацияси ҳамда ремоделланиш жараёнларида сезиларли рол ўйнайди [39;3-8-С]. Гиперфилтрацияни кучайиши коптокчалар капиллярларига қон келишини камайтиради ва бу ўз навбатида гломеруляр ишемия ҳамда гломерулосклерозга сабаб бўлади. Фаолият кўрсатаётган нефронлар сонининг камайиб бориши қолганларида гиперфилтрация жараёнини янада кучайтиради ва ёпиқ “патологик халқа” юзага келади [148; 1318-С, 151; 168-173-С].

ГК бошланғич даврларида нефропатия деярли барча ҳолатларда белгиларсиз кечиши сабабли аксарият ҳолларда уни эрта аниқлаш анча мураккаб ҳисобланади [4; 224-С]. Лекин айнан шу даврда аниқланганда ва монанд даволаш чоралари ўтказилганда нефропатияда регрессга эришиш ёки уни мўтадиллаштириш мумкин. Шу сабабли гиперфилтрация жараёнларини эрта аниқлаш ва улардан фойдаланиш амалий тиббиёт учун муҳим аҳамият касб этади [25; 35-39-С, 142; 367–374-С]. Маълумки буйрак филтрацияси ҳолати коптокчалар филтрацияси тезлиги ёрдамида ҳисобланади. Айни пайтда амалиётда КФТ инулиндан фарқланмайдиган эндоген креатинин клиренси ёрдамида аниқланади [90; 25-С]. Сўнгги йилларда ушбу мақсадда кўпроқ цистатин-С клиренсидан фойдаланилмоқда [106; 32-С] ёки кўрсаткич Кокрофта–Голта ёки MDRD формуласи ёрдамида баҳоланади. КФТ ҳақиқий ҳолати тўғрисида буйрак функционал захира (БФЗ) кўрсаткичларини баҳолаб аниқ хулосалар чиқариш мумкин. Лекин ГК генезида COVID-19 ўтказган беморларда буйраклар функционал захира ҳолати ва унинг нефропатия маркерлари билан ўзаро алоқаси ўрганилмаган.

ГКда кузатиладиган буйракдаги ўзгаришлар узок вақт яширин кечиши сабабли афсуски кўп ҳолларда терминал, яъни ортга қайтмас босқичларда аниқланади. Шунинг учун айрим муаллифлар томонидан ГК ишлатиладиган “сокин қотил” ибораси кўпроқ ундаги буйракни зарарланишида кузатиладиган ўзгаришларга мос келади. Бунга сабаб кўп ҳолларда ГКга чалинган беморларда нефропатия белгилари аниқланганда буйрак коптокчалари ва каналчаларида ортга қайтмас склеротик ўзгаришлар юз беради. Ушбу нуқтаи назардан ГКда нефропатияни эрта аниқлаш ва монанд муолажалар ўтказиш уларни олдини олиш имкониятини яратади [161; 167-173-С, 3; 75-78-С].

Ҳозирги вақтда нефропатияларни эрта аниқлаш учун кенг қўлланиладиган текшириш усуллари микроальбуминурия ва КФТ даражасини аниқлаш ҳисобланади. Бунда сийдикда оксил меъёридан юқори

бўлиши ва КФТ пасайишини эндотелияни тарқалган дисфункция билан боғланади.

Экспериментда ўтказилган иммун йўл билан мембраналар орқали подоцитларга таъсир натижасида унинг мембрана комплексида актин цитоскелетини зарарланиши юз бериб нефриннинг экстрацеллюляр қисми молекуласини сийдик билан ажралиши (нефринурия) кузатилади [44; 927-935-С, 47; 972-977-С, 133; 2239-2253-С, 135; 2409-2415-С]. Бунда электрон микроскоп ёрдамида буйрак тўқимасида протеинурия ривожланишига қадар подоцитлар ўсимталарини силлиқланишига мос келувчи унинг диафрагмаси туйнугининг деструкцияси яққол кўзга ташланади. Кейинроқ, массив протеинурия кузатилганда қайд этилган дефектлар сони сезиларли ошади, бир текис жойлашмайди ва сақланган диафрагма туйнуклари билан алмашиб келади [96; 478-484-С].

ГК буйраклардаги оғир ўзгаришлар билан кечмаса одатда, кўп марказли кузатувларда исботини топган барча гуруҳдаги асосий гипотензив воситалардан фойдаланилади. Бунда ESC 2018 йилдаги тавсияларида уларни ассоцияланган клиник ҳолатлар ёки нишон аъзоларнинг зарарланишлари мавжуд бўлганда танлаш ҳамда кўпроқ таркибида бир неча таъсир механизмларига эга гуруҳдаги препаратлардан фойдаланиш тавсия этилган. Ҳақиқатдан ҳам бундай ёндашиш беморлар томонидан даволанишга бўлган мойилликни оширади [54; 3021-3104-С].

ГК нишон аъзо сифатида буйракдаги ўзгаришлар билан кечганда гипотензив дориларни танлашда нафақат уларни юрак қон-томир тизими балки қўшимча нефропротектив таъсирини ҳам инобага олиш лозим.

Кўп сонли рондомизирланган кўп марказли назоратли текширувларда асосий гипотензив дорилар гуруҳига кирувчи ААФИ ва АРБ, калций каналлари антогонистлари, β -блокаторлар юрак қон-томир тизими билан бир қаторда (гипотензив, кардиопротектив) нефропротектив таъсирга эга эканлиги исботланган [18; 38-43-С].

**I-БОБ. АРТЕРИАЛ ГИПЕРТОНИЯДА ВА COVID-19
КОМОРБИДЛИГИДА РИВОЖЛАНУВЧИ НЕФРОПАТИЯЛАР
ЭТИОПАТОГЕНЕЗИ ВА ТАШХИСОТИГА ЗАМОНАВИЙ ҚАРАШЛАР**

§ 1.1. COVID-19 ва у коморбидликда кечган беморларда нефропатия ривожланиши механизмига илмий қарашлар.

SARS-CoV-2 тизимли касаллик келтириб чиқарувчи вирус бўлиб, биринчи навбатда ўпка, юрак, қон томирлари, буйраклар ва асаб тизимига

таъсир қилади. СОВИД-19 инфекцияси глобал соғлиқни сақлаш тизимида жуда катта муаммоларни келтириб чиқарди. 2019-йил декабр ойида Хитойнинг Хубей провинциясининг Ухан шаҳрида биринчи марта қайд этилган ушбу инфекция тез орада дунёнинг барча мамлакатларига тарқалди. 2020-йил март ойида Жаҳон соғлиқни сақлаш ташкилоти коронавирус инфекциясини глобал пандемия деб эълон қилди. Бугунги кунга қадар (2023 йил январ) ер юзида 667,1 миллион киши SARS-CoV-2 вируси билан касалланган ва ўлим даражаси 6,7 миллионни ташкил этади [94].

Бир қатор кузатувларга кўра, СОВИД-19 билан оғриган беморларда юрак-қон томир тизими касалликлари (ЮҚТТК) масалан, артериал гипертония (АГ), II тип қандли диабет ва ўпка сурункали обструктив касалликларида кўпроқ учрайди. Булар ичида АГ СОВИД-19 нинг ривожланиши ва оғир кечишида асосий роль ўйнайди.

Коронавирус жуда юқумли ва вирулент бўлиб, инсон танасининг кўплаб хужайралари учун тропизмга ега. Вирус С оксиданги ангиотензин-конвертинг фермент-2 (АСЕ-2) билан боғланганда фаоллашади. Маълумки, АСЕ-2 ферменти юрак, ўпка, буйрак ва ошқозон-ичак тизимида кўп миқдорда ишлаб чиқарилади [155; 281–292-С].

СОВИД-19да буйрак шикастланишининг хавф омиллари - бу сурункали буйрак касалликлари (СБК), юрак-қон томир патологияси, сурункали юрак етишмовчилиги фонида кардиоренал синдромнинг ривожланиши, шунингдек иммунитет танқислиги, гиповолемия ва кўп миқдордаги нефротоксик дориларни қабул қилиш.

АСЕ-2 коронавирус билан боғланганда ангиотензин II нинг юқори даражаларига силжишига олиб келади. Гипертония касаллиги мавжуд СОВИД-19 билан оғриган беморларда ангиотензин II ўзининг фаоллиги ва вазоконстрикция, натрийни ушлаб туриш, оксидловчи стресс, яллиғланиш ва фиброзни кучайтиришда муҳим рол ўйнайди [58; 686-689-С, 63; 368-С].

СОВИД-19 билан оғриган беморларда артериал гипертензия пайдо бўлиши ҳақидаги маълумотлар турли кузатишларда бир оз фарқ қилади [86;

1708–1720-С, 119; 95: 497-506-С, 85; 55-С, 164; 33-42-С 116; 531–538-С] [145; 42-50-С, 63; 368-С, 173; 1054-1062-С, 156; 1061–1069-С]. Бундай фарқларнинг бир қанча сабаблари бор, улардан бири ва асосийси текширилаётган беморларнинг ўртача ёшининг юқорилиги билан боғлиқ [63; 368-С, 156; 1061–1069-С, 164; 33-42-С]. Қандли диабет, семизлик, юрак ишемик касаллиги ва гипертония каби қатор касалликлар СОВИД-19 билан касалланган кекса беморларда кўпроқ учрайди [145; 42-50-С, 88; 55-61-С, 173; 1054-1062-С, 156; 1061-1069-С, 121; 1261–1267-С]. Шу ўринда таъкидлаш жоизки, буйраклар шикастланиши ҳам коронавируsgа чалинган беморларда қон босимининг ошишига сабаб бўлади.

Ли ва бошқалар 6 та кузатув натижаларини умумлаштириб, гипертония, юрак-қон томир ва цереброваскуляр касалликлар ва қандли диабет СОВИД-19 да мос равишда 17,1%, 16,4% ва 9,7% да содир бўлганлигини кўрсатди. Уларнинг қайд этишича, диабет ва юрак-қон томир касалликлари коронавируcнинг оғир ҳолатларида кўпроқ учрайди. Янг ва бошқалар гипертония, қандли диабет, юрак-қон томир ва нафас олиш тизими касалликлари 46 248 та СОВИД-19 кузатувларида аниқланган энг кенг тарқалган қўшма касалликлар эканлигини кўрсатди [168; 214-222-С]. 76 993 беморни ўз ичига олган йирик мета-таҳлил шуни кўрсатдики, СОВИД-19да гипертония, юрак-қон томир касалликлари, чекиш тарихи ва диабет мос равишда 16.37%, 18.11%, 7.63% ва 7.87% [73 ; 72-79-С].

Сўнгги кузатишлар шуни кўрсатдики, гипертония СОВИД-19 да энг кўп учрайдиган касалликдир ва 10-34% ҳолларда қайд этилади.

Айни пайтда шуни таъкидлаш керакки, ангиотензин-айлантирувчи фермент ингибиторлари (ААФИ) ва ангиотенсин II рецепторлари блокаторлари (АРБ) нинг СОВИД-19 да артериал гипертензияни даволашда самарадорлиги тўғрисида қарама-қарши фикрлар мавжуд [49; 129-133-С, 74; 781-782-С].

Тадқиқотлар шуни тасдиқладики, Хитойда гипертония билан оғриган беморларнинг 30-40% га антигипертензив даволаниш, 25-30% еса РААТ

ингибиторлари қўлланилган [157; 2344-2356-С, 124; 2549-2558-С]. Шунга асосланиб, ушбу мамлакатда СОВИД-19 ва гипертония билан касалланган чекланган миқдордаги беморлар ААФИ ёки АРБ билан даволанган деган хулосага келиш мумкин.

Бошқа томондан, сурункали юрак етишмовчилиги (СЮЕ), гипертония ва буйрак етишмовчилиги СОВИД-19 билан оғриган беморларда энг кўп учрайдиган коморбид ҳолатлардир ва ААФИ ёки АРБ билан даволашни талаб қилади.

Шу нуқтаи назардан, рўйхатга олинган беморларни кўп марказли тадқиқотларда исботланмаган сабабларга кўра самарали эканлиги исботланган дори воситаларидан маҳрум қилиш АҚШ ва Европа мамлакатларида жиддий оқибатларга олиб келиши мумкин.

Дарҳақиқат, Италия ва АҚШда ўтказилган кейинги тадқиқотлар ААФИ ёки АРБ олган беморларда ўлим ва СОВИД-19 асоратлари ўртасида ҳеч қандай боғлиқлик аниқланмаган [73; 72-79-С, 125; 2431–2440-С, 117; 122-128-С]. Буни Хитойдаги кейинги кузатишлар ҳам исботлади [171; 1671–1681-С]. Сўнгги йиллар натижалари РААТ ингибиторлари СОВИД-19 сабаб бўлган артериал гипертензия билан оғриган беморларнинг аҳволига салбий эмас, балки ижобий таъсир кўрсатишини тасдиқлади [127; 757-760-С]. Муаллифлар ушбу дорилар гуруҳлари иммун тизимини назорат қилиш ва яллиғланиш реакцияларини бостириш орқали билвосита антивирус таъсирга эга эканлигини таъкидладилар [117; 122-128-С]. Юқоридаги маълумотларга асосланиб, бир қатор ихтисослашган жамиятлар, агар коронавирус гипертензияга олиб келадиган бўлса, ААФИ ёки АРБ билан даволашни давом эттириш керак деган хулосага келишди.

Юқорида келтирилган маълумотлар шуни тасдиқлайдики, СОВИД-19 юқори қон босимининг энг кенг тарқалган коморбид касалликларидан биридир. Уларнинг биргаликда пайдо бўлиши нафақат коронавируснинг оғир кечишига, балки артериал гипертензиянинг оғир асоратларига, шу жумладан буйракнинг жиддий шикастланишига олиб келади. Бу ҳолатда ҳал қилувчи

омил нафақат юқори босим таъсирида буйракдаги ўзгаришлар, балки вирусларнинг ушбу органга бевосита салбий таъсири ҳам бўлиши мумкин. Биз уларни кейинги бўлимларда батафсил муҳокама қиламиз. Агар гипертензия, яъни юқори қон босими COVID-19 туфайли юзага келган бўлса, юқорида тавсифланган механизмлар янада яққолроқ бўлади. Юқорида айтиб ўтилганидек, коронавирус мақсадли ҳужайраларга ангиотензин-айлантирувчи фермент-2 (ААФ-2) рецепторлари орқали киради.

Ангиотензин II тизимли вазоконстриксияни келтириб чиқаради, яллиғланиш жараёнларини кучайтиради, эндотелиал ҳужайра дисфункциясини келтириб чиқаради, оксидловчи стрессни келтириб чиқаради, фибробластларда коллаген синтезини оширади ва мақсадли органларда фибротик жараёнларнинг ривожланишига олиб келади. ААФ-2 ангиотензин II ни ангиотензин I га айланишини тартибга солувчи ферментдир. Улар, ўз навбатида, ангиотензин II сабаб бўлган яллиғланиш жараёнларини камайтиради ва томирларнинг кенгайишини келтириб чиқаради [15; 168-С]. Коронавирус ААФ-2 ишлаб чиқаришни камайтиради, бунинг натижасида ангиотензин II назоратсиз қолади, натижада ўпка ва бошқа органларда патологик жараёнлар ривожланади. Буйракда ААФ-2 рецепторларининг кўплиги туфайли COVID-19 учун асосий нишон бўлиши мумкин [15; 168-С]. Унинг проксимал каналлари ва подоцит ҳужайраларининг апикал мембранасида ўпкадан кўра кўпроқ ААФ рецепторлари жойлашган.

Дарҳақиқат, COVID-19 дан вафот этган беморларнинг аутопсияларида қувурли эпителия ва подоцитларда вирус зарралари топилган. Электрон микроскоп ёрдамида текширилганда, проксимал каналчалар эпителийсида вирусга ўхшаш заррачаларнинг диаметри ва узунлиги илгари атипик пневмонияга сабаб бўлган коронавирუსга ўхшашлиги аниқланди [2]. ; 87-92-С]. Бундан ташқари, подоцитларда поялари узун ва базал мембранадан ажратилганда вирусга ўхшаш тузилмалар ва тасодифий вакуолизация

топилган. Ушбу ўзгаришлар вируснинг буйрақларга бевосита таъсир қилишини тасдиқлайди.

Шу сабабли, COVID-19 дан вафот этган ва клиник жиҳатдан тузалиб кетган беморларнинг буйрақларида бир қатор морфологик ўзгаришлар қолиши мумкин. Улар проксимал тубуляр дисфункция ва подоцитурия сифатида намоён бўлади. Шу нуқтаи назардан, уларнинг маркерларини аниқлаш пост-Совид синдроми даврида буйрақлардаги ўзгаришларни баҳолаш ва профилактика ва даволаш тадбирларини ўз вақтида амалга ошириш имконини беради.

§ 1.2. Гипертоник нефропатия, этиопатогенези ва эпидемиологияси.

Артериал гипертензия муаммосининг долзарблиги ва ижтимоий-тиббий аҳамияти жуда катта. Эпидемиологик тадқиқотлар шуни кўрсатдики, артериал гипертензия катталар орасида кенг тарқалган. Ўзбекистонда қон босимининг кўтарилиши бутун аҳолининг 13-15% ва 40-59 ёш гуруҳида 26,6% ни ташкил етди. Ҳозирги вақтда иқтисодий ривожланган мамлакатларда аҳолининг 20-30 фоизи артериал гипертензия билан касалланган. Россия Федерациясида артериал гипертензия (АГ) еркакларнинг 39 фоизида ва аёлларнинг 40 фоизида кузатилади.

Буйрак патологияси ва артериал гипертензия ўртасидаги алоқадорлик жуда мураккаб. Бир томондан, артериал гипертензия буйрак касаллигининг аломати ва нефросклерознинг натижаси, бошқа томондан, артериал гипертензиянинг ўзи буйрак дисфункциясининг сабабидир.

Ҳозирги кунда артериал гипертензия (АГ) сурункали буйрак касалликлари пайдо бўлиши ва ривожланиши механизмида енг муҳим хавф омилларидан бири еканлиги шубҳасиздир. Аммо, фақатгина оғир, назорат қилиб бўлмайдиган артериал гипертензия гломерулосклероз ривожланишига ва буйрак йетишмовчилигидан беморларнинг ўлимига олиб келиши мумкин деб ҳисобланган. Яқинда ўтказилган кенг қўламли НОТ (Hypertension optimal

treatment study) va INSIGHT (INtervention aS a Goal Hypertension Treatment) tadqiqotlari shuni ko'rsatdiki, buyrak funktsiyasining ʻurtacha pasayishi (kreatinin klirensi < 60 ml / min , bu SBK III bosqichiga tʻgʻri keladi) adekvat boʻshqariladigan essensial hipertenzia bemorlarda 13-30% hollarda qayd etildi. Xatto "normaning yuqori chegarasida qon bosimi" ham SBK rivojlanishi uchun yuqori xavf omili hisoblanadi. Shu sababli, AQShda AG bilan bogʻliq terminal buyrak yetishmovchiligi (TBE) ʻurin bosuvchi buyrak terapiyasi boʻslanishining chastotasi bʻyicha ikkinchi ʻurinda sababidir va bunday holatlar 1990 yildan 2001 yilgacha 50% ga ʻsdi.

Uмумan olganda, sʻnggi uch ʻn yillikda qandli diabet va arterial hipertenzia fonda TBʻ bilan kasallanishning doimiy ʻsiishi dializ va buyrak transplantatsiyasi oʻtkazgan bemorlarning etiologik tuzilmada keskin ʻzgarishlarga olib kelganini taʻkidlash joiz. [Артериальная гипертензия Том 12 № 3 2006., “Проблема хронической болезни почек в современной медицине”, А.В.Смирнов, В.А.Добронравов, И.Г.Каюков., стр 187-188].

Артериал гипертензияда юрак ва мия қон томирлари билан бир қаторда буйрақлар ҳам кўпинча зарарланади. Америка Қўшма Штатларида терминал буйрак йетишмовчилиги ривожланишининг сабаблари рўйхатида артериал гипертензия қандли диабетдан кейин иккинчи ʻurinda туради . Xar yili Amerika Қўшма Штатларида қон босими кўтарилиши сабабли терминал буйрак йетишмовчилиги ривожланишининг 30 мингга яқин янги ҳолатлари кузатилмоқда . Россия Федерациясида артериал гипертензия терминал буйрак йетишмовчилигининг сабаблари таркибида олтинчи ʻurinни егаллайди ва оʻрин босувчи буйрак терапиясини олган беморлар умумий сонининг 3,8 фоизини ташкил қилади. [Нефрология. 2013. Том 17. №5. А.А. Галушкин, М.М. Батюшин, В.П. Терентьев, Ю.Ю. Горблянски., Комплексная оценка сердечно-сосудистых факторов риска, как инструмент прогнозирования развития хронической болезни почек. 50 стр.]

Шуни таъкидлаш керакки, артериал гипертензия билан оғриган беморларда гипертоник нефропатия (ГН) ривожланиш хавфи кичикроқ ёшдан бошланади. Шундай қилиб, 30 ёшда артериал гипертензия ривожланиш ГН ривожланиш хавфи 35,4% ни, 70 ёшдаги гипертензия ривожланишида бу кўрсаткич 10% ни ташкил қилади.

ГН ривожланишига таъсир етувчи энг кучли хавф омилларидан бири гипертониянинг систолик қон босими боъйича фоиз эпизодлари (ФЕ. СҚБ) ко`рсаткичи ҳисобланади. ГН ривожланиш хавфи СҚБ боъйича фоиз эпизодлари юқори бўлган беморларда 34,4% ни ташкил етди ва бу нормал ко`рсаткичга ега бо`лган беморлар билан солиштирилганда йетарли даражада юқоридир (17,8%).

Артериал гипертензиянинг дастлабки босқичларида буйракда фақат гемодинамик қайта қурилиш содир бўлади, бу узок вақт давомида буйракнинг функциясида акс етмаслиги ва структур ўзгаришларсиз кечиши мумкин. Буйраklar, бир томондан, гипертензиядаги нишон орган бо`лса, иккинчи томондан, артериал гипертензия ривожланишида иштирок етади. [KDIGO: Clinical practical guideline for chronic kidney disease: Assessment classification and stratification].

Артериал гипертензияда буйрак шикастланиши гипертензив нефропатия ва сурункали буйрак касалликлари пайдо бо`лиши билан намоён бўлади. [chronic kidney disease: a methodical guide for doctors. Шилов Е.М., Швецов М.Ю., Бобкова И.Й., Москва Moscow. 2012; 83 p].

Буйраklarнинг патологик жараёнга жалб қилинганлигининг дастлабки белгиси - бу албуминурия, кечки - протеинурия. Ўрта ёшдаги АГ бўлган беморларда буйрак шикастланишининг ривожланиши қизиқиш уйғотади, чунки дастлаб юрак-қон томир тизими касалликлари ва шунга мос равишда нишон органлар зарарланиш еҳтимоли камроқ. [Ли W, Гу X, Тео K, ет ал. Hypertension prevalence, awareness, treatment and control in 115 rural and urban communities involving 47 000 people from China. Ж Ҳипертенс. 2016; 34: P. 39-46.]

Гипертония касаллиги дунёда энг кўп тарқалган хасталиклардан бири бўлиб, юрак, бош мия, буйрак, кўз туби ва бошқа қатор ҳаётий муҳим аъзоларни зарарлайди ҳамда жаҳондаги барча мамлакатлар соғлиқни сақлаш тизимининг муҳим муаммоларидан бири ҳисобланади. Жаҳон соғлиқни сақлаш ташкилоти экспертлари ўз хулосаларида 2025 йилга келиб ГК чалинган беморлар сони 20 ёшдан катта аҳолининг салкам 30% ни ташкил қилиб 1 миллиард 56 миллион кишига етишини башорат қилишмоқда [54; 3021-3104-С].

Жаҳонда шу қадар кенг тарқалган ва тобора кўпайиб бораётган ушбу касалликни шаклланиши тўғрисидаги назариялар тарихига эътиборни қаратмоқчимиз. Унинг тўғрисидаги айрим фикрлар буюк бобокалонимиз Абу Али ибн Синонинг машҳур “Тиб қонунлари” китобида ҳам айтиб ўтилган [1; 89-90-С].

Ўтган асрнинг 30-60 йилларида таниқли рус олимлари Г.Ф. Ланг, А.Л. Мясников ва уларнинг шогирдлари ГК шаклланишида нейроген назарияни олдинга сурдилар. Унга кўра ГК юзага келишида сурункали стресс ҳолатлари, ташқи шароитлар ҳамда ҳаёт тарзи муҳим аҳамиятга эга.

1960 йилларда Ю.В. Постнов ва С.Н. Орловлар томонидан “наслий асосланган плазматик мембраналардаги етишмовчилик оқибатида кальций ташишни бузилиши ГКга сабаб бўлади” деган мембрана назарияси, 1970 йилларда А. Гаттон томонидан қон босими кўтарилишига организмда сув ва туз алмашинуви ҳамда буйракдаги ўзгаришлар олиб келади деган ғоя олдинга сурилди. Шунингдек, С.Аоки 1960 йилларда артериал гипертензияни наслий экспериментал моделини, Vi Vertes, H. R. Brenner, J. H. Laragh (1970-1980) бирламчи гипертензияни ренин назариясини яратишди [15; 168-С].

Ҳозирги вақтда кўпчилик мутахассислар тарафдори ҳисобланган мозаик назарияга биноан ГК шаклланишида бир вақтнинг ўзида умумий патофизиологик асосда мунтазам таъсир этувчи нейро-эндокрин бошқарув, эндотелиал дисфункция, юрак ва томирлар ремоделлашуви ҳамда бошқа

ўзгаришлар иштирок этади [16; 15-С]. Қайд этилган омиллар йўналтирилган ҳолатда биргаликда таъсир этиб қон босими кўтарилишига олиб келади.

Юқорида келтирилганидек, яқин келажакда ГК билан хасталанганлар сони 1 миллиард 36 миллион кишига етади. Европа гипертония ва кардиологлар жамиятининг (ESH/ESC) 2013 йилдаги маълумотларига кўра ГК тарқалиши умумий популяциянинг 30-45% ни ташқил қилади ва аҳоли ёши ошиб борган сари касалланишнинг ўсиши кузатилади [26; 36-б].

XX асрнинг 80-90 йилларида Европа мамлакатларида ГКни олдини олиш тадбирлари такомиллаштирилиб миллий дастурлар асосида кенг йўлга қўйилганлиги сабабли уни бир мунча камайишига олиб келди. Масалан Белгияда аёллар орасида 30,5% дан 20% га, эркакларда 41% дан 26,7% гача камайди ва бошқа ғарбий Европа мамлакатларида ҳам шунга яқин ҳолат кузатилди [26; 36-б]. Улардан фарқли ўлароқ Осиё минтақаси мамлакатларида ГКга чалинганлар сони кўпайиши аниқланмоқда. Хитой Халқ Республикасида ушбу касаллик аёллар орасида мос равишда 19,1% дан 25,8%, эркакларда 20,2% дан 28,6% гача, Сингапурда эса умумий беморлар сонини 22,5% дан 26,6% ошиши қайд этилди [26; 36-б].

Систолик қон босимини атиги 2 мм сим. устунига пасайтириш миокард инфарктдан ўлимни 7% га, инсультдан ўлимни эса 10% га камайтиради. Диастолик қон босимини 5,75 ва 10 мм сим. устунидан тушириш мос равишда 46 % ва 56 % га инсульт юзага келиш хавфини олдини олади. Қон босимини систолик ва диастолик кўрсаткичларини 20/10 мм.сим.устунидан пасайиши юрак қон-томир касалликларидан ўлимни 2 баробарга камайтиради [26; 36-б, 114; 132-143-С].

Шу сабабли Европа кардиологлар жамияти (ЕКЖ) тавсияларида қон босимини паст меъёр даражасида ушлаб туриш юрак қон-томир касалликларидан тўсатдан ўлимни олдини олишда муҳим аҳамиятга эгаллиги алоҳида қайд этилган.

Юқоридагилардан келиб чиқиб мазкур илмий изланишнинг кириш қисмида таъкидланганидек Республикамизда ҳам аҳоли орасида кенг

тарқалган ушбу касалликни олдини олиш ва эрта аниқлаш мақсадида қатор тиббий тадбирлар амалга оширилмоқда.

Бош мия инсульта ва миокард инфаркти ГК ўткир асоратлари ҳисобланиб, монанд даво чоралари кўрилмаса аксарият ҳолларда ўлим билан яқунланиши мумкин. Булардан ташқари ГК кўпчилик беморларда буйрақларни зарарлаб сурункали буйрақ касаллигига (СБК) олиб келади. Олдинги икки асоратдан фарқли ўлароқ сўнггиси яширин ва аста-секинлик билан ривожланиб пировард оқибатда терминал буйрақ етишмовчилиги ривожланади. СБК деганда 3 ой давомида буйрақни зарарловчи маркерларни аниқланиши ёки шунча муддатда $1,73 \text{ м}^2$ тана юзасига коптокчалар фильтрацияси тезлигини (КФТ) бир дақиқада 60 мл дан кам бўлиши назарда тутилади [131; 368-372]. Тараққий этган Европа ва шимолий Америка мамлакатларида қандли диабет билан бир қаторда ГК оғир СБК асосий сабаби ҳисобланади ва ушбу гуруҳга мансуб беморлар сони тобора кўпайиб бормоқда [18; 38-43-С, 20; 34-38-С, 21; 18-24-С, 32; 7-14-С, 55; 171-176-С]. Умуман сўнгги ўн йилликларда жаҳонда СБК пандемияси тўғрисида сўз юритилмоқда ва унинг асосий сабабларидан бири ГК ҳисобланади. Халқаро эпидемиологик маълумотларга кўра СБК АҚШ, Ғарбий Европа, Австралия ва Хитой мамлакатларида катта ёшда аҳоли орасида ирқи, яшаш шароити ва бошқа омилларга мос равишда 11-16 % оралиғида аниқланган [66; 1-12-С, 165; 1220-26-С]. Уларда 3,0% - 9,5 % ҳолатларда касаллик бошланғич даврда бўлиб, ушбу рақамларни жаҳон аҳолисига солиштириб ўрганилса ер куррасининг тахминан 5% катта ёшдаги аҳолисида эрта босқичдаги СБК мавжудлигини тасдиқлайди. Ёш улғайган сари бу рақамлар ошиб бориб 15-20%, ҳатто 30% га ҳам етади [33; 375-377-С; 22; 32-38-С; 23; 53-55-С]. Қон босими юқори ва қандли диабет аниқланган беморларнинг ҳар иккитасидан бирида СБК аниқланган [57; 131-138-С, 27; 45-50-С, 28; 18-25-С].

Шу ўринда унинг юзага келишида ГК билан бир қаторда қандли диабет, буйрақ томирларининг зарарланиши, атеросклероз оқибатида ривожланган буйрақ ишемик касаллиги ва қатор бошқа омиллар ҳам аҳамиятга эгаллиги

тасдиқланганлигини қайд этиш лозим. Бошланғич даврларда буйракдаги ўзгаришлар аксарият ҳолларда яширин кечиб кардио-васкуляр касалликлар кечишини оғирлаштиради ва улардан ўлим хавфини оширади [33; 375-377-С].

Россия Федерацияси пойтахти Москва шаҳрида 1995-2008 йилларда даволанган беморлар таҳлили 11% ҳолатларда ГК оқибатида СБК юзага келганлигини ва бир йилдан кейин бу кўрсаткич 136,8% га ошганлигини кўрсатди. Ушбу мамлакатда 7 миллионга яқин кишида СБК ривожланиш хавфи мавжудлиги текширишларда аниқланган.

Ривожланган Европа мамлакатлари ва Шимолий Америкада гемодиализдаги беморларнинг 60% ГК ва қандли диабет оқибатида юзага келган СБК ҳисобланади [64; 2560-2572-С]. Ўтган асрнинг 80 йилларидан бошлаб ГК сабабли юзага келган СБК оқибатида гемодиализ олаётган беморлар сони тобора ошиб бораётганлиги қайд этилмоқда [16; 15-С].

Е.Р.Саetano ва ҳаммуаллифларнинг ҳар йиллик VSRDS ҳисоботига кўра 2000 йилда ГК, қандли диабет ва аҳоли ёши ошиши билан боғлиқ ҳолда АҚШда йилда 7-11% ошганлигини кўрсатишган. 1981-1990 йиллар ГК сабабли диализ олаётган беморлар сони 23% бўлган бўлса 1990-1995 йилларда бу кўрсаткич 28% га ошган. Бу қора ирқга мансуб аҳоли ўртасида 36,8 %, оқ ирқдагиларда 26% га тенг бўлган. Шунга яқин маълумотлар [126; 2521-2527-С] Лотин Америкаси, шу жумладан, Бразилия мамлакатида ҳам (22 %) қайд этилган [130; 28-34-С]. Бу рақамларга Европа мамлакатларида (12%) бир мунча паст бўлса ҳам давлатлар кесимида ўрганилганда ГК сабабли терминал буйрак етишмовчилигида бўлганлар Франция ва Италияда мос равишда 21 ва 27 % га тенг бўлган [67; 113-118-С]. Лекин ГК оқибатида терминал буйрак етишмовчилиги ривожланган ва гемодиализга мухтож беморлар сони Японияда бошқа мамлакатларга нисбатан сезиларли (6%) паст [67; 113-118-С]. Буни японияликларни ўзига хос менталитети ва овқатланиш тартиби билан боғлиқ деб қараш мумкин. Осиё мамлакатларига мансуб АҚШ фуқаролари орасида 1991-1995 йилларда ГК сабабли гемодиализ

муолажалари олган беморлар 24 % ни ташкил қилиши ушбу хасталикда нефропатия ривожланишида атроф – муҳит ва наслий омиллар ҳам маълум сабаблардан бири эканлигини кўрсатади [43; 119-133-С].

Россия Федерацияси диализ жамияти регистрида бу рақамлар кўрсаткичи бўйича улар 7 ўринда эканлиги тасдиқланган [7; 204-265-С].

Япониянинг Окинава шаҳрида 18 йил давомида олиб борилган кузатувлар терминал буйрак етишмовчилигининг ривожланиши қон босими базал кўрсаткичи билан бевосита боғлиқлигини кўрсатди [99; 127-130-С]. С.С.Фох ва ҳаммуаллифларнинг 12 йиллик кузатувларида ҳам нормотоникларга нисбатан қон босими юқори бўлганларда СБК ривожланиш хавфи 76% га кўп бўлган [80; 844-850-С]. Хитой Халқ Республикасида 10 йил давомида ГКга чалинган 158.365 беморларда ўтказилган популяцион кузатувда уларнинг 380 тасида СБК терминал босқичи ёки ўлим (ҳар 100.000 кишига 30,7 ҳолатда) юз берган [138; 1928-1935-С]. Кузатувга олинганларда қон босими даражасига мос равишда терминал босқичдаги СБК юзага келиш хавфи ортиб борган. Бу рақамлар қон босими юқори меъёрида ва I - II даражада бўлганда мос равишда ўртача 1,3 (0,97 - 1,73), 1,46 (1,05 - 2,05) ва 2,6 (1,88 - 3,56) га тенг бўлиб барча ҳолларда ($P < 0,001$) бир-биридан ишончли фарқ қилган. Бунда систолик қон босимини диастолик ва пульс босимига нисбатан сезувчанлиги аниқланган. Қон босими кўрсаткичлари билан СБК оғир босқичлари ўртасидаги боғлиқлик С.У.Нсу ва ҳаммуаллифларнинг 316.675 кишини 20 йил давомидаги кузатувларида яққол намоён бўлган. Кузатувга коптокчалар фильтрацияси бир дақиқада > 60 мл бўлган лекин протеинурия ва гематурия бўлмаган беморлар олинган. Уларда мунтазам қон босими ўлчаниб, кузатув даврида 3-4 марта қонда креатинин кўрсаткичлари ва пешобда микроальбуминурия аниқланган. 20 йилдан сўнг илгари буйракда ўзгаришлар аниқланмаган ушбу гуруҳ беморларининг 1.149 тасида терминал буйрак етишмовчилиги қайд этилган. Беморлар сони нисбатан кам бўлса ҳам унинг дастлабки қон босими кўрсаткичлари билан узвий боғлиқликда эканлиги тасдиқланган. Бунда СБК ривожланишининг

мутлақ хавфига ёшдан келиб чиқиб тузатиш киритилган бўлса ҳам қон босими < 120/80 мм сим. устунда бўлганда оқ танлиларда ҳар 100.000 кишига 2,8 га ва қора танлиларда 14 га тенг бўлди. Нафақат бемор ёши ва ирқи, балки унинг жинси, вазни, чекиши, қандли диабет мавжудлиги, миокард инфаркти ўтказганлиги ҳисобга олинганда ҳам ушбу боғлиқлик сақланиб қолган. Қон босими систолик 120-129 мм симоб устун ва диастолик 80-89 мм сим. устунда бўлганда хавф 1,98 мартага, 140-159/90-99 да 3,86, 160-179/100-109 да 4,2 ва 210/120 мм сим. устунда ҳамда ундан юқори бўлганда 4,2 мартабага ошган. Бу кузатув буйрагида сезиларли ўзгаришлар бўлмаган кишиларда ҳам маълум ҳолатларда СБК оғир босқичлари ривожланишини тасдиқлайди [93; 923-928-С].

Сўнгги йилларда юрак қон-томир касалликларини даволашда эришилган ютуқларга қарамасдан юқорида келтирилган маълумотлар ГК буйрак зарарланиши оқибатида кузатиладиган салбий ҳолатлар кўп мартабага кўпайиб бораётганлигини тасдиқлайди. Айти вақтда ГК кузатиладиган нефропатия ўлимнинг бошқа сабаблари орасида 10-30% ни ташкил қилади [13; 30-32-С]. Илгари фақат ёмон сифатли кечувчи ГК буйрак зарарланишига олиб келади, деб фараз қилинган бўлса, ҳозирги кузатувлар бу назарияни батамом инкор қилади [104; 89-95-С] ва унча юқори бўлмаган қон босими ҳам буйрак паренхимаси зарарланишига сабаб бўлишини тасдиқлайди [113; 2426-2439-С].

Замонавий тамойилларга кўра юрак қон-томир касалликлари мавжуд беморларда буйрак паренхимасининг зарарланиши улар аҳволини кескин оғирлаштиради. РААТ, симпато-адреналин тизимлар (САТ) фаоллашуви ва эндотелиал дисфункция юрак ҳамда буйраклар фаолиятига сезиларли салбий таъсир кўрсатиб асоратлар келиб чиқиши ҳамда ўлимга сабаб бўлади [81; 1296-1305-С, 112; 2089-2100-С].

Келтирилган адабиётлар таҳлили ГК ва унда буйрак зарарланиши жаҳонда кўп учрайдиган патологик ҳолатлардан бири эканлигини тасдиқлайди. Бунда нефропатия даражаси қон босими кўрсаткичлари билан

узвий боғлиқ бўлса ҳам бемор ирки, ёши, яшайдиган ҳудудидаги ташқи омиллар ҳам муҳим эканлигини кўрсатади. Улардан ташқари ГК мавжуд, хусусан COVID-19 ўтказган беморлар буйрақларидаги ўзгаришларни ўрганиш алоҳида аҳамиятга эга. Юқоридаги баён қилинганлардан келиб чиқиб COVID-19 ўтказган ва ГК мавжуд беморлар буйрақларида кузатиладиган ўзгаришларни Бухоро кескин континентал иссиқ иқлим шороиtida ўрганиш ва эрта аниқлаш республикаимиз тиббиётининг муҳим муаммоларидан бири ҳисобланади. Кейинги параграфда ГК ва COVID-19 муаммоларига батафсил тўхталамиз.

§ 1.3. Гипертония касаллигида буйрак дисфункциясини эрта аниқлашда унинг функционал захирасининг аҳамияти.

Буйрак мураккаб тузилган мўжизавий аъзо бўлиб инсон организмда гомеостаз ҳолатини барқарор сақлаб туриш учун кўплаб вазифаларни бажаради. Улар орасида ўта муҳимларидан бири гломеруляр филтрация яъни КФТ ҳисобланади. Биламизки, буйрак коптокчалари баръери қон-томир эндотелийси, гломеруляр базал мембранаси ва подоцитлар оёқчалари орасидаги диафрагма тирқиши сингари қатламлардан ташкил топган [41; 47-б]. Филтрланиш босқичи ўтган параграфда қайд этилганидек, “гемодинамик омиллар – буйракнинг олиб келувчи ва олиб кетувчи артерияларидаги гидростатик ҳамда онкотик босимга боғлиқ. Иккинчи муҳим омил коптокчалар сони ва ўтказувчанлиги билан боғлиқ бўлган филтрлаш юзаси ҳисобланади. Сўнггиси учун ўз навбатида бемор бўйи узунлиги, вазни ҳамда унинг метаболик ҳолати муҳим аҳамиятга эга” [90; 25-б].

Гломеруляр филтрация барқарор кўрсаткич ҳисобланади, кенг диапазонда у эркакларда дақиқада 90-174 мл, аёлларда 84-156 мл га тенг бўлади ва ёш ошган сари камайиб боради [38; 15-26-б]. Ўртача, кун давомида, хусусан, овқатланиш пайтида, ақлий ва жисмоний стресс ва тананинг гидратацияси билан унинг кўрсаткичларида енгил оғишлар кузатилади. Ҳомиладорлик даврида КФТ сезиларли даражада ошиши

физиологик гиперфилтрациянинг классик кўриниши ҳисобланади [21; 18-24-С, 22; 32-38-С]. КФТ ни аниқлаш орқали биз буйрак филтрацион қобиляти ҳақида фикр юрита оламиз [38; 15-26-б]. КФТ ни баҳолашда ишлатиладиган моддалар буйрак коптокчалари орқали филтрланиши, найчаларда реабсорбцияланмаслиги ҳамда секрецияланмаслиги, протеинлар билан бирикмаслиги, шунингдек, инсон танасида метаболизмга учраши, чекланмаган миқдорда хужайралараро бўшлиққа кира олиши, лекин ниҳоятда кам миқдорда хужралар цитоплазмасига кира олиши лозим. Коптокчалар филтрация тезлигини билиш учун ишлатиладиган модда ташқаридан киритиладиган бўлса, юқорида санаб ўтилганлардан ташқари хавфдан холи, топиш имконияти мавжудва қийин бўлмаган синовлар орқали аниқланиши керак. Ушбу талабларга илгари илмий – текшириш ишларида кенг фойдаланиладиган инулин тўлиқ жавоб берган. Айти пайтда амалиётда КФТ инулиндан фарқланмайдиган эндоген креатинин клиренси ёрдамида ҳисоблаб аниқланади. Сўнгги йилларда ушбу мақсадда кўпроқ цистатин-С клиренсидан фойдаланилади [90; 25-С] ва Кокрофт – Голт ёки MDRD формулалари ишлатилади.

Кўплаб илмий ишлар нафақат маълум физиологик шароитларда, балки оксил танага (оғиз орқали ёки томир ичига) кирганда, коптокча филтрация тезлигининг вақтинча ортишига ва плазма оқимининг тезлашувига олиб келишини тасдиқлади.

Протеиннинг коптокчалар филтрация тезлигига таъсир этиши тажрибадаги жонзотларда 50 йилдан кўпроқ вақт олдин исботланган. Қайси турдаги оксилдан фойдаланишимизга кўра коптокчалар филтрация тезлиги ҳар хил бўлади. Гўшт оқили юклангандан сўнг, гломеруляр филтрация тезлиги, буйрак плазмаси оқими ва талоқ қон оқими бир соат ичида ошади ва бир неча соат давом этади [10; 25-35-С]. Юқоридагиларга таянган ҳолда буйрак функционал захираси (БФЗ) концепцияси, шунингдек, БФЗ ни аниқлаш синовлари кашф этилган. Буйракнинг функционал захираси деганда унинг гломеруляр филтрация тезлигини базал яъни бирламчи ҳолатдан

максимал даражага ошириш қобилияти тушунилади. Бунинг учун жараёнда ҳамма, чуқур ва юзаки жойлашган буйрак функционал бирликлари ҳам иштирок этади. Буйрак функционал захирасини аниқлаш усули биринчи марта Ж.П.Босч бошчилигида яратилган. Амалда базал яъни бошланғич КФТ билан юкламадан кейинги ҳисобланган гломеруляр фильтрациянинг фарқини фоизларда ифодаланиши Буйрак функционал захираси дейилади. Бу кўрсаткич:

10% дан кўп – Буйрак функционал захираси сақланган,

5-10% - БФЗ пасайган,

5% ва ундан кам - захира йўқ. БФЗ 5% дан пасайиши ёки умуман йўқлиги коптокчалар гиперфильтрацияси ҳолатида эканлигидан, буйракдаги фиброз жараёнлар ошаётганлигидан дарак беради [11; 1391-1937-б 36; 295-298-б].

Буйрак етишмовчилиги тараққий этишида гемодинамик жараёнларнинг аҳамиятини биринчи марта АҚШ олимлари жониворларда тажрибалар ўтказиб исботлади. Улар ҳайвон буйрагидаги гемодинамик жараёнларни ўрганганда улар буйрагининг бир қисми бўлмасада маълум вақт оралиғида мавжуд нефронлардаги гиперфильтрация ҳисобидан ички муҳит доимийлиги - гомеостаз жараёнлари сақланиб қолишини аниқладилар. Сўнг, ҳайвон буйрагидаги нефросклероз тараққий этиб, буйрак етишмовчилиги рўй берган. Юқоридаги тажрибалар негизда коптокчалар филбтрация тезлигини ҳаддан ташқари ортишини зарарловчи таъсир механизми ҳақидаги теория илгари сурилган [35; 82-85-б].

Функционал қобилияти сақланган нефронлар миқдоринг камайиши ҳисобидан қолган нефронлар ўз фаолиятини кучайтиришига олиб келади, яъни гиперфильтрация рўй беради. Бунинг натижасида адаптация ҳолати кузатилади. Гломеруляр фильтрацияни сақлаш учун буйрак афферент ва эфферент артериолалари томир қаршилиги камаяди, бунда капиллярларда плазматок ортади. Шу билан бирга қон томирни кенгайтирувчилар (простагландинлар ва азот оксиди) ишлаб чиқарилиши камайиши, қон

томирни торайтирувчилар (эндотелин ва тромбоксан) синтезини кучайиши олиб кетувчи артериолалар торайишига олиб келади ва шунинг учун буйрак коптокчаларидаги босим нормадан кўра ошади ва фильтрация кучайади. Бу жараён “гиперфильтрация” деб аталади. Гиперфильтрация жараёни буйрак функционал захираси камайиб бораётганлигидан дарак беради. Бу механизм барча нефропатиялар учун универсал ҳисобланса ҳам кўпроқ гломеруляр касалликларда ўрганилган. Шу ўринда коптокчалар билан бир қаторда буйрак каналчаларида ҳам ўзгаришлар кузатилади ва бу феномен бўйича ҳозирча чуқур кузатувлар олиб борилмаган. Сўнгги ўн йилликларда буйрак ичи гемодинамикаси гломерулонефритлар, қандли диабет ва бошқа қатор касалликларда кўпроқ, аммо ГКда камроқ ўрганилган [35; 82-85-С, 36; 295-298-С].

Сурункали гломерулонефритда айрим муаллифлар унинг морфологик шаклидан қатъий назар БФЗ деярли бир хил эканлигини қайд қилишади. Бундан унинг мезангиокапилляр тури истисно ҳисобланади.

ГКда нишон аъзо сифатида буйракларни зарарланиши узоқ йиллар давомида яширин кечади ва пировард оқибатда оғир СБК ривожланади. Шу сабабли уни эрта даврларда аниқлаш муҳим амалий аҳамиятга эга. Айрим маълумотларга кўра уни БФЗ ёрдамида эрта аниқлаш ва монанд даво чораларини қўллаш коптокчалар фильтрацияси мувозанатини тиклайди [65; 2038-2047-С].

Шу ўринда баъзи муаллифлар ГК БФЗ билан сийдикдаги β_2 -микроглобин орасида боғлиқлик мавжудлигини қайд этишади ва уни СБК эрта маркерларидан бири деб ҳисоблашади [12; 18-25-С]. Шунингдек, ГК босқичлари ошиб борган сари БФЗ камайиб боришини таъкидлашади.

Бошқа маълумотлар буйрак фаолияти меъёрида бўлганда ҳам ГКда БФЗ маълум даражада бир-бири билан боғлиқликда эканлигини кўрсатиб, буйрак ичи томирлари резистентлик индекси ва протеинурия унинг пасайишини бетараф предиктори эканлигини кўрсатишган. Шу сабабли сўнгги икки кўрсаткичдан БФЗ суррогати маркери сифатида фойдаланишни таклиф

этганлар. Шунингдек, улар БФЗ ва буйрак ичи томирлари резистентлиги орасидаги боғлиқликни ГКга чалинган, аммо КФТ сақланган беморларда янада чуқурроқ ўрганишни тавсия қилишган [11; 1391-1937-С].

Буйрак зарарланишини клиник ва лаборатор белгилари аниқланмаган гипертония касаллиги ва II тип ҚД га чалинган беморларда буйрак функционал захираси камаётганлиги кўрилган. Гипертония касаллиги билан оғриган беморлар гуруҳида БФЗ 42,7 %, II тип ҚД га чалинган беморларда эса бу кўрсаткич 48,7% камайган. Юқорида келтирилган маълумотлар рағбатлантиришга жавобан коптокчалар филтрация тезлиги мос равишда ортишини ва буйракнинг резерв қобилияти бузилганини, яъни буйрак гиперфилтрация позициясидалигидан ва ҳамма ишлаётган нефронлар ортиқча юклама асосида фаолият юритаётганидан дарак беради [36; 295-298-С]. Муаллифлар буйрак функционал захираси пасайиши нефропатияга етакловчи барча хасталиклар, масалан, гипертония касаллигида ҳам оқсил юкламали синовлар ушбу жараённи вақтли, латент даврда аниқлай олиш имкониятини беришини таъкидлаб ўтдилар [34; 62-66-С].

Нефропатияни айрим шаклларида монанд муолажалардан кейин БФЗ ижобий томонга ўзгарганлиги тўғрисида маълумотлар мавжуд. Ушбу кузатувда БФЗ сусайган ва камайган беморларнинг захира даражаси ААФИ уч ой давомида қабул қилингандан сўнг мос равишда бирламчи кўраткичларга нисбатан 84,98 % ва 59,18 % ошганлиги аниқланди. Олинган натижалар БФЗ ўзгаришлари ортга қайтиши мумкинлигини тасдиқлайди ва уни нефропатия ҳолатларида клиник намоён бўлган даврга қадар прогностик аҳамиятини кўрсатади.

БФЗ II-тип қандли диабетда ўрганилганда уни нафақат коптокчалар балки проксимал каналчалардаги ўзгаришлар билан ҳам боғлиқлиги кўрсатилган [35; 82-85-С, 36 ; 295-298-С].

Юқорида келтирилган адабиётлар таҳлили нафақат ГК турли босқичларида балки ушбу касаллик асосида COVID-19 билан касалланиб тузалган беморларда БФЗни аниқлаш ҳамда уни нефропатия маркерлари

билан солиштирма ўрганиш муҳим аҳамият касб этишини тасдиқлайди. Чунки биз юқорида келтирганимиздек, қатор адабиётларда вирус буйрак тўқималарида узоқ муддат сақланиши тасдиқланган.

§ 1.4. Гипертония касаллигида шу жумладан унинг асосида COVID-19 билан касалланиб тузалганларда буйраклар зарарланишининг замонавий маркерлари.

Адабиётлар таҳлилининг олдинги параграфларида таъкидланганидек, қатор касалликлар, шу жумладан, ГК да кузатиладиган буйракдаги ўзгаришлар узоқ вақт яширин кечиши сабабли афсуски кўп ҳолларда терминал, яъни ортга қайтмас босқичларда аниқланади. Шунинг учун юқорида келтирганимиздек айрим муаллифлар томонидан ГК ишлатиладиган “сокин қотил” ибораси кўпроқ ундаги буйракни зарарланишида кузатиладиган ўзгаришларга мос келади. Бунга сабаб аксарият ГКга чалинган беморларда нефропатия белгилари аниқланганда буйрак коптокчалари ва каналчаларида ортга қайтмас склеротик ўзгаришлар юз беради. Ушбу нуқтаи назардан ГК да нефропатияни эрта аниқлаш ва монанд муолажалар ўтказиш уларни олдини олиш имкониятини яратади. Шу ўринда аксарият касалликларда асорат сифатида кузатиладиган нефропатияларда буйракдаги ўзгаришлар бир-биридан кескин фарқ қилмаслигини, лекин бирламчи таъсир механизми гемодинамик, метаболик, иммун, токсик ёки уларни биргаликда бўлиши мумкинлигини қайд этиш лозим. Аҳоли орасида кенг тарқалган ГК да буйракдаги ўзгаришлар кўпроқ гемодинамик йўл билан ривожланади.

Ҳозирги вақтда нефропатияларни эрта аниқлаш учун кенг қўлланиладиган текшириш усуллари микроальбуминурия ва КФТ даражасини баҳолаш ҳисобланади. Бунда сийдикда оқсил меъёридан юқори бўлиши ва КФТ пасайиши эндотелияни тарқалган дисфункцияси билан боғланади. Лекин қандли диабет ва айрим бошқа ҳолатларда морфологик ўзгаришларни ўрганиш нафақат микроальбуминурия ҳатто нормоальбуминурия пайдо бўлганига қадар буйракда склеротик ўзгаришлар

юз беришини тасдиқлайди ҳамда уни нефропатияни клиник белгилари кузатилганга қадар аниқланадиган синама эмаслигини кўрсатади. Ундан ташқари микроальбуминурия нафақат нефропатияни эрта маркери, балки уни кучайиб боришини предиктори ҳам эмаслиги қатор тадқиқотчилар томонидан қайд этилган [56;1399-1408-С, 82; 7922-8799-С]. Ушбу маркер қандли диабет мисолида ўрганилганда касалликнинг I-типида 30-45% микроальбуминурия аниқланган ва 10 йилдан сўнг яққол протеинурия қайд этилган. Уларнинг 30 % микроальбуминурия сақланиб қолган, айримларида ҳатто нормоальбуминурия кузатилган. Шу сабабли сўнгги йилларда нефропатияда буйракдаги ўзгаришларни эрта аниқлаш, кечишини мониторинг ва башорат қилиш имконини берувчи маркерларни излаш кун тартибига қўйилди [8; 30-35-С, 47; 972-977-С].

Ҳозирги даврда молекуляр тиббиёт ва экспериментал нефрологиянинг ривожланиши микроальбуминурия ҳамда протеинурия юзага келиш механизмлари тўғрисидаги қарашларни кенгайтди. Айни пайтда микроальбуминурия патогенезини эндотелияни тарқалган дисфункцияси эмас, балки подоцитлар ва ёки проксимал каналчалар зарарланиши билан боғланмоқда. Ушбу жараёнларда унинг диафрагмаси тирқиш компоненти муҳим роль ўйнаши таъкиблаб келинмоқда [143; 2131-2147-б, 50; 1624-1632-б, 59; 310-318-б].

Подоцитларнинг зарарланиши аксарият ҳолларда унинг “оёқчалари” тузилмаси ва диафрагмаси тирқишини қайта тузилишига сабаб бўлади. Висцерал эпителиал хужайралар яъни подоцитлар коптокчалар капиллярларининг учинчи юза қавати ҳисобланади. Ўрганиш натижалари уни мураккаб хужайравий тузилма эканлигини тасдиқлади [24; 26-34-С, 51; 1136-1143-С]. Ҳар бир подоцит хужайра “танаси” бирламчи новда, иккиламчи ва учламчи новдачалар ёки подоцит “оёқчалари” ёрдамида базал мембранага ёпишади. Подоцитнинг асосий қисми яъни “танаси” Боуман капсуласининг сийдик бўшлиғи томонида осилган ҳолатда туради. Подоцит

новдалари, яъни оёқчалари орасида унинг диафрагмаси тирқиши жойлашган [160; 40-48-С].

Буйрак ультрафилтратида подоцитлар қатор муҳим вазифаларни бажаради. Ундаги эндоплазматик тўр ва Гольджи аппарати базал мембранани айрим оксилларини синтезлаш имконини яратади. Ундан ташқари подоцитлар транскапилляр босим таъсирида коптокчалар капиллярлари чўзилувчанлигини ва ортиқча кенгайишини бошқаради. Ушбу хужайраларнинг яна бир муҳим вазифаси подоцит плазмолеммалари анион заряди ва диафрагма туйнуғи салбий зарядланган оксиллар ўтишини чегаралайди [24; 26-34-С, 144; 1645-1656-С]. Қатор патологик омиллар (метаболик, иммун, гемодинамик, токсик) асосида подоцитларда функционал структур бузилишлар яъни подоцитопатиялар аниқланади [69; 637-646-б, 115; 288-295-б, 143; 2131-2147-б, 153; 1262-1272-б]. Диафрагма тирқиши ўтказувчанлиги бузилиши билан кузатиладиган подоцит оёқларини силлиқланиши, гипертрофияси, апоптози, уни гломеруляр базал мембрана юзасидан сийдик оқими бўшлиғи томонга қипиқланиб кўчиши оқибатида сийдикда бутун (подоцитурия) ёки хужайра тузилмаларини (нефрин, подоцин ва бошқалар) пайдо бўлиши ҳамда коптокчаларда подоцитларни камайиши (подоцитопения) подоцитопатия белгилари ҳисобланади.

Ҳозирги вақтда подоцитлар оёқчалари ўсимталарини силлиқланиши турли патоген, шу жумладан, гемодинамик таъсирларга нисбатан эпителиал хужайраларни носпецифик реакцияси эканлиги аниқланган. Бу подоцитлар актин цитоскелетининг зич тўр ҳосил қилиб қайта тузилиши оқибатида бузилиши билан боғлиқ. Натижада, подоцитларни апикал юзаси томон диафрагма туйнуғи дислокацияси филтрлаш туйнукларининг қўшилиши ҳамда гломеруляр филтр ўтказувчанлигини ортиши кузатилади. Қандли диабетда кузатилган ушбу подоцит оёқчалари ўсимталарини силлиқланиши турли экспериментал ва клиник тадқиқотларда ўз тасдиғини топган. Альбуминурия даражаси билан қайд этилган ўзгаришлар орасида бевосита

корреляцион боғлиқлик аниқланган [147; 2104-2113-С, 154; 1031-1035-С; 162; 1626-1634-С, 158; 1437-1440-С].

Замонавий қарашларга кўра подоцитлараро диафрагма туйнуги гломеруляр фильтр орқали оқсил ажралишида асосий тўсиқ ҳисобланади. Кўп сонли подоцитар оқсиллар аниқланиши, унинг оёқлари ўсимталарини мураккаб молекуляр тузилишидан дарак беради. Фильтрация туйнугини ҳосил қилувчи алоҳида адгезив бирикманинг таркибий қисми трансмембранал оқсил нефрин эканлиги айна вақтда аниқланган. Нефрин NPHS1 ген маҳсули бўлиб иммун глобулинларнинг супероиласидаги адгезив оқсиллар гуруҳига киради ҳамда подоцит оёқчалари орасидаги диафрагма туйнугининг асосий тузилмавий оқсили ҳисобланади ва оғирлиги 160 нДА [19; 418-С]. Ушбу оқсил бир томондан подоцитлар актин цитосклетини уланишида, бошқа томондан экстрацеллюляр домен билан ўзаро боғланиб подоцитлараро диафрагма туйнуги шаклланишида иштирок этади [8; 30-35-С].

Экспериментда ўтказилган иммун йўл билан мембраналар орқали подоцитларга таъсир натижасида унинг мембрана комплексида актин цитосклетини зарарланиши юз бериб нефриннинг экстрацеллюляр қисми молекуласини сийдик билан ажратилиши (нефринурия) кузатилган [89; 2150-2158-С, 91; 2065-2069-С 92; 25-35-С, 133; 2239-2253-С]. Электрон микроскоп ёрдамида ўрганилганда буйрак тўқимасида протеинурия ривожланишига қадар подоцитлар ўсимталарини силлиқланишига мос келувчи унинг диафрагмаси туйнугининг деструкцияси яққол кўзга ташланади. Кейинроқ, массив протеинурия кузатилганда қайд этилган дефектлар сони сезиларли ошади, бир текис жойлашмайди ва сақланган диафрагма туйнуклари билан алмашиб келади [87; 429-437-С, 96; 478-484-С, 75; 92-С, 77; 109-С, 128; 1341-1344-С, 129; 878-882-С].

Зарарлантирувчи омилни узоқ таъсири оқибатида подоцитларнинг режалаштирилган ўлими – апоптознинг фаоллашуви юз беради. Бу нефропатияда подоцитлар йўқотилишининг яна бир сабаби ҳисобланади.

Апоптоз жараёни яъни ўлим ва яшашни бошқариш про ва антиапоптик омилларнинг мувозанатига боғлиқ. АТ II, унинг рецепторлари, β_1 трансфармацияловчи ўсиш омили (TGF- β_1), S-nid-7, кислороднинг фаол радикаллари, гипергликемия, гломеруляр базал мембранани кўчиши ва унинг механик чўзилиши, фибробластларнинг асосий ўсиш омили ҳамда апоптоз индуцирловчи омиллар подоцитлар апоптозини кучайтиради. Циклин-1, нефрин ва CD 2 AR, Bel-2 хужайраичи апоптоз ингибитори, хужайралараро алоқа, томир эндотелиал ўсиш омили (VEGF), инсулинга ўхшаш омил ва бошқалар антиапоптик таъсир кўрсатади [103; 545-551-С, 139; 32-45-С, 143; 2131-2147, 152; 1227-1241, 62; 1320-1328-С, 79; 48-57-С, 84; 858-868-С]. АТ II нафақат апоптозни фаоллаштириши балки ГК протеинуриянинг юзага келишининг сабабларидан бири бўлиб, ушбу касалликда нефропатия жараёнларини юзага келтириши мумкин. Подоцитлар гипертрофияси ҳам салбий таъсир этувчи омиллар гуруҳига киради [139; 32-45-С, 143; 2131-2147, 149; 226-233-С, 150; 385-393-С, 102; 3432-3437-С, 108; 890-900-С, 111; 851-853-С].

Уромодулин (УМО) – ўтган асрнинг 50-йилларида илк мартаба И.Там ва Ф.Л.Хорсфалл томонидан кашф этилган. Бу олимлар сийдикда вирус гемагглютинациясини ингибирловчи оксилни ажратганлар.

Дастлаб бу оксил ушбу олимлар шарафига “Тамм-Хорсфалл оксили” деб аталган (М.Хасун, С.А.Орлова ва бошқалар, 2020).

Кейинчалик 1985 йилда А.В.Мучмор ва J.М.Decker ҳомиладор аёллар сийдигида янги оксил аниқладилар ва унинг *in vitro* шароитда Т-хужайраларга нисбатан иммуносупрессив самарадорлиги хусусиятига асосланиб – уромодулин деб атадилар. Қисқа вақт ўтиб D.Rennta ҳам бу иккала оксилнинг структуравий тузилиши айнан ўхшашлигини исботлади.

Олиб борилган кенг қамровли тадқиқотлар (Pennica D, Kohr WJ, Kuang WJ et al, 1987) УМО нинг кўп қиррали оксил эканлиги ва у буйракдаги ион каналлари, сув-туз баланси, каналчалараро мувофиқлик, сийдик

кристалланиши каби жараёнлар фаоллиги учун ўта муҳим эканлиги ўрганилган (Micanovic R, LaFavers K, Garimella PS et al, 2019).

Шунингдек, УМО экспрессияси бузилиши сийдик йўли инфекцияси сийдик тош касаллиги, гипертензия, гиперурикемияга мойилликни ошириши, СБК ривожланишини кучайтириши исботланган (El-Achkar TM, Wu XR., 2012).

Кўп сонли олиб борилган тадқиқотлар УМО нинг сийдикдаги миқдори камайиши, буйрак функционал ҳолатининг ёмонлашувидан дарак беради. Kottgen A. ва ҳаммуаллифлар олиб борган тадқиқотларида КФТ камайиши ва УМОнинг сийдикдаги миқдори орасидаги боғлиқликлар аниқланган. Сўнгги вақтларда эса баъзи бир гломерулопатияларда УМО экскрецияси ва буйрак шикастланишидаги морфологик ўзгаришлар ассоциацияси ҳақидаги тадқиқот натижалари эълон қилинган [139; 32-45-С]. СБК ларида эса буйрак каналчалар тизими атрофиясида УМОнинг қон зардоби ва сийдикдаги миқдори камайиши аниқланган [М.Хасун, С.А.Орлова ва бошқалар, 2020-32].

Маълумки, РААТнинг таркибий қисмлари чегараланган ҳолда турли аъзолар, шу жумладан, буйрак тўқималарида ҳам синтезланиши асримизнинг бошларида ишончли далиллар билан исботланган. Умумий қон тизимида уларнинг фаоллиги паст бўлса ҳам нишон аъзоларни, шу жумладан, ГКда буйракни зарарланиши айнан шу сабаб билан тушунтирилади. Буйракда РААТни чегараланган фаоллашуви подоцитларга зарарловчи таъсир кўрсатади ва унинг дисфункциясига олиб келади. Подоцитлар томонидан АТ II ишлаб чиқарилиши трансформацияловчи ўсиш омили, реактив кислород радикаллари, механик чўзилишни фаоллаштиради [42; 13-44-С, 72; 309-С, 120; 25-28-С]. Шунингдек, подоцитлар томонидан проренин рецепторларини бевосита экспрессиясини улардаги чегараланган РААТга моделловчи таъсири ёрдамида аниқланган [97; 524-528-С, 170; 1071-1081-С]. Бунда проренин рецепторларини проренин ва ренин билан боғланиш имконияти мавжудлиги кўрсатилган. Бу ренин ингибиторлари ёрдамида подоцитлар дисфункциясини бартараф қилишда янги истиқболлар очади. Рениннинг

бевосита ингибитори алискиренни подоцитларда ангиотензин II ишлаб чиқарилишини сусайтириши тўғрисида ҳам маълумотлар мавжуд [8; 30-35-С].

Бу таъсир шунингдек, Н.Parving ва ҳаммуаллифлар томонидан рениннинг бевосита ингибиторини ангиотензин рецепторлари блокаторлари (лозартан) билан II тип қандли диабетда кузатилган нефропатияда қўлланганда аниқланган [136; 2433-2446-С].

Келтирилган маълумотлар РААТ таркибий қисмларини буйрак ичида чегараланган фаоллашуви ГК нефропатия ривожланишида муҳим аҳамиятга эга эканлигини кўрсатса ҳам жараёнларда АТ II иштироки мукамалроқ ўрганилган. Лекин унинг таркибий қисмларидан бири альдостеронни бетараф ҳолдаги таъсири тўғрисида маълумотлар етарли эмас [83; 8-13-С, 163; 13-35-С, 166; 944-952-С, 169; 214-222-С]. Мавжуд маълумотларга кўра подоцитлар альдостеронни боғловчи минералокортикоид рецепторларини ҳам экспрессиялайди. Шу сабабли альдостерон антогонистларини қўллаш подоцитлар дисфункциясини тўхтатишга ижобий таъсир қилади деб фарз қилиш мумкин ва бу йўналишдаги илмий изланишлар муҳим амалий аҳамиятга эга бўлади.

Юқорида келтирилган адабиётлар таҳлили подоцитлар фаолияти ва унинг оксили нефринурияни ГКда, шу жумладан ушбу касаллик асосида COVID-19 ўтказиб тузалган ва уларда буйраклар дисфункциясидаги ўрни ўрганилмаганлигидан далолат беради. Шу билан бир қаторда РААТни ГК патогенезидаги аҳамияти исбот талаб этмайдиган ҳақиқат эканлигини инобатга олсак қайд этилган жараёнларни ушбу кенг тарқалган касаллик негизида COVID-19 ўтказиб тузалганларда ўрганиш муҳим амалий аҳамиятга эгаллигини тасдиқлайди. Бу уларда кузатиладиган буйрак дисфункциясини эрта муддатларда аниқлаш ва монанд даволаш имкониятларини яратади.

§ 1.5. Гипертония касаллигида ва у COVID-19 билан коморбидликда кечганда нефропатияни даволашни замонавий тамойиллари ва муаммолари.

Бугунги кунда постковид синдромни даволашнинг ягона, асосланган тавсиялари деярли йўқ. Brugliera L, Spina A (2020) томонидан олиб борилган тадқиқотлар натижаларида ковиддан кейинги эрта – дистанцион реабилитация ва 12 ойдан кейинги реабилитация тавсиялари берилди. COVID-19 билан қўшилиб келган полиорган зарарланиш даврида эса реабилитация ва даво терапевтлар учун “бўшлиқ” бўлиб, бугунги кунда ечим кутаётган муаммолардандир.

ГКда, шу жумладан COVID-19 ўтказганларда буйраклар дисфункциясини эрта ташҳислаш ва монанд даволаш унинг ривожланиб оғир босқичларга ўтишини олдини олишда муҳим аҳамиятга эга. Бундай ҳолатларда муолажалар кардионефропротектив йўналишда олиб борилиши лозим. Бу қатор миллий, Европа ва халқаро (KDIGO, KDOQI, ESH/ESC) тавсияларда ўз аксини топган.

ГК буйраклардаги ўзгаришлар билан кечмаса одатда, кўп марказли кузатувларда исботини топган барча гуруҳдаги асосий гипотензив воситалардан фойдаланилади. Бунда Европа ESC 2019 йилдаги тавсияларида уларни ассоцияланган клиник ҳолатлар ёки нишон аъзоларнинг зарарланишлари мавжуд бўлганда танлаш ҳамда кўпроқ таркибида бир неча таъсир механизмлари мавжуд гуруҳдаги препаратлардан фойдаланиш тавсия этилган. Ҳақиқатдан ҳам бундай ёндашиш беморлар томонидан даволанишга бўлган мойилликни оширади.

ГК, шунингдек у нишон аъзо сифатида буйракдаги ўзгаришлар билан кечганда гипотензив дориларни танлашда нафақат уларни юрак қон-томир тизими балки қўшимча нефропротектив таъсирини ҳам инобага олиб буюриш лозим.

Қатор рондомизирланган кўп марказли назоратли текширувларда асосий гипотензив дорилар гуруҳига кирувчи ААФИ ва АРБни ЮҚТТ ила бир аснода (гипотензив, кардиопротектив) нефропротектив таъсирга эга эканлиги исботланган. Уларнинг нефропротектив таъсири, асосан антипротеинурия кўринишида намоён бўлиб бу СБК кучайиши билан бевосита боғлиқликка эга. Бошқача қилиб айтганда ушбу дори гуруҳлари таъсирида протеинурия камайишига мос равишда СБК белгилари сусайиб боради [30; 23-28-С]. Шу ўринда ААФИ ёки АРБни буюришда қонда креатинин ва калий миқдорини назорат қилиш лозимлиги алоҳида таъкидланади. Уларни СБКнинг 3-босқичидан сўнг қўллаш тавсия этилмайди. Шу ўринда бунда Европа кардиологлар ва Европа артериал гипертензия жамиятлари (2013) тавсияларида мақсадли қон босими 140/90 мм сим. устунидан паст, протеинурияни бир кеча кундуздаги миқдори 1,0 г кам бўлиши таъкидланган.

ГКни даволашда минералокортикоид рецепторлари блокаторларига иккиламчи ўрин ажратилган ва уларни резистент юқори қон босими ёки у сурункали юрак етишмовчилиги билан бирга кечганда қондаги калий миқдорини назорат қилган ҳолда буюриш тавсия этилади. Лекин адабиётлар шарҳининг ўтган параграфларида келтирилган маълумотларда ГКда буйрак зарарланишида подоцитлар деструкцияси етакчи рол ўйнаши ва айнан ушбу хужайрадаги РААТнинг фаоллашуви бунинг асосий сабаби ҳисобланиши қатор экспериментал ва клиник текширувларда ўз исботини топганлиги кўрсатилди. Унда подоцитлардаги ўзгаришлар сийдикда қатор ўзгаришларни, шу жумладан, нефринурияни юзага келтириши ва у микроальбуминуриядан анча олдин кузатилиши таъкидланган [132; 1193-1196-С, 134; 309-314-С, 134; 309-314-С]. Аммо аксарият муаллифлар кўпроқ қандли диабетнинг II-типида кузатиладиган ўзгаришлар тўғрисида тўхталишган. Лекин кўп ҳолларда буйракдаги иккиламчи ўзгаришлар нафақат қандли диабетнинг II-типида, балки ГК, сурункали юрак етишмовчилиги, атеросклероз ва бошқа қатор патологик жараёнларда унинг томирлари зарарланиши билан боғлиқ. Бу ўзгаришлар COVID-19да янада яққолроқ намоён бўлиши тасдиқланган. Шу

нуқтаи назардан ГКга чалинган беморларда нефринурия назоратида ААФИ гуруҳидаги дорилар билан монанд муолажалар ўтказиш нафақат мазкур касалликда нефропатияни эрта аниқлаш, балки уни даволашда ҳам янги истиқболлар очади.

Ўрганилган адабиётлар таҳлили ГК нафақат дунёда балки, республикамизда ҳам кўп тарқалган касалликлардан бири эканлигини тасдиқлайди. Артериал қон босими монанд гипотензив дорилар ёрдамида меъёрида ушлаб турилмаса беморларда аста-секинлик билан нефропатия ривожланиб пировард оқибатда СБКни терминал босқичларига олиб келади.

Шу сабабли ГКда юзага келадиган буйракдаги ўзгаришларни эрта даврларда аниқлаш муҳим аҳамиятга эга. Юқорида қайд этилганидек сўнгги йилларда нефропатия ривожланишида подоцитлар зарарланиши етакчи ўрин тутиши тўғрисида маълумотлар мавжуд. Ушбу жараён кўпроқ қандли диабетнинг II типидан ўрганилган ва биз таҳлил қилган адабиётларда ГК, шу жумладан, унинг негизидан COVID-19 ўтказиб тузалган ва подоцитлар дисфункцияси билан боғлиқ нефропатияга бағишланган маълумотлар етарли эмас. Ваҳоланки қон босими меъёридан юқори бўлганда беморларда гемодинамик йўл билан СБК ривожланиб боради.

Шу нуқтаи назардан нафақат ГКга чалинган, балки COVID-19 енгил ва ўрта оғир даражасини ўтказган беморларда подоцитлар зарарланишининг эрта маркери ҳисобланган нефринурия, уромодулин ва тубулоинтерстициал жараёнларининг маркери TGF- β_1 билан муштаракликда буйракларга таъсири ҳамда уларни БФЗ ва гемодинамикаси билан ўзаро боғлиқда ўрганиш, шунингдек, улар назоратида таркибида ААФИ ёки АРБ гуруҳидаги дорилар билан, қон босими даражаси ва касаллик давомийлигидан келиб чиқиб монанд дозаларда муолажалар ўтказиш нафақат мазкур касалликда нефропатияни эрта аниқлаш, балки уни даволашда ҳам янги истиқболлар очади.

II БОБ. ГИПЕРТОНИЯ КАСАЛЛИГИ НЕГИЗИДА COVID-19 НИНГ ЕНГИЛ ВА ЎРТА ОҒИР ДАРАЖАСИ БИЛАН КАСАЛЛАНГАН БЕМОРЛАРДА АЙРИМ ЛАБОРАТОР ВА ИНСТРУМЕНТАЛ ТЕКШИРИШ НАТИЖАЛАРИНИ СОЛИШТИРМА ТАҲЛИЛИ АСОСИДА НЕФРОПАТИЯ РИВОЖЛАНИШИДА АҲАМИЯТИНИ ЎРГАНИШ.

§ 2.1. Тадқиқотга жалб қилинган COVID-19 нинг енгил ва ўрта оғир даражасини ўтказган, гипертония касаллигининг турли босқичидаги беморларнинг лаборатор кўрсаткичлари ҳамда асбобий текшириш натижаларининг солиштирма таҳлили.

Гипертония касаллиги билан оғриган беморларда қон босимини меъёр кўрсаткичларида ушлаб турилиши нишон аъзоларида патологик ўзгаришларнинг эрта ривожланишини олдини олишга ёрдам беради. Шу сабабли уларда нишон аъзолардаги, хусусан, буйраклардаги ўзгаришларни клиник белгилари намоён бўлмасдан аниқлаш ҳамда даволаш тиббиётнинг долзарб муаммоларидан бири ҳисобланади. Маълумки, беморларнинг COVID-19 билан касалланиши аксарият ҳолларда буйраклардаги патологик жараёнларининг тез авж олишига сабаб бўлмоқда. Бунга COVID-19 да кузатиладиган цитокинлар бўрони, вирус тропизми, гиперкоагуляция, гипокция ва рабдомиолиз каби ўзгаришлар муҳим рол ўйнайди [9].

Сўнги йилларга қадар АГ мавжуд беморларда қон зардобидидаги креатинин миқдори, коптокчалар филтрацияси тезлиги ва албуминурия кўрсаткичларидан буйраклар дисфункциясини белгиловчи асосий меъзонлар сифатида фойдаланиб келинди. Сўнги йилларда ўтказилган қатор тадқиқотларда эса юқорида санаб ўтилган кўрсаткичларнинг ўзгариши буйраклар паренхимасидаги зарарланишининг нисбатан кечги босқичларида содир бўлиши аниқланди. Шунинг учун ҳозирги вақтда буйраклардаги патологик ўзгаришларни дастлабки босқичларида баҳолаш имконини

берадиган ва сезгирлиги юқори бўлган маркерларни аниқлашга бағишланган кўплаб илмий изланишлар олиб борилмоқда.

Биз ўз илмий-тадқиқот ишимизда клиник симптомларсиз ўтаётган буйрак зарарланишларини вақтли аниқлаш мақсадида унга жалб қилинган ГК негизида COVID-19 нинг енгил даражаси билан касалланиб, амбулатор даво олган ва ўрта оғир даражаси билан касалланиб, шифохона шароитида даволанган касалларда буйрак фаолиятини баҳоловчи қатор лаборатор ҳамда инструментал текширувлар ўтказдик ҳамда таҳлил натижаларини солиштирма ўргандик. Беморлар текшириш натижаларининг умумий маълумотлари 2.1 – жадвалда келтирилган.

2.1-жадвал.

Тадқиқот учун олинган беморлардаги лаборатор-инструментал текширувлар умумий кўрсаткичлари.

№	Кўрсаткичлар	Гипертония касаллиги I босқич n=47		Гипертония касаллиги II босқич n=44		Гипертония касаллиги III босқич n=29	
		COVID-19 амбулатор даволанган n=29	COVID-19 шифохонада даволанган n=18	COVID-19 амбулатор даволанган n=28	COVID-19 шифохонада даволанган n=16	COVID-19 амбулатор даволанган n=2	COVID-19 шифохонада даволанган n=27
1	Систолик артериал босим, мм.сим.уст	154,2±10,4	149,6±7,6	168.6±12,5	165,3±10,4	166.8±15.4	164,2±10,4
2	Диастолик артериал босим, мм.сим.уст	92,3±6,4	90.8±4,2	97.2±4.6	95,3±5,6	96,4±5,2	100,2±6,4
3	Қондаги глюкоза миқдори, ммол/л	4.97±0,3	4.05±0,6	4.8±0.7	4.05±0,8	6,2±1,1	6,4±1.2
4	Креатинин, мкмол/л	82.8 ±6,2	74,5 ±5,4	84,8 ±4,2	100.2±5.7*	113,6±7,7*	107,3±5.2
5	Цистатин-С, мг/мл	0,9 ±0,04	0,8 ±0,03	1.1±0.02*	1,0 ±0,04	1,3±0,06*	1,1±0,04
6	Коптокчалар филтрацияси тезлиги, мл/мин/1,73 м ²	95±5,6	104±6,2	74 ±4,6*	89±5,6	58,5±4.1*	52±4.3

Изоҳ: * - фарқлар COVID-19 нинг енгил ва ўрта оғир даражасини ўтказган гуруҳлар кўрсаткичларига нисбатан аҳамиятли (* - p<0,05, ** - p<0,01).

Жадвалда келтирилганидек систолик артериал босимнинг (САБ) ўртача кўрсаткичлари барча гуруҳларда коронавирус инфекциясининг энгил даражада ўтказиб, амбулатор даволанганларда уни ўрта оғир даражасини ўтказган беморларга нисбатан юқори эканлигини аниқланди. Аммо улар ўзаро солиштирма ўрганилганда ишончли фарқлар қайд этилмади ($p>0.05$). Диастолик артериал босим (ДАБ) нинг ўртача кўрсаткичлари ҳам COVID-19 нинг ўрта оғир даражасини ўтказган беморларда нисбатан юқори эканлиги кузатилди, лекин фарқлар ишончсиз бўлди ($p>0.05$). Кузатувдаги беморларда қондаги глюкоза миқдорида ҳам гуруҳлар ўртасида ишончли фарқ аниқланмади.

Қон зардобидаги креатинин миқдори гипертония касаллиги негизида COVID-19 нинг энгил даражасини ўтказганларда ўртача $82,8\pm 6,2$ мкмол/л, ўрта оғир даражасини ўтказган беморларда $74,5\pm 5,4$ мкмол/л га тенг бўлди ($p>0.05$).

ГК II босқич мос ҳолда COVID-19 нинг ўрта оғир даражасини ўтказганларда $100,2\pm 5,7$ мкмол/л ва инфекциянинг энгил даражасини ўтказиб, амбулатор даволанганларда $84,8\pm 4,2$ мкмол/л ташкил этиб, биринчисида 1,2 мартаба юқори бўлди ҳамда ишончли фарқ қайд этилди ($p<0.05$).

ГК III босқич беморларда иккала гуруҳда кўрсаткичлар мос равишда $113,6\pm 7,7$ ва $107,3\pm 5,2$ мкмол/л га тенг бўлди ва ишончли фарқ аниқланди ($P<0.05$).

Сўнги йилларда буйраклар дисфункциясини аниқлашда кенг қўлланиладиган ишончли маркерлардан бири бўлган цистатин-С нинг қон зардобидаги кўрсаткичлари ГК I босқич беморларида юқори меъёр чегараларида қайд этилди, COVID-19 ўрта оғир даражасини ўтказган беморлардаги ўзгаришлар уни энгил даражасини ўтказганларга нисбатан ишончли фарқ қилмади ($p>0.05$).

ГК II босқич беморларида цистатин-С миқдори мос равишда $1,1\pm 0,02$ мг/мл ва $1,0\pm 0,04$ мг/мл га тенг бўлди ($p<0.05$).

Гипертония касаллиги III босқич COVID-19 ни ўрта оғир даражасини ўтказганларда $1,1 \pm 0,06$ мг/мл ва енгил даражасини ўтказганларда $1,3 \pm 0,04$ мг/мл га тенг бўлиб, биринчисида 1.2 маротаба юқорилиги аниқланди ($p < 0.01$).

КФТ кўрсаткичлари COVID-19 енгил ва ўрта оғир даражасини ўтказган биринчи гуруҳ беморларда мос равишда $95 \pm 5,6$ ҳамда $104 \pm 6,2$ мл/мин/ $1,73$ м² ни ташкил этди ($p > 0.05$). Иккинчи кичик гуруҳ COVID-19 енгил даражасини ўтказган беморларда КФТ унинг ўрта оғир даражаси билан касалланганларга нисбатан 1.2 маротаба пасайганлиги аниқланди ($p < 0.05$).

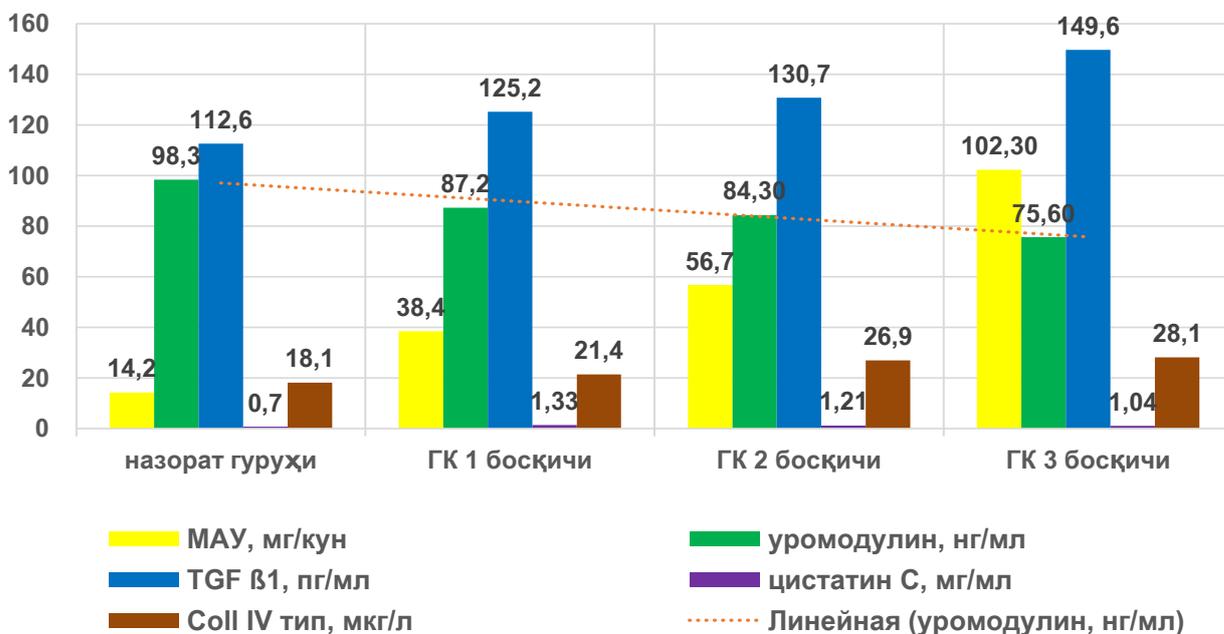
Ўтказилган таҳлил тадқиқотга жалб этилган II ва III гуруҳ беморларда аниқланган аксарият кўрсаткичларни COVID-19 ўрта оғир даражасини ўтказган гуруҳларда унинг енгил даражасини ўтказганларга нисбатан ишончли фарқ қилганлигини кўрсатди. Биринчи гуруҳда ҳам буйрақлар фаолиятини баҳолашда қўлланилган маркёрларни салбий томонга ўзгарганлиги қайд этилган бўлса ҳам, лекин улар ишончли бўлмади. Биз аниқлаган кўрсаткичлар қатор адабиётларда келтирилганидек коронавирус инфекциясини буйрақ тўқималарида, хусусан подоцитларда узоқ вақт сақланишини тасдиқлайди [48; 45; 259-264-С. 68.]

Буйрақ томирлари эндотелиал дисфункциясининг маркерлардан бири микроалбуминурия ($30-299$ мг/кун) ҳисобланади. У қатор муаллифларнинг фикрига кўра буйрақ шикастланиши ва етишмовчилигининг кечки босқичларида ривожланади ҳамда юрак қон-томир тизими асоратларини башорат қилувчи омил бўлиб хизмат қилади [29; 221–222-С]. Гипертония касаллиги мавжуд 22 минг нафар шахсларда ўтказилган халқаро i-SEARCH (2007) тадқиқотлари натижаларига кўра, уларда микроалбуминурия даражаси 53% дан 71 % гача оралиқни ташкил қилган [30].

Тадқиқотга жалб қилинган беморлардаги микроальбуминурия даражалари солиштирма таҳлили ўтказилганда қуйидаги кўрсаткичлар аниқланди: COVID-19 нинг енгил даражаси билан касалланган беморларнинг 52,4% да, ўрта оғир даражасини ўтказган беморларнинг 57% да МАУ

аниқланди. МАУ даражаларини ГК босқичлари билан солиштирма таҳлилида ГК 1 босқичидаги коронавирус инфекциясининг энгил даражаси ўтказган биринчи гуруҳда 57% ва ўрта оғир даражадагиларда 52,% ҳолда аниқланган бўлса, ГК II мос ҳолда биринчи гуруҳнинг 70% да, иккинчи гуруҳнинг 80% да, III босқич мавжуд беморларда бу кўрсаткич мос равишда 85% ва 100% ни ташкил этди.

Қуйидаги 2.1 расмда ГК негизида COVID-19 инфекциясининг энгил ва ўрта оғир даражасини ўтказган беморларда ГК босқичларига мос равишда микроальбуминурия микдорий кўрсаткичларини солиштирма таҳлили келтирилган.



2.1-расм. Гипертония касаллиги негизида COVID-19 нинг энгил ва ўрта оғир даражасини ўтказган беморларда микроальбуминурия (мг) бир марталик сийдикдаги микдорий кўрсаткичларининг солиштирма таҳлили.

Келтирилган расмдан кўришиб турибтики, ўрганилган гуруҳларда МАУ кўрсаткичлари ГК I босқичи мавжуд COVID-19 нинг ўрта оғир даражасини ўтказган беморларда $46,8 \pm 2,2$ мг/кун ни ташкил этиб, энгил даражасини ўтказганларга нисбатан 1.1 мартаба юқори бўлди (уларда $42,8 \pm 2,4$ мг/кун)

ва ишончли фарқ қайд этилди ($P < 0.05$). ГК II босқичи мавжуд беморларда бу кўрсаткич мос равишда ўртача $84,4 \pm 6.8$ ва $78,4 \pm 6,1$ мг/кун га тенг бўлди ($P < 0.05$). ГК III босқич COVID-19 ўрта оғир даражасини ўтказган беморларда микроалбуминурия $132,6 \pm 1,4$ ва энгил даражасини ўтказганларда $117,5 \pm 1,1$ мг/кунни ташкил этиб, нисбатан 1.12 марта юқори, ҳамда юқори ишончли фарқ қайд этилди ($p < 0.001$).

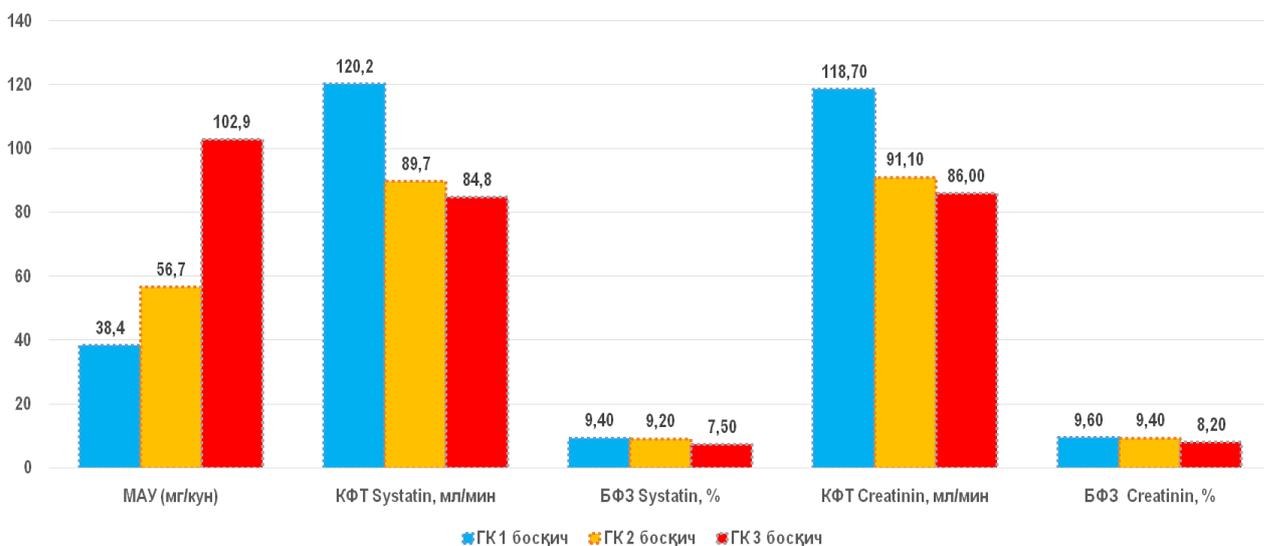
Гипертония касаллиги мавжуд COVID-19 ўрта оғир даражасини ўтказган беморларда микроалбуминурия билан касаллик кечиш босқичлари орасида ($r = 0.58$; $p < 0,01$), САБ ($r = 0.628$; $p < 0,01$), TGF- $\beta 1$ ($r = 0.52$; $p < 0,05$) ва алдостерон ($r = 0.63$; $p < 0,01$) орасида ўртача кучли мусбат, КФТ ($r = -0.57$; $p < 0,01$) ҳамда БФЗ ($r = -0,6$; $p < 0,01$) ўртасида кучли манфий корреляцион боғлиқлик аниқланди. Шунингдек, уромодулин ва микроалбуминурия орасида кучли мусбат корреляцион боғлиқлик қайд этилди ($r = 0.88$; $p < 0,001$). COVID-19 нинг энгил даражасини ўтказган беморларда микроалбуминурия билан касаллик кечиш босқичлари орасида ($r = 0.54$; $p < 0,01$), САБ ($r = 0.61$; $p < 0,01$), TGF- $\beta 1$ ($r = 0.54$; $p < 0,05$) ва алдостерон ($r = 0.523$; $p < 0,01$) орасида ўртача кучли мусбат, КФТ ($r = -0.551$; $p < 0,01$) ҳамда БФЗ ($r = -0,517$; $p < 0,01$) ўртасида кучли манфий корреляцион боғлиқлик аниқланди. Ушбу гуруҳ кўрсаткичлари инфекциянинг ўрта оғир даражасини ўтказганларга нисбатан кучсиз эканлиги маълум бўлди.

Ўтказилан таҳлил натижаларига асосан микроалбуминурия кўрсаткичлари COVID-19 нинг ўрта оғир даражасини ўтказган гипертония касаллиги мавжуд беморларда унинг энгил даражасини ўтказганларга нисбатан юқорилиги аниқланди. Ушбу ўзгаришларни инобатга олиб иккала гуруҳда ҳам микроалбуминуриянинг қатор кўрсаткичлар билан корреляцион боғлиқлигини ўргандик.

Сийдик билан ажралаётган МАУ миқдорининг диагностик ва прогностик аҳамиятини баҳолашда клиник амалиётда микроальбуминуриянинг бир кеча кундузлик сийдикдаги миқдорини аниқлаш кўпроқ аҳамиятга эгадир. Биз ҳам тадқиқот ишимизда юқорида

келтирилганидек ўрганилган гуруҳларга мансуб беморларда МАУ нинг бир кеча кундузлик миқдорини аниқладик ва унинг нефропатиянинг бошқа лаборатор кўрсаткичлари орасидаги корелляцион боғлиқликларини ўргандик.

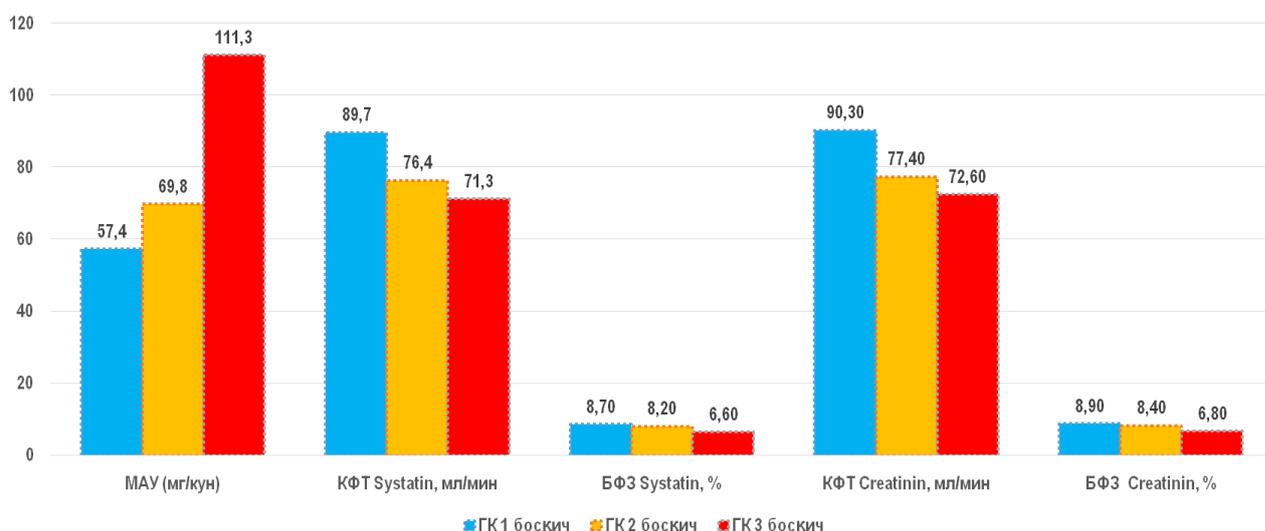
Қуйидаги 2.2 расмда COVID-19 нинг энгил даражасини ўтказган беморларда ГК босқичларига мос равишда буйрак коптокчалари фаолияти, буйрак функционал захираси (БФЗ) нинг креатинин ва Цистатин С ёрдамида аниқланган кўрсаткичлари, ҳамда микроалбуминурия бир кеча кундузлик



2.2- расм. Гипертония касаллиги негизида COVID-19 нинг энгил даражасини ўтказган беморларда артериал гипертензия даражасига боғлиқ ҳолда буйрак фаолияти кўрсаткичларининг солиштирма таҳлили.

Ўтказилан таҳлил натижаларига асосан буйрак фаолиятини баҳоловчи кўрсаткичлардан МАУ ГК босқичига мос ҳолда тўғри пропорционал равишда ошиб борган бўлса, БФЗ, КФТ касаллик босқичига мос ҳолда камайиб борганлиги кузатилди.

Худди шу кўрсаткичлар COVID-19 нинг ўрта оғир даражасини ўтказган гипертония касаллиги мавжуд беморларда солиштирма ўрганилганда бу гуруҳда ҳам мос ҳолдаги ўзгаришлар аниқланди (3.3-расм).



2.3- расм. Гипертония касаллиги негизида COVID-19 нинг ўрта оғир даражасини ўтказган беморларда артериал гипертензия босқичига боғлиқ ҳолда буйрак фаолияти кўрсаткичларининг солиштирма таҳлили.

Тадқиқот ишининг кейинги босқичларида ГК негизида COVID-19 нинг энгил ва ўрта оғир даражаларини ўтказган беморларда коронавирус инфекциясининг кечиш оғирлиги ва олинган даво турига мос ҳолда ковиддан кейинги даврда буйрак фаолиятининг бузилиши кўрсаткичлари солиштирма таҳлили ўтказилди (2.2-жадвал).

Таҳлил натижалари шуни кўрсатдики, COVID-19 нинг ўрта оғир даражасини ўтказиб, шифохонада даволанган беморларда МАУ нинг бир кеча кундузлик ўртача кўрсаткичи, касалликни энгил даражасини ўтказиб, амбулатор даво олган беморларга нисбатан 1,76 марта юқори бўлсада (мос ҳолда 95,6 мг/кун[48,5;119,4] ва 54,3 мг/кун [31,7; 109,8]), инфекцияни энгил даражасини ўтказиб, амбулатор даволанган беморлар орасида МАУ нинг юқори даражаси мавжуд бўлган беморлар сони шифохонада даво олганларга нисбатан 1,3 марта кам кузатилди ($p < 0,01$).

2.2-жадвал

**COVID-19 нинг энгил ва ўрта оғир даражаларини ўтказган беморларда
инфекция кечиш даражасига мос ҳолда постковид даврда буйрак
фаолияти кўрсаткичларининг солиштирма таҳлили**

Кўрсаткичлар	Назорат гуруҳи n=30	n=120	
		COVID-19 нинг енгил даражасини ўтказиб, амбулатор даво олган беморлар n=59	COVID-19 нинг ўрта оғир даражасини ўтказиб, шифохонада даво олган беморлар n=61
Креатинин (мкмоль/л)	78,2 [41,8; 64,5]	79,4** [63,1; 107,4]	87,8** [71,4;117,3]
КФТ (Cr), мл/мин/1,73м.2	123,4 [129,4;141,2]	107,3* [83,4;138,4]	97,2* [68,4;131,4]
БФЗ (Cr), %	32,7 [10,4;51,3]	16,2* [-6,1;27,8]	11,6 [-9,5;29,1]
Цистатин С, мг/л (0,53-1,04)	1,1 [0,57; 1,3]	1,2* [0,94;1,63]	1,37* [0,93;1,51]
КФТ(SysC), мл/мин/1,73м.2	124,1 [116,3; 142,4]	97,3 [83,4;127,6]	96,5 [86,4;128,4]
БФЗ (SysC), %	29,1 [22,4;47,3]	11,7** [-7,2;24,3]	8,4** [-10,6;29,3]
МАУ	14.2 [0,3;18,7]	54,3* [31,7; 109,8]	95,6* [48,5;119,4]

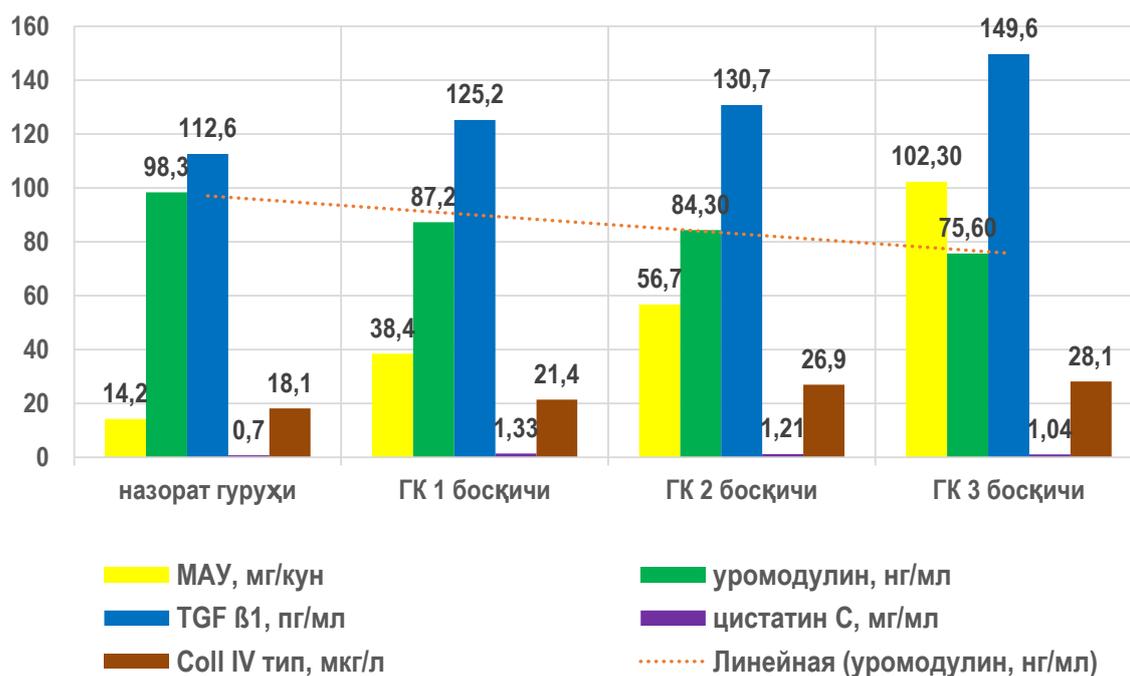
Изоҳ: * p<0,01; ** p<0,001. МАУ -микроальбуминурия; КФТ- коптокча филтрация тезлиги; БФЗ- буйрак функционал захираси.

КФТ ни креатинин ва цистатин С ёрдамида текширганда ҳар иккала гуруҳ беморларида ҳам буйрак фильтрациясининг назорат гуруҳига нисбатан пасайганлиги аниқланди. Бунда цистатин С ёрдамида аниқланган кўрсаткичлар бир мунча ишончли юқори эканлигини инобатга олиб, гуруҳлараро солиштирма таҳлилда ушбу кўрсаткич 97,3 мл/мин/1,73м² ва 96,5 мл/мин/1,73м² ни ташкил этди. Бу шуни англатадики, постковид даврда буйрак фаолияти бузилиши инфекция кечиши оғирлик даражаси билан боғлиқ эмас, яъни гипертония негизида инфекция енгил кечган беморларда КФТ назорат гуруҳига нисбатан 1.27 марта пасайганлиги кузатилди ($p < 0,01$).

Буйрак филтрацион фаолияти ўзгаришини эрта баҳоловчи ва башоратловчи кўрсаткичлардан бири БФЗ бўлиб, ГК негизида COVID-19 нинг енгил ва ўрта оғир даражасини ўтказган беморларда солиштирма таҳлил натижалари 1 гуруҳда захиранинг назорат гуруҳига нисбатан 2.5 марта, 2 гуруҳда эса 3.5 мартага пасайганлиги аниқланди ($p < 0,001$). Эътиборли томони шундаки COVID-19 нинг енгил даражасини ўтказган беморлар орасида захира умуман мавжуд бўлмаган беморлар 45,4% ни ташкил этди.

Ўрганилган илмий адабиётларда коронавирус инфекциясида буйрак фаолиятининг бузилиши айнан каналчалар шикастланиши билан кечиши ҳақида маълумотлар келтирилганлигини (М.А. Хасун ва б.қ., 2020) инобатга олиб тадқиқот ишининг кейинги босқичларида беморларда диагностик ва прогностик маркер сифатида уромодулиннинг сийдикдаги миқдори ҳамда иккала гуруҳда ҳам микроалбуминуриянинг қатор кўрсаткичлар билан корреляцион боғлиқлиги ўрганилди.

Уромодулин – молекуляр массаси 80-90 кДа бўлган гликопротеид бўлиб, у асосан буйрак дистал каналчаларининг бошланғич қисмларидан экскреция қилинади ва меъёридаги бир кеча-кундузлик сийдикда 15- 100 мг гача мавжуд бўлади (А.В. Смирнов ва б.қ., 2018; Cavalonne D. Et.al., 2000).

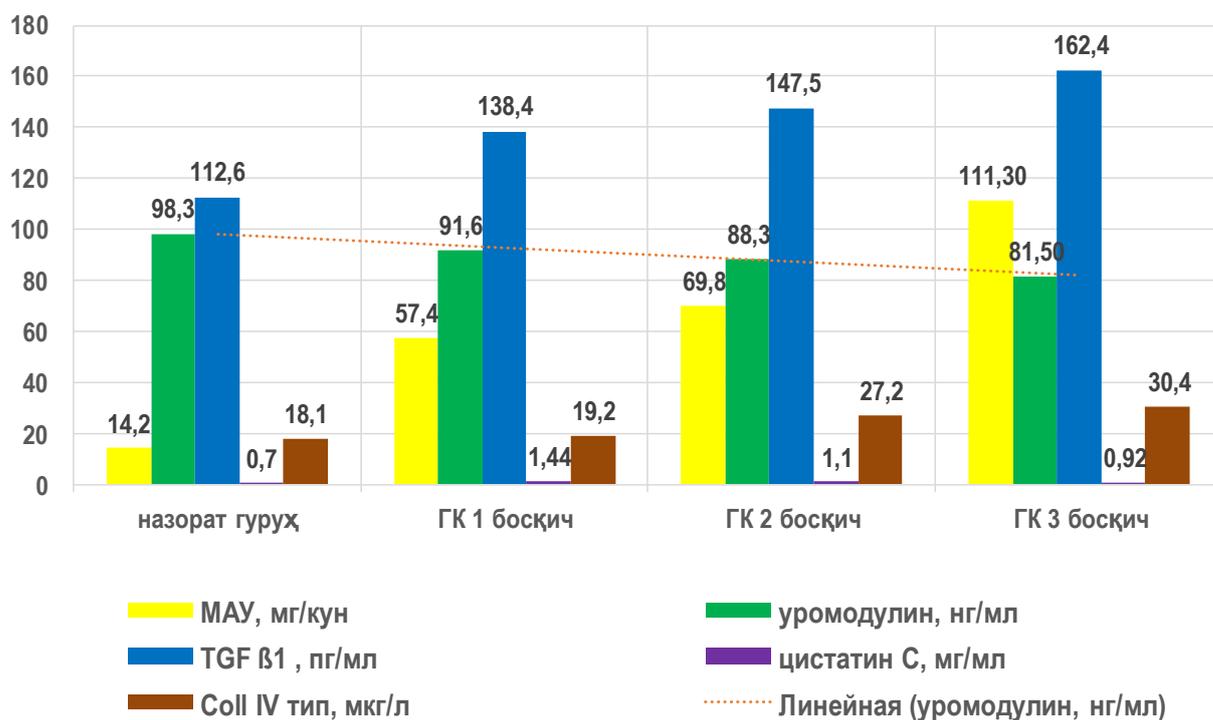


2.4- расм. Гипертония касаллиги негизида COVID-19 нинг энгил даражасини ўтказган беморларда артериал гипертензия даражасига боғлиқ ҳолда буйрак каналчалари фаолияти кўрсаткичларининг солиштирма таҳлили.

Юқоридаги диаграммада келтирилган маълумотлардан кўришиб турибтики, ГК негизида коронавирус инфекциясининг энгил даражаси билан касалланган гуруҳдаги беморларда нефропатия ривожланишининг анъанавий маркерларидан МАУ кўрсаткичи ГК кечиш босқичига мос ҳолда ошиб боришга мойилликни кўрсатди, мос ҳолда $38,4 \pm 1,2$ мг/кунда; $56,7 \pm 0,9$ ва $102,3 \pm 0,4$ мг/кунда. Биомаркерлардан IV тип коллаген миқдори ошиши ГК 1 босқичида деярли кузатилмади, бу биомаркернинг патологик силжиш билан намоён бўлиши ГК 3 босқичида яққол намоён бўлиб, у назорат гуруҳи кўрсаткичидан 1,5 марта ошганлиги аниқланди. Уромодулиннинг сийдикдаги кўрсаткичи 1 гуруҳдаги беморларда ГК кечиш босқичи билан боғлиқ ҳолда солиштирма таҳлили шуни кўрсатдики, фон касаллик кечиш даражаси ошиб бориши билан уромодулиннинг сийдикдаги миқдори тескари пропорционал равишда камайиб борганлиги кузатилди, яъни ГК 1 босқичида

уромодулиннинг сийдикдаги миқдори, назорат гуруҳига нисбатан 1,12 мартага, касалликнинг 2 босқичи мавжуд беморлар гуруҳида ўртача 1,2 мартага ва ГК 3 босқичида 1,3 мартага камайган ($p < 0,001$). Уромодулиннинг сийдикда ажралиш миқдори ва фон касаллик кечиш босқичи орасида кучли манфий корреляцион боғлиқлик аниқланди ($r = -1.12$; $p < 0,01$).

Гипертония касаллиги мавжуд COVID-19 нинг энгил даражасини ўтказган беморларда микроалбуминурия билан фон касаллик кечиш даражаси орасида ($r = 0.5$; $p < 0,01$), IV тип коллаген ($r = 0.628$; $p < 0,01$), TGF- β 1 ($r = 0.4$; $p < 0,05$) мусбат ва уромодулин орасида кучли манфий ($r = -1.05$; $p < 0,01$) корреляцион боғлиқлик кузатилди. Шунингдек, уромодулин кўрсаткичлари ва микроалбуминурия орасида кучли мусбат корреляцион боғлиқлик қайд этилди ($r = 0.758$; $p < 0,001$).



2.5- расм. Гипертония касаллиги негизида COVID-19 нинг ўрта оғир даражасини ўтказган беморларда артериал гипертензия босқичига боғлиқ ҳолда буйрак каналчалари фаолияти кўрсаткичларининг солиштирма таҳлили.

Уромодулин миқдори ГК I босқичи мавжуд COVID-19 нинг ўрта оғир даражасини ўтказган беморларда $91,6 \pm 5,8$ нг/мл ва унинг энгил даражасини ўтказганларда $87,2 \pm 6,1$ нг/мл ни ташкил этиб юқори ишончли фарк аниқланди ($p < 0.01$). Касалликнинг II босқичи мавжуд беморларда мос равишда $88,3 \pm 6,5$ нг/мл ва $84,3 \pm 7,1$ нг/мл га тенг бўлди ($p < 0.01$). ГК III босқичи мавжуд COVID-19 ўрта оғир даражасини ўтказган беморларда $81,5 \pm 8,2$ пг/мл ва энгил даражасини ўтказганларда $75,6 \pm 9,7$ пг/мл бўлиб 1,07 мартаба кам бўлди ($p < 0.05$).

Ундан ташқари COVID-19 нинг ўрта оғир даражасини ўтказган беморларда ҳам юқоридаги кўрсаткичлар орасида корреляцион боғлиқлик аниқланди, лекин уромодулин миқдори COVID-19 нинг ўрта оғир даражасини ўтказган беморларга нисбатан кучсиз эканлиги маълум бўлди.

Бу шуни англатадики, ГК негизида коронавирус инфекциясининг энгил даражаси билан касалланиб, амбулатор даволанган беморларда постковид синдром даврида буйрак каналчалари шикастланиш даражаси, инфекциянинг ўрта оғир даражасини ўтказиб, тавсияномаларга мос ҳолда шифохона шароитида даволанган беморларга нисбатан кучлироқ эканлигидан далолат беради.

Гипертония касаллиги мавжуд COVID-19 нинг ўрта оғир даражасини ўтказган беморларда уромодулин кўрсаткичлари билан унинг кечиш босқичи ($r = -0.573$; $p < 0,001$), IV тип коллаген ($r = -0.632$; $p < 0,01$), TGF- $\beta 1$ ($r = -0.589$; $p < 0,001$) орасида ўртача манфий корреляцион боғлиқлик қайд этилди.

Тадқиқотга жалб қилинган барча гуруҳларда БФЗ сақланганлиги аниқланди. Лекин COVID-19 нинг ўрта оғир даражасини ўтказган беморларда унинг кўрсаткичлари энгил даражасини ўтказганларга нисбатан сезиларли даражада камайганлиги қайд этилди. Хусусан, ГК I босқич COVID-19 нинг ўрта оғир даражасини ўтказган ҳамда унинг энгил даражасини ўтказган беморларда БФЗ мос равишда $20,1 \pm 2,6$ % ва $22,5 \pm 3,1$ % ни ташкил этди ($P > 0.05$). ГК II босқичи мавжуд беморларда ишончли ўзгаришлар аниқланди ($P < 0.05$). ГК III босқич COVID-19 нинг ўрта оғир даражасини ўтказган

беморларда 7.8 ± 1.1 % ва унинг энгил даражасини ўтказганларда $12.5 \pm 1,6$ % га тенг бўлиб юқори ишончли ($p < 0.001$) ўзгаришлар қайд этилди.

Гипертония касаллиги мавжуд COVID-19 нинг ўрта оғир даражасини ўтказган беморларда БФЗ билан фон касаллик кечиш босқичи ($r = -0.588$; $p = 0,001$), микроалбуминурия ($r = -0.610$; $p < 0,001$) TGF- β 1 ($r = -0.434$; $p = 0,001$) ва IV тип коллаген ($r = -0.620$; $p < 0,001$) орасида ўртача кучли манфий, уромодулин ($r = 0.865$; $p < 0,001$) билан кучли мусбат корреляцион боғлиқлик кузатилди. Шунингдек, COVID-19 нинг энгил даражасини ўтказган беморларда ҳам юқоридаги кўрсаткичлар орасида корреляцион боғлиқлик аниқланди, лекин COVID-19 нинг ўрта оғир даражасини ўтказган беморларга нисбатан кучсиз бўлди.

Шуни хулоса қилиш мумкинки, ГК негизида COVID-19 инфекциясини ўтказган беморларда постковид синдром даврида нефропатия ривожланиш эҳтимоллиги ушбу фон касалликсиз коронавируси ўтказганларга нисбатан 1,33 марта юқори бўлиб, буйрак каналчалари шикастланиши, инфекциянинг энгил даражаси билан касалланиб, амбулатор шароитда даволанганларда яққолроқ намоён бўлган.

§ 2.2 Гипертония касаллиги негизида COVID-19 энгил ва ўрта оғир даражасини ўтказган беморлардаги буйраклар гемодинамикаси.

Маълумки, юқорида баён қилганимиздек ГК мавжуд COVID-19 билан оғриган беморларда аксарият ҳолларда нафақат нафас тизими, балки юзага келган эндотелиал дисфункция ва цитокинлар тўфони оқибатида буйракларда ҳам чуқур ўзгаришлар кузатилади. Ушбу гуруҳ беморлардаги буйрак фаолияти бузилиши патогенезида ундаги қон оқими кўрсаткичларидаги ўзгаришлар ҳам муҳим ўрин тутди [9].

Буйраклардаги қон оқими унинг артериялари қаршилиги – пульсация индекси (PI), резистентлик индекси (RI) ва систоло-диастола муносабати ёрдамида баҳоланади [71; 338-343-С, 5; 18-27-С, 6]. Шунингдек, систолик чўққининг (V_{ps}) ва сўнги диастолик қон оқими тезлигини (V_d) меъёр кўрсаткичларига нисбатан пасайиши аниқланади [52; 191-208-С].

Лекин ҳозирга қадар COVID-19 ўтказиб соғайган ГК мавжуд беморларда буйрак гемодинамикаси ҳолати етарлича ўрганилмаган.

Тадқиқотимизнинг ушбу босқичида барча гуруҳдаги беморларда буйраклардаги гемодинамик ўзгаришлар доплерография текшируви ёрдамида баҳоланди. Олинган натижалар 3.3-жадвалда келтирилган.

Жадвалда келтирилган, ГК I босқичи мавжуд COVID-19 энгил даражасини ўтказган беморларда барча буйрак артерияларида қон айланиш тезлиги, резистентлик ва пулсация индекси юқори меъёрий чегара орасида эканлиги аниқланди. COVID-19 нинг ўрта оғир даражасини ўтказган беморларда эса ўрганилган буйрак артерияларида қон айланиш тезлиги камайган, хусусан, сегментар артерияларда $V_{ps}=54.2\pm 3.0$ sm/s ва $V_d=16\pm 1.1$ sm/s ни ташкил этиб COVID-19 нинг энгил даражасини ўтказганларга нисбатан ишончли фарқлар қайд этилди ($p<0,05$). RI ва PI кўрсаткичлари ҳам COVID-19 нинг энгил даражасини ўтказганларга нисбатан сезиларли даражада ошганлиги ҳамда аксарият ҳолларда фарқлар ишончли бўлганлиги кузатилди.

ГК II босқичи мавжуд беморларда буйрак артерияларида олинган натижалар ўзаро солиштирма ўрганилганда, ушбу гуруҳда ҳам COVID-19 нинг ўрта оғир даражасини ўтказганларда унинг энгил даражасини ўтказганларга нисбатан яққол салбий ўзгаришлар аниқланди. Қуйидаги жадвалдан ушбу ўзгаришлар асосий буйрак артерияларида кучсизроқ ҳамда сегментар ва бўлақлараро артерияларда кучли намоён бўлганлиги кўрсатилган.

2.3 - жадвал

Гипертония касаллиги негизида COVID-19 нинг энгил ва ўрта оғир даражаси билан касалланган беморларда муолажалардан олдинги буйрак ичи артерияларида қон айланиш тезлиги кўрсаткичлари.

№	Кўрсаткичлар	Гипертония касаллиги I босқич n=47	Гипертония касаллиги II босқич n=44	Гипертония касаллиги III босқич n=29

		COVID-19 амбулатор даволанган n=29	COVID-19 шифохонада даволанган n=18	COVID-19 амбулатор даволанган n=28	COVID-19 шифохонада даволанган n=16	COVID-19 амбулатор даволанган n=2	COVID-19 шифохонада даволанган n=27
Асосий буйрак артерияси							
1	Vps (sm/s)	72.2±3,1	75.6±3,3	66.9±3,4	70.6±4,1	59,5±4,2	61,4±3,4
2	Ved (sm/s)	24,3±2,2	28,3±2,8	19.2±1,4	22,5±1,2	17,9±2,4	20.0±2.2
3	RI	0,68±0,04	0,62±0,0 2	0,70±0,0 3	0,65±0,0 2	0,74±0,0 4	0,69±0,0 2
4	PI	1,24±0,03*	1,16±0,0 2	1,28±0,0 4	1,22±0,0 2	1,3±0,0	1,26±0,0 2
Сегментар артерия							
1	Vps (sm/s)	54.2±3.0*	63,2±3,2	45,3±2,2	50,2±1,8	38,2±1,6 *	44,5±2,3
2	Ved (sm/s)	16±1.1*	19,7±1,3	15,1±1,2 *	18,8±1,3	14,1±1,2 *	17,9±1,1
3	RI	0.62±0.02	0,58±0,0 3	0,67±0,0 3*	0,59±0,0 2	0,69±0,0 2*	0,60±0,0 3
4	PI	1.09±0.02	1,04±0,0 2	1,18±0,0 3*	1,1±0,02	1,27±0,0 4**	1,12±0,0 3
Бўлақлараро артерия							
1	Vps (sm/s)	34.2 ± 2.2	36,2±1,8	31,3±1,2	34,6±1,6	26,6±1,4 *	30,5±1,3
2	Ved (sm/s)	15,1±0.9*	18,2±1.3	14,3±1.2	15,8±1.0	11,2±1.1 *	14,6±0.9
3	RI	0.60±0.03	0.56±0.0 2	0.66±0.0 3*	0.58±0.0 2	0.66±0.0 2*	0.6±0.03
4	PI	0.94±0.02*	0,88±0,0 1	1,06±0,0 2*	0,98±0,0 3	1,16±0,0 4*	1,04±0,0 3
<p>Изоҳ: * - фарқлар COVID-19 нинг энгил ва ўрта оғир даражасини ўтказган гуруҳлар кўрсаткичларига нисбатан аҳамиятли (* - p<0,05, ** - p<0,01).</p> <p>Қисқартмалар: Vps – систолик чўққи қон оқими тезлиги; Vd – диастолик чўққи қон оқими тезлиги; RI – резистентлик индекси, PI–пулсация индекси.</p>							

ГК негизида COVID-19 нинг энгил даражасини ўтказган беморларда буйрак артериялари доплегорафия кўрсаткичлари ГК нинг босқичларига боғлиқ ҳолда таҳлил қилинганда фон касаллик клиник кечиши оғирлашиб бориши билан бир пайтда артериялардаги систолик ва диастолик босим пасайиб боришга мойиллик кузатилди. Аммо шуни такидлаш керакки ГК дастлабки босқичларида Vps (sm/s) ва Ved (sm/s) кўрсаткичлари 2 ва 3 босқичларга нисбатан юқорирок, мос ҳолда инфекциянинг энгил даражаси билан коморбидликда 72.2±3,1 ва 24,3±2,2 см/сек ва ўрта оғир кечишида

75.6±3,3 ва 28,3±2,8 см/сек. Бу ҳам ўз навбатида касалликнинг ушбу босқичида гиперфилтрация мавжудлигини кўрсатади. ГК III босқичи мавжуд ГК ва коронавирус инфекциясининг ўрта оғир даражасини ўтказган беморларда асосий буйрак артерияларидаги ўзгаришлар фон касалликнинг ушбу босқичидаги инфекциянинг енгил даражаси билан оғриганларга нисбатан сезиларли даражада бўлса ҳам, яққол намоён бўлган ишончли фарқлар аниқланмади.

Сегментар буйрак артерияларида доплерографик ўлчамлар ГК фонида COVID-19 нинг енгил даражасида V_{ps} 38,2±1,6 см/с ва ўрта оғир даражасида 44,5±2,3 см/с ни, V_{ed} мос равишда 14,1±1,2 ва 17,9±1,1 см/с ни, RI 0,69±0,02 ва 0,60±0,03 ни ташкил этди ($p < 0,05$). RI кўрсаткичи биринчи гуруҳда 1,27±0,04 ва иккинчи гуруҳда 1,12±0,03 га тенг эканлиги аниқланди ($p < 0,01$).

Олинган натижалардан шуни хулоса қилиш мумкинки, ГК мавжуд COVID-19 нинг ўрта оғир даражасини ўтказган беморларда томир эндотелиал дисфункцияси ва тубулоинтерстициал ўзгаришлар ҳисобига буйрак артерияларида қон оқиш тезлиги пасайиши ва томирлар қаршилигининг кучайиши кузатилиб, бу жараёнлар буйрақларда димланишни ортишига ҳамда фаол нефронлар сонининг кескин камайишига олиб келади.

III БОБ. ГИПЕРТОНИЯ КАСАЛЛИГИ НЕГИЗИДА COVID-19 НИНГ ЕНГИЛ ВА ЎРТА ОҒИР ДАРАЖАЛАРИ БИЛАН КАСАЛЛАНГАН БЕМОРЛАРДА АЙРИМ ЛАБОРАТОР ҲАМДА АСБОБИЙ ТЕКШИРИШ НАТИЖАЛАРИНИ МУОЛАЖАЛАРДАН КЕЙИНГИ СОЛИШТИРМА ТАҲЛИЛИ.

§ 3.1. Гипертония касаллиги негизида COVID-19 ўтказган беморлардаги лаборатор кўрсаткичлар ҳамда асбобий текшириш натижаларининг муолажалардан кейинги солиштирма таҳлили.

Монографиянинг олдинги бобида биз ГК негизида COVID-19 инфекциясини турли босқичлари билан касалланган беморларда нефропатия ривожланиши, унинг эрта ташхисоти учун қўлланиладиган лаборатор кўрсаткичларнинг солиштирма таҳлилини ўтказдик. Тадқиқот ишининг кейинги бочқичида биз ушбу беморлардаги нефропатияни эрта даврларда даволашда қўлланиладиган патогенетик даво воситаларининг ўрганилган лаборатор ва асбобий маркерларга таъсир самарадорлигини ўрганишни мақсад қилдик. Тадқиқотга жалб қилинган беморларга гипертония касаллигини даволашда қўлланиладиган даво β-блокаторлар, ангиотензин рецепторлари ингибиторлари ёки ангиотензинни айлантирувчи фермент ингибиторлари, кальций канали блокаторлари индивидуал дозаларда қўлланилди. Уларни буюришда препаратларни нефропротектив таъсири инобатга олинди. Ушбу нуқтаи назардан ААФИ вакили эналаприл (5, 10 мг дозада) ёки АРБ гуруҳига кирувчи азилсартан (40, 80 мг дозада) препаратларидан фойдаланилди. Қон босими кўрсаткичларидан келиб чиқиб дорилар ва уларнинг турли гуруҳлари биргаликда қўлланилди.

Бунда гипертония касаллигининг стандарт давосини қабул қилган 6 ой проспектив кузатувдаги беморларда олинган лаборатор таҳлилнинг қиёсий натижалари 3.1-жадвалда келтирилган.

3.1-жадвал.

COVID-19 нинг енгил ва ўрта оғир даражаларини ўтказган беморларда инфекция кечиш даражасига мос ҳолда постковид даврда буйрак

**фаолияти лаборатор кўрсаткичларнинг даво муолажаларидан кейинги
солиштирма таҳлили**

№	Кўрсаткичлар	COVID-19 нинг енгил даражасини ўтказиб, амбулатор даво олган беморлар n=59		COVID-19 нинг ўрта оғир даражасини ўтказиб, шифохонада даво олган беморлар n=61	
		Даводан олдин	Даводан кейин	Даводан олдин	Даводан кейин
1	Креатинин, мкмол/л	79,4±5,4 **	74.3 ±5,6	87,8±5,4	68,2 ±5,1
2	Коптокчалар филтрацияси тезлиги, мл/мин/1,73 м ²	107,3±5, 3	118,1±4,3	97,2±5,6	110,2±4,4
3	Цистатин-С, мг/мл	1,2±0,04	0,61±0,04	1,37±0,03	0,62 ±0,04*
5	Коптокчалар филтрацияси тезлиги, мл/мин/1,73 м ²	97,3±5,6	113.6±4,7	96,5±6,2	108,2±4,5
5	БФЗ (SysC), %	11,7** [- 7,2;24,3]	16,8** [4,5;31,1]	8,4** [- 10,6;29,3]	18,4** [-1,1; 29,7]

Изох: * - фарқлар COVID-19 нинг ўрта оғир ва енгил даражаларини ўтказган гуруҳларда даводан олдинги ҳамда кейинги кўрсаткичлар учун аҳамиятли (* - p<0,05, ** - p<0,01.

Жадвалда келтирилганидек, ўтказилган даво муолажаларидан сўнг иккала гуруҳ беморларда ҳам қатор кўрсаткичларда ишончли ўзгаришлар кузатилди. Стандарт даво муолажаларидан сўнг иккала гуруҳ беморларда креатинин кўрсаткичларида ҳам сезиларли ижобий ўзгаришлар кузатилган бўлса ҳам, барча ҳолатларда улар ишончли бўлмади. Қон зардобидаги цистатин-С миқдори COVID-19 нинг енгил даражасини ўтказганларда уни ўрта оғир даражасини ўтказганларга нисбатан 19,6 % га камайди ва ишончли фарқ қайд этилди ($p < 0.05$).

Шунингдек, қўлланилган препаратларнинг ГК кечиш босқичларига мос ҳолда лаборатор маркерларга таъсири ўрганилди.

3.2.-жадвал.

Кузатувдаги гипертония касаллиги I босқичи мавжуд беморларнинг муолажалардан кейинги лаборатор кўрсаткичлари.

№	Кўрсаткичлар	COVID-19 енгил даражаси билан коморбидликда кечган гипертония касаллиги I босқич ўтказган беморлар n=29		COVID-19 ўрта оғир даражаси билан коморбидликда кечган гипертония касаллиги I босқич ўтказган беморлар n=18	
		Даводан олдин	Даводан кейин	Даводан олдин	Даводан кейин
1	Систолик артериал босим, мм.сим.уст	154,2±10,4	128,6±5,6*	149,6±7,6	120,4±5,4**
2	Диастолик артериал босим, мм.сим.уст	92,3±6,4	80,2±2,4	90.8±4,2	78.4±3,8*
3	Креатинин, мкмол/л	82.8 ±6,2	74.3 ±5,6	74,5 ±5,4	68,2 ±5,1
4	Цистатин-С, мг/мл	0,9 ±0,04	0,82 ±0,04	0,75 ±0,03	0,62 ±0,04*
5	Коптокчалар филтрацияси тезлиги, мл/мин/1,73 м ²	95±5,6	97.6±6,7	104±6,2	108,2±4,5

Изох: * - фарқлар COVID-19 нинг енгил ва ўрта оғир даражасини ўтказган гуруҳларда даводан олдинги ҳамда кейинги кўрсаткичлар учун аҳамиятли (* - $p < 0,05$, ** - $p < 0,01$).

Жадвалда келтирилганидек, ўтказилган даво муолажаларидан сўнг иккала гуруҳ беморларда ҳам қатор кўрсаткичларди ишончли ўзгаришлар кузатилди. САБ ўртача кўрсаткичи коронавирус инфекцияси ўрта оғир даражаси билан касалланиб соғайган беморларда муолажалардан олдин $154,2 \pm 10,4$ мм.сим.уст ва кейин $128,6 \pm 5,6$ мм.сим.устга тенг бўлиб, 16,7 % га камайди ($p < 0,05$). Инфекциянинг энгил даражаси билан касалланган беморларда САБ даводан сўнг 21 % га юқори ишончли ўзгарди ($149,6 \pm 7,6$ дан $120,4 \pm 5,4$ мм.сим.уст., $p < 0,01$). ДАБ ўртача кўрсаткичи мос ҳолда 1.15 маротаба камайган бўлса ҳам ишончли фарқ кузатилмади ($p > 0,05$). COVID-19 ўрта оғир даражасини ўтказган беморларда мос равишда $90,8 \pm 4,2$ ва $78,4 \pm 3,8$ мм.сим.устни ташки этиб 15 % га ишончли пасайди ($p < 0,05$).

Стандарт даво муолажаларидан сўнг иккала гуруҳ беморларда креатинин кўрсаткичларида ҳам сезиларли ижобий ўзгаришлар кузатилган бўлса ҳам, барча ҳолатларда ишончли ўзгаришлар аниқланмади. Қон зардободаги цистатин-С миқдори COVID-19 ни ўрта оғир даражасини ўтказганларда уни энгил даражасини ўтказганларга нисбатан 17,3 % га камайди ва ишончли фарқ қайд этилди ($p < 0,05$). ГК I босқичи мавжуд COVID-19 энгил ва ўрта оғир даражада ўтказган беморларда даводан олдин КФТ меъёрий кўрсаткичларда (> 90 мл/мин/ $1,73$ м²) бўлган бўлса ҳам, муолажалардан сўнг унинг сезиларли ошганлиги аниқланди.

ГК II босқичи мавжуд беморларда олинган натижалар 3.3 жадвалда келтирилган.

Уларда олиб борилган даво муолажаларидан сўнг қатор кўрсаткичларда ижобий ўзгаришлар қайд этилди. Жумладан, САБ кўрсаткичи COVID-19 ўрта оғир даражада ўтказган беморларда муолажадан сўнг 20 % га ишончли камайди ($p < 0,05$). Инфекциянинг энгил даражаси билан касалланганларда эса $165,3 \pm 10,4$ дан $126,6 \pm 7,6$ мм.сим. устга 1,3 маротаба пасайди ва ишончли ($p < 0,01$) фарқ кузатилди. ДАБ иккала гуруҳ беморларда ҳам муолажалардан сўнг ишончли ($p < 0,05$) камайди (мос равишда $97,2 \pm 4,6$ дан $85,2 \pm 3,4$ ва $95,3 \pm 5,6$ дан $80,2 \pm 4,2$ мм.сим.устга).

Олиб борилган монанд стандарт даво муолажаларидан сўнг иккала гуруҳ беморларда ҳам креатинин кўрсаткичларида ҳам сезиларли ижобий ўзгаришлар кузатилган бўлса ҳам, барча ҳолатларда ишончи ўзгаришлар аниқланмади. COVID-19 ўтказган беморларда қон зардобидаги цистатин-С миқдори муолажадан олдин ҳамда кейин мос равишда 1.1 ± 0.02 мг/мл ва $1,0 \pm 0,04$ мг/мл га тенг бўлди ($p < 0.05$).

3.3-жадвал.

Кузатувдаги гипертония касаллиги II босқичи мавжуд беморларнинг муолажалардан кейинги лаборатор кўрсаткичлари.

№	Кўрсаткичлар	COVID-19 энгил даражаси билан коморбидликда кечган гипертония касаллиги II босқич ўтказган беморлар n=28		COVID-19 ўрта оғир даражаси билан коморбидликда кечган гипертония касаллиги II босқич ўтказган беморлар n=16	
		Даводан олдин	Даводан кейин	Даводан олдин	Даводан кейин
1	Систолик артериал босим, мм.сим.уст	$168.6 \pm 12,5$	$136,7 \pm 8.6^*$	$165,3 \pm 10,4$	$126,6 \pm 7,6^{**}$
2	Диастолик артериал босим, мм.сим.уст	97.2 ± 4.6	$85,2 \pm 3,4^*$	$95,3 \pm 5,6$	$80.2 \pm 4,2^*$
3	Креатинин, мкмол/л	100.2 ± 5.7	$92,8 \pm 6,4$	$84,8 \pm 4,2$	$74,4 \pm 3,4$
4	Цистатин-С, мг/мл	1.1 ± 0.02	$1,0 \pm 0,04^*$	$1,0 \pm 0,04$	$0,85 \pm 0,04^{***}$
5	Коптокчалар филтрацияси тезлиги, мл/мин/1,73 м ²	$74 \pm 4,6$	$86.2 \pm 3,2^*$	$89 \pm 5,6$	$98,2 \pm 4,5$

Изоҳ: * - фарқлар COVID-19 нинг энгил ва ўрта оғир даражасини ўтказган гуруҳларда даводан олдинги ҳамда кейинги кўрсаткичлар учун аҳамиятли (* - $p < 0,05$, ** - $p < 0,01$, *** - $p < 0,001$).

ГК билан коморбидликда COVID-19 нинг энгил даражаси билан касалланган беморларда Цистатин-С миқдорида муолажадан кейин юқори ишончли ўзгаришлар қайд этилди (мос равишда $1,0 \pm 0,04$ ва $0,85 \pm 0,04$ мг/мл, $p < 0.001$). КФТ COVID-19 инфекциянинг ўрта оғир даражасини ўтказган беморларда $74 \pm 4,6$ мл/мин/1,73 м² дан $86.2 \pm 3,2$ мл/мин/1,73 м² ишончли ($p < 0.05$) ошган бўлса ҳам меъёрий кўрсаткичларга нисбатан биров паст бўлди

Гипертония касаллиги III босқичи мавжуд беморларда олинган натижалар 3.4- жадвалда келтирилган.

3.4-жадвал.

Кузатувдаги гипертония касаллиги III босқичи мавжуд беморларнинг муолажалардан кейинги лаборатор кўрсаткичлари.

№	Кўрсаткичлар	COVID-19 энгил даражаси билан коморбидликда кечган гипертония касаллиги III босқич ўтказган беморлар n=2		COVID-19 ўрта оғир даражаси билан коморбидликда кечган гипертония касаллиги III босқич ўтказган беморлар n=27	
		Даводан олдин	Даводан кейин	Даводан олдин	Даводан кейин
1	Систолик артериал босим, мм.сим.уст	166.8±15.4	140,7±12.2	164,2±10,4	132,4±8,7*
2	Диастолик артериал босим, мм.сим.уст	96,4±5,2	87,5±4,2	100,2±6,4	86.8±4,6
3	Креатинин, мкмол/л	113,6±7,7	96,2 ±6,4	97,3±5.2	86,4 ±4,6
4	Цистатин-С, мг/мл	1,3±0,06	1,1 ±0,05*	1,1±0,04	0,95 ±0,03**
5	Коптокчалар филтрацияси тезлиги, мл/мин/1,73 м ²	58,5±4.1	69,4±5,6	72±4.3	85,62±4,5*

Изох: * - фарқлар COVID-19 энгил ва ўрта оғир даражасини ўтказган гуруҳларда муолажадан олдинги ҳамда кейинги кўрсаткичларга нисбатан аҳамиятли (* - p<0,05, ** - p<0,01).

Юқоридаги жадвалда келтирилган маълумотлардан шундай хулосага келиш мумкинки, бу гуруҳда муолажалардан кейинги ўзгаришлар ГК I ва II босқичи мавжуд беморларга нисбатан солиштирма таҳлил қилинганда яққол намоён бўлмади. Ушбу ҳолатни ГК III босқичи ривожланган беморларда нишон аъзоларда, жумладан буйрак ва юракда қайтмас жараёнлар ривожланганлиги билан изоҳлаш мумкин.

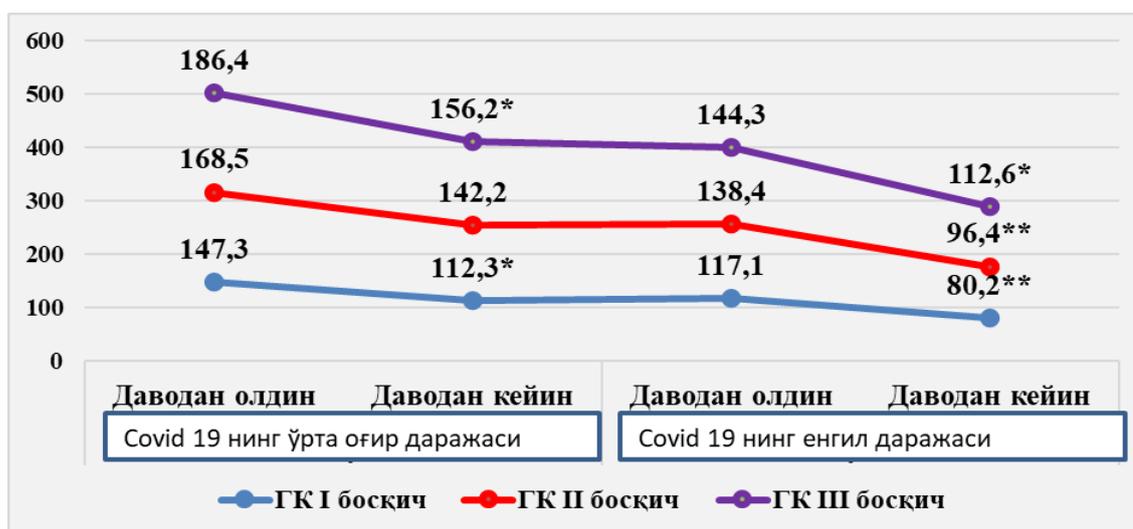
Демак, ГК мавжуд беморларда COVID-19 ўтказгандан сўнг доимий равишда артериал қон босимни меъёр кўрсаткичларини назорат қилиш буйрақларда гиперфилтрацияни камайтиради ҳамда КФТ барқарорлашишига

олиб келади. Бу ўзгаришлар ўз навбатида қон зардобида цистатин-С кўрсаткичларини пасайишига сабаб бўлади.

Бу ўзгаришлар ўз навбатида қон зардобида цистатин-С кўрсаткичларини пасайишига сабаб бўлади.

§3.2. Аниқланган нефропатия маркерларига гипертония касаллигининг патогенетик муолажалари таъсирини баҳолаш

Тадқиқотимизга жалб қилинган беморларда монанд стандарт даво муолажалари негизида TGF β 1, кўрсаткичларининг миқдорини солиштирма ўргандик. Қуйидаги 3.1-расмда барча гуруҳлардаги беморларнинг қон зардобидаги даводан олдинги ва кейинги TGF β 1 кўрсаткичлари келтирилган.



3.1 -расм. COVID-19 нинг ўрта оғир ва энгил даражасини ўтказган гипертония касаллиги мавжуд беморларда муолажалардан кейинги TGF β 1 кўрсаткичлари (пг/мл).

Изоҳ: * - фарқлар COVID-19 нинг ўрта оғир ва энгил даражасини ўтказган гуруҳларда даводан олдинги ҳамда кейинги кўрсаткичлар учун аҳамиятли (* - $p < 0,05$, ** - $p < 0,01$).

Ўтказилган муолажалардан сўнг, динамикада 6 ойдан сўнг беморлар қон зардобида TGF β 1 кўрсаткичлари текширилганда ГК I босқичи COVID - 19 нинг ўрта оғир даражасини ўтказган беморларда унинг миқдори 1,3 маротаба ($p < 0,05$), унинг энгил даражасини ўтказганларда 1,5 маротаба ишончли ($p < 0,01$) пасайганлиги аниқланди. ГК II босқичи COVID-19 нинг

ўрта оғир даражасини ўтказганларда $168,5 \pm 9,2$ пг/мл дан $142,2 \pm 10,6$ пг/мл га $8,5\%$ камайди, аммо ишончли фарқ қайд этилмади ($p > 0,05$). COVID -19 нинг энгил даражасини ўтказганларда мос равишда $138,4 \pm 10,4$ ва $96,4 \pm 9,4 \pm 9,4$ пг/мл га тенг бўлиб, $1,4$ маротаба камайди ҳамда ишончли ($p < 0,01$) фарқ кузатилди. Сўнгги гуруҳ беморларда муолажалардан кейин кўрсаткичлар COVID -19 нинг ўрта оғир даражасини ўтказганларда 16% га ишончсиз ва COVID -19 нинг энгил даражасини ўтказганларда 21% га ишончли ($p < 0,05$) пасайди.

Тадқиқотимизнинг кейинги босқичида олиб борилган комплекс стандарт даво муолажаларининг буйрак артерияларига таъсири доплерография текшируви ёрдамида баҳоланди ва олинган натижалар гуруҳлар ўртасида мос равишда муолажалардан олдинги кўрсаткичлар билан солиштира ўрганилди. Қуйидаги 3.5-жадвалда ГК I босқич беморларда буйрак ичи артерияларининг динамикада ўзгариши келтирилган.

Ўтказилган муолажалардан сўнг буйрак артерияларидаги гемодинамик кўрсаткичлар гуруҳлар ўртасида даводан олдинги кўрсаткичларга нисбатан ижобий томонга силжиганлиги кузатилди. Ушбу ўзгаришлар COVID-19 ўрта оғир даражасини ўтказган гуруҳ беморларида уни энгил даражасини ўтказганларга нисбатан қатор ҳолларда ишончли ижобий бўлди. Хусусан, асосий буйрак артерияларида V_{ps} кўрсаткичлари COVID-19 ўрта оғир даражасини ўтказганларда $1,14$ маротаба ($p < 0,05$) ва уни энгил даражасини ўтказганларда $1,22$ маротаба ($p < 0,01$) яхшиланди. RI иккала гуруҳ беморларда ҳам сезиларли камайди, лекин ишончли фарқ аниқланмади ($p > 0,05$). PI кўрсаткичлари COVID-19 ўрта оғир даражасини ўтказганларда 12% ва уни энгил даражасини ўтказганларда 10% га ижобий томонга ишончли ($p < 0,05$) ўзгарди.

Сегментар буйрак артерияларида иккала гуруҳла ҳам муолажалардан кейин V_{ps} кўрсаткичларида ишончли ($p < 0,05$) ва V_{ed} кўрсаткичларида юқори ишончли ($p < 0,01$) фарқлар қайд этилди.

Гипертония касаллиги фонида COVID-19 нинг энгил ва ўрта оғир даражаси билан касалланганларда муолажалардан олдинги ҳамда кейинги асосий ва буйрак ичи артерияларида қон айланиш тезлиги кўрсаткичлари.

№	Кўрсаткичлар	COVID-19 нинг энгил даражасини ўтказиб, амбулатор даво олган беморлар n=59		COVID-19 нинг ўрта оғир даражасини ўтказиб, шифохонада даво олган беморлар n=61	
		Даводан олдин	Даводан кейин	Даводан олдин	Даводан кейин
Асосий буйрак артерияси					
1	Vps (sm/s)	72.2±3,1	82.3±3,6*	75.6±3,3	92.4±4,5**
2	Ved (sm/s)	24,3±2,2	29,2±1,8	28,3±2,8	36.6±2,4
3	RI	0,68±0,04	0,62±0,03	0,62±0,02	0,6±0,04
4	PI	1,24±0,03	1,1±0,05*	1,16±0,02	1,08±0,03*
Сегментар артерия					
1	Vps (sm/s)	54.2±3.0	63.8±3.4*	63,2±3,2	74.2±4.2*
2	Ved (sm/s)	16±1.1	21.4±1.4**	19,7±1,3	26.4±1.1**
3	RI	0.62±0.02	0.56±0.03	0,58±0,03	0.5±0.02*
4	PI	1.09±0.02	1.05±0.03	1,04±0,02	0.96±0.03*
Бўлақлараро артерия					
1	Vps (sm/s)	34.2 ± 2.2	38,6±2	36,2±1,8	43,6±2,2*
2	Ved (sm/s)	15,1±0.9	18,8±1.1*	18,2±1.3	24,2±1.5**
3	RI	0.60±0.03	0.56±0.02	0.56±0.02	0.53±0.03

4	PI	0.94±0.02	0,86±0,03*	0,88±0,01	0,82±0,02*
---	-----------	-----------	------------	-----------	------------

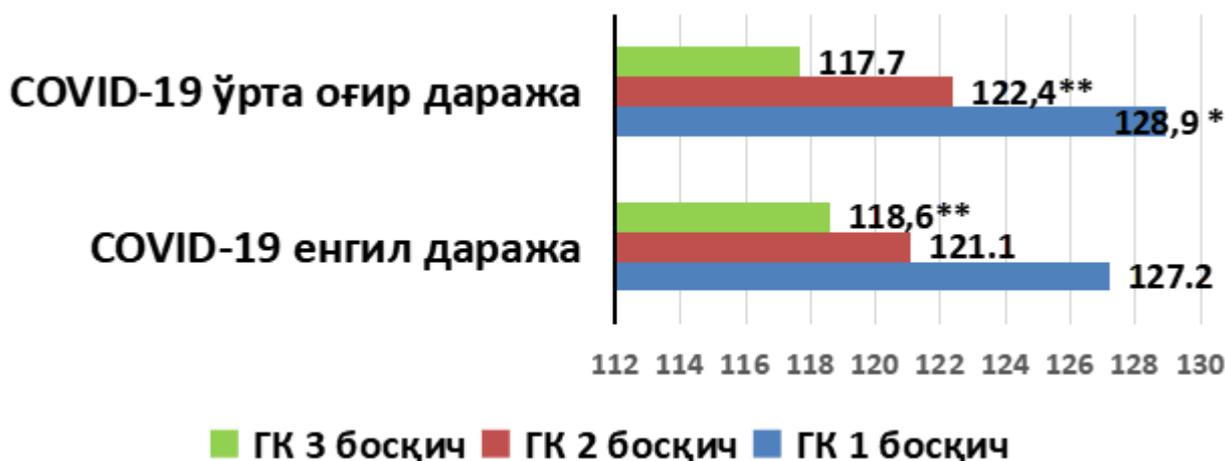
Изох: * - фарқлар COVID-19 энгил ва ўрта оғир даражасини ўтказган гуруҳларда даводан олдинги ҳамда кейинги кўрсаткичлар учун аҳамиятли (* - $p<0,05$, ** - $p<0,01$).

Бўлаклараро буйрак артерияларида COVID-19 нинг ўрта оғир даражасини ўтказган беморларда фақат Ved ва PI кўрсаткичларида ишончли ($p<0,05$) ўзгаришлар аниқланди. COVID-19 нинг энгил даражасини ўтказганларда RI дан бошқа барча катталиклари ишончли ижобий ўзгаришлар қайд этилди.

Демак олинган натижалардан COVID-19 энгил даражасини ўтказган беморлар буйрак артерияларида резистентлик индексининг ошиши ҳамда қон оқими тезлигининг пасайиши аниқланди. Ўтказилган даво муолажалардан сўнг COVID-19 ўрта оғир даражасини ўтказган гуруҳ беморларда уни энгил даражасини ўтказганларга нисбатан буйрак артериялари кўрсаткичлари ишончли ижобий томонга ўзгарди.

Тадқиқот ишимизни бажаришда олдимизга қўйилган вазифалардан бири гипертонияни даволашда қўлланиладиган патогенетик муолажаларнинг уромодулин кўрсаткичларига таъсир самарадорлигини ўрганишдан иборат эди.

3.2- расмда COVID-19 нинг энгил ва ўрта оғир даражасини ўтказган гипертония касаллиги мавжуд беморларда муолажалардан кейинги уромодулин кўрсаткичларининг солиштирма таҳлили келтирилган.



3.2- расм. COVID-19 нинг энгил ва ўрта оғир даражасини ўтказган гипертония касаллиги мавжуд беморларда муолажалардан кейинги уромодулин кўрсаткичлари (нг/мл).

Изох: * - фарқлар COVID-19 нинг ўрта оғир ва энгил даражаларини ўтказган гуруҳларда даводан олдинги ҳамда кейинги кўрсаткичлар учун аҳамиятли (* - $p < 0,05$, ** - $p < 0,01$).

ГК III босқич мавжуд COVID-19 нинг ўрта оғир даражасини ўтказган беморларда 1,25 мартаба ошди ва инфекциянинг энгил даражасини ўтказганларда $118,6 \pm 6,8$ нг/мл га ўзгарди. Олинган натижалар ўзаро солиштира ўрганилганда юқори ишончли фарқ аниқланди ($p < 0,01$).

Уромодулин кўрсаткичлари COVID-19 нинг энгил GK I босқич мавжуд беморларда даво муолажаларидан кейин 1,6 мартага, COVID-19 нинг ўрта оғир даражасини ўтказган беморларда эса 1,57 мартага ошди ва ишончли фарқ қайд этилди ($p < 0,05$). GK II босқич мавжуд беморларда эса бу кўрсаткичлар мос ҳолда 1,53 ва 1,5 мартага ошганлиги кузатилди ($p < 0,01$).

ГК III босқич мавжуд COVID-19 нинг энгил даражаси билан касалланган беморларда 1,37 ва ўрта оғир даражасини ўтказган беморларда 1,25 мартаба ошганлиги қайд этилди. Олинган натижалар ўзаро солиштира ўрганилганда юқори ишончли фарқ аниқланди ($p < 0,01$).

Тадқиқотда олинган натижалардан хулоса қиладиган бўлсак уромодулин даражаси GK мавжуд COVID-19 ўтказган беморлар гуруҳларида стандарт муолажалардан кейин ишончли ошди. Бу ушбу инфекцияни ўтказганларда яллиғланиш жараёнларининг организмда узоқ вақт давом

этишини тасдиқлайди. ГК мавжуд COVID-19 нинг енгил даражасини ўтказган беморларда юқори ишончли ўзгаришлар аниқланганлигини ўтказилган комплекс стандарт даво муолажаларининг самараси билан изоҳлаш мумкин.

ХОТИМА

Гипертония касаллиги катта ёшдаги дунё аҳолиси орасида энг кўп тарқалган юрак қон-томир касалликларидан бири ҳисобланади. Жаҳон соғлиқни сақлаш ташқилоти экспертлари ўз хулосаларида 2025 йилга келиб ГКга чалинган беморлар сони ёши 20дан ўтган аҳолининг салкам 30% ташкил қилиб бир миллиард 56 миллион кишига етишини башорат қилишмоқда. Айрим маълумотларга кўра иқтисодий ривожланган мамлакатларнинг катта ёшдаги аҳолиси орасида бу рақамлар 40% га етади. Касалланишнинг юқорилиги, ногиронлик ва ўлимга олиб келувчи асоратларнинг кўп учраши ГКни муҳим тиббий-ижтимоий муаммо эканлигидан далолат беради [54; 3021-3104-с].

Маълумки, ГК кенг тарқалишига қарамай, айниқса у коронавирус инфекцияси билан бирга кечганда асоратларни, шу жумладан буйраклар дисфункциясини барвақт аниқлаш, монанд даволаш, ҳамда артериал босимнинг мақсадли даражаларига эришиш нафақат аҳолининг ҳаёт давомийлигига ҳамда сифатига ижобий таъсир кўрсатади, балки кузатиладиган оғир асоратлар, шу жумладан СБК олдини олиш имкониятини яратади.

ГКга чалинган беморларни қайси даражада монанд даволаш режалари билан тўла қамраб олинганлиги, ундан ўлим ва ногиронликни камайтириш бўйича ўтказилаётган чора-тадбирлар йўлга қўйилганлигига қараб, соғлиқни сақлаш тизимининг фаолиятига баҳо берилади. ГК мавжуд беморлар орасида мақсадли АБга (<140/90 мм сим. уст.) эришилганлар сонини ошириш орқали шифохонага ётқизишга мухтожлар, ногиронлар ва ҳаётга хавф солувчи асоратлар сонининг камайишига эришиш амалий тиббиётнинг муҳим вазифаси ҳисобланади.

Шу ўринда юқорида келтирилган рақамлар ГКда буйракдаги ўзгаришларни олдини олиш ва эрта даврларда аниқлаш муҳим амалий аҳамиятга эга эканлигини ва бу йўналишда илмий изланишларни давом эттириш муҳимлигини тасдиқлайди.

Шу сабабли ГКда буйрак зарарланган ҳолатларни эрта аниқлаш, унинг маркерларини ўрганиш, қон босими кўрсаткичларидан келиб чиқиб ушбу абзонинг функционал захирасини ҳамда уларга ўтказилаётган муолажаларнинг таъсирини баҳолаш алоҳида аҳамият касб этади.

Республикамизда олиб борилган тадқиқотлар кўрсатишича 40-59 ёшдаги эркаклар орасида ГК тарқалиши 26,6 %, туғиш ёшидаги аёллар орасида 36,7% ни ташкил қилган. Аҳолининг ёшига боғлиқ ҳолда ўтказилган тадқиқотлар касалликни ёши улуг ҳамда кекса 60-89 ёшдаги аёлларда 67,8%, эркакларда 62,7% ва ўртача 65,7% га тенглигини кўрсатди. Мамлакатимизда касаллик учраши ҳар 100.000 аҳолига ўртача 3099,7 кишида қайд этилган бўлиб умумий популяцияда 32,26 % ни ташкил қилади. Албатта бу мустақиллик йилларида аҳоли умр кўриш давомийлигини сезиларли ошиши ҳамда касалликни аниқлаш усулларини такомиллаштирилиши билан ҳам боғлиқ.

ГКнинг энг кўп кузатиладиган ўткир асоратлари бош мия инсульти ва миокард инфаркти ҳисобланиб, монанд даво чоралари кўрилмаса аксарият ҳолларда ўлим билан яқунланиши мумкин. Булардан ташқари ушбу хасталик кўпчилик беморларда буйракларни зарарлаб СБК олиб келади. Олдинги икки асоратдан фарқли ўлароқ сўнгиси яширин ва аста-секинлик билан ривожланиб пировард оқибатда терминал буйрак етишмовчилиги ривожланади.

Ўтказилган қатор кузатувларда COVID-19 билан оғриган беморлар орасида юрак қон томир касалликлари, шу жумладан артериал гипертензия, қандли диабет, ўпканинг сурункали обструктив касаллиги кўпроқ учраши қайд этилган. Улар орасида COVID-19 ривожланишида ва оғир кечишида гипертония касаллиги етакчи ўринлардан бирини эгаллайди. Ушбу инфекцияга чалиниш дунё миқёсида нисбатан барқарорлашган бўлса ҳам бугунги кунда (2023 йил, март) ер юзида 676,1 млн аҳоли SARS-CoV-2 вируси билан зарарланган ва ўлим ҳолати 6,8 млн ни ташкил этаяпти.

Ўтказилган қатор кузатувлар артериал гипертензия COVID-19 да энг кўп учрайдиган ёндош касаллик эканлигини кўрсатади ва 10% дан 34% гача ҳолатларда қайд этилганлигини тасдиқлади. Уларни биргаликда келиши нафақат, COVID-19 нинг балки артериал гипертензиянинг ҳам оғир асоратларига, жумладан буйрақларнинг зарарланишига олиб келади. Бунда юқори босим ҳамда вируснинг бевосита буйрақларга салбий таъсири ҳал қилувчи аҳамиятга эга бўлиши мумкин. Чунки коронавирус нишон хужайраларга ААФ-2 рецепторлари орқали кириб боради. Маълумки, ангиотензин-1 ангиотензиногендан ренин таъсирида ажралади ва ангиотензинни айлантирувчи фермент таъсирида ангиотензин II га айланади. ААФ-2 рецепторлари буйрақлар, ўпка хужайралари, юрак, ичаклар ва бошқа аъзоларда мавжуд. Ренин-ангиотензин-альдостерон тизими инсон физиологик ҳолатида ва юқорида келтирилганидек қон босимини бошқаришда муҳим ўрин тутаяди. Шу ўринда ангиотензин ААФИ ва АРБ COVID-19 артериал гипертензия билан бирга кечса даволашда самарадорлиги тўғрисида ҳам айрим мунозарали фикрлар мавжуд [49; 129-133-С, 146368, 74; 781-782-С].

Ушбу гуруҳ беморлар коронавирус инфекциясига чалиниб тузалганларидан сўнг, уларда СБК аниқланиш сони янада кўпайди [141; 123; 1551–1563-С]. Лекин ҳозирча республикамизда ушбу оғир асоратни аҳоли ўртасида тарқалганлиги тўғрисида аниқ маълумотлар йўқ. Шу билан бир қаторда ГКда айниқса у COVID-19 ўтказганларда СБК ривожланишида буйрақда юз берадиган гемодинамик ўзгаришлар, уни аниқлашни эрта маркерларини ўрганиш ва муқобил муолажалар танлаш амалий тиббиётнинг долзарб муаммоларидан бири ҳисобланади.

ГК бошланғич даврларида нефропатия деярли барча ҳолатларда белгиларсиз кечиши сабабли аксарият ҳолларда уни эрта аниқлаш мураккаб ҳисобланади [4; 224-С]. Лекин у айнан шу даврда аниқланганда ва монанд даволаш чоралари ўтказилганда нефропатияда регрессга эришиш ёки уни барқарорлаштириш мумкин. Шу сабабли гиперфилтрация жараёнларини

эрга аниқлаш ва улардан фойдаланиш амалий тиббиёт учун муҳим аҳамият касб этади.

Рондомизирланган кўп марказли қатор назоратли текширувларда асосий гипотензив дорилар гуруҳига кирувчи ААФИ ва АРБ, калций каналлари антогонистлари, β-блокаторлар юрак қон-томир тизими билан бир қаторда (гипотензив, кардиопротектив) нефропротектив таъсирга эга эканлиги исботланган [18; 38-43-С].

Лекин ҳозирга қадар ГК негизида COVID-19 ўтказган беморларда инфекция кечиш оғирлигига мос ҳолда нефропатия ривожланиши ва унинг бошқа буйрак дисфункцияси маркерлари билан ўзаро боғлиқлик даражаси ўрганилмаган.

Юқоридагиларни инобатга олиб биз тадқиқот манбааси сифатида Бухоро вилоят кўп тармоқли тиббиёт марказида даволаниб ГК ташҳиси қўйилган ҳамда унинг негизида COVID-19 нинг энгил ва ўрта оғир даражасини ўтказган 120 нафар 30-60 ёшдаги ҳар икки жинсга мансуб беморлар олинди. Эркалар 63 нафар (52,5%) ва аёллар 57 нафар (47,5%) бўлиб, ўртача ёш $47 \pm 2,3$ ёшни ташкил этди.

Илмий ишда олдимизга қўйилган мақсад ва вазифаларга мос равишда кузатувга олинганлар қон босими кўрсаткичларидан келиб чиқиб қатор текширувдан ўтказилдилар. Тадқиқотга COVID-19 инфекциясини бошидан кечирган кечки постковид даврдаги (12 ойдан кейин) постковид синдроми аниқланган шахслар жалб қилинди. Тадқиқотга жалб қилинганлар биринчи гуруҳини ГК негизида COVID-19 нинг энгил даражаси билан касалланиб амбулатор даволанган 59 (49,2%) нафар беморлар ташкил қилди. Иккинчи гуруҳни эса ГК негизида COVID-19 нинг ўрта оғир даражаси билан касалланиб шифохонада даволанган 61 нафар (50,8%) беморлар ташкил қилдилар. Ҳар иккала гуруҳдаги беморларни ГК босқичига кўра 3 та кичик гуруҳга бўлиб ўрганилди. Биринчи гуруҳдаги ГК I босқич мавжуд беморлар $49,2 \pm 2,3\%$ (29 нафар), ГК II босқичдаги беморлар $47,5 \pm 3,1\%$ (28 нафар) ва ГК III босқичидаги беморлар $3,4 \pm 4,1\%$ (2 нафар) ни ташкил қилдилар.

Иккинчи гуруҳдаги ГК I босқич мавжуд беморлар $29,5 \pm 4,3\%$ (18 нафар), ГК II босқичдаги беморлар $26,2 \pm 4,4\%$ (16 нафар) ва ГК III босқичдаги беморлар $44,3 \pm 1,9\%$ (27 нафар) ни ташкил қилдилар.

ГК I босқич мавжуд ўртача ёши 47.2 ± 2.1 бўлиб, ўртача қон босими систолик 151.9 ± 9.0 ва диастолик 91.5 ± 5.3 мм.сим.устга тенг, касалликнинг ўртача давомийлиги $4,1 \pm 0,3$ йил эди. ГК II босқич мавжуд беморлар ўртача ёши 46.0 ± 2.1 бўлиб, қон босими систолик 166.9 ± 11.5 ва диастолик 96.2 ± 5.4 мм.сим.уст касалликнинг ўртача давомийлиги $4.8 \pm 0,3$ йилга тенг. ГК III босқич мавжуд беморлар ўртача ёши 50.6 ± 2.2 бўлиб, ўртача қон босими систолик 165.5 ± 12.9 ва диастолик 98.3 ± 6.8 касалликнинг ўртача давомийлиги 6.08 ± 1.1 йилга тенг.

Назорат гуруҳи сифатида COVID-19 нинг енгил ва ўрта оғир даражаси билан касалланган, лекин коморбид касалликлари мавжуд бўлмаган (жумладан ГК) 30 нафар шахс танлаб олинди.

Тадқиқот мақсадига мос ҳолда ҳар иккала гуруҳда сўровнома орқали COVID-19 билан касалланган даврда амбулатор ва шифохона шароитида олинган даво муолажалари ўрганиб, таҳлил қилинди.

ГК негизида COVID-19 нинг енгил даражаси билан касалланиб, амбулатор даволанган беморлар уй шароитида қуйидагича даво қабул қилганлар: беморларнинг $92,4\%$ вирусга қарши препаратлар (давомийлиги 7 кундан 10 кунгача), $73,6\%$ антибиотиклар, $36,5\%$ вирусга қарши препарат + антибиотиклар, $98,4\%$ яллиғланишга қарши ностероид препаратлар, $98,1\%$ антиагрегантлар, $17,3\%$ антикоагулянтлар (гепарин) ва $18,4\%$ глюкокортикоид терапия (дексаметазон) қабул қилишган. Даво давомийлиги $8,4 \pm 1,3$ кунни ташкил этган. Муолажалар жараёнида қон босими юқори бўлганда ААФИ ва β блокаторлар гуруҳи препаратлари қабул қилинган (беморлар доимий равишда қабул қиладиган дориларни қўллаганлар).

COVID-19 нинг ўрта оғир даражаси билан касалланиб шифохона шароитида даволанган беморлар Бухоро вилоятидаги ковид марказларда даволанганлар. Даво давомийлиги ўртача $17 \pm 2,4$ кунни ташкил этди. Деярли

барча беморлар ўша даврда қўлланилган тавсиялар (COVID-19 инфекциясини даволаш бўйича тавсияномаларнинг 5,6 таҳрирлари) бўйича даволанганлар. Вирусга қарши препаратлар, ангиокоагулянт ва антиагрегантлар 100 беморлар қабул қилган. 84.7% беморлар антибактериал терапия олган. Глюкокортикоид терапия 92,3% беморларга буюрилган. 26.4% да қисқа муддатли инсулин терапия ўтказилган.

Ўтказилган сўровномада COVID-19 инфекциясини даволаш жараёнида қон босими кўтарилиши безовта қилган беморлар улуши 39,4% ни ташкил қилган. Кечки даврдаги постковид синдромда эса беморларнинг $62,4 \pm 2,2\%$ да тез тез қон босими кўтарилиши кузатилган.

Олдимизга қўйилган мақсадга мувофиқ асосий лаборатор-асбобий ва клиник белгилар ҳам кузатувдагиларни COVID-19 билан касалланиш даражаси ва гипертония касаллиги босқичларидан келиб чиқиб таҳлил қилинди.

Қон босими кўрсаткичларига мос равишда барча беморларга 6 ой давомида Европа кардиологлар жамиятининг 2018-йилдаги артериал гипертензияни даволаш бўйича тавсиясига асосан стандарт даво β -блокаторлар, ангиотензин рецепторлари ингибиторлари ёки ангиотензинни айлантирувчи фермент блокаторлари, калций канали блокаторлари индивидуал дозаларда қўлланилди. Уларни буюришда препаратларни нефропротектив таъсири инобатга олинди. Ушбу нуқтаи назардан биз ААФИ вакили эналаприл (5, 10 мг дозада) ёки АРА гуруҳига кирувчи азилсартан (40, 80 мг дозада) препаратларидан фойдаланилди. Кўрсатмалардан келиб чиқиб айрим ҳолларда кўп таркибли препаратлар буюрилди. Қон босими кўрсаткичларидан келиб чиқиб дорилар дозаси танланди. Қон босими меъёрий кўрсаткичларига эришилмаган айрим ҳолларда қўшимча гипотензив дори гуруҳидан эплеренон қўшимча равишда буюрилди. Бунда унинг антифиброз таъсири инобатга олинди.

Биз тадқиқот ишимизда клиник белгиларсиз кечаётган нефропатияларни эрта аниқлаш мақсадида унга жалб қилинган гипертония

касаллиги негизда COVID-19 нинг энгил даражасида амбулатор даволанган ва ўрта оғир даражасида шифохонада даволанган беморларда буйрак фаолиятини баҳоловчи қатор лаборатор ҳамда асбобий текширувлар ўтказдик ҳамда таҳлил натижаларини солиштирма ўргандик.

Қон зардобидаги креатинин миқдори гипертония касаллиги негизда COVID-19 нинг энгил даражасини ўтказганларда ўртача $82,8 \pm 6,2$ мкмол/л, ўрта оғир даражасини ўтказган беморларда $74,5 \pm 5,4$ мкмол/лга тенг бўлди ($p > 0.05$).

ГК II босқич мос ҳолда COVID-19 энгил даражасини ўтказганларда $84,8 \pm 4,2$ мкмол/л ва $100,2 \pm 5,7$ мкмол/л ташкил этиб, иккинчисида 1,2 мартаба юқори бўлди ҳамда ишончли фарқ қайд этилди ($p < 0.05$).

ГК III босқич беморларда иккала гуруҳда кўрсаткичлар мос равишда $113,6 \pm 7,7$ ва $107,3 \pm 5,2$ мкмол/л га тенг бўлди ва ишончли фарқ аниқланди ($p < 0.05$).

Сўнги йилларда буйраклар дисфункциясини аниқлашда кенг қўлланиладиган ишончли маркерлардан бири бўлган цистатин-С нинг қон зардобидаги кўрсаткичлари ГК I босқич беморларида юқори меъёр чегараларида қайд этилди, COVID-19 ўрта оғир даражасини ўтказган беморлардаги ўзгаришлар уни энгил даражасини ўтказганларга нисбатан ишончли фарқ қилмади ($p > 0.05$).

ГК II босқич беморларида цистатин-С миқдори мос равишда $1,1 \pm 0,02$ мг/мл ва $1,0 \pm 0,04$ мг/мл ни ташкил этди ($p < 0.05$).

Гипертония касаллиги III босқич COVID-19ни ўрта оғир даражасини ўтказганларда $1,1 \pm 0,04$ мг/мл ва энгил даражасини ўтказганларда $1,3 \pm 0,06$ мг/мл га тенг бўлиб, энгил даражасида 1.2 мартаба юқори бўлди ($p < 0.01$).

КФТ кўрсаткичлари COVID-19 ўрта оғир ва энгил даражасини ўтказган биринчи гуруҳ беморларда мос равишда $104 \pm 6,2$ ҳамда $95 \pm 5,6$ мл/мин/ $1,73 \text{ м}^2$ ни ташкил этди ($p > 0.05$). Иккинчи кичик гуруҳ COVID-19 энгил даражасини

ўтказган беморларда КФТ унинг ўрта оғир даражаси билан касалланганларга нисбатан 1.2 маротаба пасайганлиги аниқланди ($p < 0.05$).

Тадқиқотга жалб қилинган беморлардаги микроальбуминурия даражалари солиштира таҳлили ўтказилганда қуйидаги кўрсаткичлар аниқланди: COVID-19 нинг энгил даражаси билан касалланган беморларнинг 52,4% да, ўрта оғир даражасини ўтказган беморларнинг 71,5% да МАУ аниқланди. МАУ даражаларини ГК босқичлари билан солиштира таҳлилда ГК 1 босқичидаги коронавирус инфекциясининг энгил даражаси ўтказган биринчи гуруҳда 52% ва ўрта оғир даражадагиларда 57 % ҳолда аниқланган бўлса, ГК II мос ҳолда биринчи гуруҳнинг 70% да, иккинчи гуруҳнинг 80% да, III босқич мавжуд беморларда бу кўрсаткич мос равишда 85% ва 100 % ни ташкил этди.

Уромодулин – молекуляр массаси 80-90 кДа бўлган гликопротеид бўлиб, у асосан буйрак дистал каналчаларининг бошланғич қисмларидан экскреция қилинади ва меёрида бир кеча кундузлик сийдикда 15- 100 мг гача мавжуд бўлади (А.В. Смирнов ва б.қ., 2018; Cavalonne D. Et.al., 2000).

ГК негизида коронавирус инфекциясининг энгил даражаси билан касалланган гуруҳда нефропатия ривожланишининг анъанавий маркерларидан МАУ кўрсаткичи ГК кечиш босқичига мос ҳолда ошиб боришга мойилликни кўрсатди, мос ҳолда $38,4 \pm 1,2$ мг/кунда; $56,7 \pm 0,9$ ва $102,3 \pm 0,4$ мг/кунда. Биомаркерлардан IV тип коллаген миқдори ошиши ГК 1 босқичида деярли кузатилмади, унинг патологик силжиш билан намоён бўлиши ГК 3 босқичида яққол намоён бўлиб, у назорат гуруҳи кўрсаткичидан 1,5 марта ошганлиги аниқланди. Уромодулиннинг сийдикдаги кўрсаткичи 1 гуруҳдаги беморларда ГК кечиш босқичи билан боғлиқ ҳолда солиштира таҳлилда шуни кўрсатдики, фон касаллик кечиш босқичи ошиб бориши билан уромодулиннинг сийдикдаги миқдори тескари пропорционал равишда камайиб борганлиги кузатилди, яъни ГК 1 босқичида уромодулиннинг сийдикдаги миқдори, назорат гуруҳига нисбатан 1,07 мартага, касалликнинг 2 босқичи мавжуд беморлар гуруҳида ўртача 1,1 мартага ва ГК 3 босқичида

1,2 мартага камайган ($p < 0,001$). Уромодулиннинг сийдикда ажралиш миқдори ва фон касаллик кечиш босқичи орасида кучли манфий корреляцион боғлиқлик аниқланди ($r = -1.12$; $p < 0,01$).

Гипертония касаллиги мавжуд COVID-19 нинг энгил даражасини ўтказган беморларда микроалбуминурия билан фон касаллик кечиш босқичи орасида ($r = 0.5$; $p < 0,01$), IV тип коллаген ($r = 0.628$; $p < 0,01$), TGF- β 1 ($r = 0.4$; $p < 0,05$) мусбат ва уромодулин орасида кучли манфий ($r = -1.05$; $p < 0,01$) корреляцион боғлиқлик аниқланди. Шунингдек, уромодулин кўрсаткичлари ва микроалбуминурия орасида кучли манфий корреляцион боғлиқлик қайд этилди ($r = -0.758$; $p < 0,001$).

ГК негизида COVID-19 нинг энгил даражасини ўтказган беморларда буйрак артериялари доплегорафия кўрсаткичлари ГК нинг босқичларига боғлиқ ҳолда таҳлил қилинганда фон касаллик клиник кечиши оғирлашиб бориши билан бир пайтда артериялардаги систолик ва диастолик босим пасайиб боришга мойиллик кузатилди. Аммо шуни такидлаш керакки ГК дастлабки босқичларида Vps (см/с) ва Ved (см/с) кўртасгичлари 2 ва 3 босқичларга нисбатан юқорироқ, мос ҳолда инфекциянинг энгил даражаси билан коморбидликда $72.2 \pm 3,1$ ва $24,3 \pm 2,2$ см/сек ва ўрта оғир кечишида $75.6 \pm 3,3$ ва $28,3 \pm 2,8$ см/сек. Бу ҳам ўз навбатида касалликнинг ушбу босқичида гиперфилтрация мавжудлигини кўрсатади. ГК III босқичи мавжуд ва коронавирус инфекциясининг ўрта оғир даражасини ўтказган беморларда асосий буйрак артерияларидаги ўзгаришлар уни энгил даражада ўтказганларга нисбатан сезиларли даражада бўлса ҳам, фарқлар ишончли бўлмади. Сегментар буйрак артерияларида COVID-19 энгил ҳамда ўрта оғир даражасини ўтказганларда Vps мос равишда $38,2 \pm 1,6$ ва $44,5 \pm 2,3$ см/с ни, Ved $14,1 \pm 1,2$ ва $17,9 \pm 1,1$ см/с ни, RI $0,69 \pm 0,02$ ва $0,60 \pm 0,03$ ни ташкил этди. Ушбу кўрсаткичлар ўзаро солиштирма ўрганилганда барча ҳолатларда ишончли ($p < 0,05$) ўзгаришлар аниқланди. RI биринчи гуруҳда $1,27 \pm 0,04$ ва иккинчи гуруҳда $1,12 \pm 0,03$ га тенг бўлиб, юқори ишончли ($p < 0,01$) фарқ қайд этилди.

Бўлаклараро артериялардаги ўзгаришлар барча ҳолатларда ишончли бўлди ($p < 0,05$).

Ўтказилган даво муолажаларидан сўнг иккала гуруҳ беморларда ҳам қатор кўрсаткичларда ишончли ўзгаришлар кузатилди. САБ ўртача кўрсаткичи коронавирус инфекцияси ўрта оғир даражаси билан касалланиб соғайган беморларда муолажалардан олдин $149,6 \pm 7,6$ мм.сим.уст ва кейин $120,4 \pm 5,4$ мм.сим.устга тенг бўлиб, $16,7$ % га камайди ($p < 0,05$). Инфекциянинг енгил даражаси билан касалланган беморларда САБ даводан сўнг 21 % га юқори ишончли ўзгарди ($154,2 \pm 10,4$ дан $128,6 \pm 5,6$ мм.сим.уст., $p < 0,01$). ДАБ ўртача кўрсаткичли мос ҳолда $1,15$ маротаба камайган бўлса ҳам ишончли фарқ кузатилмади ($p > 0,05$). COVID-19 енгил даражасини ўтказган беморларда мос равишда $90,8 \pm 4,2$ ва $78,4 \pm 3,8$ мм.сим.устни ташки этиб 15 % га ишончли пасайди ($p < 0,05$).

Стандарт даво муолажаларидан сўнг иккала гуруҳ беморларда креатинин кўрсаткичларида ҳам сезиларли ижобий ўзгаришлар кузатилган бўлса ҳам, барча ҳолатларда ишончли ўзгаришлар аниқланмади. Қон зардобидаги цистатин-С миқдори COVID-19 нинг ўрта оғир даражасини ўтказганларда уни енгил даражасини ўтказганларга нисбатан $17,3$ % га камайди ва ишончли фарқ қайд этилди ($p < 0,05$). ГК I босқичи мавжуд COVID-19 енгил ва ўрта оғир даражада ўтказган беморларда даводан олдин КФТ меъёрий кўрсаткичларда (>90 мл/мин/ $1,73$ м²) бўлган бўлса ҳам, муолажалардан сўнг унинг сезиларли ошганлиги аниқланди.

ГК II босқичи мавжуд беморларда ҳам олиб борилган даво муолажаларидан сўнг қатор кўрсаткичларда ижобий ўзгаришлар аниқланди. Жумладан, САБ кўрсаткичи COVID-19 ўрта оғир даражаини ўтказган беморларда муолажадан сўнг 20 % га ишончли камайди ($p < 0,05$). Инфекциянинг енгил даражаси билан касалланганларда эса $165,3 \pm 10,4$ дан $126,6 \pm 7,6$ мм.сим. устга $1,3$ маротаба пасайди ва ишончли ($p < 0,01$) фарқ қайд этилди. ДАБ иккала гуруҳ беморларда ҳам муолажалардан сўнг ишончли

($p < 0,05$) камайди (мос равишда $97,2 \pm 4,6$ дан $85,2 \pm 3,4$ ва $95,3 \pm 5,6$ дан $80,2 \pm 4,2$ мм.сим.устга).

Олиб борилган стандарт даво муолажаларидан сўнг иккала гуруҳ беморларда ҳам креатинин кўрсаткичларида ҳам сезиларли ижобий ўзгаришлар кузатилган бўлса ҳам, барча ҳолатларда ишончи ўзгаришлар аниқланмади. COVID-19 ўрта оғир даражасини ўтказган беморларда қон зардобидаги цистатин-С миқдори муолажадан олдин ҳамда кейин мос равишда $1,1 \pm 0,02$ мг/мл ва $1,0 \pm 0,04$ мг/мл га тенг бўлди ($p < 0,05$).

Тадқиқот ишимизни бажаришда олдимизга қўйилган вазифалардан бири гипертония даволашда қўлланиладиган патогенетик муолажаларнинг уромодулин кўрсаткичларига таъсир самарадорлигини ўрганишдан иборат эди.

Уромодулин кўрсаткичлари COVID-19 нинг енгил ГК I босқич мавжуд беморларда даво муолажаларидан кейин 1,6 мартага, COVID-19 нинг ўрта оғир даражасини ўтказган беморларда эса 1,57 мартага ошди ва ишончли фарқ қайд этилди ($p < 0,05$). ГК II босқич мавжуд беморларда эса бу кўрсаткичлар мос ҳолда 1,53 ва 1,5 мартага ошганлиги кузатилди ($p < 0,01$).

ГК III босқич мавжуд COVID-19 нинг енгил даражаси билан касалланган беморларда 1,37 ва ўрта оғир даражасини ўтказган беморларда 1,25 мартаба ошганлиги кузатилди. Олинган натижалар ўзаро солиштирма ўрганилганда юқори ишончли фарқ аниқланди ($p < 0,01$).

Ўтказилган тадқиқотимиз бизга қуйида келтирилган хулосаларни чиқаришга асос бўлди.

ФҲЙДАЛАНИЛГАН АДАБИЁТЛАР

1. Абу Али ибн Сино: Тиб қонунлари. “Муҳаррир нашриёти”. Т., 2013. Б. 89-90
2. Акопян А., Мишиев В., Харченко В., Дудаев В., Иоффина О. Динамика уровней заболеваемости и смертности от болезней, имеющих «социальную окраску» (социопатий) в современной России // Вопросы статистики. 1998. №3. с. 87-92.
3. Арутюнов Г.П. Экспериментальные модели поражения тубулоинтерстициальной ткани почек при артериальной гипертензии // Клиническая нефрология. — 2011. — № 2. — С. 75-78.
4. Баланова Ю. А., Вилков В. Г., Доценко А. Н., Деев А. Д., Иванов В. М., Капустина А. В. Результаты второго этапа мониторинга эпидемиологической ситуации по артериальной гипертензии в Российской Федерации (2005-2007), проведенного в рамках федеральной целевой программы «Профилактика и лечение артериальной гипертензии в Российской Федерации». Информационно-статистический сборник. М., 2008. 224 с.
5. Бегун И.В. Папкевич и.и. индекс резистентности в диагностике заболеваний почек – возможности и ограничения. Нефрология. 2009;13(4):18-27.
6. Белоглазова Ирина Павловна, Могутова П.А., Потешкина Н.Г. Почечная гемодинамика у больных артериальной гипертензией и здоровых людей разных возрастных групп // Лечебное дело. 2015. №1.
7. Бикбов БТ, Томилина НА. О состоянии заместительной терапии больных с хронической почечной недостаточностью в Российской Федерации в 1998-2003 гг. Нефрология и диализ 2005; (3): 204-265.
8. Бобкова И.Н., Шестакова М.В., Щукина А.А. Диабетическая нефропатия - фокус на повреждение подоцитов // Нефрология. 2015. №2. С.30-35

9. Выхристенко Л.Р., Счастливенко А.И., Бондарева Л.И., Сидоренко Е.В., Музыка О.Г. Поражение почек при инфекции COVID-19 // Вестник ВГМУ. 2021. С.20-28
10. Гажонова В. Е., Зыкова А. С., Чистяков А.А., Рощупкина С. В., Романова М. Д., Краснова Т. Н. Прогностическое значение индекса резистентности сосудов почек в оценке прогрессирования хронической болезни почек. Терапевт. арх. 2015. С. 25-35
11. Гайпов А. Ялчин Солак и др. Почечный функциональный резерв и почечная гемодинамик у больных гипертонической болезни // Почечная недостаточность. 2016. Том38.№9. С1391-1937.
12. Гринштейн Ю. И., Шабалин В. В. Доклиническая диагностика поражения почек при гипертонической болезни // КВТиП. 2003. №4. С. 18-25
13. Гринштейн Ю. Н., Шабалин В.В. Гипертензивная нефропатия: встречаемость и диагностические маркеры. Российские медицинские вести. 2011;4:30-32.
14. Дедов И.И., Шестакова М.В. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом. Вып. 7. Проблемы эндокринологии. 2015. № 1. Т. 61. С. 10-13.
15. Джанашия П.Х., Потешкина Н.Г., Селиванова Г.Б. Артериальная гипертензия. М: Миклош. 2007. 168 с.
16. Есян А. М. Эссенциальная гипертензия с нефропатией. Насколько это актуально в наши дни? // Нефрология. 2008. №2. С.15
17. Есян А.М. Хроническая болезнь почек: факторы риска, раннее выявление, принципы антигипертензивной терапии. Медицинский Совет. 2017;(12):18-25. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2017-12-18-25>.
18. Есян АМ. Антигипертензивная терапия и прогрессирование почечной недостаточности. Consilium Medicum 2001; (10): 38-43.

19. Иммунохимический анализ в лабораторной медицине. Учебное пособие /под ре. В.В. Долгова. М.-Тверь: ООО «Издательство «Триада», 2015. 418 с.
20. Крячкова А.А., Савельева С.А., Галлямов М.Г. и др. Роль ожирения в поражении почек при метаболическом синдроме. Нефрология и диализ 2010 12(1): 34-38.
21. Миронова С.А., Звартау Н.Э., Конради А.О. Поражение почек при артериальной гипертензии: можем ли мы доверять старым маркерам? // АГ. 2016. №6. С.18-24
22. Миронова С.А., Юдина Ю.С., Ионов М.В., Авдоница Н.Г., Емельянов И.В., Васильева Е.Ю., Звартау Н.Э., Конради А.О. Маркеры поражения почек у больных артериальной гипертензией: новые против старых // АГ. 2018. №2. С.32-38
23. Насруллаев М. Н., Ваганова Г. Р., Баязитова Л. И. Возможности доплерографии в диагностике поражения почек у больных артериальной гипертензией. Практическая медицина. 2011;4(52):53-55.
24. Петросян Э. К. Подоцит: строение и роль в развитии нефротического синдрома. (Обзор литературы) / Журнал «Нефрология и диализ», 2006, Т. 8, № 2. - С.26-34.
25. Поливода С. Н., Черепок А. А., Сычев Р.А. Ремоделирование артерий эластического типа у больных гипертонической болезнью: диагностическая значимость пульсового давления// Клинич. медицина.— 2004.— Т. 82.— № 9.— С. 35–39.
26. Р.Д.Қурбонов, Г.А.Ҳамидуллаева; Артериал гипертония. “Ноширлик юлдузи” Т., 2017. 36 бет
27. Савельева С.А., Крячкова А.А., Курумова К.О. и др. Ожирение - фактор риска поражения почек у больных сахарным диабетом 2 типа. Сахарный диабет 2010; 2: 45-50.
28. Сагинова Е.А., Северова М.М., Галлямов М.Г. и др. Клиническое значение адипонектинемии в формировании поражения органов-

- мишеней при метаболическом синдроме, ассоциированном с неалкогольной жировой болезнью печени. Сеченовский вестн 2011; 1-3: 18-25
- 29.Семидоцкая Ж.Д., Оспанова Т.С., Бездетко Т.В. и др. Микроальбуминурия — предиктор и маркер нефропатии // Вестн. ХНМУ. —2008. — Т. 12, № 1. — С. 221–222.
- 30.Сигитова О.Н. Современные клинические рекомендации по лечению артериальной гипертензии у пациентов с хронической болезни почек // Ремедиум Приволжье.2017. №1. С. 23-28.
- 31.Сигитова Ольга Николаевна, Бикмухамметова Э. И., Надеева Р. А. Микроальбуминурия — диагностическое и прогностическое значение при артериальной гипертензии // АГ. 2009. №6.
- 32.Смирнов АВ, Добронравов ВА, Каюков ИГ. Кардио-ренальный континуум: патогенетические основы превентивной нефрологии. Нефрология 2005; 9 (3): 7-14.
- 33.Томилина Н.А., Бихбов Б.Т., Антонова Т.Н. и др. К вопросу о распространенности хронической болезни почек в г. Москве и ее связи с сердечно-сосудистой патологией // Нефрология и диализ. 2009. 11. (4). 375-377.
- 34.Хакимова Д.М. Диагностическая значимость определения гиперфльтрации для выявления хронической болезни почек // Практическая медицина. 2014. №3 (79). С.62-66.
- 35.Хакимова Д.М., Максудова А.Н. Функциональный почечный резерв и канальцевые функции почек у больных сахарным диабетом 2 типа // Сахарный диабет. 2011 №2. С.82-85.
- 36.Хакимова Д.М., Салихов И.Г. и др. Состояние функционального почечного резерва и парциальных функций почек у больных с артериальной гипертензией // Нефрология и диализ. 2010. Т.12.№4. С.295-298.
- 37.Шилов Е. М. Нефрология. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2007. 688 с.

- 38.Шилов Е.М., Швецов М.Ю., Бобков И.Н. Современные принципы диагностики и лечения хронической болезни почек: методическое руководство для врачей. — 2-е изд., испр. и доп. — Саратов, 2011. — С. 15-26.
- 39.Шляхто Е.В. Клеточные аспекты ремоделирования сосудов при артериальной гипертензии/Е.В. Шляхто, О.М. Моисеева //Артериальная гипертензия - 2002 т.8, 2. С.3-8.
- 40.Шулутко Б.И. Артериальная гипертензия. СПб.: Ренкор, 2000. 315 с.
- 41.Яркова Наталья Александровна Нефрин - ранний маркер повреждения почек при сахарном диабете 2-го типа // Медицинский альманах. 2017. №2 (47).
- 42.Abbate M., Zoja C., Morigi M. et al. Transforming growth factor-beta 1 is upregulated by podocytes in response to excess intraglomerular passage of proteins: a central pathway in progressive glomerulosclerosis. *Am J Pathol* 2002; 161: 2179-2193.
- 43.Agodoa LY, Eggers PW. Renal replacement therapy in the United States: data from United States Renal Data System. *Am J Kidney Dis* 1995; 25: 119-133.
- 44.Akankwasa G., Jianhua L., Guixue C., Changjuan A., Xiaosong Q. (2018). Urine markers of podocyte dysfunction: A review of podocalyxin and nephrin in selected glomerular diseases. *Biomark. Med.* 12 (8), 927–935. 10.2217/bmm-2018-0152 [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar].
- 45.Al-Aly Z, Xie Y, Bowe B. High-dimensional characterization of post-acute sequelae of COVID-19. *Nature.* 2021 Jun;594(7862):259-264. doi: 10.1038/s41586-021-03553-9. Epub 2021 Apr 22. PMID: 33887749.
- 46.Aly M. H., Arafat M. A., Hussein O. A., Elsaid H. H., Abdel-Hammed A. R. (2019). Study of Angiopoietin-2 and vascular endothelial growth factor as markers of diabetic nephropathy onset in Egyptians diabetic patients with non-albuminuric state. *Diabetes Metab. Syndr.* 13 (2), 1623–1627. 10.1016/j.dsx.2019.03.016 [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar].

47. Ay E., Marakoğlu K., Kizmaz M., Ünlü A. (2016). Evaluation of netrin-1 levels and albuminuria in patients with diabetes. *J. Clin. Lab. Anal.* 30 (6), 972–977. 10.1002/jcla.21965 [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar].
48. Ayoubkhani D, Khunti K, Nafilyan V, Maddox T, Humberstone B, Diamond I, Banerjee A. Post-covid syndrome in individuals admitted to hospital with covid-19: retrospective cohort study. *BMJ.* 2021 Mar 31;372:n693. doi: 10.1136/bmj.n693. PMID: 33789877; PMCID: PMC8010267.
49. Badawi A, Ryoo SG. Prevalence of comorbidities in the Middle East respiratory syndrome coronavirus (MERS-CoV): a systematic review and meta-analysis. *Int J Infect Dis.* 2016;49:129-133.
50. Benigni A., Zoja C., Tomasoni S. et al. Transcriptional regulation of nephrin gene by peroxisome proliferator-activated receptor- γ agonist: molecular mechanism of the antiproteinuric effect of pioglitazone. *J Am Soc Nephrol* 2006; 17: 1624-1632.
51. Bhensdadia N. M., Hunt K. J., Lopes-Virella M. F., Michael Tucker J., Mataria M. R., Alge J. L., et al. (2013). Urine haptoglobin levels predict early renal functional decline in patients with type 2 diabetes. *Kidney Int.* 83 (6), 1136–1143. 10.1038/ki.2013.57 [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar].
52. Boddi M. Renal Ultrasound (and Doppler Sonography) in Hypertension: An Update. *Adv Exp Med Biol.* 2017;956:191-208. doi: 10.1007/5584_2016_170. PMID: 27966109.
53. Böttinger E.P. TGF-beta in renal injury and disease. *Semin Nephrol* 2007; 27(3): 309-320.
54. Bryan Williams, Giuseppe Mancia, Wilko Spiering, Enrico Agabiti Rosei, Michel Azizi, Michel Burnier, Denis L Clement, Antonio Coca, Giovanni de Simone, Anna Dominiczak, Thomas Kahan, Felix Mahfoud, Josep Redon, Luis Ruilope, Alberto Zanchetti, Mary Kerins, Sverre E Kjeldsen, Reinhold Kreutz, Stephane Laurent, Gregory Y H Lip, Richard McManus, Krzysztof

- Narkiewicz, Frank Ruschitzka, Roland E Schmieder, Evgeny Shlyakhto, Costas Tsioufis, Victor Aboyans, Ileana Desormais, ESC Scientific Document Group, 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension: The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Society of Hypertension (ESH), *European Heart Journal*, Volume 39, Issue 33, 01 September 2018, Pages 3021–3104, <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehy339>.
55. Caetano ERSP, Zatz R, Saldanha LB, Praxedes JN. Hypertensive nephrosclerosis as a relevant cause of chronic renal failure. *Hypertension* 2001; 38: 171-176.
56. Caramori M.L., Fioretto P., Mauer M. The need for early predictors of diabetic nephropathy risk: is albumin excretion rate sufficient? *Diabetes* 2000; 49: 1399-1408.
57. Chadban S.J., Briganti E.M., Kerr P.G. et al. Prevalence of kidney damage in australian adults: The AusDiab Kidney Study // *J. Am. Soc. Nephrol.* 2003. 14. S131-S138.
58. Chan JWM, Ng CK, Chan YH, et al. Short-term outcome and risk factors for adverse clinical outcomes in adults with severe acute respiratory syndrome (SARS). *Thorax*. 2003;58:686-689.
59. Chen C., Wang C., Hu C., Han Y., Zhao L., Zhu X., et al. (2017). Normoalbuminuric diabetic kidney disease. *Front. Med.* 11 (3), 310–318. 10.1007/s11684-017-0542-7 [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar].
60. Chen J., Wang X., He Q., Bulus N., Fogo A. B., Zhang M.-Z., et al. (2020). YAP activation in renal proximal tubule cells drives diabetic renal interstitial fibrogenesis. *Diabetes* 69 (11), 2446–2457. 10.2337/db20-0579 [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar].
61. Chen S., Jim B., Ziyadeh F.N. Diabetic nephropathy and transforming growth factor-beta: transforming our view of glomerulosclerosis and fibrosis buildup. *Sem Nephrol* 2003; 23: 532-543.

- 62.Chen S., Lee J.S., Iglesias-de la Cruz M.C. et al. Angiotensin II stimulates alpha3(IV) collagen production in mouse podocytes via TGF-beta and VEGF signalling: implications for diabetic glomerulopathy. *Nephrol Dial Transplant* 2005; 20: 1320-1328.
- 63.Chen T, Wu D, Chen H, et al. Clinical characteristics of 113 deceased patients with coronavirus disease 2019: retrospective study. *BMJ*. 2020;26(368).
- 64.Chobanian A, Bakris GL, Black HR et al. Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. The seventh report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Pressure. *JAMA* 2003; 289: 2560-2572.
- 65.Coresh J, Selvin E, Stevens LA et al. Prevalence of chronic kidney disease in the United States. *JAMA*, 2017, 298: 2038-2047.(21-16).
- 66.Coresh J., Astor B.C., Greene T. et al. Prevalence of chronic kidney disease and decreased kidney function in the adult US population: Third National Health and Nutrition Examination Survey // *Am. J. Kidney. Dis.* 2003. 41. 1-12.
- 67.D'Amico G. Comparability of different registries of renal replacement therapy. *Am J Kidney Dis* 1995; 25 (1): 113-118.
- 68.Di Toro A, Bozzani A, Tavazzi G, Urtis M, Giuliani L, Pizzoccheri R, Aliberti F, Fergnani V, Arbustini E. Long COVID: long-term effects? *Eur Heart J Suppl.* 2021 Oct 8;23(Suppl E):E1-E5. doi: 10.1093/eurheartj/suab080. PMID: 34650349; PMCID: PMC8503490.
- 69.Diez-Sampedro A., Lenz O., Fornoni A. Podocytopathy in diabetes: a metabolic and endocrine disorder. *Am J Kidney Dis* 2011; 58(4): 637-646.
- 70.Ding G., Reddy K., Kapasi A.A. et al. Angiotensin II induces apoptosis in rat glomerularepithelial cells. *Am J Physiol Renal Physio.* 2002; 283: F173-180.

71. Drelich-Zbroja A, Kuczyńska M, Światłowski Ł, Szymańska A, Elwertowski M, Marianowska A. Recommendations for ultrasonographic assessment of renal arteries. *J Ultrason*. 2018;18(75):338-343. doi: 10.15557/JoU.2018.0049. PMID: 30763019; PMCID: PMC6444320.
72. Durvasula R.V., Petermann A.T., Hiromura K. et al. Activation of local tissue angiotensin system in podocytes by mechanical strain. *Kidney Intern* 2004; 65: 309.
73. Emami A, Javanmardi F, Pirbonyeh N, Akbari A. Prevalence of underlying diseases in hospitalized patients with COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *Arch Acad Emerg Med*. 2020;8(1). C. 72-79
74. Esler M, Esler D. Can angiotensin receptor-blocking drugs perhaps be harmful in the COVID-19 pandemic? *J Hypertens*. 2020;38(5):781–782.
75. Fan Q., Xing Y., Ding J., Guan N. Reduction in VEGF protein and phosphorylated nephrin associated with proteinuria in adria-mycin nephropathy rats. *Nephron Exp Nephrol* 2009; 111: e92
76. Faour, W.H., Choib, A., Issa, E. *et al.* Mechanisms of COVID-19-induced kidney injury and current pharmacotherapies. *Inflamm. Res.* 71, 39–56 (2022). <https://doi.org/10.1007/s00011-021-01520-8>.
77. Flannery P.J., Spurney R.F. Transactivation of epidermal growth factor receptor by angiotensin II in glomerular podocytes. *Nephrol Exp Nephrol* 2006; 103: e109-1018
78. Florczak E, Januszewicz M, Januszewicz A, Prejbisz A, Kaczmarska M, Michałowska I et al. Relationship between renal resistive index and early target organ damage in patients with never treated essential hypertension. *Blood Pressure*. 2009;18(1-2):55-61. <https://doi.org/10.1080/08037050902864078>.
79. Foster R.R., Saleem M.A., Mathieson P.W. et al. Vascular endothelial growth factor and nephrin interact and reduce apoptosis in human podocyte. *Am J Physiol Renal Physiol* 2005; 288: F48-57

80. Fox CS, Larson MG, Leip EP et al. Predictors of new-onset kidney disease in a community-based population. *JAMA* 2004; 291: 844-850.
81. Go AS, Chertow GM, Fan D, McCulloch CE, Hsu CY. Chronic kidney disease and the risks of death, cardiovascular events, and hospitalization. *N Engl J Med*. 2004;351(13):1296-1305. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa041031>.
82. Granier C., Makni K., Molina L. et al. Gene and protein markers of diabetic nephropathy. *Nephrol Dial Transplant* 2008; 23: 7922-8799.
83. Griffin S.V., Peterman A.N., Durvasula R.V. et al. Podocyte proliferation and differentiation in glomerular disease: role of cell-cycle regulatory proteins. *Nephrol Dial Transplant* 2003; 18(6): 8-13.
84. Gross M.L., El-Shakmak A., Szabo A. et al. ACE-inhibitor but not endothelin receptor blockers prevent podocyte loss in early nephropathy. *Diabetologia* 2003; 46: 856-868
85. Guan WJ, Liang WH, Zhao Y, et al. Comorbidity and its impact on 1590 patients with Covid-19 in China: a nationwide analysis. *EurRespir J*. 2020;55(55):2000547.
86. Guan WJ, Ni ZY, Hu Y, et al. Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China. *N Engl J Med*. 2020;382(18):1708–1720.
87. Guo J.-K., Marlier A., Shi H., Shan A., Ardito T. A., Du Z.-P., et al. (2012). Increased tubular proliferation as an adaptive response to glomerular albuminuria. *J. Am. Soc. Nephrol.* 23 (3), 429–437. 10.1681/ASN.2011040396 [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar].
88. Guo T, Fan Y, Chen M, et al. Cardiovascular implications of fatal outcomes of patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19). *JAMA Cardiol*. 2020. C.55-61
89. Harvey S.J., Jarad G., Cunningham J. et al. Podocyte-specific deletion of *dicer* alters cytoskeletal dynamics and causes glomerular disease. *J Am Soc Nephrol* 2008; 19: 2150-2158.

90. Hill NR, Fatoba ST, Oke JL et al. Global prevalence of chronic kidney disease - a systematic review and meta-analysis. *PLoS One*, 2016. C. 25
91. Ho J., Ng K.H., Rosen S. et al. Podocyte-specific loss of functional microRNAs leads to rapid glomerular and tubular injury. *J Am Soc Nephrol* 2008; 19: 2069-2065.
92. Hoshi S., Shu Y. Yoshida F et al. Podocyte injury promotes progressive nephropathy in Zucker diabetic fatty rats. *Lab Invest* 2002; 82: 25-35
93. Hsu CY McCulloch CE, Darbinian J et al. Elevated Blood Pressure and Risk of End-stage Renal Disease in Subjects Without Baseline Kidney Disease. *Arch Intern Med* 2005; 165 (4): 923-928
94. <https://www.interfax.ru/chronicle/novyj-koronavirus-v-kitae.html>.
95. Huang C, Wang Y, Li X, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet*. 2020;395(10223):497-506.
96. Huh W., Kim D.J., Kim M.-K. et al. Expression of nephrin in acquired human glomerular disease. *Nephrol Dial Transplant* 2002; 17: 478-484
97. Ichihara A., Kaneshiro Y. Takemuro T. et al. The (pro)renin receptor and the kidney. *Sem Nephrol* 2007; 27: 524-528.
98. IDF (2021). IDF diabetes atlas. Belgium: International Diabetes Federation. Available at: <https://www.idf.org/> (Accessed). [Google Scholar].
99. Iseki K. The Okinawa Screening Program. *J Am Soc Nephrol* 2003; 14 (Suppl): S127-S130
100. Jenkin K. A., Verty A. N. A., McAinch A. J., Hryciw D. H. (2012). Endocannabinoids and the renal proximal tubule: An emerging role in diabetic nephropathy. *Int. J. Biochem. Cell Biol.* 44 (11), 2028–2031. 10.1016/j.biocel.2012.07.008 [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar].
101. Jim B, Ghanta M, Qipo A et al. Dysregulated nephrin in diabetic nephropathy of type 2 diabetes: A cross Sectional study. *PLoS ONE* 2012; 7(5): e36041. DOI: 10.1371/journal.pone.0036041.

102. Kato M., Zhang J., Wang M. et al. MicroRNA-192 in diabetic kidney glomeruli and its function in TGF-beta-induced collagen expression via inhibition of E-box repressors. *Proc Nat Acad Sci USA* 2007; 104: 3432-3437.
103. Kim N.H., Kim K.B., Kim D.L. et al. Plasma and urinary vascular endothelial growth factor and diabetic nephropathy in type 2 diabetes mellitus. *Diabet Med* 2004; 21: 545-551.
104. Kos T, Pacher R, Wimmer A, Bojic A, Hülsmann M, Frey B et al. Relationship between kidney function, hemodynamic variables and circulation big endothelin levels in patients with severe refractory heart failure. *Wien Klin Wschr.* 1998;110(3):89-95.
105. Kriz W., Le Hir M. Pathway to nephron loss starting from glomerular diseases-insights from animal models. *Kidney Intern* 2005; 67: 404-419.
106. Latt K. Z., Heymann J., Yoshida T., Kopp J. B. (2021). Glomerular kidney diseases in the single-cell era. *Front. Med.* 8, 761996. 10.3389/fmed.2021.761996. P.32.
107. Leask A., Abraham D.J. TGF- β signaling and the fibrotic response. *FASEB Journal* 2004; 18 (7): 816-827.
108. Lee M.H., Song H.K., Ko G.J. et al. Angiotensin receptor blockers improve insulin resistance in type 2 diabetic rats by modulating adipose tissue. *Kidney Int* 2008; 74: 890-900.
109. Legrand, M., Bell, S., Forni, L. et al. Pathophysiology of COVID-19-associated acute kidney injury. *Nat Rev Nephrol* 17, 751–764 (2021). <https://doi.org/10.1038/s41581-021-00452-0>.
110. Lennon R., Welsh G.I., Singh A. Rosiglitazone enhances glucose uptake in glomerular podocytes using the glucose transporter GLUT1. *Diabetologia* 2009; 52: 1944-1952.
111. Lenz O., Fornoni A. Renin-angiotensin system blockade and diabetes: moving the adipose organ from the periphery to the center. *Kidney Int* 2008; 74: 851-853.
112. Levey AS, Eckardt KU, Tsukamoto Y, Levin A, Coresh J, De Zeeuw D et al. Definition and classification of chronic kidney disease: a position statement from Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO). *Kidney Int.* 2005;67(6):2089-2100. <https://doi.org/10.1111/j.1523-1755.2005.00365.x>.

113. Levey AS, Greene T, Beck GJ, Caggiula AW, Kusek JW, Hunsicker LG et al. Dietary protein restriction and the progression of chronic renal disease: what have all of the results of the MDRD shown? Modification of Diet in Renal Disease Study group. *J Am Soc Nephrol.* 1999;10(11):2426-2439.
114. Lewington S., Clarke R., Qizibash N., et al. Prospective Studies Collaboration. Age-specific relevance of usual blood pressure to vascular mortality: a meta-analysis of individual data for one million adults in 61 prospective studies // *Lancet.* 2002; 360: 1903-13.
115. Lewko B., Stepinski J. Hyperglycemia and mechanical stress: Targeting the renal podocyte. *J Cell Physiol* 2009; 221(2): 288-295.
116. Li B, Yang J, Zhao F, et al. Prevalence and impact of cardiovascular metabolic diseases on COVID-19 in China. *Clin Res Cardiol.* 2020;109(5):531–538.
117. Li J, Wang X, Chen J, Zhang H, Deng A. Association of Renin-Angiotensin System Inhibitors With Severity or Risk of patients with hypertension hospitalized for coronavirus disease 2019 (COVID-19) infection in Wuhan, China. *JAMA Cardiol.* 2020. 122-128
118. Li Y., Kang Y.S., Dai C. et al. Epithelial-to-mesenchymal transition is a potential pathway leading to podocyte dysfunction and proteinuria. *Am J Pathol* 2008; 172: 299-308.
119. Lian J, Jin X, Hao S, et al. Analysis of epidemiological and clinical features in older patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19) out of Wuhan. *Clin Infect Dis.* 2020.
120. Liu H, Feng J, Tang L. Early renal structural changes and potential biomarkers in diabetic nephropathy. *Front Physiol.* 2022 Nov 8;13:1020443. doi: 10.3389/fphys.2022.1020443. PMID: 36425298; PMCID: PMC9679365. 25-28.

121. Liu K, Fang YY, Deng Y, et al. Clinical characteristics of novel coronavirus cases in tertiary hospitals in Hubei Province. *Chin Med J (Engl)*. 2020;133(11):1261–1267.
122. Liu Y. New insights into epithelial-mesenchymal transition contribute in kidney fibrosis. *J Am Soc Nephrol* 2010; 21: 212-222.
123. Loutradis, C., Pitoulias, A.G., Pagkopoulou, E. *et al.* Cardiovascular complications after COVID-19 in chronic kidney disease, dialysis and kidney transplant patients. *Int Urol Nephrol* 54, 1551–1563 (2022). <https://doi.org/10.1007/s11255-021-03059-3>.
124. Lu J, Lu Y, Wang X, et al. Prevalence, awareness, treatment, and control of hypertension in China: data from 107 million adults in a population-based screening study (China PEACE Million Persons Project). *Lancet*. 2017;390:2549-2558.
125. Mancia G, Rea F, Ludergnani M, Apolone G, Corrao G. Renin-Angiotensin-Aldosterone System Blockers and the Risk of Covid-19. *N Engl J Med*. 2020;382(25):2431–2440.
126. Mazzuchi N, Schwedt E, Fernandez JM et al. Latin American Registry of dialysis and renal transplantation: 1993 annual dialysis data report. *Nephrol Dial Transplant* 1997; 12: 2521-2527.
127. Meng J, Xiao G, Zhang J, et al. Renin-angiotensin system inhibitors improve the clinical outcomes of COVID-19 patients with hypertension. *Emerg Microbes Infect*. 2020;9(1):757-760.
128. Meyer T.W., Bennett P.H., Nelson R.G. et al. Podocyte number predicts long-term urinary albumin excretion in Pima Indians with type II diabetes and microalbuminuria. *Diabetologia* 1999; 42: 1341-1344.
129. Mifsud S.A., Allen T.J., Bertram J.F. et al. Podocyte foot process broadening in experimental diabetic nephropathy: amelioration with renin-angiotensin blockade. *Diabetologia* 2001; 44: 878-882.
130. Ministry of Health. Assistance to patients with chronic renal disease. Brasilia, Brazil 1997. 28-34.

131. Moriya T., Yamagishi T., Matsubara M., Ouchi M. (2019). Serial renal biopsies in normo- and microalbuminuric patients with type 2 diabetes demonstrate that loss of renal function is associated with a reduction in glomerular filtration surface secondary to mesangial expansion. *J. Diabetes Complicat.* 33 (5), 368–373. 10.1016/j.jdiacomp.2019.02.002 [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar].
132. Nakamura T., Ushiyama C., Osada S. et al. Pioglitazone reduces urinary podocyte excretion in type 2 diabetes patients with microalbuminuria. *Metabolism* 2001; 50: 1193-1196.
133. Nakatsue T., Koike H., Han G.D. et al. Nephrin and podocin dissociate at the onset of proteinuria in experimental membranous nephropathy. *Kidney Int* 2005; 67: 2239-2253.
134. Palatini P, Benetti E, Zanier A, Santonastaso M, Mazzer A, Cozzio S et al. Cystatin C as predictor of microalbuminuria in the early stage of hypertension. *Nephron Clin Pract.* 2009;113(4):309-314. doi:10.1159/000235949.
135. Papale M., Di Paolo S., Magistroni R., Lamacchia O., Di Palma A. M., De Mattia A., et al. (2010). Urine proteome analysis may allow noninvasive differential diagnosis of diabetic nephropathy. *Diabetes Care* 33 (11), 2409–2415. 10.2337/dc10-0345 [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
136. Parving H.H., Persson P., Lewis E.J. et al. Aliskiren combined with losartan in type 2 diabetes and nephropathy. *N Eng J Med* 2008; 358: 2433-2446.
137. Pierrat A., Gravier E., Saunders C. et al. Predicting GFR in children and adults: a comparison of the Cockcroft-Gault, Schwartz and Modification of Diet in Renal Disease formulas. *Kidney Int.* 2003. № 64. P. 1425-1436.
138. Reynolds K, Gu D, Muntner P et al. A Population-Based, Prospective Study of Blood Pressure and Risk for End-Stage Renal Disease in China. *J Am Soc Nephrol* 2007; 18: 1928-1935.

139. Sanches-Nino M.D., Sanz A.B., Sanches-Lopes E. et al. HSP27 / HSPB1 as an adaptive podocyte antiapoptotic protein activated by high glucose and angiotensin II. *Laboratory Investigation* 2012; 92: 32-45.
140. Schiffer M., Mundel P., Shaw A.S. et al. A novel role for the adapter molecule CD2-associated protein in transforming growth factor-beta-1-induced apoptosis. *J Biol Chem* 2004; 279: 3700437012.
141. Schiffli, H., Lang, S.M. Long-term interplay between COVID-19 and chronic kidney disease. *Int Urol Nephrol*(2023). <https://doi.org/10.1007/s11255-023-03528-x>. 23.
142. Schiffrin E. L. Vascular remodeling in hypertension: mechanisms and treatment. // *Hypertension*.— 2012.— Vol.59.— № 2.— P.367–374.
143. Shankland S.J. Podocyte's response to injury: role in proteinuria and sclerosis. *Kidney Int* 2006; 69: 2131-2147.
144. Sharma K., Ramachandrarao S., Qiu G. et al. Adiponectin regulates albuminuria and podocyte function in mice. *J Clin Invest* 2008; 118: 1645-1656
145. Shi S, Qin M, Shen B, et al. Association of cardiac injury with mortality in hospitalized patients with COVID-19 in Wuhan, China. *JAMA Cardiol.* 2020. 42-50.
146. Sommerstein R, Gräni C. Preventing a COVID-19 pandemic: ACE inhibitors as a potential risk factor for fatal COVID-19. *BMJ.* 2020;368.
147. Steffes M.W., Schmidt D., McGregory R., Basgen J.M. Glomerular cell number in normal subject and in type 1diabetic patients. *Kidney Int* 2001; 59: 2104-2113.
148. Stokes J, Kannel WB, Wolf PA, D'Agostino RB, Cupples LA. Blood pressure as a risk factor of cardiovascular disease. The Framingham Study - 30 years of follow-up. *Hypertension.* 1989;12 (5):13-18.
149. Susztac K., Raff A.C., Schiffer M. et al. Glucose-induced reactive oxygen species cause apoptosis of podocytes and podocyte depletion at the onset of diabetic nephropathy. *Diabetes* 2006; 55: 226-233

150. Tufro A. VEGF and podocytes in diabetic nephropathy. *Sem Nephrol* 2012; 32 (4): 385-393.
151. Tylicki LI, Rutkowski B. Hypertensive nephropathy: pathogenesis, diagnosis and treatment. *Pol Merkur Lekarski*. 2003;14(80):168-173.
152. Veron D., Bertuccio C.A., Marlier A. et al. Podocyte vascular endothelial growth factor (Vegf164) overexpression causes severe nodular glomerulosclerosis in a mouse model of type 1 diabetes. *Diabetologia* 2011; 54: 1227-1241.
153. Versola D., Gandolfo M.T., Ferrario.F et al. Apoptosis in the kidney of the patients with type 2 diabetic nephropathy. *Intern Soc Nephrol*. 2007; 72: 1262-1272.
154. Vestra M.D., Masiero A., Roiter A.M. et al. Is podocyte injury relevant in diabetic nephropathy? Studies in patients with type 2 diabetes. *Diabetes* 2003; 52: 1031-1035.
155. Walls AC, Park YJ, Tortorici MA, Wall A, McGuire AT, Veasley D. Structure, function, and antigenicity of the SARS-CoV-2 spike glycoprotein. *Cell*. 2020;181(2):281–292.
156. Wang D, Hu B, Hu C, et al. Clinical characteristics of 138 hospitalized patients with 2019 novel coronavirus-infected pneumonia in Wuhan, China. *JAMA*. 2020;323(11):1061–1069.
157. Wang Z, Chen Z, Zhang L, et al. Status of hypertension in China: results from the China Hypertension Survey, 2012–2015. *Circulation*. 2018;137:2344-2356.
158. White K.E., Bilous R.W. Structural alterations to the podocyte are related to proteinuria in 2 type diabetic patients. *Nephrol Dial Transplant* 2004; 9: 1437-1440
159. Wiggins R.C.: The spectrum of podocytopathies: A unifying view of glomerular diseases. *Kidney Int* 2007; 71: 1205-1214.
160. Wogelmann S.U., Nelson W.J., Myers B.D. et al. Urinary excretion of podocytes in health and renal disease. *Am J Physiol Renal Physiol* 2003; 285: F40-F48.

161. Wolf G. Free radical production and angiotensin. *Curr Hypertens Rep.* 2000; 2: 167-173.
162. Wolf G., Chen S., Ziyadeh F.N. From the periphery of glomerular capillary wall toward the center of disease. Podocyte injury comes of age in diabetic nephropathy. *Diabetes* 2005; 54(6): 1626-1634.
163. Wolf G., Wenzel U., Ziyadeh F.N. et al. Angiotensin converting enzyme inhibitor treatment reduces glomerular p16 INK4 and p27Kip1 expression in diabetic BBdp rats. *Diabetologia* 1999; 42: 11425-11432.
164. Wu C, Chen X, Cai Y, et al. Risk factors associated with acute respiratory distress syndrome and death in patients with coronavirus disease 2019 pneumonia in Wuhan, China. *JAMA Intern Med.* 2020. 33-42.
165. Xu R., Zhang L., Zhang P. et al. Comparison of the prevalence of chronic kidney disease among different ethnicities: Beijing CKD survey and American NHANES // *Nephrol. Dial. Transplant.* 2009. 24. 1220-1226.
166. Xu Z.G., Yoo T.H., Ryu D.R. et al. Angiotensin II receptor blocker inhibits p27Kip1 expression in glucose stimulated podocytes and in diabetic glomeruli. *Kidney Intern* 2005; 67: 944-952.
167. Yamaguchi Y., Iwano M., Suzuki D. et al. Epithelial-mesenchymal transition as a potential explanation for podocyte depletion in diabetic nephropathy. *Am J Kidney Dis* 2009; 54(4): 653-664.
168. Yang J, Zheng Y, Gou X, et al. Prevalence of comorbidities in the novel Wuhan coronavirus (COVID-19) infection: a systematic review and meta-analysis. *Int J Infect Dis.* 2020:S1201–9712(20)30136–3.
169. Yard B.A., Kahlert S., Engelleiter R. et al. Decreased glomerular expression of agrin in diabetic nephropathy and podocytes, cultured in high dglucose medium. *Exp Nephrol* 2001; 9: 214-222.
170. Zhang H., Saha J., Byun J. et al. Rosiglitazone reduces renal and plasma markers of oxidative injury and reverses urinary metabolite abnormalities in the amelioration of diabetic nephropathy. *Am J Physiol Renal Physiol* 2008; 295: F1071-F1081.

171. Zhang P, Zhu L, Cai J, et al. Association of inpatient use of angiotensin converting enzyme inhibitors and angiotensin ii receptor blockers with mortality among patients with hypertension hospitalized with COVID-19. *Circ Res.* 2020;126(12):1671–1681.
172. Zhang Y., Guan Y. PPAR-gamma agonists and diabetic nephropathy. *Curr Diab Rep* 2005; 5: 470-475.
173. Zhou F, Yu T, Du R, et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet.* 2020;395(10229):1054-1062.
174. Ziyadeh F.N., Wolf G. Pathogenesis of podocytopathy and proteiuria in diabetic glomerulopathy. *Current Diabetes Reviews* 2008; 4: 39-45.