

**O‘ZBEKISTON RESPUBLIKASI SOG‘LIQNI SAQLASH VAZIRLIGI
ANDIJON DAVLAT TIBBIYOT INSTITUTI**

**«TASDIQLAYMAN»
Sog‘liqni Saqlash vazirligi huzurida
tashkil etilgan ilmiy texnik kengash raisi**

_____ **Sh.K.Atadjanov**

«___»_____ **2025 y.**

DALIMOV ANVAR ARABBOEVICH

**"EPIDEMIOLOGIYA, XAVF OMILLARI, COVIDDAN KEYINGI
INTERSTITSIAL O'PKA KASALLIKLARINI DAVOLASH VA OLDINI
OLISH USULLARINI TAKOMILLASHTIRISH."**

MONOGRAFIYA

Andijon - 2025

Tuzuvchilar:

A.A. Dalimov – Andijon davlat tibbiyot instituti Tibbiy radiologiya kafedrası assistenti, PhD

Retsenzentlar:

O.B. Najmitdinov – Andijon davlat tibbiyot instituti Tibbiy radiologiya, onkologiya, klinik laborator diagnostika va ftiziatriya kafedrası mudiri, DSc

A.R. Muradimova – Farg’ona jamoat salomatlik tibbiyot instituti, Nevrologiya va Psixiatriya kafedrası mudiri, PhD

Monografiya Andijon davlat tibbiyot instituti Ekspert kengashi tomonidan ____ iyun 2025 yilgi №____ sonli qarori bilan tasdiqlangan va nashr uchun tavsiya etilgan.

**Ekspert kengashi sekretari,
t.f.n., dotsent**

D.O.Ten

Mundarija

QISQARTMALAR RO'YXATI	3
KIRISH.....	13
I-BOB. ADABIYOTLARNI taqriz.....	15
COVID-dan keyingi interstitsial o'pka kasalligining tabiiy tarixi	15
II-BOB MATERIAL VA TADQIQOT USULLARI	54
2.1 O'quv dizayni	56
2.2 Tadqiqotga kiritilgan bemorlar	57
2.3 Tadqiqot usullari	60
2.4. Statistik ishlov berish	62
III-BOB POST-COVID INTERSTITSIAL O'PKA KASALLIGI SHAKLLANISHINI KLINIK, RADIOLOGIK VA LABORATORIYA TEKSHIRISH USULLARI.	63
3.1 Postcovid o'pka fibrozining shakllanishi bilan bog'liq bemorlarning klinik xususiyatlari	663
3.1.1 Erta rehabilitatsiya davrida o'pka parenximasi 50% va undan ko'p zararlangan COVID-19 bilan bog'liq pnevmoniya bilan kasallangan bemorlarning klinik xususiyatlari	74
3.1.2 Post-COVID o'pka fibrozining rivojlanishi uchun bashorat qiluvchi belgilar va xavfni baholash shkalasi	79
3.1.3. Ultratovushga asoslangan post-COVID interstitsial o'pka kasalliklari xavfini baholash shkalasining prognozli qiymati.....	86
3.2. O'pka parenximasining 50% dan ortig'ini o'z ichiga olgan COVID-19 bilan bog'liq interstitsial pnevmoniya bilan og'rigan bemorlarda 60 kunlik o'lim prognozi	89
IV-BOB POST-COVID INTERSTITSIAL O'PKA KASALLIKLARINI OLDINI OLISHNING TURLI USULLARINI SAMARALI.....	92
4.1 Turli xil davolash usullarining COVIDdan keyingi o'pka shikastlanishi hajmiga ta'siri	92
4.2. COVIDdan keyingi interstitsial o'pka kasalligi va 60 kunlik o'lim nuqtai nazaridan turli xil terapiyaning profilaktik samaradorligi	98

4.3. O'pka to'qimalarining kamida 50% zararlangan COVID-19 bilan bog'liq pnevmoniya bilan kasallangan bemorlarda qo'llaniladigan terapiya usullarining patogenetik samaradorligi	98
4.4. O'pka parenximasi hajmining 50% yoki undan ko'piga zarar etkazadigan COVID-19 bilan bog'liq pnevmoniya bilan kasallangan bemorlarni boshqarish algoritmi	104
XULOSA	106
ADABIYOTLAR RO'YXATI.....	116

СОДЕРЖАНИЕ

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ	3
ВВЕДЕНИЕ.....	13
ГЛАВА I. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ	15
Естественное течение постковидного интерстициального заболевания легких.....	15
ГЛАВА II. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ	543
2.1 Дизайн исследования.....	54
2.2 Пациенты, включенные в исследование.....	35
2.3 Методы исследования.....	38
2.4. Статистическая обработка данных.....	40
ГЛАВА III. КЛИНИЧЕСКИЕ, РАДИОЛОГИЧЕСКИЕ И ЛАБОРАТОРНЫЕ МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ ФОРМИРОВАНИЯ ПОСТКОВИДНОГО ИНТЕРСТИЦИАЛЬНОГО ЗАБОЛЕВАНИЯ ЛЕГКИХ.....	63
3.1 Клинические особенности пациентов с формированием постковидного легочного фиброза	663
3.1.1 Клинические особенности пациентов с COVID-19, у которых поражено более 50% паренхимы легких в ранний реабилитационный период.....	74
3.1.2 Прогностические признаки и шкала оценки риска развития постковидного легочного фиброза.....	79
3.1.3.Прогностическая ценность шкалы оценки риска постковидных интерстициальных заболеваний легких на основе ультразвукового исследования	86
3.2. Прогноз 60-дневной смертности у пациентов с COVID-19, у которых поражено более 50% паренхимы легких	89
ГЛАВА IV. ЭФФЕКТИВНОСТЬ РАЗЛИЧНЫХ МЕТОДОВ ПРОФИЛАКТИКИ ПОСТКОВИДНЫХ ИНТЕРСТИЦИАЛЬНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ ЛЕГКИХ	92
4.1 Влияние различных методов лечения на объем поражения легких после COVID-19.....	92

4.2. Профилактическая эффективность различных видов терапии с точки зрения постковидного интерстициального заболевания легких и 60-дневной смертности	98
4.3. Патогенетическая эффективность методов терапии у пациентов с COVID-19, при котором поражено не менее 50% легочной ткани.....	101
4.4. Алгоритм ведения пациентов с COVID-19, при котором поражено 50% и более объема паренхимы легких	104
ЗАКЛЮЧЕНИЕ	106
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ	116

TABLE OF CONTENTS

LIST OF ABBREVIATIONS.....	3
INTRODUCTION.....	13
CHAPTER I. LITERATURE REVIEW	15
The natural course of post-COVID interstitial lung disease.....	15
CHAPTER II. MATERIALS AND RESEARCH METHODS	54
2.1 Study design.....	56
2.2 Patients included in the study	57
2.3 Research methods	60
2.4. Statistical data processing	62
CHAPTER III. CLINICAL, RADIOLOGICAL AND LABORATORY METHODS FOR STUDYING THE FORMATION OF POST-COVID INTERSTITIAL LUNG DISEASE.....	63
3.1 Clinical features of patients with post-COVID pulmonary fibrosis formation	663
3.1.1 Clinical characteristics of patients with COVID-19 with more than 50% lung parenchymal involvement during the early rehabilitation period.....	74
3.1.2 Predictive indicators and risk assessment scale for the development of post- COVID pulmonary fibrosis.....	79
3.1.3. Prognostic value of the ultrasound-based risk assessment scale for post- COVID interstitial lung diseases	86
3.2. 60-day mortality prognosis in patients with COVID-19 involving more than 50% of lung parenchyma	89
CHAPTER IV. EFFECTIVENESS OF VARIOUS METHODS FOR PREVENTING POST-COVID INTERSTITIAL LUNG DISEASES.....	92
4.1 The effect of various treatment methods on the extent of lung damage after COVID-19.....	92
4.2. Preventive effectiveness of different types of therapy in terms of post-COVID interstitial lung disease and 60-day mortality	98
4.3. Pathogenetic effectiveness of therapeutic methods in patients with COVID-19 affecting at least 50% of lung tissue	101

4.4.Management algorithm for patients with COVID-19 involving 50% or more of lung parenchymal volume	104
CONCLUSION.....	106
LIST OF REFERENCES	116

ANNOTATSIYA

Ushbu monografiyada COVID-19 infeksiyasidan keyin rivojlanadigan interstitsial o'pka kasalliklarining epidemiologiyasi, xavf omillari, patogenezini va klinik ko'rinishlari chuqur o'rganilgan. Post-COVID o'pka fibrozining shakllanish mexanizmlari, ularning klinik ahamiyati, radiologik va laborator belgilari tizimli ravishda yoritilgan. Shu bilan birga, kasallikning og'ir kechishiga olib keladigan asosiy prognoz belgilari va xavf omillari aniqlangan. Monografiyada bemorlarni kompleks baholash natijalariga asoslangan holda turli davolash strategiyalarining samaradorligi tahlil qilingan. Jumladan, antifibrotik, yallig'lanishga qarshi, virusga qarshi va simptomatik terapiyalar samaradorligi, ularning kombinatsiyalangan qo'llanishi va klinik natijalari ilmiy asosda keltirilgan. Shuningdek, kislorod terapiyasi, ventilyatsiya usullari hamda reabilitatsiya choralarining o'rni haqida dalillarga asoslangan ma'lumotlar berilgan. Tadqiqot natijalari asosida o'pka parenximasining 50% va undan ortig'i zararlangan bemorlarni boshqarish bo'yicha algoritmlar ishlab chiqilgan. Ushbu algoritmlar klinik amaliyotda shifokorlar uchun qo'llanma bo'lib xizmat qiladi va bemorlarning erta tiklanishini ta'minlashda muhim ahamiyat kasb etadi. Mazkur ishning ilmiy va amaliy ahamiyati shundaki, u COVIDdan keyingi interstitsial o'pka kasalliklarini erta aniqlash, samarali davolash va reabilitatsiya choralarini joriy etishda tibbiy amaliyot uchun yangi yondashuvlarni taklif etadi.

АННОТАЦИЯ

Данная монография посвящена комплексному изучению эпидемиологии, факторов риска, патогенеза и клинических проявлений интерстициальных заболеваний лёгких, развивающихся после перенесённой COVID-19 инфекции. Особое внимание уделяется формированию постковидного фиброза лёгких, его клиническим особенностям, радиологическим и лабораторным показателям, а также прогностическим маркерам, определяющим тяжесть течения заболевания. Автор анализирует эффективность различных терапевтических подходов, включая антифибротическую, противовоспалительную, противовирусную и симптоматическую терапию. Приведены результаты оценки их влияния на исходы заболевания, частоту осложнений и качество жизни пациентов. Отдельное место занимает рассмотрение роли кислородотерапии, методов вентиляционной поддержки и ранней реабилитации в восстановительном периоде. На основании проведённых исследований предложены алгоритмы ведения пациентов с тяжёлыми поражениями паренхимы лёгких (50% и более), что позволяет унифицировать клинические подходы к диагностике, лечению и профилактике осложнений. Эти рекомендации могут быть использованы в практическом здравоохранении для повышения эффективности медицинской помощи и снижения инвалидизации пациентов. Таким образом, результаты работы имеют значительное научное и практическое значение, способствуя совершенствованию методов ранней диагностики, терапии и реабилитации постковидных интерстициальных заболеваний лёгких.

ANNOTATION

This monograph provides a comprehensive study of the epidemiology, risk factors, pathogenesis, and clinical manifestations of interstitial lung diseases that emerge after COVID-19 infection. Particular emphasis is placed on the mechanisms of post-COVID pulmonary fibrosis, with detailed analysis of its clinical significance, radiological and laboratory markers, and prognostic factors that determine the severity and progression of the disease. The author evaluates the effectiveness of different therapeutic approaches, including antifibrotic, anti-inflammatory, antiviral, and symptomatic treatments. The book presents scientific evidence on their outcomes, impact on patient survival, and potential to improve quality of life. In addition, it highlights the importance of oxygen therapy, ventilatory support, and early rehabilitation strategies in the management of patients recovering from severe COVID-19-related lung damage.

Based on the findings, practical management algorithms for patients with more than 50% pulmonary parenchymal involvement have been developed. These algorithms serve as a valuable tool for clinicians, helping to standardize diagnostic, therapeutic, and preventive measures in post-COVID care. The scientific and practical relevance of this work lies in its contribution to improving early detection, treatment, and rehabilitation of post-COVID interstitial lung diseases, offering novel approaches for healthcare professionals and enriching clinical practice.

QISQARTMALAR RO'YXATI

Qisqartma	To'liq nomi
COVID-19	Koronavirus kasalligi – 2019 yil
SARS-CoV-2	Og'ir o'tkir respirator sindrom koronavirusi 2
KT	Kompyuter tomografiyasi
MSCT	Ko'p qismli kompyuter tomografiyasi
UTT	O'pkaning ultratovush tekshiruvi
LFK	Terapevtik jismoniy tarbiya
O'RDS	Kattalardagi o'tkir respirator distress sindromi
QL	Hayot sifati
PCFS	COVIDdan keyingi funktsional holat
MERS	Yaqin Sharq respirator sindromi
CRO	C-reaktiv oqsil
ERS	Yevropa nafas olish jamiyati
ARI	O'tkir respirator virusli infeksiya
TNF-alfa	O'simta nekrozi omili alfa
VALI	Ventilator tomonidan qo'zg'atilgan o'pka shikastlanishi
ACE	Angiotensinga aylantiruvchi ferment
RAS	Renin-angiotensin tizimi
RNK	Ribonuklein kislotasi
DNK	Deoksiribonuklein kislotasi
IL	Interleykin
ALV	O'pkani sun'iy shamollatish apparati
C	Spironolakton
K	Kolxisin
B	Vobenzim
OAC	To'liq qon ro'yxati
YOKI	Nisbiy xavf
KG	Nazorat guruhi
F	O'pka to'qimalarining fibrozi

KIRISH

COVID-19 o'zining o'ta yuqori yuqumliligi tufayli pandemiya xarakteriga ega bo'ldi. Kasallikning ijtimoiy ahamiyati, uning keng tarqalganligi, o'ta yuqori o'lim va hayot uchun xavfli asoratlarning ko'pligi bilan bir qatorda, og'ir pnevmoniya (bemorlarning 10%), kattalardagi o'tkir respirator distress sindromi (5%) va trombotik asoratlar ortib bormoqda. Jahon sog'liqni saqlash tashkiloti (JSST) ma'lumotlariga ko'ra," COVID-19da interstitsial pnevmoniyadan o'lim 7,2% hollarda, odatda 1 hafta ichida sodir bo'ladi va ko'pincha o'pka fibrozi tufayli nafas olish yetishmovchiligi bilan bog'liq." ¹ . Kasallikning kechishi, ayniqsa, keksa bemorlarda yoki birgalikda patologiyasi bo'lgan bemorlarda (shu jumladan yurak-qon tomir kasalliklari, qandli diabet, surunkali o'pka kasalliklari, arterial gipertenziya va saraton) og'ir kechdi. O'pka fibrozining paydo bo'lishi, COVID-19 bilan bog'liq pnevmoniya bilan og'rigan bemorlarda samarali antifibrotik choralarni izlash masalalari SARS-CoV2 pandemiyasi global sog'liqni saqlashning dolzarb muammolaridan biridir. Ushbu tadqiqot COVIDdan keyingi interstitsial o'pka kasalligining rivojlanish xavfining chastotasi va prognozlarini va uning oldini olishning oqilona usullarini o'rganishga bag'ishlangan.

Butun dunyo bo'ylab COVID-19 omon qolganlarning bir qator tadqiqotlari shuni ko'rsatdiki, 45% gacha bo'lganlar hali ham simptomning dastlabki boshlanishidan o'rtacha 60 kun o'tgach, kuzatuv tashriflarida nafas qisilishidan shikoyat qiladilar. Shuningdek, sog'ayib ketganidan 3 oy o'tgach, COVID-19dan omon qolgan 55 nafar bemorda o'pka funksiyasi va radiologiyasini o'rganish shuni ko'rsatdiki, ularning 71 foizida qoldiq KT buzilishlari, shu jumladan, 27 foizda interstitsial qalinlashuv belgilari bor. Tadqiqotlarda keng tarqalgan o'pka fibrozini, shu jumladan fibromuskulyar tashkilot va kollagenlashtirilgan fibroz bilan buzilgan arxitekturaning katta joylarini aniqladi. Idiopatik pulmoner fibrozda kuzatilganlarga o'xshash chuqurchalar va qayta qurish ham qayd etilgan.

¹Jahon sog'liqni saqlash tashkiloti JSST 2020. URL: <http://www.who.int/bulletin/volumes/96/ru/>

Bugungi kunda mamlakatimizda aholiga ko'rsatilayotgan tibbiy yordam sifatini tubdan yaxshilash, ko'lamini sezilarli darajada kengaytirish bo'yicha keng ko'lamli maqsadli chora-tadbirlar amalga oshirilmoqda. Shu munosabat bilan "Mamlakatimizda aholiga ko'rsatilayotgan tibbiy yordam samaradorligini, sifatini va ulardan foydalanish qulayligini oshirish, shuningdek, tibbiy standartlashtirish tizimini shakllantirish, patronaj va tibbiy ko'rikning samarali modellarini yaratish, sog'lom turmush tarzini saqlash va kasalliklarning oldini olish orqali kasalliklarni erta tashxislash va davolashning yuqori texnologiyali usullarini joriy etish..." vazifalari belgilandi.²Ushbu maqsadlarga erishish uchun COVID-19 dan tuzalgan bemorlarga tibbiy-ijtimoiy yordam ko'rsatishning kompleks darajasini oshirish, nogironlik darajasini pasaytirish, hayot sifatini yaxshilash, yuqori sifatli tibbiy xizmat ko'rsatishda zamonaviy texnologiyalardan foydalanish usullarini takomillashtirish muhim ahamiyatga ega.

²O'zbekiston Respublikasi Prezidentining 2018-yil 7-dekabrda "O'zbekiston Respublikasi sog'liqni saqlash tizimini tubdan takomillashtirish bo'yicha kompleks chora-tadbirlar to'g'risida"gi PF-5590-son Farmoni.

I-BOB. ADABIYOTLAR SHARXI

1.1. COVID-19 rekonvalesentlarida o'pka parenximal fibrozi xavfi COVID-dan keyingi interstitsial o'pka kasalligining tabiiy tarixi

Dunyo bo'ylab 50 milliondan ortiq odam allaqachon SARS-CoV-2 virusini yuqtirgan. COVID-19 pandemiyasi butun dunyo bo'yicha sog'liqni saqlash tizimiga ulkan ta'sir ko'rsatdi. SARS-CoV-2 virusi asosan nafas olish tizimini zararlaydi, ammo uning ta'siri o'tkir davr bilan cheklanib qolmay, rekonvalesent (tuzalish) bosqichida ham davom etuvchi o'zgarishlarni keltirib chiqaradi. So'nggi yillarda o'tkazilgan klinik, morfologik va radiologik tadqiqotlar COVID-19 infeksiyasi o'pka to'qimalarida uzoq muddat saqlanib qoluvchi interstitsial yallig'lanish, parenximal fibroz va alveolyar remodellyasiyaga olib kelishini ko'rsatmoqda.

Ko'pchilik engil va o'rtacha darajadagi infektsiyani boshdan kechirgan bo'lsa-da, taxminan 10% og'ir COVID-19 pnevmoniyasini rivojlantiradi va 5% o'tkir respirator distress sindromini (O`RDS) rivojlantiradi, bu esa millionlab odamlarda o'pkaning jiddiy shikastlanishiga olib keladi. Ko'pchilik uzoq muddatli oqibatlariga ega bo'lmasa-da, sezilarli darajada fibroz shaklida qoldiq ta'sirlarni rivojlanishi mumkin. Ma'lumki, COVID-19 davrida O`RDSdan omon qolgan bemorlarning taxminan 25%, sabablaridan qat'i nazar, kompyuter tomografiyasi (KT) skanerlarida o'pka fibrozining rentgenologik dalillari bilan o'pka funksiyasining uzoq muddatli buzilishini boshdan kechiradi. [64] Boshqa gripp pnevmoniyalariga e'tibor qaratsak, H1N1 odatda kamdan-kam hollarda fibroz bilan asoratlanadi, H7N9 pnevmoniyasidan farqli o'laroq, bemorlarning 22 foizi 6 oydan keyin fibrozni saqlab qolishgan. SARS va Yaqin Sharq respirator sindromi (MERS) kabi boshqa koronaviruslar haqidagi ma'lumotlar cheklangan. Misol uchun, SARSda fibroz kam uchraydi, Chang va boshqalar tadqiqotida. bir necha oydan keyin KT anormalliklarining kamayishini ko'rsatadi. Boshqa koronaviruslardan farqli o'laroq, COVID-19 katta pandemiya va ko'p sonli kasallangan shaxslar bilan tavsiflanadi. Steroidlardan standart foydalanishga qaramay, ba'zi COVID-19 bemorlarida o'pkaning qoldiq mezonlarini oldini olish uchun odatiy dozalar yetarli bo'lmasligi aniqlandi. Ba'zi omon qolganlarda progressiv fibroz

aniqlangan bo'lsa-da, u kamdan-kam uchraydi. MERS bo'yicha yagona uzoq muddatli bo'ylama ma'lumotlar Chang va boshqalar tomonidan o'tkazilgan tadqiqot tomonidan taqdim etilgan. Bu 15 yil davomida Pekin xalq kasalxonasidan MERS bilan kasallangan 81 tibbiyot xodimini kuzatdi. Ba'zi omon qolganlarda progressiv fibroz aniqlangan bo'lsa-da, bunday holatlar istisno hisoblanadi. Yaqin Sharq nafas olish sindromi (MERS) bo'yicha yagona uzoq muddatli bo'ylama ma'lumotlar Pekin xalq kasalxonasidan MERS bilan kasallangan 81 tibbiyot xodimini 15 yil davomida kuzatgan Chjan va boshqalar tomonidan olib borilgan tadqiqotda keltirilgan.

Yaqinda SARS-CoV-2 infeksiyasidan omon qolganlar haqida ma'lumotlar paydo bo'ldi. Kasalxonadan chiqqanda va undan keyin 2 hafta o'tgach, o'pka funksiyasining anormalliklari, masalan, tarqalish qobiliyatining pasayishi, cheklovchi anomaliyalar va engil havo yo'llarining obstruksiyasi aniqlangan. Kasalxonadan chiqarilgan COVID-19 dan omon qolganlar [10], 47% diffuziya qobiliyatini buzgan va taxminan 25% da cheklovchi ventilyatsiya nuqsonlari kuzatilgan. O'pka funksiyasining bu anormalliklari og'ir o'tkir kasallik bilan og'rigan bemorlarda kuchayadi. Og'ir holatlarda sezilarli darajada kamaygan TLco/alveolyar hajm (Xco) o'pka vaskulopatiyasi darajasini ko'rsatadi. [19].

Avstriyada og'ir SARS-CoV-2 dan omon qolgan 86 bemorning istiqbolli, ko'p markazli, kuzatuvli tadqiqoti xabar qilindi. Tadqiqot kardiopulmonal shikastlanish darajasini baholashga qaratilgan. Yevropa respiratot jamiyati yig'ilishida taqdim etilgan dastlabki natijalar shuni ko'rsatadiki, bo'shatilgandan keyin 6 hafta o'tgach, bemorlarning aksariyatida nafas qisilishi (37%), tarqalish qobiliyatining pasayishi (28%) va KT anormalliklari (88%) mavjud. 24 haftalik kuzatuv ma'lumotlari kutilayotgan bo'lsa-da, 12-haftada KT anormalliklari 56% gacha kamaydi, bu yaxshilanishni ko'rsatadi va hech bir bemorda o'pka fibrozi aniqlanmadi. O'pka funksiyasining yaxshilanishi 6 va 12 haftalar orasida ham qayd etilgan.

COVID-19 pnevmoniyasida rentgenologik topilmalar konsolidatsiyalangan yoki bo'lmagan shisha oynasi xiraliklari, interstitsial qalinlashuv va parenximal chiziqli

xiraliklarni o'z ichiga oladi, ular asosan pastki bo'laklarning periferiyasini afzal ko'rgan holda ikki tomonlama taqsimlanadi.[97] Boshqa yallig'lanishli organ, pnevmoniyaga o'xshash. pnevmoniya, diffuz alveolyar shikastlanishlar ham ko'zga tashlanadi. Tadqiqot shuni ko'rsatdiki, interstitsial qalinlashuv, tartibsiz interfeys, qo'pol retikulyar naqsh va parenxima chiziqlari fibrozsiz guruhga nisbatan fibroz borligida ko'proq uchraydi. Kasallik davomida rivojlanayotgan bu xususiyatlar ushbu bemorlarda o'pka fibrozining prognozi bo'lib xizmat qilishi mumkin. Asal chuqurchalarining tez rivojlanishi, kamdan-kam hollarda bo'lsa ham, xabar qilingan.

COVID-19 paytida o'pka alveolalarida sodir bo'ladigan yallig'lanish jarayoni alveolyar epiteliy va endoteliy hujayralarining shikastlanishi bilan boshlanadi. Sitokin bo'roni (cytokine storm) deb ataluvchi jarayon natijasida IL-6, TNF- α , va boshqa yallig'lanish mediatorlari ortiqcha miqdorda ajralib chiqadi. Bu holat nafaqat o'tkir respirator distress sindromiga (ARDS) sabab bo'ladi, balki keyinchalik o'pka parenximasida fibroz o'zgarishlar uchun zamin yaratadi. Fibroz jarayonining patogenezi murakkab bo'lib, u yallig'lanish, fibroblastlarning faollashuvi, kollagen sintezining kuchayishi va o'pka to'qimasining elastikligini yo'qotish bilan kechadi. Shunday qilib, SARS-CoV-2 virusi bilan kechgan og'ir pnevmoniya natijasida alveolyar to'qimalar o'rnida biriktiruvchi to'qima hosil bo'ladi, bu esa o'pka ventilyatsion sig'imini kamaytiradi, gaz almashinuvini buzadi va surunkali nafas yetishmovchiligiga olib keladi. COVID-19 rekonvalesentlarida o'pka parenximal fibrozi rivojlanish xavfi turli omillarga bog'liq. Birinchi navbatda, og'ir pnevmoniya yoki ARDS bilan kechgan bemorlarda bu xavf ancha yuqori. Uzoq muddat mexanik ventilyatsiyada bo'lgan, reanimatsiyada davolangan, yuqori yallig'lanish markerlari (CRP, ferritin, IL-6) qayd etilgan, shuningdek, gipoksik holatlar uzoq davom etgan bemorlarda fibroz jarayonlar tezroq shakllanadi. Bundan tashqari, yosh omili (60 yoshdan yuqori), erkak jins, surunkali yurak-qon tomir yoki o'pka kasalliklari (KOA, bronxial astma), diabet, semizlik kabi komorbid holatlar ham fibroz rivojlanish ehtimolini oshiradi. Ayrim genetik va immunologik omillar (masalan, TGF- β signal

yo‘li faolligi, fibroblastlarning yuqori sezuvchanligi) ham fibroz patogenezida muhim o‘rin tutadi.

COVID-19 dan keyingi interstitsial o‘pka kasalligining tabiiy tarixi hali to‘liq o‘rganilmagan, chunki bu holat yangi klinik sindrom sifatida shakllanmoqda. Biroq mavjud kuzatuvlar asosida aytish mumkinki, bu jarayon turlicha kechadi: ba’zi bemorlarda o‘pka to‘qimasi asta-sekin tiklanadi va fibroz regressiya qiladi, boshqalarida esa fibroz progressiv tus olib, surunkali interstitsial o‘pka kasalligiga o‘xshash klinik manzarani keltirib chiqaradi.

Radiologik kuzatuvlarda COVID-19 rekonvalesentlarining 30–40 foizida o‘pka parenximasida fibrozga xos belgilar – septal qalinlashish, “honeycomb” tuzilma, traksion bronxiektaziyalar aniqlanadi. Shu bilan birga, ko‘p hollarda bu o‘zgarishlar vaqt o‘tishi bilan pasayadi yoki yo‘qoladi. Shu sababli, COVID-19 dan keyin bemorlarni 6–12 oy davomida radiologik va funktsional kuzatuvda saqlash tavsiya etiladi.

COVID-dan keyingi interstitsial o‘pka kasalligining tabiiy kechishida uchta asosiy yo‘nalish farqlanadi:

1. To‘liq tiklanish yo‘nalishi – o‘tkir yallig‘lanishdan so‘ng o‘pka to‘qimasi regeneratsiyalanadi, fibroz belgilar yo‘qoladi.
2. Barqaror holat – yengil fibroz o‘zgarishlar saqlanib qoladi, ammo klinik jihatdan muhim nafas yetishmovchiligi kuzatilmaydi.
3. Progressiv fibroz – fibroz jarayonlar davom etadi, o‘pka elastikligi pasayadi, dispnoe va gipoksemiya kuchayadi.

Shuningdek, COVID-19 dan keyingi o‘pka fibrozini o‘rganishda davolash usullarining ta’siri ham muhimdir. Kortikosteroidlar, antifibrotik preparatlar (nintedanib, pirfenidon), rehabilitatsion fizioterapiya va nafas mashqlari fibroz jarayonining oldini olishda yordam berishi mumkin. Ammo bu dorilarni qo‘llash mezonlari hali to‘liq aniqlanmagan bo‘lib, klinik tadqiqotlar davom etmoqda.

Shuni alohida ta'kidlash kerakki, COVID-19 dan keyingi fibroz nafaqat anatomik, balki funktsional o'zgarishlar bilan kechadi. Spirometriya natijalari ko'pincha cheklovchi (restrictive) turdagi ventilyatsion buzilishlarni ko'rsatadi. Diffuziya testi (DLCO) kamayishi esa gaz almashinuvi yuzasining torayganligini bildiradi. Shu bois funktsional monitoring radiologik kuzatuv bilan birgalikda olib borilishi zarur. Tadqiqotlar shuni ko'rsatadiki, o'pka parenximal fibrozi COVID-19 dan keyingi o'lim va nogironlikning muhim sababi bo'lishi mumkin. Shu nuqtai nazardan, rekonstruktiv davrda (6–12 oy) bemorlarni dinamik kuzatuv, rehabilitatsiya dasturlari va profilaktik antifibrotik choralar bilan ta'minlash muhimdir.

O'zbekiston sharoitida ham COVID-19 dan tuzalgan bemorlar orasida uzoq muddatli o'pka asoratlarini o'rganish dolzarb masalalardan biridir. Mamlakatimizda olib borilayotgan kuzatuvlar shuni ko'rsatmoqdaki, og'ir pnevmoniya kechirgan bemorlarning 20–25 foizida fibroz o'zgarishlar saqlanib qoladi. Bu holat milliy sog'liqni saqlash tizimida COVID-dan keyingi rehabilitatsiya va monitoring dasturlarini kuchaytirish zaruratini ko'rsatadi.

COVID-19 infeksiyasining o'pka to'qimalariga ta'siri chuqur morfologik o'zgarishlar bilan kechadi. Postmortem tadqiqotlar shuni ko'rsatadiki, SARS-CoV-2 virusi alveolyar epiteliyning 1- va 2-tur hujayralarini bevosita zararlaydi, bu esa alveolokapillyar to'siqning buzilishiga olib keladi. Shu natijada, alveolalarning yallig'lanish eksudati bilan to'lishi, fibrin to'planishi va interstitsial to'qimalarning qalinlashishi kuzatiladi. Ana shu jarayonlar keyinchalik fibroblastlar faollashuvi va kollagen sintezi orqali o'pka fibroziga sabab bo'ladi.

1. O'pka fibrozi patogenezida ishtirok etuvchi asosiy molekulyar mexanizmlar

Fibroz jarayonining rivojlanishida bir nechta signallash tizimlari muhim rol o'ynaydi. TGF- β (transformatsiyalovchi o'sish omili beta) fibroblastlarni miofibroblastlarga aylantirib, kollagen va ekstrasellyulyar matritsa komponentlari ishlab chiqarilishini kuchaytiradi. Shu bilan birga, PDGF (platelet-derived growth

factor), VEGF (vascular endothelial growth factor) va IL-1 β kabi mediatorlar ham yallig'lanish va angiogenez jarayonlarini faollashtiradi.

Virusning o'pka epiteliy hujayralariga kirishi ACE2 retseptorlari orqali sodir bo'ladi. Bu retseptorlarning yuqori ekspressiyasi alveolyar hujayralarda, ayniqsa, keksa yoshdagi va surunkali kasalliklarga ega bemorlarda kuzatiladi. Shu sababli, bu toifadagi bemorlar fibroz rivojlanishiga moyil bo'ladi.

2. Morfologik va radiologik o'zgarishlarning o'zaro bog'liqligi

COVID-19 dan keyingi davrda o'pka parenximasida kuzatiladigan o'zgarishlar kompyuter tomografiyada (KT) "ground-glass" o'zgarishlar, retikulyar chiziqlar, bronxiektaziya va "honeycomb" tuzilma ko'rinishida aniqlanadi.

Tadqiqotlarga ko'ra, og'ir COVID-19 pnevmoniyasi bilan kasallangan bemorlarning 25–35 foizida 6 oy o'tganidan keyin ham KTda interstitsial o'zgarishlar saqlanib qoladi. Shu sababli, post-COVID davrda o'pka KT nazorati muhim diagnostik ahamiyatga ega.

3. COVID-dan keyingi interstitsial o'pka kasalliklarining klinik kechishi

Klinik jihatdan bemorlar dispnoe (nafas qislishi), tez charchash, quruq yo'tal, gipoksemiya bilan shikoyat qiladilar. Ayrim hollarda simptomlar yillar davomida saqlanadi. Spirometrik tekshiruvlarda o'pka hajmi va diffuziya sig'imini pasayishi kuzatiladi. Bu holatlarning ayrimlari post-COVID-ILD (interstitial lung disease) deb ataluvchi yangi sindrom doirasiga kiritilgan.

4. Epidemiologik ko'rsatkichlar.

Dunyo miqyosida olib borilgan meta-tahlillar shuni ko'rsatadiki: COVID-19 o'tkazgan bemorlarning o'rtacha 30% ida 3–6 oy ichida fibroz belgilar kuzatilgan; Og'ir pnevmoniya kechirganlarda bu ko'rsatkich 45–60% gacha yetadi; 12 oy davomida kuzatilgan bemorlarning 20–25% ida fibroz o'zgarishlar saqlanib qolgan.

Bu ma'lumotlar o'pka fibrozining COVID-19 dan keyingi global sog'liq muammosiga aylanganini ko'rsatadi.

5. *Profilaktika va davolash yondashuvlari.* COVID-dan keyingi fibroz rivojlanishining oldini olish uchun erta reabilitatsiya muhim rol o'ynaydi. Nafas mashqlari, fizioterapiya, kislorod terapiyasi va yengil jismoniy faoliyat o'pka funksiyasini tiklashga yordam beradi. Medikamentoz yondashuvda antifibrotik preparatlar — pirfenidon va nintedanib — hozircha sinov bosqichida bo'lsa-da, o'pka fibrozining progressiyasini sekinlashtirishda ijobiy natijalar bergan. Shuningdek, yengil va o'rta og'irlikdagi holatlarda uzoq muddat past dozali kortikosteroid terapiyasi interstitsial yallig'lanishning so'nishiga yordam beradi. Ammo bu dorilarni nazoratsiz qo'llash mumkin emas.

6. *Reabilitatsiya va monitoring.* COVID-19 rekonvalesentlarida o'pka sog'lig'ini tiklash uchun ko'p bosqichli reabilitatsiya dasturi ishlab chiqilishi zarur: 3 oydan so'ng birinchi KT nazorat; 6 oyda spirometriya va diffuziya testi; 12 oyda klinik baholash va radiologik monitoring. Shuningdek, bemorlarda surunkali dispnoe, gipoksemiya yoki yo'tal davom etsa, pulmonolog kuzatuviga yuborish tavsiya etiladi.

7. *Ijtimoiy va psixologik oqibatlar*

COVID-19 dan keyingi fibroz holatlar nafaqat jismoniy, balki psixologik oqibatlarga ham ega. Uzoq muddatli nafas yetishmovchiligi ish qobiliyatining pasayishiga, hayot sifatining yomonlashishiga va depressiv holatlarga olib keladi. Shu bois, reabilitatsiya jarayonida psixologik qo'llab-quvvatlash ham muhim o'rin tutadi.

8. *Ilmiy yo'nalishdagi dolzarb masalalar*

Hozirgi kunda dunyo miqyosida COVID-19 dan keyingi fibrozni chuqur o'rganish bo'yicha bir necha yirik klinik tadqiqotlar olib borilmoqda. Ularning maqsadi: COVID-19 dan keyingi o'pka fibrozining aniq biomarkerlarini topish; Fibroz jarayonini teskari rivojlantirishga qodir yangi dori vositalarini ishlab chiqish; Individual reabilitatsiya protokollarini ishlab chiqishdir.

COVID-19 dan keyingi o'pka fibrozining rivojlanishi ko'p omilli jarayon bo'lib, u immun, yallig'lanish va to'qima qayta tiklanish mexanizmlarining buzilishi natijasida

yuzaga keladi. Interstitsial o'zgarishlarning tabiiy tarixi har bir bemorda individual kechadi: ayrimlarida regressiya, boshqalarida esa progressiya kuzatiladi.

Shu bois, COVID-19 rekonvalesentlarini tizimli kuzatish, xavf omillarini aniqlash, antifibrotik va reabilitatsion chora-tadbirlarni o'z vaqtida qo'llash nafaqat klinik, balki ijtimoiy jihatdan ham dolzarb masaladir.

Xulosa qilib aytganda, COVID-19 rekonvalesentlarida o'pka parenximal fibrozi rivojlanish xavfi ko'plab omillar bilan bog'liq bo'lib, uning patogenezi murakkab va ko'p bosqichli jarayondir. COVID-dan keyingi interstitsial o'pka kasalligining tabiiy tarixi individual xususiyatlarga ega bo'lib, ayrim hollarda to'liq tiklanish, boshqalarida esa progressiv fibroz bilan kechadi. Shuning uchun bu holatni erta aniqlash, xavf guruhlarini belgilash va individual reabilitatsiya strategiyalarini ishlab chiqish ilmiy va amaliy jihatdan nihoyatda muhimdir.

Shunday qilib, kasallik davrida paydo bo'ladigan interstitsial qalinlashuv, tartibsiz interfeys, qo'pol retikulyar naqsh va parenxima chiziqlari bu bemorlarda o'pka fibrozining ko'rsatkichi bo'lib xizmat qilishi mumkin. Kamdan-kam hollarda bo'lsa-da, chuqurchaga tez o'tishi haqida xabar berilgan.

1.2. COVID-19 sabab bo'lgan o'pka fibrozining patogenetik jihatlari

Barcha infeksiyalar, xoh bakterial, xoh virusli bo'lsin, nafas yo'llarining epiteliysiga zarar yetkazishi, apoptozni qo'zg'atishi va shikastlanishga xostning javobiga ta'sir qilishi mumkin. Respirator virusli infeksiyalar va o'pka fibrozining rivojlanishi o'rtasidagi aniq bog'liqlikni qo'llab-quvvatlovchi keng ko'lamli dalillar mavjud. Virusdan keyingi o'pka fibrozining mexanizmi gripp va SARS kabi oldingi virusli epidemiyalar kontekstida keng o'rganilgan. Masalan, H1N1 grippiga asoslangan tadqiqot, pnevmoniya bilan kasalxonaga yotqizilgan bemorlarda o'sish omili beta 1 (TGF-b1) ning yuqori darajalari aniqlangan. Ushbu sitokin turli mexanizmlar, jumladan hujayradan tashqari matritsa oqsillarining cho'kish va fibroblast migratsiyasini rag'batlantirish orqali fibrozni keltirib chiqarishi ma'lum.

Jolly va boshqalar tomonidan olib borilgan tadqiqotlar. [84] sichqoncha modellaridan foydalangan holda gripp virusi qo'ng'iroq retseptorlari 3 ni faollashtirishini aniqladi, bu o'z navbatida o'pkada TGF-b1 ni rag'batlantiradi va kollagen cho'kmasining ko'payishiga olib keladi. Ularning tadqiqotlari grippdan keyingi 5-kunidayoq kollagen I, III, IV va VI da sezilarli o'sishni ko'rsatdi.

2002 yilda SARS-CoV-1 ning avvalgi avj olishida TGF-b1 darajasining oshishi qon zardobida, bronxial va epiteliya hujayralarida va alveolyar epiteliya hujayralarida ham kuzatilgan edi [13].

Og'ir COVID-19 pnevmoniyasidan omon qolganlarda fibrozning rivojlanishiga hissa qo'shishi mumkin bo'lgan ikkita potentsial yatrogen omil aniqlandi: kislorod toksikligi va ventilyator tomonidan qo'zg'atilgan o'pka shikastlanishi (19).

COVIDdan keyin fibroz rivojlantgan bemorlar odatda og'irroq kasal bo'lib, keng tarqalgan ikki tomonlama o'pka kasalliklari bilan kasallanadilar va shuning uchun kasallikning o'tkir bosqichida ko'pincha kislorodning uzoq muddatli yuqori konsentratsiyasini talab qiladi. Ma'lumki, kislorodning yuqori konsentratsiyasiga uzoq vaqt ta'sir qilish kisloroddan kelib chiqadigan erkin radikallarni ishlab chiqarishni ko'paytirishi mumkin, bu esa o'z navbatida o'pka epiteliyasining shikastlanishiga olib kelishi mumkin. COVID-19 pnevmoniyasidan so'ng o'tkir respirator distress sindromidan (O'RDS) omon qolgan eng og'ir ta'sirlangan bemorlar qattiq o'pkalari funksiyasini saqlab qolish uchun uzoq muddatli mexanik ventilyatsiyaga muhtoj bo'lishi mumkin. O'pka shikastlanishining boshlang'ich omili sifatida mexanik stressning roli yaxshi aniqlangan va ventilyator tomonidan qo'zg'atilgan o'pka shikastlanishi (VILI) bu bemorlarda kuzatilgan o'pka fibroziga ham hissa qo'shishi mumkinligi taxmin qilingan [5].

COVID-19 bilan bog'liq o'pka fibrozining shakllanishi murakkab, ko'p bosqichli va ko'p omilli jarayon bo'lib, u yallig'lanish, immun tizim faollashuvi, endotelial disfunktsiya hamda alveolyar to'qimalarning qayta tiklanishidagi buzilishlar bilan xarakterlanadi. Ushbu patologik jarayonning asosida SARS-CoV-2 virusining

to‘g‘ridan-to‘g‘ri o‘pka to‘qimalariga tropizmi, sitokinlar ajralishi va fibroblastlarning haddan tashqari faollashuvi yotadi.

1.2.1. Virusning o‘pka to‘qimasiga kirishi va dastlabki yallig‘lanish reaksiyasi.

SARS-CoV-2 virusi o‘pka alveolyar epiteliy hujayralariga angiotenzin-konvertlovchi ferment 2 (ACE2) retseptorlari orqali kiradi. ACE2 retseptorlari asosan 2-tur alveolyar epiteliy hujayralarida joylashgan bo‘lib, ularning asosiy vazifasi surfaktant sintezini ta‘minlashdir. Virus kirgach, hujayra membranasining fuziyalashuvi va virus genomining sitoplazmaga kirishi natijasida hujayra lizisi va nekrozi yuz beradi.

Bu jarayon mahalliy immun javobni qo‘zg‘atadi — makrofaglar va neyrofillar faol bo‘ladi, proinflamator sitokinlar: IL-1 β , IL-6, TNF- α , IFN- γ katta miqdorda ajraladi. Ularning haddan tashqari ko‘pligi “sitokin bo‘roni” (cytokine storm) deb ataluvchi og‘ir yallig‘lanish reaksiyasini keltirib chiqaradi. Shu paytda alveolyar to‘siqning yaxlitligi buziladi, suyuqlik va yallig‘lanish hujayralari alveolalarga o‘tadi, bu esa diffuziya jarayonini keskin cheklaydi.

1.2.2. Endotelial disfunktsiya va mikrotromboz.

COVID-19 patogenezida endotelial zararlanish ham muhim o‘rin tutadi. SARS-CoV-2 endoteliy hujayralarini ham infektsiyalashi mumkin. Bu holat mikrotromboz, vaskulit va kapillyar o‘tkazuvchanlikning oshishi bilan kechadi. Mikrosirkulyatsiya buzilishi natijasida o‘pka parenximasining ayrim qismlarida gipoksiya kuchayadi, bu esa fibroblastlar faolligini oshiradi va fibrogenez jarayonini tezlashtiradi.

Gipoksiya sharoitida HIF-1 α (hypoxia inducible factor) faollashadi, u esa o‘z navbatida TGF- β va VEGF ekspressiyasini oshiradi — bu omillar fibroblastlarning proliferatsiyasi va angiogenezni kuchaytiradi. Natijada o‘pka to‘qimalarida yangi, ammo disfunktsional biriktiruvchi to‘qima shakllanadi.

1.2.3. Fibroblastlar va miofibroblastlar faollashuvi.

O'pka fibrozining markaziy patogenetik bosqichi fibroblastlarning miofibroblastlarga differensiasiyasidir. Miofibroblastlar — kollagen, fibronektin va ekstrasellyulyar matritsaning boshqa komponentlarini ishlab chiqaruvchi faol hujayralardir.

COVID-19 infeksiyasi paytida alveolyar epiteliyning shikastlanishi bu jarayonni kuchaytiradi. O'pka to'qimasida yallig'lanish mediatorlari — TGF- β , PDGF, IL-13 — miofibroblastlarning ko'payishiga olib keladi. Shu sababli, alveolyar joylarda biriktiruvchi to'qima o'sadi va elastiklik kamayadi.

Agar bu jarayon uzoq davom etsa, alveolyar arxitektura butunlay buziladi, alveolalar o'rnida fibroz to'qima paydo bo'ladi. Bu esa o'pka sig'imini kamaytiradi va nafas olish jarayonini qiyinlashtiradi.

1.2.4. Immun tizimning nomutanosib faolligi

COVID-19 sababli yuzaga kelgan fibrozda immun tizimning nomutanosib faolligi ham muhim ahamiyatga ega. Virusga javoban faollashgan T-limfotsitlar, ayniqsa CD4⁺ Th2 hujayralari, IL-4, IL-5, IL-13 kabi fibrogenezni rag'batlantiruvchi sitokinlarni ishlab chiqaradi. Shu bilan birga, makrofaglarning M2 fenotipi ustunlikka ega bo'ladi, ular ham fibroblastlar o'sishini qo'llab-quvvatlaydi. Natijada yallig'lanish to'liq so'nmaydi, balki surunkali jarayon tusini oladi — bu fibroz shakllanishining immun asosini tashkil etadi.

1.2.5. Surunkali yallig'lanish va to'qima qayta tiklanishining buzilishi.

Sog'lom sharoitda o'tkir yallig'lanishdan keyin o'pka to'qimasi regeneratsiya orqali tiklanadi. Ammo COVID-19 da regeneratsiya mexanizmlari buziladi. 2-tur alveolyar hujayralar o'rniga miofibroblastlar ko'payadi, surfaktant ishlab chiqarilishi kamayadi, alveolyar kollaps va mikroskopik atelektazlar yuz beradi.

Ekstrasellyulyar matritsa tarkibidagi metalloproteinazalar (MMP-2, MMP-9) va ularning ingibitorlari o'rtasidagi muvozanat buziladi. Shu sababli matritsa parchalanmay, to'planib boradi. Bu fibroz jarayonini yanada kuchaytiradi.

1.2.6. O'pka fibrozining bosqichlari.

COVID-19 bilan bog'liq o'pka fibrozini uch bosqichga ajratish mumkin:

1. Yallig'lanish bosqichi — alveolyar epiteliyning zararlanishi, sitokinlar ko'payishi, neyrofil va makrofag infiltratsiyasi bilan kechadi.

2. Fibroblastlar faollashuvi bosqichi — TGF- β , PDGF, IL-13 ta'siri ostida miofibroblastlar shakllanadi, kollagen sintezi ortadi.

3. Fibroz maturatsiyasi bosqichi — biriktiruvchi to'qima mustahkamlanadi, o'pka arxitekturasi buziladi, funksional imkoniyatlar kamayadi.

Ushbu bosqichlar o'rtasida aniq chegaralar yo'q, ammo ularning har biri patogenetik jihatdan muhim bo'lib, davolash strategiyasini belgilashda ahamiyatlidir.

1.2.7. Genetik va epigenetik omillar.

So'nggi yillarda o'tkazilgan tadqiqotlar COVID-19 bilan bog'liq fibroz rivojlanishida genetik moyillik rol o'ynashini ko'rsatmoqda. Masalan, MUC5B, TOLLIP, TGF- β 1 genlaridagi ayrim polimorfizmlar interstitsial o'pka kasalliklariga moyillikni oshiradi.

Epigenetik o'zgarishlar — DNK metilatsiyasi, mikroRNK-larning (masalan, miR-21, miR-29) disbalansi — fibroblastlarning nazoratsiz o'sishiga olib keladi. Shu sababli, fibrozni o'rganishda genetik va epigenetik tadqiqotlar istiqbolli yo'nalish hisoblanadi.

1.2.8. Patogenetik bog'lanishlar va klinik natijalar

COVID-19 sababli fibroz rivojlanishining patogenetik mexanizmlari klinik jihatdan quyidagicha namoyon bo'ladi: O'pkaning elastikligi pasayadi; Gaz almashinuvi buziladi (DLCO kamayadi); Nafas qislishi (dispnoe) va gipoksemiya kuzatiladi; Radiologik tasvirlarda interstitsial o'zgarishlar, "ground-glass" va retikulyar chiziqlar paydo bo'ladi.

Bu belgilar nafaqat anatomik, balki funktsional darajada o'pka faoliyatining jiddiy cheklanishini aks ettiradi.

1.2.9. Patogenetik asoslangan davolash imkoniyatlari.

O'pka fibrozining patogenezi chuqur o'rganish yangi davolash yondashuvlarini ishlab chiqishda muhim ahamiyatga ega. Hozirda antifibrotik dori vositalari — nintedanib va pirfenidon — TGF- β signal yo'lini inhibe qilish orqali fibroz progressiyasini sekinlashtiradi. Shuningdek, antioksidantlar, antisitokin terapiya (IL-6 yoki TNF- α ingibitorlari), regenerativ yondashuvlar (masalan, mezenximal ildiz hujayra terapiyasi) ham istiqbolli yo'nalish sifatida o'rganilmoqda.

COVID-19 bilan bog'liq o'pka fibrozining patogenezi ko'p bosqichli, murakkab va tizimli jarayon bo'lib, unda virusning bevosita to'qima ta'siri, immun javob, gipoksiya, endotelial disfunktsiya va fibroblastlarning patologik faollashuvi asosiy o'rin tutadi. Har bir bosqichni chuqur o'rganish kelajakda antifibrotik davolash strategiyalarini takomillashtirish va o'pka to'qimasining qayta tiklanishini tezlashtirish imkonini beradi. Shu bois ushbu jarayonlarni ilmiy asosda tahlil qilish COVID-19 dan keyingi o'pka kasalliklarini boshqarishda hal qiluvchi ahamiyatga ega.

Virusli zararlanish mexanizmi

Viruslar hujayralarga muhim hujayra yuzasi retseptorlari ifodasini to'g'ridan-to'g'ri yoki signalizatsiya yo'llarini faollashtirish orqali ta'sir qiladi, bu esa o'sish omillarini ishlab chiqarishni ko'paytirishga olib keladi. Angiotensin-konvertatsiya qiluvchi ferment (ACE) retseptorlari SARS-CoV-2 spike oqsilining S1 bo'linmasi bilan o'zaro ta'sir qiladi. Ushbu retseptor gemostaz va suyuqlik-tuz balansi uchun mas'ul bo'lgan renin-angiotensin tizimining (RAAS) faoliyatini tartibga soladi. ACE angiotensin I ni angiotensin II ga aylantiradi, aldosteronning chiqarilishini o'z ichiga olgan turli signal yo'llarini rag'batlantiradi. Vazokonstriksiya va suyuqlik va natriyni ushlab turishdan tashqari, RAAS ham yallig'lanish va pro-fibrotik ta'sirga ega. Bunga javoban, ACE angiotensin II ni antifibrotik va yallig'lanishga qarshi xususiyatlarga ega bo'lgan himoya angiotenzin 1-7 ga aylantiradi. Xost hujayralardagi ACE retseptorlari o'zaro ta'sirdan so'ng SARS-CoV-2 boshqoq oqsili bilan birga endositozlanadi, bu ACE2 darajasini pasaytiradi va hujayraning RAASni boshqarish qobiliyatini buzadi. Angiotensin II ning haddan tashqari faollashuvi interleukin (IL) 6, o'sma nekrozi omili

(TNF) alfa, neytrofillar, makrofaglarining faollashuvi va endotelial hujayralarning shikastlanishiga olib keladi. Bundan tashqari, angiotensin II kollagen 1 geni ekspressiyasini va transformatsiya qiluvchi o'sish omili (TGF) beta ni rag'batlantiradi [18]. Ushbu molekulyar hodisalar fibroz shakllanishi jarayonini boshqarishda asosiy rol o'ynaydi. Shunday qilib, SARS-CoV-2 kirish mexanizmi xostdagi yallig'lanishga qarshi va pro-fibrotik reaksiyalarni tartibga soladi.

Joriy tadqiqot virusli shikastlanish natijasida kelib chiqqan signalizatsiya faolligining faollashuv darajasi va davomiyligi, shuningdek, COVID-19 dan keyin tiklanish davrini o'tkazgan shaxslarda renin-angiotenzin tizimining (RAS) faolligi o'rtasidagi bog'liqlikni o'rganishga qaratilgan. Xost hujayralarga kirib borganida, virus endoplazmatik retikulumni faollashtiradi va virus RNK sintezini boshlaydi. Virusli RNK va virus oqsillari virus zarrasini hosil qiladi, bu esa o'z navbatida hujayra membranasidan o'tib, ekzotsitoz orqali hujayradan chiqariladi. Shunday qilib, hujayradagi oqsil sintezi tizimi virusli zarrachalarning ko'payishi va tarqalishini ta'minlash uchun o'zgarishlarga uchraydi. SARS-CoV-2 infeksiyasi bir nechta kinazlar, jumladan kazein kinaz-2, siklinga bog'liq kinaz va protein kinaz S [24] faoliyatidagi o'zgarishlar bilan birga keladi. Bu fermentlar hujayra siklini nazorat qilishda muhim rol o'ynaydi, virusli oqsillarning sintezini faollashtiradigan uning hibsga olinishini tartibga soladi. Virusli N-oqsilning NH₂-terminal qismi virusli RNKning tarjimasiga ustunlik berib, xostning genetik materialining tarjimasini bostirib, maxsus funksiyani bajaradi. N-oqsil, shuningdek, tayyor virusli zarrachalarning shakllanishiga virusli RNKning "qadoqlanishi" uchun javobgardir. [24]. Xost DNK transkripsiyasining buzilishi va virus RNK transkripsiyasining faollashishi hujayradagi apoptozning induksiyasi va profibrotik jarayonlarning rag'batlantirilishi bilan bog'liq.

Odatda hujayra mitoz va migratsiyasi paytida yuzaga keladigan sitoskeleton o'zgarishlari SARS-CoV infeksiyasi paytida ham kuzatiladi. Boshqa ko'plab viruslar singari, SARS-CoV filopodiya hosil qilish va virus zarralarini aktin filamentlari bo'ylab

membrana proektsiyalariga ko'chirish uchun sitoskeletal qayta qurishdan foydalanadi va shu bilan xost hujayralari o'rtasida yangi virus zarralarini tarqatish jarayonini optimallashtiradi [24]. Sitoskeletal qayta tashkil etilishi ichki va tashqi kuchlarni oshiradi. Ichki sitoskeleton va hujayra biomembranasi o'rtasidagi bog'lovchi bo'g'inlar integrinlar bo'lib, ular sitoskeletonning qisqarishi paytida matritsa ichida paydo bo'ladigan stresslarni o'tkazish imkonini beradi. Shunday qilib, sitoskeleton va hujayra ichidagi matritsada mexanik o'zgarishlar haqida ma'lumot uzatiladi. Ushbu jarayonning yakuniy nuqtasi hujayralardagi funktsional o'zgarishdir: fibroblast faollashuvi, makrofag fagotsitozi va endotelial hujayralarning to'siq funksiyasidagi o'zgarishlar [28]. Integrinlar, shuningdek, mexanik stimullarga javoban fibrozga aylanish jarayonlarini bevosita qo'zg'atadi. Xususan, ular sitokinning kechikishi uchun mas'ul bo'lgan peptid bilan bog'lanib, ushbu sitokinning faollashishi bilan bog'liq konformatsion o'zgarishlarni keltirib chiqaradigan yashirin fibroblast transformatsiya omili beta ni faollashtiradi. [72,60] Ushbu topilmalar fibroblast faollashuvi, hujayra sitoskeletonining qisqarishi, kollagen sintezining kuchayishi va matritsaning qattiqligining mos ravishda oshishi [60] o'rtasidagi bog'liqlikni tushuntiradi. Ta'riflangan naqshlarga ko'ra, sitoskeletonning shikastlanishi, ayniqsa virusli infektsiya paytida, tana to'qimalarida fibrogenezning rivojlanishiga yordam beradi.

Yallig'lanish reaksiyasi

COVID-19 holatida yallig'lanishga qarshi molekulalar darajasida sezilarli o'sish kuzatiladi [76, 47]. Reanimatsiya bo'limlarida kasalxonaga yotqizilgan bemorlarda standart bo'limlarda kasalxonaga yotqizilgan bemorlarga nisbatan interleykin-2 (IL-2), interleykin-10 (IL-10), o'sma nekrozi omil-alfa (TNF-alfa) va boshqalar darajasining sezilarli o'sishi qayd etilgan [76, 47]. Blanco-Melo tadqiqoti [23] shuni ko'rsatadiki, COVID-19 yallig'lanish reaksiyasining o'ziga xos shaklini rivojlanishiga olib keladi, bu cheklangan interferon reaksiyasi (interferon I, III) bilan kimyokinning sezilarli faollashishi bilan tavsiflanadi. Mualliflarning ta'kidlashicha, cheklangan interferon reaksiyasi COVID-19 bilan kasallangan keksa bemorlarda o'limning ko'payishiga

sabab bo'lishi mumkin, chunki "qari" immunitet tizimi yosh bemorlarning immun tizimiga nisbatan kamroq interferon ishlab chiqaradi.

Mexanik shikastlanish

Mexanik shamollatish (MSH) cho'zish kuchlari orqali o'pka to'qimalariga, shu jumladan alveolalarga shikast etkazadi. 1591 nafar COVID-19 bemorini [65] o'rganish shuni ko'rsatdiki, reanimatsiya bo'limlariga yotqizilganlarning 99 foizi ventilyatsiya yordamiga muhtoj, 88 foizi esa MSHda edi. O'pka to'qimalarining cho'zilishi lipid peroksidatsiyasining induksiyasiga, sitokin ishlab chiqarishning ko'payishiga, endotelial-mezenxima o'tkazuvchanligini oshirishga [29] va o'pkada kollagen miqdori oshishiga olib keladi [29,56]. MSH o'pka to'qimalarining shikastlanishining turli mexanizmlari bilan bog'liq, masalan, barotravma (inspiratuar bosimning oshishi bilan ventilyatsiya asorati), volutravma yoki atelektaz (giperinflyatsiya tufayli). Mexanik stressga biologik javob bo'lgan biotravma ham yallig'lanish reaksiyasini tartibga solishda rol o'ynaydi. Biotravmaga misol sifatida mexanosensial signalni uzatish mumkin. Alveolyar epiteliyda bu jarayon protein kinaz R-ga o'xshash endoplazmatik retikulum kinaz tomonidan boshqariladi. Dolin va boshqalar tomonidan mexanik ventilyatsiya natijasida o'pka to'qimalarining shikastlanishining kalamush modelida ko'rsatilgandek, bu fermentning inhibitsiyonu bronxoalveolyar yuvishda hujayralar sonini kamaytiradi, neytrofil infiltratsiya va o'pka shishi intensivligini pasaytiradi.

Birgalikda olingan natijalar shuni ko'rsatadiki, shikastlangan yoki dastlab "qattiq" o'pkalarni tegishli ventilyatsiya qo'llab-quvvatlashi o'zgaruvchan fibroblast omil beta ning stressdan kelib chiqqan chiqarilishining og'irligini kamaytirishi va AIC tomonidan qo'zg'atilgan profibrotik signallarning faolligini kamaytirishi mumkin.

Fibrotik javob

SARS-CoV2 ning yaqinda paydo bo'lishi nuqtai nazaridan, o'pka to'qimalariga infeksiyaning uzoq muddatli oqibatlari haqida ma'lumotlar kam. COVID-19 dan tuzalgan shaxslar to'liq tuzalishi mumkinmi yoki o'pka interstitiumining patologik qayta tuzilishining qoldiq belgilari bormi degan savol ko'tariladi. MERS va SARS-

CoV kabi boshqa koronavirus infeksiyalari haqidagi ma'lumotlar o'pka fibrozining tez-tez rivojlanishini ko'rsatadi. Masalan, MERS o'pka kasalligi [49] bilan og'riqan bemorlarda fibroz rivojlanishining 33% xavfi bilan bog'liq va SARS-CoV 27,8-62% fibroz xavfi va o'pka funksiyasining pasayishi bilan bog'liq [6,35,79,80,].

Statistik ma'lumotlar shuni ko'rsatadiki, o'pka to'qimalarining qarishi o'pka fibrozining rivojlanishiga moyillikni oshiradi. Og'ir COVID-19 ko'proq keksa bemorlarda kuzatiladi va ular postinfeksion o'pka fibrozisi xavfi yuqori [36]. Bu jarayon, shuningdek, hujayradan tashqari matritsaning disregulyatsiyasi, hujayralararo o'zaro ta'sirlarning buzilishi va ildiz hujayra potentsialining kamayishi bilan bog'liq bo'lgan yoshga bog'liq. Telomer qisqarishi va epigenetik o'zgarishlar kabi mumkin bo'lgan o'zgarishlar infeksiyadan keyin tiklanish jarayonlariga ta'sir qilishi mumkin, ayniqsa keksa bemorlarda.

Shuni ta'kidlash kerakki, infeksiyadan keyin o'pka to'qimasini tiklash jarayonlari ildiz hujayralari populyatsiyasidagi o'zgarishlarga ham bog'liq. Alveolyar epiteliya hujayralari II tip, o'z-o'zini yangilaydigan hujayralar populyatsiyasi bu kontekstda muhim rol o'ynaydi. "Keksa" o'pka to'qimalarida ularning o'z-o'zini yangilash va farqlash qobiliyati kamayishi mumkin, bu yallig'lanish reaksiyasining kuchayishiga va progressiv fibrozga xos bo'lgan yarani davolashning buzilishiga yordam beradi.

Hozirgacha virusli infeksiya o'pka fibroziga olib kelishi mumkinmi yoki yo'qmi bahsli edi. Sheng va boshqalar tomonidan meta-tahlil. O'tkir virusli infeksiyalar va fibroz rivojlanishi o'rtasida hech qanday bog'liqlik aniqlanmagan, idyopatik o'pka fibrozi xavfi surunkali virusli infeksiyalar bilan ortadi. Bu surunkali virusli infeksiyalarning o'rtacha, ammo uzoq davom etadigan yallig'lanishni keltirib chiqarishi bilan izohlanadi, bu to'qimalarning gomeostazini va tiklanishini buzadi, to'qimalarning "ikkilamchi" haqoratlarga moyilligini oshiradi. "Ikki zarba" nazariyasi shuni ko'rsatadiki, birlamchi shikastlanish ikkilamchi agent tomonidan qo'zg'atiladigan pro-fibrotik signallar uchun old shartlarni yaratadi. O'tkir respirator distress sindromi (O'RDS) bo'lgan bemorlarda kuzatuvlar shuni ko'rsatadiki, hatto qisqa muddatli

O`RDS ham pro-fibrotik javobni keltirib chiqarishi mumkin. O`RDS bilan og'rigan va to'liq tuzalmagan bemorlarda o'pka fibrozining rivojlanish xavfi yuqori.

O'pka fibrozi O`RDS ning ma'lum asoratidir va COVID-19 bemorlarida O`RDS chastotasini hisobga olgan holda, o'pka fibrozi bu infektsiyaning potentsial asoratlari bo'lishi mumkin. Progressiv bo'lgan idiopatik o'pka fibrozidan farqli o'laroq, O`RDS bilan bog'liq fibroz odatda barqarordir. Biroq, ba'zi bemorlar O`RDSdan to'liq tiklanishni boshdan kechirishlari mumkin, boshqalari esa doimiy fibrotik o'zgarishlarga va o'pka funksiyasining buzilishiga duch kelishi mumkin. Haddan tashqari faol yallig'lanish reaksiyasi va immunitet tizimi O`RDS va O`RDSdan keyin yuzaga kelishi mumkin bo'lgan fibrozning rivojlanishida asosiy rol o'ynaydi va yuqori xavfli bemorlarni aniqlash va profilaktika strategiyalarini ishlab chiqish uchun ko'proq tadqiqotlar talab etiladi.

1.3. Post-COVID-19 o'pka fibrozining patogenezi

SARS-CoV-2 hujayralarga angiotensin 2 retseptorlari, transmembran serin proteaza 2, furin, sialik kislotalar va hujayradan tashqari matritsa metalloproteinaz induktori (CD147) orqali kiradi. COVID-19 bilan og'rigan bemorlarning o'pkalarida o'limdan keyingi tadqiqotlar ACE2-musbat endotelial hujayralar sonining ko'payishi, hujayra-hujayra aloqalarining buzilishi va endotelial-mezenximal o'tish (EMT) kabi tizimli o'zgarishlarni aniqladi, bu jarayon COVID-19 bemorlarida o'pka fibrozi rivojlanishining asosiy mexanizmi hisoblanadi.

EMT - bu endotelial hujayralarning mezenxima hujayralariga aylanishi, endotelial xususiyatlarning yo'qolishi va mezenxima hujayralarining xususiyatlariga ega bo'lishi bilan birga keladi. O'pka gipertenziyasi, ateroskleroz, miokard fibrozi kabi turli patologiyalarga xos bo'lgan bu jarayon COVID-19 bilan kasallangan bemorlarda o'pka fibrozi rivojlanishining asosiy mexanizmi bo'lishi mumkin. EMT jarayonida endotelial hujayralar o'zlarining endotelial o'ziga xosligini yo'qotadilar, mezenxima hujayralarining xususiyatlarini oladi, bu morfologiya, oqsil ekspressiyasi va proteinaz faolligidagi o'zgarishlarni o'z ichiga oladi.

Qizig'i shundaki, gistopatologik tahlillar COVID-19 va idiopatik o'pka fibrozisi bo'lgan bemorlardagi o'zgarishlarning o'xshashligini ko'rsatib, o'pka fibrozi patogenezida EMT ning ahamiyatini ta'kidlaydi. Shunday qilib, SARS-CoV-2 EMT bilan bog'liq endotelial disfunktsiyani keltirib chiqarishi mumkin, bu oxir-oqibatda o'pka fibrozining rivojlanishiga olib keladi.

COVID-19 (SARS-CoV-2) infeksiyasi 2019-yilda Xitoyning Uxan shahrida aniqlangan bo'lib, qisqa vaqt ichida global pandemiyaga aylandi. Virus asosan havo-tomchi yo'li bilan yuqadi va nafas yo'llari epiteliy hujayralariga ACE2 retseptorlari orqali kiradi. Shu jarayonda alveolyar epiteliy, endoteliy va interstitsial to'qimalarda kuchli yallig'lanish reaksiyasi yuzaga keladi.

Yallig'lanish mediatorlarining — interleykin-6 (IL-6), tumor nekroz omili (TNF- α), interleykin-1 β (IL-1 β) — ortiqcha ajralishi "sitokin bo'roni" deb ataluvchi og'ir immun javobni yuzaga keltiradi. Natijada alveolyar devorlar shikastlanadi, kapillyar o'tkazuvchanlik oshadi va diffuz alveolyar shikastlanish (DAS) rivojlanadi. Ushbu patofiziologik mexanizm o'pka interstitsial komponentining shikastlanishiga va keyinchalik fibroz jarayonining boshlanishiga sabab bo'ladi.

Post-COVID-19 davrida kuzatiladigan o'pka fibrozining patogenezi COVID-19 infeksiyasining o'tkir bosqichida kechgan yallig'lanish, alveolyar epiteliyning shikastlanishi, endotelial disfunktsiya va surunkali immun faollik natijasida rivojlanadigan murakkab patobiologik jarayon hisoblanadi. Bu holatda o'pka parenximasida to'qimalari fiziologik qayta tiklanish o'rniga patologik qayta tuzilishga uchraydi va interstitsial fibroz shakllanadi. Post-COVID o'pka fibrozining patogenezi o'tkir fazadagi yallig'lanish reaksiyasi bilan uzviy bog'liq bo'lib, regeneratsiya jarayonining nomutanosibli va fibroblastlarning ortiqcha faollashuvi bilan izohlanadi. Post-COVID interstitsial o'pka kasalligi (post-COVID ILD) — bu COVID-19 infeksiyasidan so'ng o'pka parenximasida saqlanib qolgan yallig'lanish yoki fibroz jarayonlar bilan kechuvchi surunkali patologik holatdir. Ko'plab klinik kuzatuvlarga ko'ra, og'ir COVID-19 pnevmoniyasini boshidan kechirgan bemorlarning 30–50% da

3–6 oy o‘tganidan so‘ng ham KTda interstitsial o‘zgarishlar saqlanib qoladi. Bular quyidagi shakllarda namoyon bo‘ladi: “Ground-glass” (sutmonga o‘xshash) o‘zgarishlar, Retikulyar chiziqli infiltratlar, Peribronxial va subplevral fibroz chiziqlar, “Honeycombing” ko‘rinishidagi kech fibroz o‘choqlari. Bu o‘zgarishlar klinik jihatdan nafas qisqaligi, gipoksemiya, charchoq va jismoniy faollikning pasayishi bilan namoyon bo‘ladi.

Interstitsial fibroz jarayonining rivojlanish mexanizmlari. O‘pka fibrozining patogenezi quyidagi asosiy bosqichlar ajratiladi: Epitelial shikastlanish — alveolyar epiteliy hujayralarining virus ta‘sirida nekrozi va apoptozi. Immun yallig‘lanish — makrofaglar, T-limfotsitlar va neyrofil granulotsitlarning faollashuvi, IL-6, TGF- β va boshqa mediatorlarning ortishi. Fibroblastlarning faollashuvi — TGF- β ta‘sirida fibroblastlar kollagen ishlab chiqarishni kuchaytiradi. Ekstrasellular matritsaning (ECM) to‘planishi — natijada alveolyar devorlar qalinlashadi, elastiklik kamayadi, gaz almashinuvi buziladi.

Agar bu jarayon o‘z vaqtida tormozlanmasa, o‘pka to‘qimalarida qaytmas fibroz shakllanadi.

Fibroz rivojlanish ehtimoliga ta‘sir etuvchi prediktor omillar.

Tadqiqotlar natijasiga ko‘ra, post-COVID o‘pka fibrozining rivojlanish ehtimoli bir nechta klinik va laborator omillarga bog‘liq. Quyidagi jadvalda asosiy prediktor omillar va ularning tushuntirishi keltirilgan:

№	Prediktor omil	Tushuntirish
1	Kasallikning og‘ir kechishi	ARDS yoki reanimatsiya davosi olgan bemorlarda yuqori xavf
2	Uzoq muddatli gipoksemiya	O‘pka perfuziyasining buzilishi fibrozni tezlashtiradi
3	Yoshi katta (>60 yosh)	To‘qima regeneratsiyasi sust, fibroblast faolligi yuqori

4	Erkak jinsi	Gormon va immun farqlari sababli xavf ko'proq
5	IL-6, ferritin, CRP yuqoriligi	Kuchli yallig'lanishning belgisi
6	Mexanik ventilyatsiya davomiyligi	Barotravma va oksidativ stress fibrozni rag'batlantiradi

Ushbu omillar orasida IL-6 va TGF- β darajalari fibroz jarayonining asosiy biokimyoviy markerlari sifatida ko'riladi.

Radiologik baholashning ahamiyati. Post-COVID o'pka fibrozini baholashda yuqori aniqlikdagi kompyuter tomografiya (HRCT) eng muhim diagnostik usul hisoblanadi. HRCT yordamida o'pkaning quyidagi patologik o'zgarishlari baholanadi: "Ground-glass" sohalari — faol yallig'lanish belgisi; Retikulyar o'zgarishlar — interstitsial to'qima fibrozlanishini ko'rsatadi; Traction bronhiektaziyalar — fibrozning kuchaygan bosqichiga xos; "Honeycombing" — yakuniy fibroz bosqichi. Ko'plab ilmiy ishlarda CT-severity score 25 dan yuqori bo'lgan bemorlarda fibroz rivojlanish xavfi 5–7 barobar ortishi qayd etilgan.

Laborator va biomarker prediktorlari. Fibroz rivojlanishida quyidagi laborator ko'rsatkichlar muhim bashorat omillari sifatida tan olingan: C-reaktiv oqsil (CRP) – >30 mg/L bo'lsa, yallig'lanish faol. Ferritin – >500 ng/mL darajasida sitokin faolligi oshgan. D-dimer – >1000 ng/mL bo'lsa, mikrotromboz xavfi yuqori. Interleykin-6 (IL-6) – >35 pg/mL darajasida fibrozga olib keluvchi TGF- β yo'lini faollashtiradi. Laktatdehidrogenaza (LDH) – alveolyar shikastlanish belgisi. Ushbu markerlarning yuqoriligi fibroz jarayonining erta bosqichida ham kuzatiladi, bu esa ularni prediktor sifatida klinik amaliyotga joriy etish imkonini beradi.

1.3.1. Alveolyar epiteliyning qayta tiklanishdagi buzilishlar.

COVID-19 o'tkir fazasida alveolyar epiteliy hujayralari, ayniqsa II-tur pnevmotsitlar, SARS-CoV-2 virusining ACE2 retseptorlari orqali zararlanadi. Ushbu hujayralar surfaktant ishlab chiqarish va epitelial regeneratsiya uchun mas'uldir.

Ularining yo‘qolishi natijasida alveolyar to‘siqning yaxlitligi buziladi, gaz almashinuvi yomonlashadi.

Postinfektsion davrda regeneratsiya mexanizmlarining izdan chiqishi tufayli yangi pnevmotsitlar o‘rniga fibroblastlar va miofibroblastlar proliferatsiyasi sodir bo‘ladi. Bu esa alveolyar devorlarda biriktiruvchi to‘qima hosil bo‘lishiga, natijada o‘pka elastikligining kamayishiga olib keladi.

1.3.2. Fibroblastlarning uzoq muddatli faolligi.

Post-COVID o‘pkasida fibroblastlar va miofibroblastlarning ortiqcha faolligi fibrozning markaziy mexanizmlaridan biridir. O‘tkir COVID-19 yallig‘lanish jarayoni tugagandan so‘ng ham bu hujayralar apoptotik yo‘nalishga o‘tmaydi, balki faol holatda saqlanib qoladi. Bu holat TGF- β 1, PDGF, IL-6 kabi fibrogenik sitokinlarning surunkali sekretsiyasi bilan bog‘liqdir. Ushbu mediatorlar fibroblastlarda kollagen I va III sintezini oshiradi, ekstrasellyulyar matritsaning parchalanish tezligini kamaytiradi va natijada fibroz to‘qima to‘planadi.

Bundan tashqari, TGF- β 1 signal yo‘llarining (Smad2/3) ortiqcha faolligi fibroblastlarning differensiasiyasini miofibroblastlarga yo‘naltiradi. Bu jarayonni “fibrotik sikl” deb ataluvchi patologik holat mustahkamlaydi.

1.3.3. Surunkali yallig‘lanish va immun disbalans

Post-COVID o‘pka fibrozining muhim xususiyatlaridan biri — yallig‘lanish jarayonining to‘liq so‘nmasligidir. Hatto klinik simptomlar yo‘qolgandan keyin ham o‘pka interstitsiyida mononuklear hujayralar infiltratsiyasi, M2-turdagi makrofaglar, CD4+ Th2 limfotsitlar saqlanib qoladi.

Bu hujayralar IL-4, IL-10, IL-13 kabi sitokinlarni ishlab chiqaradi, ular esa fibroblastlarning proliferatsiyasi va kollagen to‘planishini rag‘batlantiradi. Shu bilan birga, antiyallig‘lanish jarayonlari (IL-1Ra, IL-37, IL-38) yetarlicha faollashmaydi. Natijada immun disbalans surunkali fibrogenik holatni kuchaytiradi.

1.3.4. Gipoksiya va oksidlovchi stressning roli

COVID-19 dan keyin o'pkada alveolyar ventilyatsiyaning buzilishi natijasida surunkali gipoksiya kuzatiladi. Gipoksik sharoitda HIF-1 α faollashadi, bu esa VEGF va TGF- β ifodasini kuchaytiradi. Shu orqali angiogenez va fibrogenez o'zaro bog'lanadi.

Bundan tashqari, oksidlovchi stress ham fibroz shakllanishida muhim rol o'ynaydi. O'tkir yallig'lanish jarayonida hosil bo'lgan reaktiv kislorod turlari (ROS) hujayralarni zararlaydi, DNK metilatsiyasini buzadi, TGF- β signalini kuchaytiradi. Shu sababli, post-COVID bemorlarda oksidlovchi stressning davom etishi fibroz progressiyasini tezlashtiradi.

1.3.5. Endotelial disfunktsiya va mikrotromboz.

Post-COVID holatda endotelial zararlanish ham davom etadi. Mikrovaskulyar endoteliy hujayralarida disfunktsiya saqlanib qoladi, bu esa qon oqimini sekinlashtiradi, mikrotromblarning paydo bo'lishiga sabab bo'ladi.

O'pka kapillyarlarida trombotik o'zgarishlar va perfuziya buzilishi gipoksiyani yanada kuchaytiradi. Shu bilan birga, endoteliydan chiqariladigan endotelin-1 va angiotenzin II miqdorining ortishi fibroblastlarni bevosita faollashtiradi.

1.3.6. Ekstrasellyulyar matritsaning qayta tuzilishi.

Ekstrasellyulyar matritsa (ECM) — o'pka to'qimasining asosiy strukturaviy komponenti bo'lib, uning muvozanati matritsa metalloproteinazalari (MMP) va ularning ingibitorlari (TIMP) o'rtasidagi nisbat bilan belgilanadi.

Post-COVID o'pka to'qimasida ushbu muvozanat buziladi: MMP-9 faolligi kamayadi, TIMP-1 esa ortadi. Natijada ECM parchalanmay, to'planadi va fibrozning morfologik bazasi hosil bo'ladi.

Morfologik jihatdan bu jarayon interstitsial kollagen tolalarining zichlashuvi, alveolyar devorlarning qalinlashuvi va kapillyarlarning obliteratsiyasi bilan namoyon bo'ladi.

1.3.7. Genetik va epigenetik o'zgarishlar.

Post-COVID o'pka fibrozining og'irlik darajasi ayrim genetik polimorfizmlar bilan ham bog'liqdir. Tadqiqotlarda MUC5B, TOLLIP, ACE2, TGF- β 1 genlaridagi o'zgarishlar fibrozga moyillikni oshirishi aniqlangan.

Epigenetik mexanizmlar — DNK metilatsiyasi, giston modifikatsiyasi va mikroRNK-larning disbalansi (ayniqsa miR-21 va miR-29) fibroblastlarning differensiasiyasi va matritsa ishlab chiqarilishini nazoratdan chiqaradi. Shu bois, genetik predispozitsiya postinfektsion fibroz patogenezida ahamiyatli komponent hisoblanadi.

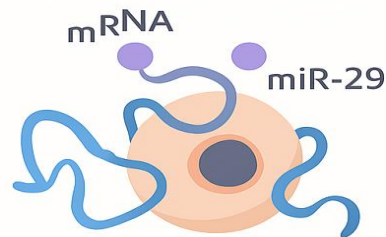
GENETIC AND EPIGENETIC CHANGES



GENETIC

MUC5B
TOLLIP
ACE2
TGF- β 1

Post-COVID
pulmonary fibrosis



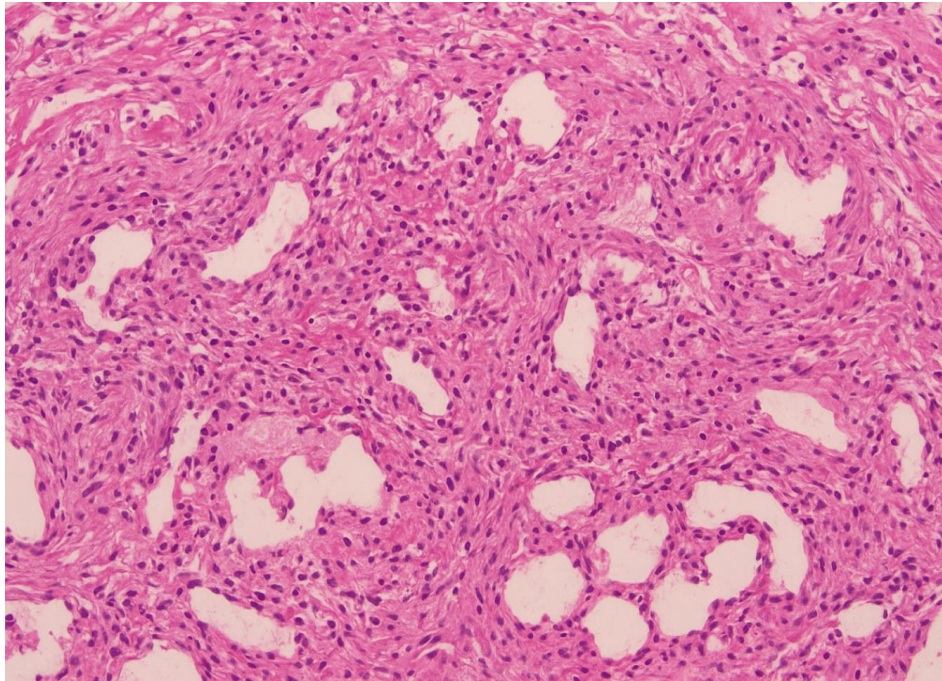
EPIGENETIC

DNK metilatsiyasi
Giston modifikatsiyasi

1.3.8. Morfologik o'zgarishlar.

Post-COVID fibrozida o'pka to'qimalarida quyidagi morfologik belgilar kuzatiladi: Alveolyar devorlarning qalinlashuvi va kollagen tolalarining ko'payishi; Miofibroblastlar va fibroblastlarning to'planishi; Kapillyar obliteratsiyasi va neovaskulyarizatsiya o'choqlari; Hialin membranalarining qoldiqlari; "Honeycomb lung" (asalari uyasi ko'rinishi) tipidagi tuzilish.

Ushbu o'zgarishlar interstitsial o'pka kasalliklarining tipik fibrotik shakliga o'xshash bo'lib, post-COVID o'pka yetishmovchiligiga asos bo'ladi.



Rasm1. post-COVID o'pka fibrozining gistologik (mikroskopik) ko'rinishi bo'lib, gematoksilin va eozin (H&E) bo'yoqlari bilan bo'yalgan to'qima namunasini ifodalaydi.

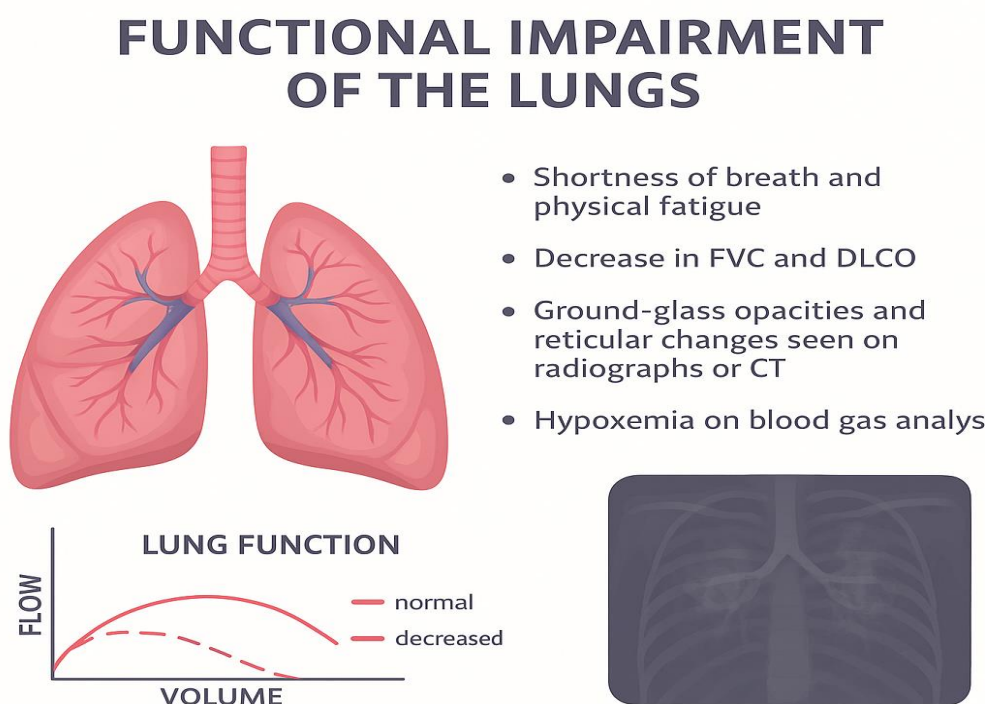
Tasvirda quyidagi morfologik o'zgarishlar yaqqol ko'rinadi: Alveolyar devorlarning qalinlashuvi – alveolalar orasidagi to'qima kollagen va fibroblastlar bilan to'lib, elastiklik kamaygan. Kollagen tolalarining ko'payishi – pushti rangda ko'ringan to'qimalar fibroz jarayonni bildiradi. Miofibroblast va fibroblast to'planishi – mor shkalada yadroli hujayralar (ko'k-binafsha nuqtalar) ko'pligi bilan aniqlanadi. Kapillyar obliteratsiyasi – ayrim joylarda qon tomir bo'shliqlari yo'qolgan yoki toraygan. Hialin membranalarining qoldiqlari – o'tkir alveolyar shikastlanish davridan so'ng qolgan amorf modda sohalari. “Honeycomb lung” (asalari uyasi) ko'rinishi – alveolyar bo'shliqlarning notekis, kengaygan shaklda joylashuvi fibrozning terminal bosqichiga xosdir.

Umuman olganda, bu gistologik ko'rinish COVIDdan keyingi interstitsial fibroz uchun xos bo'lib, alveolyar arxitekturaning buzilishi, kollagen to'planishi va o'pka elastikligining yo'qolishi bilan tavsiflanadi.

1.3.9. Patogenetik bog‘lanishlarning klinik ifodasi.

Patogenetik mexanizmlar natijasida paydo bo‘lgan fibroz o‘pkaning funksional imkoniyatlarini sezilarli darajada kamaytiradi. Klinik jihatdan bu quyidagicha ifodalanadi: Nafas qislishi va jismoniy charchoq; O‘pkaning hayotiy sig‘imi (FVC) va diffuziya qobiliyati (DLCO) kamayishi; Rentgenologik yoki KT tasvirlarda “ground-glass” zonalari va retikulyar o‘zgarishlar; Qon gaz tahlilida gipoksemiya.

Bu belgilar surunkali, sekin kechuvchi fibrotik o‘zgarishlarning klinik natijasidir.



Rasm 2. post-COVID fibroz natijasida o‘pkada yuzaga kelgan surunkali funksional buzilishlarni ilmiy va vizual tarzda ifodalaydi.

Fibroz jarayon natijasida o‘pka funksional imkoniyatlarining kamayishini ifodalovchitibbiy-ilmiy diagrammadir. Unda o‘pka fibrozining klinik va funksional belgilarini aniq ko‘rsatadigan asosiy komponentlar aks etgan: Markazda o‘pka rasmi — alveolalar orasida fibroz to‘qima ko‘payishi sababli o‘pkalarning elastikligi pasayganini bildiradi.

“Lung Function” grafigi — normal (to‘liq chiziq) va kamaygan (punktir chiziq) o‘pka hajmi va havo oqimi orasidagi farqni ko‘rsatadi. Buhayotiy sig‘im (FVC) vadiffuziya qobiliyati (DLCO) pasayganini anglatadi. Nafas qislishi va jismoniy charchoq – alveolyar gaz almashinuvining buzilishi sababli; FVC va DLCO kamayishi – o‘pkaning elastiklik va gaz diffuziya imkoniyati pasaygan; “Ground-glass” va retikulyar o‘zgarishlar – rentgen yoki KT tasvirlarda fibroz jarayonni bildiruvchi belgilar; Gipoksemiya – qon gaz tahlilida kislorod miqdorining kamayishi.

1.3.10. Patogenetik asoslangan terapevtik yondashuvlar.

Post-COVID fibrozni davolashda patogenetik mexanizmlarni hisobga olish muhimdir. Antifibrotik preparatlar (pirfenidon, nintedanib) — TGF- β va PDGF signal yo‘llarini bostirish orqali fibrozni sekinlashtiradi. Antioksidant terapiya — oksidlovchi stressni kamaytiradi, hujayra regeneratsiyasini qo‘llab-quvvatlaydi. Reabilitatsiya dasturlari — nafas mashqlari, kislorod terapiyasi va jismoniy faoliyat orqali o‘pka funksiyasini yaxshilaydi. Klinik kuzatuv — fibroz progressiyasini baholash uchun KT nazorati va spirometriya muhim ahamiyatga ega.

Post-COVID-19 o‘pka fibrozining patogenezi — bu o‘tkir yallig‘lanish, immun disbalans, endotelial disfunksiya, gipoksiya va fibroblastlarning surunkali faolligi o‘rtasidagi murakkab o‘zaro bog‘liqlik natijasidir. Bu jarayon o‘pka parenximasining qayta tiklanish mexanizmlarini izdan chiqaradi, ekstrasellyulyar matritsa to‘planishiga va o‘pka elastikligining yo‘qolishiga olib keladi.

Ushbu mexanizmlarni chuqur o‘rganish postinfektsion davrda o‘pka yetishmovchiligini oldini olish hamda antifibrotik terapiyani individual asosda rejalashtirish imkonini beradi.

COVIDdan keyingi interstitsial o'pka kasalligi va fibrozni bashorat prediktorlari.

COVIDdan keyingi fibrozning paydo bo'lishi to'g'risidagi ma'lumotlar paydo bo'lishi bilan bir qator taxminiy prognozlar aniqlandi. Bularga keksa yosh, og'ir kasallik, uzoq vaqt intensiv terapiya bo'limida / kasalxonada qolish kiradi (uzoq muddat

ICU / kasalxonada qolish) va mexanik shamollatish, chekish tarixi va surunkali alkogolizm. O'pka shikastlanishining og'irligi va yallig'lanish reaksiyasi jarohatni tuzatish uchun zarur bo'lgan fibroblastik javobning kattaligi bilan bog'liq ekanligi ma'lum. Kasallik paytida CRO va IL-6 ning yuqori darajalari tiklanish davrida fibroz shakllanishiga olib kelishi mumkin. O'tkir kasallik davrida LDH MERS-CoV infektsiyasi [48] va SARS kabi boshqa koronavirus infektsiyalaridan keyin o'pka fibrozi xavfi bilan sezilarli darajada bog'liq. PC-ILDni rivojlantirgan COVID-19 bemorlari, shuningdek, fibrotik bo'lmagan guruhga qaraganda uzoqroq vaqt davomida puls modulyatsiyalangan steroid terapiyasi va antiviral dorilarni qabul qilishdi, bu esa bo'shatilgandan keyin fibrozni rivojlantirganlar kasalxonaga yotqizish paytida odatda og'irroq kasallikka duchor bo'lganligini ko'rsatadi .

Qaysi COVID-19 bemorlarida uzoq muddatda o'pka anomaliyalarini rivojlanish xavfi ko'proq ekanligini, bunday oqibatlar hal bo'ladimi, yaxshilanadimi yoki doimiy holga keladimi va o'pka anomaliyalariga terapevtik vositalar qanday ta'sir qilishi mumkinligini aniqlashga hali erta. Doimiy simptomlar yoki radiologik anomaliyalar bilan engil va o'rtacha darajadagi kasallikni boshdan kechirganlar klinik kuzatuv va qo'shimcha baholashni talab qiladi. Qaysi COVID-19 bemorlarida fibrozga o'tish ehtimoli ko'proq ekanligini taxmin qiladigan aniq biomarker bebaho bo'ladi.

Sigaret chekuvchilarda kuzatilgan ACE2 ning ortib borayotgan ekspressiyasi ularni faolroq endotelial-mezenximal o'tish jarayoniga olib kelishi mumkin, bu SARS-CoV-2 ga sezuvchanlikni oshirishi va postinfeksion o'pka fibrozi xavfini oshirishi mumkin. Bundan tashqari, II tipdagi giperplastik va giperproliferativ alveolyar epiteliya hujayralari epiteliya-mezenximaga o'tish natijasida COVID-19 dan keyingi kech davrda o'pka fibrozining rivojlanishida rol o'ynashi mumkin.

Bu hujayrali transformatsiyalar bazal membrananing degradatsiyasi, epiteliy xususiyatlarining yo'qolishi va epiteliy-mezenxima o'tishning xarakterli belgilari bo'lgan mezenxima oqsillarining ko'payishi bilan birga keladi. Ushbu mexanizmlarning barchasi turli xil etiologiyali o'pka fibrozining rivojlanishi va rivojlanishida, shu

jumladan COVID-19 oqibatlarida markaziy rol o'ynashi mumkin. Kasallikning kech davrida o'pka fibrozisi epidemiyasiga tayyorgarlik ushbu uyali jarayonlarni chuqurroq tushunishni va profilaktik aralashuv strategiyasini ishlab chiqishni talab qiladi.

1.4. Potentsial profilaktika strategiyalari

COVID-19 bilan og'rigan bemorlarda o'pka fibrozi asosan o'pka to'qimalarining yuqori muvofiqligi va prokoagulyant holati [98] kabi xususiyatlar bilan tavsiflangan o'tkir respirator distress sindromi (O`RDS) rivojlanishi bilan bog'liq. Bu xususiyatlar COVID-19 bilan bog'liq O`RDSni boshqa shakllardan ajratib turadi [67]. Shu munosabat bilan, bunday bemorlarda yallig'lanishdan keyingi o'pka fibrozini davolash uning rivojlanishining o'ziga xos xususiyatlarini hisobga oladigan noyob strategiyalarni talab qiladi.

Ushbu xususiyatlarni hisobga olgan holda, bu bemorlarda yallig'lanishli pulmoner fibrozdan keyin davolash strategiyalari o'ziga xos yondashuvni talab qiladi.

Steroidlar

Virusli pnevmoniyada steroidlarni qo'llash tizimli yallig'lanish reaksiyasi faolligining pasayishi bilan oqlanadi, bu o'pka to'qimalarining shikastlanishi va O`RDS rivojlanish xavfini kamaytiradi. Biroq, MERS va SARS bilan bog'liq tajribalar kortikosteroidlarni qo'llashning omon qolish foydasini ko'rsatmadi, bu jiddiy asoratlar va virusni tozalashning kechikishi bilan birga keladi [8]. H1N1 meta-tahlili, shuningdek, steroidlardan foydalanishni ikkilamchi infeksiyalar va o'lim xavfi bilan bog'ladi. Ba'zi hollarda, masalan, refrakter shok yoki bronxo-obstruktiv sindrom, steroidlar oqlanadi, ammo ularni COVID-19 bilan bog'liq pnevmoniya [8,95] bilan og'rigan bemorlarda qo'llash asoratlar xavfi ortishi va virusni tozalashning kechikishi tufayli tavsiya etilmaydi. Post-COVID o'pka fibrozining oldini olishda steroidlarning roli qo'shimcha tadqiqotlarni talab qiladi.

Spironolakton

Bir nechta tadqiqotlar Spironolaktonni antifibrotik vosita sifatida qo'llashni taklif qildi. Mineralokortikoid retseptorlarining faollashishi turli patologik jarayonlarning

rivojlanishiga yordam beruvchi omil hisoblanadi. Aldosteron adrenokortikosteroid gormoni va mineralokortikoid retseptorlarining fiziologik faollashtiruvchisi sifatida o'pka, yurak va buyrak fibrozida kuzatiladigan hujayradan tashqari matritsaning metabolizmini oshirishda rol o'ynaydi. Alveolyar epiteliya darajasida ta'sir ko'rsatadi [16]. Aldosteron darajasining oshishi gipertenziya rivojlanishi, yallig'lanish jarayonining uzayishi va fibrozning rivojlanishi bilan bog'liq. Hozirgi vaqtda aldosteron retseptorlari antagonistlarining postviral fibrozga profilaktik ta'siri to'g'risida ishonchli ma'lumotlar etarli emas, ayniqsa zoologik modellarning cheklovlarini hisobga olgan holda, ko'pincha sichqoncha ma'lumotlariga asoslangan .

Spironolakton turli xil hayvonlar modellarida [99] antioksidant faollikni ko'rsatdi, bu antioksidant tizimni faollashtirish va erkin radikallar [11] shakllanishini inhibe qilish orqali to'qimalarga oksidlovchi shikastlanish darajasini kamaytirishi mumkin. O'pka to'qimasida Spironolaktonni qo'llash bilan alveolalardagi limfotsitlar, neytrofillar, makrofaglar va eozinofillar sonining kamayishi kuzatiladi. Ba'zi tadqiqotlar, shuningdek, Spironolaktonning turli agentlar [83] keltirib chiqaradigan pnevmoniyaning og'irligini kamaytirishda samaradorligini ko'rsatadi.

Fibrinolitiklar

Simptomatik qo'llab-quvvatlovchi yordamdan tashqari, COVID-19 bilan bog'liq O`RDS asoratlari uchun maxsus davolash mavjud emas [27]. Nafas olish va yurak etishmovchiligining rivojlanishi o'pkada fibrin to'planishi va o'pka tomirlarida trombotsitlar mikrotrombi shakllanishi bilan bog'liq. Otopsi ma'lumotlari COVID-19 bemorlarining o'pkalarida o'xshash patologik o'zgarishlarni tasdiqlaydi.

Tromb hosil bo'lishining faollashishi va fibrinolizning inhibisyonu natijasida kelib chiqqan koagulyatsion tizimning halokatli faollashuvi gripp A modeliga o'xshash o'pka tomirlari endoteliyasining disfunktsiyasi bilan bog'liq. O`RDS davolash samaradorligini oshirish uchun koagulyatsiya va fibrinolizga ta'sir ko'rsatishga urinishlar 2003 yildan beri amalga oshirilmoqda . Xususan, plazminogen aktivatoridan

foydalanish hayvonlar ustida o'tkazilgan tajribalarda va erta klinik tadqiqotlarda dalda beruvchi natijalarni ko'rsatdi [69].

Hardaweya va boshqalar tomonidan 2001 yilgi tadqiqot. terminal O`RDS bilan og'rigan bemorlarda urokinaz yoki streptokinazadan foydalanish qon ketish xavfini sezilarli darajada oshirmasdan o'lim xavfini 100% dan 70% gacha kamaytirishini aniqladi. Ta'kidlanishicha, aksariyat hollarda o'lim sababi o'pka asoratlari emas, balki ko'p a'zolar yetishmovchiligi, jumladan, jigar va buyrak etishmovchiligi bo'lgan [69].

Virus bilan bog'liq bo'lmagan O`RDS bilan bog'liq o'tkir o'pka shikastlanishining hayvonlar modelida to'qimalarning plazminogen faollashtiruvchisi o'limning kamayishi, arterial kislorod qisman bosimining ko'proq oshishi va arterial karbonat angidrid qisman bosimining pasayishi bilan bog'liq edi . Ushbu topilmalar, COVID-19 bilan bog'liq bo'lgan O`RDS rivojlanishida giperkoagulyativlikning patogenetik asoslari bilan birgalikda fibrinolitiklar uchun optimal dozalash rejimini aniqlash uchun keyingi tadqiqotlar muhimligini ta'kidlaydi.

Hayvonlarda o'tkazilgan tajribalarda intratrakeal va tomir ichiga yuborish fibrinolitiklardan foydalanishning eng samarali usullari ekanligi isbotlangan . O`RDSning boshlang'ich davrida 25 mg to'qima plazminogen faollashtiruvchisini 2 soat davomida, so'ngra 22 soat davomida 25 mg, lekin 0,9 mg / kg dan ko'p bo'lmagan infuzionni kiritish tavsiya etiladi.

Kislorodning qisman bosimi 50 mmHg dan past, karbonat angidrid gazi 60 mmHg dan ortiq bo'lgan COVID-19 sabab bo'lgan O`RDS bilan kasallangan bemorlarda fibrinolitiklardan foydalanish tavsiya etiladi, hatto ekstrakorporeal membranani kislorod bilan ta'minlash va/yoki ventilyatsiya yordami mavjud bo'lmasa ham [120]. Biroq, COVID-19 bilan kasallangan bemorlarda tez-tez kuzatiladigan trombotsitopeniya kontrendikatsiya bo'lishi mumkin.

Virusga qarshi preparatlar

Virusli o'pka fibrozining rivojlanishining oldini olish kontekstida asosiy narsa virusli kuchini kamaytirish va virusli pnevmoniyaning davomiyligini qisqartirishdir.

Ushbu maqsadga erishish uchun uchta yo'nalishda ish olib borish muhimdir: ma'lum virusli agentlarni aniqlash uchun klinik testlardan foydalanish [86]; molekulyar kutubxonalar va ma'lumotlar bazalaridan foydalanish va maqsadli antiviral terapiya. Tadqiqotlar natijasida eng istiqbolli dorilar sifatida gidroksiklorokin va remdesivirdan foydalanish taklif qilindi.

Xlorokin va gidroksiklorokin Koronavirus retseptorlarining glikoliz zanjirini buzadigan va immun tizimining faoliyatini modulyatsiya qiluvchi dori vositalaridan foydalanish SARS-CoV-2 infektsiyasini davolashning muhim jihati hisoblanadi. Immun tizimining funktsional holatini modellashtirish ushbu infektsiyani davolash patogenezida ham asosiy rol o'ynaydi [22].

Inson hujayralarida virusli tsiklning birinchi bosqichining inhibitori bo'lgan teikoplaninni qo'llash davolashning yana bir yo'lidir [15]. Remdesivir, lopinavir/ritonavir kabi antiviral vositalar RNK replikatsiyasini inhibe qiladi, bu o'pkaning shikastlanishini cheklash va klinik holatni yaxshilash samaradorligini ko'rsatadi [7,195,50]. Remdesivir SARS-CoV-2 infektsiyasi bo'lgan odamlarda samarali va xavfsiz ekanligi isbotlangan [66,2].

Lopinavir/ritonavirning beta-interferon yoki ribavirin bilan kombinatsiyasi ham koronavirus infektsiyasiga qarshi samarali [7,43,34,53]. Hujayra membranasi retseptorlari blokatori vazifasini bajaradigan Umifenavir koronavirus infektsiyasiga qarshi potentsial samaradorlikka ega [45,55]. Favipiravir SARS-CoV-2 virusining in vitro replikatsiyasini inhibe qiladi va radiologik rasmning normallashtirishini ko'rsatadi [103,30].

Ivermektin, antiparazitik dori, virusga qarshi vosita sifatida samaradorligi va xavfsizligini ko'rsatishda muvaffaqiyat qozondi [31]. In vitro va in vivo virusli RNK replikatsiyasini bloklaydigan siklesonid kabi boshqa potentsial agentlar ham ko'rib chiqilmoqda [82].

IL-6 ga monoklonal antikor bo'lgan tosilizumab immunosupressiv faollikka ega va klinik sinov natijalari uning kislorodga bo'lgan talabni kamaytirish va o'pka

shikastlanishi yuqori MSCT darajasi bo'lgan COVID-19 bemorlarida rentgenografik tasvirni yaxshilash qobiliyatini ko'rsatadi [39,70].

SARS-CoV-2 infeksiyasidan tuzalgan bemorlardan qon plazmasini quyishni o'z ichiga olgan plazma terapiyasi kortikosteroid terapiyasi bilan solishtirganda virusli yukni kamaytirish, kasalxonaga yotqizish va o'lim xavfini kamaytirish va klinik natijalarni yaxshilash uchun samarali usul bo'lishi mumkin [41,89].

Virusni yo'q qilishni tezlashtirish nuqtai nazaridan, immun javobni faollashtiradigan koloniyani ogohlantiruvchi omillardan foydalanish nazariy jihatdan asoslanadi [18]. Biroq, hozirgi vaqtda ushbu omillardan foydalanish va ularning COVID-19 bilan kasallangan bemorlarda sitokin "bo'roni" rivojlanish xavfiga ta'siri bo'yicha klinik ma'lumotlar yo'q.

Terapiya uchun potentsial yangi yo'llar.

COVID-19 bilan bog'liq o'pka fibrozi rivojlanishining oldini olish uchun turli yondashuvlar ko'rib chiqilmoqda. Ba'zi tadqiqotlar tirozin kinaz inhibitori intedanib va pirfenidondan foydalanishni o'z ichiga olgan idiopatik o'pka fibrozini davolashga asoslangan. Chitotriosidase inhibitori OATD-01 dan foydalanish ham e'lon qilindi, tetrandrin alkaloidi antioksidant va yallig'lanishga qarshi xususiyatlarni namoyish etadi. Shuningdek, o'simlik ekstraktlari va mezenximal ildiz hujayralari va inson amniotik suyuqlikdan foydalanish kabi usullardan foydalanish bo'yicha tadqiqotlar olib borilmoqda. 2020-yil 25-apreldan beri qo'llanilgan giperbarik oksigenatsiya [57] IL-1beta, IL-6 va TNF-alfa [21] ifodalanishining pasayishi bilan bog'liq. Biroq, atsetazolamid, nifedipin va fosfodiesteraza inhibitörleri [100] yordamida yondashuv samaradorligi. COVID-19 da qo'shimcha klinik ma'lumotlarni talab qiladi [20,12,32]. Jing-Yu Chen va boshqalar tomonidan o'tkazilgan o'pka transplantatsiyasi [160,9]. [40], kasallikning og'ir klinik holati va o'tkir rivojlanishini hisobga olgan holda, faqat alohida holatlarda strategiya sifatida ko'rib chiqiladi.

Koviddan keyingi fibrozni davolash.

Steroidlar. 16-iyun kuni reanimatsiya tadbirlari natijalari e'lon qilinganidan beri steroidlar PC-ILD tufayli gipoksiya bilan og'rigan bemorlarni davolash standartiga aylandi. Shuni ta'kidlash kerakki, COVID-19 ning o'tkir bosqichida steroidlarning o'rtacha dozalari, odatda 10 kungacha 4-6 mg deksametazon qo'llanilgan. Biroq, steroid dozalari oshirilganda ham, davom etayotgan COVID-19 pnevmoniyasi bo'lgan bemorlarda fibroz kuzatilgan. Mualliflar, steroidlarni bo'shatishdan keyin ham davom ettirishni taklif qiladilar, ayniqsa, agar bo'shatishdan oldingi kompyuter tomografiyasi sezilarli pnevmosklerozni ko'rsatishda davom etsa va bemor gipoksik bo'lib qolsa. Biroq, giperglikemiya va proksimal miyopatiya kabi mumkin bo'lgan asoratlarni oldini olish uchun og'izdan oldin steroidlarning yuqori dozalaridan qochish tavsiya etiladi. Tavsiya etilgan bo'shatish dozasi 20-30 mg prednizolondan oshmaydi, keyinchalik bemorning javobiga qarab asta-sekin kamayadi.

Hozirgi vaqtda antifibrotik dorilarning post-COVID fibrozining oldini olish va davolashdagi roli noaniq bo'lib qolmoqda, ammo ularning potentsial foydasi uchun mantiqiy asoslar mavjud [64]. COVID va IPF o'xshash demografik omillarga ega va antifibrotik dorilarILD, jumladan, COVID-19 kuchaygan bemorlar uchun foydali bo'lishi mumkin deb taxmin qilinadi. Otopsiyada fibroblastlar va chuqurchalar bilan fibroz kuzatiladi va SARS-CoV-2 bilan kasallangan bemorlarning o'pka holatini tushuntirib, ushbu sharoitda antifibrotik dorilarning potentsial ahamiyatini ta'kidlaydi.

Muayyan dorilarni tanlash kamroq aniq bo'lib qolmoqda. Progressiv fibrotik ILDDa foydali bo'lgan perfenidon va nintedanib, COVID-ILDDa foydalanish uchun biologik asosga ega. Ular eksperimental o'pka shikastlanishini inhibe qiladi va IL-6, IL-1 va IL-1B darajasini pasaytiradi. Biroq, bu antifibrotik dorilarning ta'siri 1-3 oygacha aniq bo'lmaydi, bu allaqachon ventilyatsiya yordamiga muhtoj bo'lgan bemorlar uchun ideal bo'lmasligi mumkin. Antifibrotik preparatlarni mas'uliyat bilan qo'llash, og'ir bemorlarda toksiklikni diqqat bilan kuzatib borish va yaxshisi tadqiqot sharoitida foydalanish tavsiya etiladi. Ularni COVID-19 bemorlarining ma'lum guruhlarini, ayniqsa eng og'ir O`RDS bilan og'rigan bemorlar uchun saqlash, ularning fibrozning oldini olish

yoki sekinlashtirishdagi potentsial rolini hisobga olgan holda oqilona yondashuv bo'lishi mumkin.

Post-COVID ILD bilan og'rig'an bemorlarda fibroz rivojlanishini bashorat qiluvchi biomarker juda qimmatli bo'lar edi, ammo u mavjud bo'lmasa-da, traksion bronxoektaz va/yoki chuqurchalar bilan fibrozni aniqlaydigan KT skanerlash fibrozga qarshi dorilardan ko'proq foyda ko'radigan bemorlarni aniqlash uchun foydali vosita bo'lishi mumkin.

Antifibrotik preparatlarni prognozi isbotlangan bemorlar uchun zaxiralash va nazorat ostida nazorat ostida mas'uliyat bilan foydalanish tavsiya etiladi.

Yallig'lanishga qarshi va yallig'lanishga qarshi dorilarni o'z ichiga olgan kombinatsiyalangan terapiya yallig'lanish va fibrotik kaskadning turli jihatlarini hisobga olgan holda oqilona yondashuv hisoblanadi.

Pandemiya ko'lamini hisobga olgan holda, TGF-b1 yo'liga qaratilgan va virus replikatsiyasini inhibe qiluvchi eksperimental dorilarni baholash ham katta qiziqish uyg'otadi. BG00011, PLN-74809 va TD-139 kabi yangi agentlar, shuningdek, rapamisin va'da berishi mumkin, ammo qo'shimcha tadqiqotlar talab qiladi.

Uyda kislorod ta'minotiga muhtoj bo'lgan post-COVID ILD bilan kasallangan bemorlarga kislorod kontsentratorlaridan foydalanish va ularning to'yinganligini diqqat bilan kuzatish tavsiya etiladi. O'pka rehabilitatsiyasi bo'shatilgandan so'ng darhol boshlanadi va tiklanish uchun muhimdir.

Chiqarishdan keyin o'pka emboliyasi xavfini hisobga olgan holda, post-COVID ILD bo'lgan bemorlar harakatchanlik yaxshilanmaguncha bir necha haftadan oylargacha antikoagulyantlarni davom ettirishlari kerak.[107].

Gripp va pnevmoniyaga qarshi emlash koinfektsiyalarning oldini olish va immunitetni mustahkamlash uchun bo'shatilgandan keyin barcha bemorlar uchun majburiydir.[130].

O'pka transplantatsiyasi cheklangan bo'lsa-da, og'ir COVIDdan keyingi ILD bilan og'rigan bemorlarning cheklangan guruhi uchun variant sifatida ko'rib chiqilishi mumkin.[92].

Post-COVID interstitsial o'pka kasalligidan omon qolgan bemorlarni kuzatish.

COVIDdan keyingi ILDning tabiiy tarixini va uning terapiyaga javobini to'liq tushunish uchun ketma-ket tasvirlash va FLT bilan aniq uzunlamasına tadqiqotlar kerak. Biz keng qamrovli diagnostika va 36 oy davomida keyingi tashriflar bilan dastlabki tashrifni o'z ichiga olgan COVID-dan omon qolganlar uchun tavsiya etilgan kuzatuv rejimiga rozimiz. Raghu va boshqalar tomonidan taklif qilingan batafsil rejimdan farqli o'laroq, biz barqarorlikka erishilgunga qadar barcha bemorlar uchun qulayroq 6 oylik tekshiruvlar va yillik HRCTni taklif qilamiz.

So'nggi yillarda butun dunyo sog'liqni saqlash tizimi uchun eng katta sinovlardan biri — COVID-19 pandemiyasi bo'ldi. Ushbu yangi koronavirus infeksiyasi nafaqat o'tkir davrda og'ir pnevmoniyalar, o'tkir respirator distress sindromi (ARDS) va ko'p a'zoli yetishmovchilikni keltirib chiqardi, balki o'pka to'qimasida kechuvchi uzoq muddatli morfologik o'zgarishlar, ya'ni post-COVID interstitsial o'pka kasalliklari (ILD)ni ham yuzaga keltirdi.

Bugungi kunda klinik kuzatuvlar shuni ko'rsatmoqdaki, COVID-19ni og'ir shaklda o'tkazgan bemorlarning 30–60 foizida infeksiyadan 3–12 oy o'tganidan so'ng ham o'pkaning morfo-funksional holati to'liq tiklanmaydi. Yuqori aniqlikdagi kompyuter tomografiya (HRCT) tekshiruvlarida “ground-glass” opasifikatsiyalari, retikulyar o'zgarishlar, bronxiektaziyalar va fibroz o'choqlari saqlanib qolgan holatlar tez-tez aniqlanmoqda. Bu esa, o'z navbatida, surunkali nafas yetishmovchiligi, jismoniy charchoq, gipoksemiya va hayot sifatining keskin pasayishiga olib keladi.

COVID-19dan so'ng o'pka fibrozining patogenezida sitokin bo'roni, angiogenez buzilishi, oksidativ stress, epitelial va endotelial hujayralarning shikastlanishi, shuningdek fibroblastlarning haddan tashqari faollashuvi asosiy o'rin tutadi. Ayniqsa,

TGF- β 1, IL-6, PDGF va VEGF kabi mediatorlarning ortiqcha ishlab chiqarilishi o'pka interstitsiyasida kollagen to'planishiga, alveolyar devorlarning qalinlashishiga va elastiklikning yo'qolishiga sabab bo'ladi. Bu jarayon qaytmas fibroz o'zgarishlar bilan yakunlanishi mumkin.

Shu sababli, post-COVID interstitsial o'pka kasalligi pandemiyadan keyingi davrda global tibbiyot oldida dolzarb klinik, ijtimoiy va iqtisodiy muammo sifatida ko'tarilmoqda. Dunyoda millionlab insonlar bu kasallikning uzoq muddatli oqibatlari bilan yashamoqda, va ularning katta qismida to'liq tiklanish kuzatilmayapti. O'zbekiston ham bundan mustasno emas — mamlakatimizda COVID-19ni og'ir shaklda o'tkazgan minglab bemorlar hozirda nafas qislishi, gipoksemiya va jismoniy imkoniyatning cheklanishi kabi shikoyatlar bilan shifokorlarga murojaat qilmoqda.

Post-COVIDILD nafaqat klinik jihatdan, balki sog'liqni saqlash tizimi nuqtayi nazaridan ham katta ahamiyatga ega. Chunki bunday bemorlar uzoq muddatli kuzatuv, dori vositalar, kislorod terapiyasi va rehabilitatsiya dasturlariga muhtoj bo'ladilar. Bu esa sog'liqni saqlash tizimiga qo'shimcha iqtisodiy yuk tushiradi. Shu bilan birga, mehnat yoshidagi bemorlarning ishga qaytish ko'rsatkichlari pastligi ijtimoiy-iqtisodiy barqarorlikka ham salbiy ta'sir ko'rsatmoqda.

Shu nuqtayi nazardan, post-COVID interstitsial o'pka kasalligidan omon qolgan bemorlarni kuzatish — nafaqat ilmiy, balki amaliy ahamiyatga ega masala hisoblanadi. Bunday kuzatuv orqali quyidagi muhim yo'nalishlar aniqlanadi: Fibroz jarayonining rivojlanish dinamikasini baholash; Yoshi, jinsi, yallig'lanish markerlari (IL-6, CRP, TGF- β) va o'tkir davrdagi og'irlik bilan bog'liqligini aniqlash; O'pka funksional ko'rsatkichlari (FVC, DLCO, PaO₂)dagi o'zgarishlarni dinamik kuzatish; Rehabilitatsiya samaradorligini baholash va optimal davolash strategiyasini ishlab chiqish.

Bundan tashqari, post-COVID fibroz jarayonining molekulyar mexanizmlarini o'rganish orqali o'pka interstitsial kasalliklarining boshqa etiologiyalarini ham chuqurroq anglash mumkin. Chunki COVID-19 bilan bog'liq fibroz — bu inson

organizmidagi yallig'lanish, immun va regenerativ mexanizmlarning murakkab o'zaro ta'sirini aks ettiruvchi tabiiy modeldir.

Ilmiy adabiyotlarda shuningdek, genetik va epigenetik predispozitsiya masalasi ham dolzarb yo'nalish sifatida ko'rilmoqda. Xususan, MUC5B, TOLLIP, ACE2 va TGF- β 1 genlaridagi polimorfizmlar o'pka fibroziga moyillikni oshirishi isbotlangan. Shuning uchun, bunday bemorlarni uzoq muddat kuzatish, ularning genetik va immun xususiyatlarini hisobga olish orqali individual reabilitatsiya yondashuvlarini ishlab chiqish imkoniyati paydo bo'ladi.

Post-COVID o'pka fibrozini o'rganish dolzarbligining yana bir sababi — bu holatning surunkali interstitsial o'pka kasalliklari (masalan, idiopatik o'pka fibroz) bilan o'xshash patogenezga ega bo'lishidir. Demak, COVID-19dan so'ng olingan kuzatuv ma'lumotlari kelajakda boshqa fibrozli kasalliklarni davolash strategiyalarini takomillashtirish uchun ham asos bo'la oladi.

Xalqaro tajriba shuni ko'rsatmoqdaki, post-COVID ILDni erta aniqlash va antifibrotik terapiya (nintedanib, pirfenidon)ni o'z vaqtida boshlash fibroz jarayonning chuqurlashuvini sekinlashtiradi. Shu bilan birga, fizioterapiya, kislorod qo'llab-quvvatlashi va psixologik reabilitatsiya bemorlarning hayot sifatini yaxshilaydi. O'zbekistonda esa bu yo'nalish hali to'liq shakllanmagan, ilmiy asoslangan klinik protokollar ishlab chiqilishi zarur.

Shu sababli, post-COVID interstitsial o'pka kasalligidan omon qolgan bemorlarni kuzatish bo'yicha milliy klinik kuzatuv dasturlari, statistik ma'lumotlar bazasi va ilmiy tahlillarni yaratish — bugungi kunda nafaqat tibbiy, balki strategik ahamiyatga ega.

Virusli o'pka shikastlanishining uzoq muddatli ta'siri va postviral o'pka fibrozining rivojlanishi bilan bog'liq ko'plab javobsiz savollar qolmoqda. SARS-CoV-2 ning o'ziga xos xususiyatlari, uning aholining yoshiga ta'siri va nafas olish belgilarining davomiyligiga oid noaniqlik virus profibrotik muhitning namoyon bo'lishi

uchun javobgar ekanligini aniqlashni qiyinlashtiradi. Antifibrotik davolashning maqsadga muvofiqligi va samaradorligi, maqsadli populyatsiyani aniqlash va terapiyani boshlash uchun optimal vaqt nuqtasi haqidagi savollar ham ochiqlicha qolmoqda.

II-BOB MATERIAL VA TADQIQOT USULLARI

2.1 O'quv dizayni

Tadqiqotga COVID-19 bilan kasallangan, o'rtacha, og'ir va o'ta og'ir bo'lgan 319 nafar bemor ishtirok etdi. Bemorlar yuqumli kasalliklar shifoxonasidan chiqqandan keyin tadqiqotga kiritildi.

Tadqiqot ikki bosqichli bo'ldi: birinchi bosqichda yuqumli kasalliklar shifoxonasidan chiqarilgan 102 bemor 2 oy davomida reabilitatsiya kursidan o'tdi, shu jumladan nafas olish mashqlari va muntazam dinamik jismoniy faollikni o'z ichiga olgan individual tanlangan terapevtik mashqlar dasturi, shuningdek kuniga 2-6 soat davomida 90% dan past dam olish holatida kislorod terapiyasi. Kuzatuv davri oxirida barcha bemorlar o'pka parenximasidagi rentgenologik o'zgarishlar dinamikasini aniqlash uchun MSCT nazoratidan o'tkazildi, uning natijasi yuqumli kasalliklar shifoxonasida o'tkazilgan MSCT bilan solishtirildi (seriyali MSCT tasvirlari mavjud bo'lsa, ikkinchisi hisobga olinadi). SARS-CoV2 sabab bo'lgan o'pka shikastlanishining belgilari quyidagilardan iborat: "tumanli oyna", "toshli qoplama" ko'rinishidagi parenximal siqilish joylari, interstitsial septalarning tartibsiz naqsh bilan siqilishi, tolali kordonlar (ko'pincha ikki tomonlama, asosan pastki lob), "havo bronxogrammalarining mavjudligi", "asalari uyasi". Seriyali MCSTni taqqoslash paytida o'pka fibrozining shakllanishiga moyillik aniqlandi. Fibrozning belgilari quyidagilardan iborat edi: 1) patologik o'choqlar zichligi va maydonining oshishi, tolali kordlar va retikulyar shakllanishlar hajmining oshishi; 2) bronxoektatik va atelektatik joylarning paydo bo'lishi; 3) periferik qonning kislorod bilan to'yinganligining progressiv pasayishi.

Tadqiqotning ushbu bo'limi davomida o'pka fibrozi bilan kasallangan bemorlar aniqlandi. Qiyosiy tadqiqotda fibroz rivojlanishining bashorat qiluvchi omillari klinik va laboratoriya-instrumental ma'lumotlar asosida aniqlandi. COVID-19 bilan kasallangan bemorlarda infeksiyadan keyingi davrda o'pka parenximal fibrozining rivojlanishi uchun xavf shkalasi ishlab chiqildi.

Tadqiqotning ikkinchi bo'limi tavsiya etilgan shkala bo'yicha o'pka parenximal fibrozining rivojlanish xavfi yuqori bo'lgan 217 bemorni o'z ichiga oldi. Ushbu bemorlar tasodifiy guruhlariga bo'lingan: C guruhida barcha bemorlarga kuniga 50 mg dozada, ertalab bir marta (74 bemor), K guruhida (73 bemor) - Kolxisin 1 mg dan kuniga ikki marta, B guruhida (70 bemor) - kuniga 9 tabletka dozasida polifermentli Vobenzim preparati buyurilgan **2.1-jadval**

. Kuzatuvning 2-oyi oxirida barcha bemorlar o'pka fibrozining rivojlanishini baholash uchun ko'krak qafasining takroriy MSCT dan o'tkazildi. Statistik ishlov berish jarayonida bemorlar guruhlarida interstitsial o'pka kasalliklarining rivojlanish chastotasi va rivojlanish chastotasi taqqoslandi.

2.1-jadval

O'pka parenximal fibrozining rivojlanish xavfini baholash natijalari

Guruh	Dori vositasi va dozasi	Bemorlar soni	Fibroz rivojlanish chastotasi (%)
C guruhi	Prednizolon 50 mg/kun, ertalab 1 marta	74	12,2
K guruhi	Kolxisin 1 mg, kuniga 2 marta	73	8,5
B guruhi	Vobenzim (9 tabletka/kun)	70	5,7

Statistik tahlil natijalariga ko'ra, Vobenzim qabul qilgan B guruhida o'pka fibrozining rivojlanish chastotasi eng past bo'lgan (5,7%), bu dori vositasining antifibrotik va yallig'lanishga qarshi ta'sirini tasdiqlaydi. Kolxisin guruhida (8,5%) ham ijobiy natijalar qayd etilgan, biroq Prednizolon qabul qilgan C guruhida fibroz rivojlanishi yuqoriroq (12,2%) kuzatilgan.

Ushbu tadqiqot davomida interstitsial o'pka shikastlanishi dinamikasini kuzatishda ultratovush diagnostikasining o'rni o'rganildi. Ushbu pozitsiya SARS-CoV2

infektsiyasining keng (pandemik) tarqalishi va ob'ektiv diagnostikaning mavjud usuliga bo'lgan ehtiyoj, MSCT ning texnik va moliyaviy murakkabligi bilan asoslanadi.

Ushbu ishda biz COVID-9 bilan kasallangan bemorlarda infektsiyadan keyingi davrda interstitsial o'pka kasalligi rivojlanishining prognozi sifatida infektsiyaning klinik va rentgenologik xususiyatlarini (kasallikning og'irligi, o'pkaning shikastlanish hajmi, periferik qonning to'yinganligi, kasalxonaga yotqizish muddati) o'rgandik. Shuningdek, biz yuqumli davrda yallig'lanishga qarshi belgilar (ferritin, CRO), fibrinogen parchalanish mahsulotlari (D-dimer) va gematologik xususiyatlar (OAC) kontsentratsiyasining ahamiyatini o'rgandik (2.2-jadval). Reabilitatsiya dasturlarini solishtirish uchun biz nafaqat guruhlarda o'pka fibrozi bilan kasallanishni, balki yallig'lanishga qarshi belgilar, D-dimer va gematologik ko'rsatkichlar kontsentratsiyasining dinamikasini ham o'rgandik.

2.2-jadval

O'quv dizayni

Bosqichlar	Bemorlar soni	Tadqiqot usullari	Guruhlarni shakllantirish	Tadqiqotning maqsadlari
1	102 COVID-19 ning o'rtacha, og'ir va o'ta og'ir darajadagi (yuqumli kasalliklar shifoxonasidan chiqqandan keyin,	Yuqumli davrda: ko'krak qafasining MSCT, ultratovush, to'yinganlik (minimal), CRO, ferritin, D-dimer, to'liq qon ro'yxati 2 oydan keyin: ko'krak qafasining MSCT, ultratovush, to'yinganlik, XS, CRO, ferritin, d-dimer, UQA	Retrospektiv: interstitsial o'pka kasalliklarini rivojlanish guruhi (n = 61) va interstitsial bo'lmagan o'pka kasalliklarini rivojlanish guruhi (n = 41) Ikkinchi bosqich guruhlarini bilan taqqoslash uchun - o'pka fibrozining rivojlanish xavfi	Interstitsial o'pka kasalligining rivojlanishi uchun prognostik belgilarning ta'rifi va xavf darajasining rivojlanishi

			yuqori bo'lgan bemorlar guruhi (n=56)	
2	Interstitsial o'pka kasalliklarini rivojlanish xavfi yuqori bo'lgan 217 bemor (tadqiqotning birinchi bosqichidagi ma'lumotlarga ko'ra)	Yuqumli davrda: ko'krak qafasining MSCT, ultratovush, to'yinganlik (minimal) CRO, ferritin, D-dimer, UQA, KJ 2 oydan keyin: ko'krak qafasining MSCT, ultratovush, to'yinganlik, QOL, CRO, ferritin, d-dimer, UQA, o'pka fibrozisi, o'lim darajasi	Tadqiqotga kiritilganda tasodifiy: C (74 bemor), K (73 bemor), B (70 bemor)	Turli xil davolash usullarining samaradorligini baholash va infeksiyadan keyingi davrda yuqori xavf bilan COVID-19 bilan kasallangan bemorlarni boshqarish taktikasini ishlab chiqish

2.2 Tadqiqotga kiritilgan bemorlar.

Tadqiqotga COVID-19 bilan bog'liq pnevmoniya o'pka parenximasining kamida 50 % zararlangan 319 nafar bemor va 20 nafar sog'lom ko'ngilli ishtirok etdi. Tadqiqotga qo'shilish mezonlari quyidagilardan iborat edi: SARS-CoV2 RNKni aniqlash uchun PCR nazoratining salbiy natijasi, klinik holatni barqarorlashtirish (intensiv terapiya va doimiy kislorod terapiyasiga ehtiyoj yo'q). Tadqiqotga asosiy malign neoplazmalari bo'lgan bemorlar, oldingi 2 oy ichida o'tkir yurak-qon tomir kasalligi (o'tkir miokard infarkti, o'tkir serebrovaskulyar avariya) bo'lgan bemorlar, og'ir travma yoki jiddiy jarrohlik amaliyotini o'tkazgan bemorlar (qorin bo'shlig'i yoki proksimal ekstremita, bosh va bo'yin), doimiy ravishda otoimmün kasalliklarga qarshi terapiya bilan og'rigan bemorlar kiritilmagan. o'pka emboliyasi, surunkali interstitsial o'pka kasalligi yoki terminal bosqichida surunkali organ etishmovchiligi.

Eng keng tarqalgan fon patologiyalari, umumiy aholi kabi, yurak-qon tomir kasalliklari - gipertenziya va ishemik yurak kasalligi, surunkali obstruktiv o'pka kasalligi, surunkali siydik yo'llari infektsiyasi va gastroduodenal va pankreatoduodenal zonaning patologiyasi.

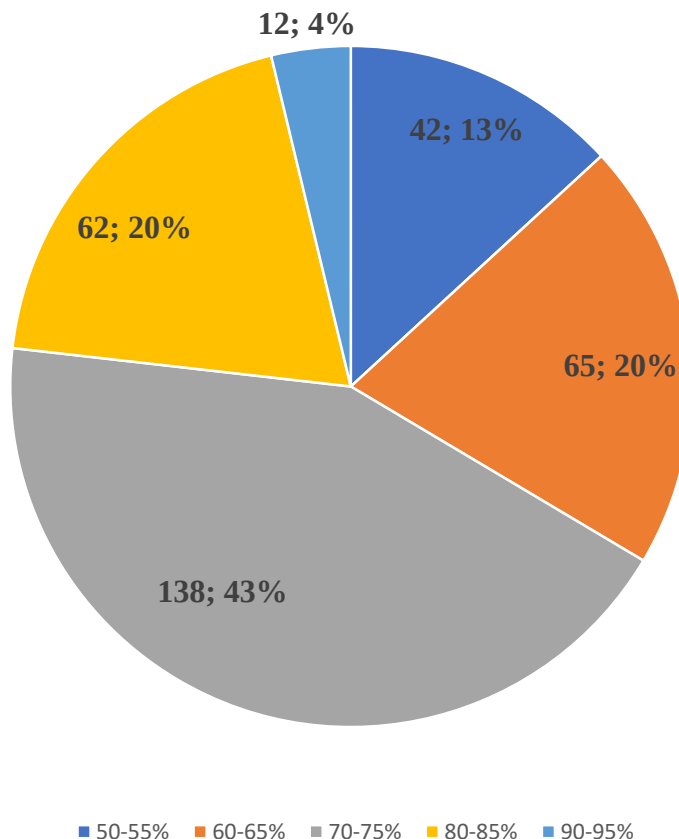
2.3-jadval

Tadqiqotga kiritilgan bemorlarda fon patologiyasi

Patologiya	Bemorlar soni (%)
Gipertenziya	225 (71%)
Yurak ishemik kasalligi	97 (30%)
Surunkali yurak etishmovchiligi	83 (26%)
Surunkali o'pka obstruktiv kasalligi	220 (69%)
2-toifa diabet	56 (18%)
Gipotiroidizm	63 (20%)
Podagra	18 (6%)
Oshqozon va o'n ikki barmoqli ichakning peptik yarasi	109 (34%)
Pankreatoduodenal zonaning patologiyasi	112 (35%)
Surunkali siydik yo'llari infektsiyasi	176 (55%)

O'pka parenximasining zararlanishi hajmiga ko'ra (2.3-rasm), eng ko'p uchraydigan bemorlar 70-75% zararlanganlar edi.

2.3-rasm. O'pka parenximasining shikastlanish hajmiga qarab tadqiqotga kiritilgan bemorlarning taqsimlanishi



Yuqumli davrda 82 bemorda (26%) koagulopatiyaning shikastlanish belgilari bilan "sitokin bo'roni" bo'lgan. 117 bemorda (37%) trombotik asoratlari bor edi.

Kasalxonaga yotqizilgan barcha bemorlar SARS-CoV2 infeksiyasi uchun standart terapiya, shu jumladan kortikosteroid gormonlar, antiplatelet agentlari, antikoagulyantlar oldi. 152 bemor (48%) antiviral terapiya, 119 bemor (37%) - immunomodulating dorilar, shu jumladan, 46 bemor (14%) - tocilizumab. Tadqiqotga qo'shilish vaqtida barcha bemorlar yuqumli davrda boshlangan terapiyani davom ettirdilar (2.3-jadval).

2.4-jadval

**O'pka parenximasining kamida 50% zararlangan COVID-19 bilan bog'liq
pnevmoniya bilan og'rigan bemorlarda terapiyaning xususiyatlari, tadqiqotga
qo'shilish paytida (yuqumli davrning oxiri)**

Terapiya	Bemorlar soni (%)
Kortikosteroid gormonlar (tizimli davolash)	286 (90%)
Antikoagulyant (in'ektsiya yoki planshet)	243 (76%)
antiplatelet agenti	319 (100%)
Kislorod terapiyasi	165 (52%)
Vitaminlar va mikroelementlar	287 (90%)
Antibakterial terapiya	52 (16%)

2.3 Tadqiqot usullari

Ko'krak qafasining ko'p qirrali kompyuter tomografiyasi(MSCT) Siemens tomografida o'tkazildi. Skanerlash standart dastur bo'yicha qo'llar boshning orqasida, tinch nafas olish balandligida supin holatida amalga oshirildi. O'pkada infiltrativ o'zgarishlar tasvirlangan: "tuproqli shisha", konsolidatsiya: "toshli qoplama", teskari halo, havo bronxografiyasi, tolali o'zgarishlar: tolali kordonlar. Barcha patologik topilmalar lezyonning lokalizatsiyasi va hajmini ko'rsatadigan tasvirlangan. Interstitsial o'pka kasalligining rivojlanishining belgilari tolali kordonlar va retikulyar shakllanishlar, ketma-ket tadqiqotlar davomida hajm va zichlikning ortishi, bronxoektaziyaning paydo bo'lishi edi.

O'pkaning ultratovush tekshiruvi(ultratovush) Mindray DC 40 ultratovush apparatida 3,5 MGts chastotali konveks sensori yordamida amalga oshirildi. Skanerlash 12 segmentda amalga oshirildi: oldingi yuqori o'ng, o'rta yuqori o'ng, orqa yuqori o'ng, oldingi pastki o'ng, o'rta pastki o'ng, orqa pastki o'ng, old yuqori chap, o'rta yuqori chap, orqa yuqori chap, old pastki chap, o'rta pastki chap, orqa pastki chap. Har bir segment

uchun skanerlash bitta interkostal bo'shliqdan amalga oshirildi. O'pka parenximasining siqilishining zo'ravonligi B shaklining zo'ravonligiga qarab 0 dan (normal aks-sadosi) 3 ballgacha (konsolidatsiya) shkala bo'yicha baholandi. Keyinchalik, barcha o'rganilgan segmentlar uchun ballar jamlandi.

Kislorod bilan to'yinganlik Periferik qondagi (SpO₂) CRETIVE=60A barmoq uchi pulsoksimetri yordamida o'lchandi; tadqiqot davomida 5 daqiqa davomida ketma-ket daqiqali o'lchovlarda minimal qiymat ishlatilgan.

C-reaktiv oqsil konsentratsiyasi(CRO) yotgan holatda kubital venadan olingan venoz qonda o'lchandi. Qon ertalab, och qoringa, maxsus vakutayner yordamida to'plangan; to'plangandan so'ng, plazmani ajratish uchun qon santrifüj qilindi. O'lchov Mindray BA-88A avtomatik analizatorida amalga oshirildi. Immunoturbidimetrik usul qo'llaniladi.

Ferritin konsentratsiyasiperiferik qonda MR-96 A avtomatik analizatorida immunoturbidimetrik usulda aniqlandi. Kubital venadan venoz qon ishlatilgan, ertalab och qoringa, yotgan holatda, 10 daqiqa dam olgandan so'ng, maxsus vakutayner yordamida olingan. To'plangandan so'ng, plazmani ajratish uchun qon santrifüj qilindi.

D-dimer konsentratsiyasiperiferik qonda MR-96 A avtomatik analizatori yordamida immunoturbidimetrik usulda aniqlangan. Qon ertalab, yotib, 10 daqiqa dam olgandan so'ng, och qoringa, maxsus vakutaynerlar yordamida kubital venadan olingan. Hujayra fraktsiyasini ajratish uchun qon santrifüj qilindi.

Gematologik tekshiruvMindray BS-20S avtomatik gematologik analizatorida o'tkazildi. Qon 10 daqiqalik dam olishdan so'ng, yotgan holatda, och qoringa, kubital venadan antikoagulyantni o'z ichiga olgan maxsus vakutainer yordamida to'plangan. Tadqiqot davomida quyidagi parametrlar hisobga olindi:

- gemoglobin konsentratsiyasi;
- 1 litr qondagi leykotsitlar soni;
- 1 litr qondagi trombositlar soni;
- leykotsitlar hovuzidagi neytrofillar va limfotsitlarning nisbiy nisbati.

Hayot sifati PCFS (Post-Covid-19 Funktsional Status) so'rovnomasi yordamida baholandi. Anketa to'g'ridan-to'g'ri bemor yoki shifokor tomonidan to'ldirilishi mumkin (shuning uchun u alohida shakllarda taqdim etiladi, <https://osf.io/qgpdv/>, ruscha talqinda). O'lchov 5 balldan iborat bo'lib, nafas qisilishi, og'riq, zaiflik, charchoq, xotira buzilishi, depressiya va tashvish kabi alomatlar mavjudligini hisobga oladi.

2.4. Statistik ishlov berish

Tadqiqot davomida olingan barcha ma'lumotlar Excel Microsoft Office 2013 pivot jadvallariga kiritildi. O'rganilayotgan barcha parametrlar uchun tarqatish turlari aniqlandi. Oddiy taqsimotda o'rtacha arifmetik va uning standart xatosi hisoblab chiqilgan. Guruhlararo taqqoslash uchun Student t-testidan foydalanilgan. Bir nechta taqqoslashlar bo'lsa, Student t-testi bir nechta taqqoslashlar uchun Bonferroni tuzatish yordamida o'rnatildi. Parametrik bo'lmagan mezonlar uchun chastotani taqqoslash X2 jadval mezoni va erkinlik darajalari sonini hisobga olgan holda nomogrammalar bo'yicha uning ishonchliligini baholashdan foydalangan holda ishlatilgan. Korrelyatsiya tahlili Pearson mezoni va taqqoslangan juftliklar soniga qarab ishonchlilik jadvallari bo'yicha uning ishonchliligini baholash yordamida amalga oshirildi. Nisbiy xavf (RR) bashorat qiluvchi xususiyatga ega bo'lgan bemorlarda noxush hodisaning nisbiy chastotasini bashorat qiluvchi xususiyatga ega bo'lmagan bemorlarda noxush hodisaning nisbiy chastotasiga nisbati sifatida aniqlandi. Prognostik xususiyatlarning samaradorligini baholash uchun ularning sezgirligi (haqiqiy ijobiy natijalar sonining barcha ijobiy natijalarga nisbati), o'ziga xoslik (haqiqiy salbiy natijalar sonining barcha salbiy natijalarga nisbati) va diagnostika samaradorligi (to'g'ri javoblarning barcha testlarga nisbati) aniqlandi. Ikkita prognostik shkalani taqqoslash ROC egri chizig'i ostidagi maydonlarni hisoblash yo'li bilan amalga oshirildi: kattaroq maydonga ega shkala ishonchliroq deb topildi.

III-BOB POST-COVID INTERSTITSIAL O'PKA KASALLIKI SHAKLLANISHINI KLINIK, RADIOLOGIK VA LABORATORIYA KO`RSATKICHLARI.

3.1 Postviral o'pka fibrozining shakllanishi bilan bog'liq bemorlarning klinik xususiyatlari.

Postviral, ayniqsa post-COVID interstitsial o'pka fibrozining shakllanishi o'tkir virusli pnevmoniyadan so'ng o'pka to'qimalarida qayta tiklanish jarayonlarining to'liq bo'lmasligi bilan tavsiflanadi. Bemorlarning klinik xususiyatlari ularning yoshi, jinsiy mansubligi, komorbid holatlari, o'tkazilgan infeksiyaning og'irligi, davolanish usuli hamda individual reaktivlik darajasiga bog'liqdir. Post-COVID davrda o'pka fibrozining rivojlanishida nafaqat o'tkir virusli yallig'lanish, balki immun tizimining disbalansi, gipoksik zararlanish, oksidlovchi stress va yallig'lanish mediatorlarining ortiqcha ishlab chiqarilishi ham muhim rol o'ynaydi. Natijada o'pka parenximasining tiklanish mexanizmlari buzilib, interstitsial to'qimada fibroblastlar faollashuvi va kollagen to'planishi yuz beradi.

3.1.1. Bemorlarning demografik va anamnestik xususiyatlari

Klinik kuzatuvlar shuni ko'rsatadiki, postviral fibroz asosan 40 yoshdan oshgan bemorlarda uchraydi. Bu yoshda alveolyar regeneratsiya jarayonlari sust kechadi, shuningdek, surunkali somatik kasalliklar mavjudligi qayta tiklanishni sekinlashtiradi. Jinsiy farqlar nuqtayi nazaridan erkaklarda fibroz chastotasi biroz yuqoriroq bo'lib, bu ularning ko'p hollarda chekish odatiga, kasbiy zararli omillarga (chang, kimyoviy modda, metall tutunlari) duch kelishiga bog'liq. Anamnestik ma'lumotlarga ko'ra, bemorlarning ko'pchiligi COVID-19 infeksiyasining o'rta yoki og'ir shaklini kechirgan, ularning 25–35% ga yaqini kasalxonada, shu jumladan 10–15% sun'iy ventilyatsiya apparatida (IVL) davolangan. Aynan uzoq muddatli ventilyatsiya va yuqori konsentratsiyadagi kislorod terapiyasi o'pka parenximasining oksidativ shikastlanishiga sabab bo'lishi mumkin.

3.1.2. Asosiy klinik simptomlar

Postviral fibroz shakllangan bemorlarning klinik belgilarini uch asosiy guruhga bo'lish mumkin: .Respirator simptomlar, .Umumiy somatik belgilar, .Asoratli holatlar bilan bog'liq simptomlar.

1. *Respirator simptomlar.* Eng ko'p uchraydigan belgilar —dispnoe(nafas qislishi) baquruq yo'tal.Dispnoe dastlab jismoniy faoliyatda, keyinchalik tinch holatda ham paydo bo'ladi. Bu o'pka elastikligining pasayishi, gaz almashinuvi yuzasining kamayishi bilan izohlanadi.Quruq yo'tal esa uzoq davom etuvchi, ba'zan tunda kuchayuvchi shaklda bo'ladi. Ayrim bemorlarda yo'tal bronxiollarning torayishi yoki fibroz o'choqlarning irritatsiyasi bilan bog'liq.

2. *Umumiy simptomlar.*Charchoq, zaiflik, bosh og'rishi, uyqusizlik, jismoniy bardoshlilikning pasayishi kuzatiladi. Bu belgilar nafaqat nafas tizimi, balki umumiy metabolik buzilishlar bilan ham bog'liq.

3. *Asoratli holatlar.*Ba'zi hollarda yurak yetishmovchiligi, o'pka gipertenziyasi, arterial gipoksemiya belgilari aniqlanadi.Ko'krak sohasida og'riq yoki bosim hissi, yurak urish tezligining oshishi (taxikardiya) kuzatiladi.

3.1.3. Klinik kechish shakllari

Postviral o'pka fibrozining klinik kechishini shartli ravishda uch turga ajratish mumkin:1.Yengil (kompensatsiyalangan)— nafas qislishi faqat jismoniy zo'riqishda, o'pka funksiyasi nisbatan saqlangan.2.O'rtacha og'irlikdagi— dispnoe tinch holatda ham kuzatiladi, auskultatsiyada bazal krepitatsiyalar aniqlanadi.3.Og'ir (progressiv)— nafas yetishmovchiligi doimiy, SpO₂ 90% dan past, jigar va yurak funksiyalarida ikkilamchi o'zgarishlar paydo bo'ladi.Progressiv shakl odatda qandli diabet, arterial gipertenziya, semizlik, yurak ishemik kasalligi kabi komorbid holatlar bilan birgalikda

uchraydi. Postviral o'pka fibrozining klinik kechishini patofiziologik jarayonlarning chuqurligi, fibroz o'choqlarning hajmi, o'pkaning ventilyatsion va diffuzion imkoniyatlarining saqlanish darajasi, hamda bemorning umumiy somatik holatiga qarab uch asosiy turga ajratish mumkin. Bu shakllar o'zaro farq qiladi, lekin ularning barchasida alveolyar to'qimalarda yallig'lanishdan so'ng paydo bo'ladigan remodellasiyaga va biriktiruvchi to'qimaning patologik o'sishiga xos belgilar kuzatiladi.

1. Yengil (kompensatsiyalangan) shakl. Bu shaklda o'pka to'qimasidagi fibroz o'choqlari cheklangan bo'lib, asosan periferik (subplevral) zonalarida joylashadi. Klinik jihatdan: Bemor faqat jismoniy zo'riqish paytida (zinapoya chiqish, tez yurish) nafas qislishini sezadi; Tinch holatda dispnoe kuzatilmaydi; Quruq yo'tal epizodik va o'rtacha darajada bo'ladi; Auskultatsiyada bazal quruq krepitatsiyalar eshitilishi mumkin, ammo o'pka ventilyatsiyasi asosan saqlangan. Instrumental belgilar: Spirografiya o'pka hajmi (FVC) 80–90% atrofida; DLCO (diffuziya qobiliyati) biroz kamaygan (70–80%); HRCT da kichik “ground-glass” o'choqlari yoki noaniq retikulyar o'zgarishlar aniqlanadi. Bu bosqichda to'qima remodellasiyasi hali qaytuvchan bo'lishi mumkin. Shu sababli o'z vaqtida antifibrotik terapiya, nafas mashqlari va reabilitatsiya choralari bilan bemorning to'liq sog'ayishi ehtimoli yuqori bo'ladi.

2. O'rtacha og'irlikdagi shakl. Bu shaklda alveolyar to'qimalarda fibroz jarayon ancha chuqurlashgan, interstitsial to'qimalar qalinlashgan va elastiklik sezilarli kamaygan bo'ladi. Klinik belgilar: Dispnoe tinch holatda ham paydo bo'ladi va jismoniy zo'riqishda kuchayadi; Quruq, uzluksiz yo'tal, ko'krakda og'irlik hissi; Auskultatsiyada, ayniqsa pastki zonalarida, mayda pufakli krepitatsiyalar (“Velkro-belgi”) aniqlanadi; Ba'zan yurak urish tezlashgan (taxikardiya), lab va barmoqlarda engil sianoz kuzatiladi. Instrumental belgilar: Spirografiya FVC 60–75% gacha kamayadi; DLCO 50–70% oralig'ida; KT da retikulyar o'zgarishlar, septal qalinlashuv, “ground-glass” zonolari fonida bronhiektaz belgilarining paydo bo'lishi kuzatiladi. Bu

bosqichda bemorlarning ko'pchiligi uzoq davom etuvchi gipoksemiyadan aziyat chekadi. Shu sababli ularni doimiy kislorod terapiyasi, antifibrotik preparatlar (pirfenidon, nintedanib) va reabilitatsiya mashg'ulotlari bilan davolash muhimdir.

3. Og'ir (progressiv) shakl. Progressiv shakl post-COVID o'pka fibrozining eng og'ir turi hisoblanadi. U o'pkaning keng maydonlarini qamrab olgan, qaytmas fibrotik o'zgarishlar bilan tavsiflanadi. Klinik belgilar: Nafas yetishmovchiligi doimiy va tinch holatda ham saqlanadi; SpO_2 90% dan past (hatto kislorod bilan davolash fonida ham barqarorlashmasligi mumkin);

Quruq, bezovta qiluvchi yo'tal, umumiy holsizlik, jismoniy faollikning keskin pasayishi; Barmoqlarda "baraban tayoqchasi" deformatsiyasi, tirnoqlarda "soat oynasi" belgisi; Yurak sohasida o'ng qorincha gipertrofiyasi, periferik shish, jigar kattalashuvi — bu belgilar o'pka yuragi rivojlanayotganidan darak beradi. Instrumental belgilar: FVC 50% dan past, $DLCO < 40\%$; KT tasvirlarida "honeycomb lung" (asalari uyasi) ko'rinishlari, subplevral fibroz o'choqlari va bronhiektazlar; Qon gaz tahlilida og'ir gipoksemiya ($PaO_2 < 60$ mmHg).

Progressiv shakl odatda quyidagi komorbid holatlar fonida uchraydi: Qandli diabet mellitus; Arterial gipertenziya; Yurak ishemik kasalligi; Semizlik ($BMI > 30$);

Surunkali buyrak yetishmovchiligi. Bu holatlarda fibroblast faolligi, kollagen sintezi va oksidativ stress darajasi yuqori bo'ladi. Natijada o'pka to'qimasida tiklanish mexanizmlari susayadi, va fibroz jarayoni to'xtamay, surunkali o'pka yetishmovchiligi shaklida kechadi.

Klinik shakllar orasidagi o'tish mexanizmlari. Klinik kuzatuvlarga ko'ra, yengil shakl ba'zi bemorlarda 6–12 oy ichida o'z-o'zidan barqarorlashadi, ammo boshqa holatlarda yallig'lanishning saqlanib qolishi yoki gipoksemiya natijasida o'rtacha og'irlikdagi shaklga o'tadi. Progressiv shakl esa ko'pincha kech aniqlanadi — bu dori

vositalarining kech qo'llanilishi, noto'liq reabilitatsiya yoki yondosh kasalliklarning og'ir kechishi bilan bog'liq. Shu bois, har bir klinik bosqichda bemorni dinamik nazoratda ushlab turish, erta KT-monitoring va funktsional testlar orqali fibroz jarayonining kuchayishini oldindan aniqlash muhim hisoblanadi. Klinik shakllarning to'g'ri tasnifi post-COVID fibrozni davolash taktikasini tanlashda asosiy ahamiyatga ega: Yengil shaklda — simptomatik va antifibrotik profilaktika yetarli; O'rtacha og'irlikdagi shaklda — kompleks yondashuv (kislorod, antifibrotik, antioksidant, nafas mashqlari);

Og'ir shaklda — doimiy O₂ qo'llab-quvvatlash, reabilitatsion muolajalar va ba'zida o'pka transplantatsiyasi masalasini ko'rib chiqish talab etiladi. Postviral o'pka fibrozining klinik shakllari o'pka to'qimasidagi morfologik o'zgarishlar va funktsional buzilishlar darajasi bilan bevosita bog'liq. Ularning o'z vaqtida aniqlanishi bemorlarning prognozini yaxshilaydi, reabilitatsiya strategiyasini to'g'ri tanlash imkonini beradi va og'ir, qaytmas fibroz jarayonlarining oldini olishda muhim ahamiyat kasb etadi.

3.1.4. Klinik va laborator korrelyatsiya

Postviral fibrozda laborator ko'rsatkichlar yallig'lanish faolligining saqlanib qolganini ko'rsatadi. Quyidagi o'zgarishlar tez-tez uchraydi: C-reaktiv oqsil (CRP)— 10–20 mg/L gacha oshgan; Ferritin— yuqori bo'lib, surunkali yallig'lanish belgisi; LDH (laktatdehidrogenaza)— alveolyar zararlanish ko'rsatkichi sifatida biroz oshadi; D-dimer— ayrim hollarda tromboembolik asoratlar bilan bog'liq holda oshgan bo'ladi. Bemorlarning qon tahlilida eritrotsitlar sonining biroz kamayishi, gemoglobin darajasining pasayishi (normokrom anemiya) kuzatiladi, bu gipoksemiya va surunkali yallig'lanish bilan izohlanadi.

3.1.5. Fizik tekshiruv natijalari

Post-COVID interstitsial o'pka fibrozida fizik tekshiruv usullari kasallikning klinik darajasini aniqlash, fibroz jarayonining erta belgilarini baholash hamda o'pka funksional imkoniyatlarini taxmin qilishda muhim ahamiyat kasb etadi. Shifokor tomonidan umumiy ko'rik, palpatsiya, perkussiya va auskultatsiya natijalari asosida o'pka parenximasidagi morfologik o'zgarishlar to'g'risida dastlabki ma'lumot olish mumkin.

Umumiy ko'rik. Fizik tekshiruvning dastlabki bosqichida bemorning umumiy holati, nafas olish tezligi, teri va shilliq qavatlarining rangi, hamda periferik qon aylanish belgilariga e'tibor qaratiladi.

Kuzatiladigan asosiy belgilar: Teri oqarishi yoki biroz sarg'ayishi, bu gipoksemiya va periferik vazokonstriksiya bilan izohlanadi; Lab va barmoqlarda engil siyanoz, ayniqsa jismoniy zo'riqishdan keyin seziladi; Barmoqlarda "baraban tayoqchasi" deformatsiyasi va tirnoqlarda "soat oynasi" belgisi — surunkali gipoksemiya va o'pka fibrozining uzoq davom etganidan dalolat beradi; Ko'krak qafasining harakat amplitudasi kamaygan, ayniqsa pastki qovurg'a oralig'ida. Bu o'pka elastikligining pasayganini ko'rsatadi. Bemorlar odatda nafas olish jarayonida yordamchi mushaklarni (bo'yin, elka mushaklari) faol ishlatadilar, bu esa ventilyatsion yetishmovchilikning belgisi sifatida baholanadi. Nafas harakatlari va yurak faoliyati. Postviral fibrozda nafas olish soni (RR) odatda 20–24 martagacha ortadi, ba'zan esa tinch holatda ham taxipnoe kuzatiladi. Bunday bemorlarning yurak urish tezligi (puls) 90–100/min oralig'ida bo'ladi, bu gipoksemiya va o'pka yuragi shakllanishining dastlabki belgilaridan biridir. Agar fibroz jarayoni keng maydonga tarqalgan bo'lsa, yurakning o'ng bo'limida yuklama ortadi, o'ng qorincha gipertrofiyasi va yengil bo'lsa-da yurak yetishmovchiligi rivojlanadi. Natijada bo'yinda vena kengayishi, oyoqlarda shish, jigar kattalashuvi aniqlanishi mumkin.

Perkussiya natijalari. Perkussiya vaqtida oʻpka maydonlarida tovushning biroz qisqarishi yoki boʻgʻiq tusga kirganligi aniqlanadi, bu alveolyar havoning kamayganini koʻrsatadi. Pastki qovurgʻalar oraligʻida perkutorskiy tovush qisqarishi fibroz oʻchoqlarining pastki boʻlimlarda joylashganligini bildiradi. Oʻpka chegaralari pastga siljiydi yoki harakatchanligi kamayadi. Baʼzi bemorlarda fibroz jarayoni asosan subplevral zonalarda boʻlgani uchun, perkussiya oʻzgarishlari koʻp hollarda sust ifodalanadi. Auskultatsiya natijalari.

Auskultatsiya – postfibrotik oʻzgarishlarni aniqlashda eng muhim fizik usuldir. Oʻpkaning pastki boʻlimlarida noaniq, ingichka puflashli krepatatsiyalar eshitilishi fibroz jarayonining erta belgisi hisoblanadi. Auskultatsiyada oʻpkaning pastki boʻlimlarida noaniq, ingichka puflashlikrepatatsiyalaraniqlanadi — bu fibroz jarayonining erta belgisi hisoblanadi. Baʼzida “velkro tovushi” (yopishqoq lenta ovozigʻa oʻxshash krepatatsiya) eshitiladi, bu alveolalararo fibrozning rivojlanganini koʻrsatadi. Nafas harakatlari soni 20–24 tagacha ortgan, yurak urish tezligi esa 90–100/min gacha koʻtarilgan boʻladi. Koʻp hollarda teri oqarib ketgan yoki lablarda engil siyanoz kuzatiladi.

Ushbu krepatatsiyalar nafas olishning oxirgi fazasida paydo boʻladi va alveolalararo toʻqimaning qattiqlashganini koʻrsatadi. Baʼzi bemorlarda auskultatsiyada “Velkro tovushi” deb ataluvchi maxsus tovush aniqlanadi — bu yopishqoq lenta (Velcro) ochilgandagi shovqinga oʻxshash, qattiq, ingichka va choʻziluvchi krepatatsiya boʻlib, alveolalararo fibrozning ancha rivojlanganini bildiradi. “Velkro tovushi” odatda orqa-bazal segmentlarda, ayniqsa oʻng va chap pastki boʻlimlarda eng yaxshi eshitiladi. Bu tovushning paydo boʻlish mexanizmi – alveolalarning devorlari orasida qattiqlashgan biriktiruvchi toʻqimaning havo oqimi bilan choʻzilishi va tez qaytishidir.

Bundan tashqari: Nafas shovqini odatda susaygan, baʼzi hollarda bronxial ohang bilan; Quruq xirillashlar yoki “syop-syop” tovushlar fibroz jarayonining oʻchoqli

joylashuvini bildiradi;Plevra ishqalanish shovqini esa plevral yuzalarda fibroz adgeziya yoki quruq plevrit belgisi bo‘lishi mumkin.

Palpatsiya. Palpatsiyada ko‘krak qafasining harakat chegaralari pastki qovurg‘alar oralig‘ida kamayganligi aniqlanadi. Titr vibrotoriya (ovoz tebranishi) fibroz o‘choqlar joylashgan joylarda biroz kuchaygan yoki susaygan bo‘lishi mumkin.O‘pkaning yuqori qismlarida esa, odatda, vibratsiya nisbatan normal saqlanadi.

Gipoksemiya va umumiy belgilar.O‘pka fibrozining klinik kechishida gipoksemiya muhim o‘rin tutadi.Teri oqarishi, lablarning ko‘kimtirlanishi (siyanoz), yurak urish tezligining oshishi, tez-tez nafas olish — bularning barchasi surunkali kislorod tanqisligining tashqi ko‘rinishlaridir.Ko‘p hollarda bemorlarda charchoq, bosh aylanishi, yengil bosh og‘rigi kabi gipoksemiya bilan bog‘liq nonspefik belgilar ham aniqlanadi.

Dinamik o‘zgarishlar.Post-COVID o‘pka fibrozida fizik belgilar vaqt o‘tishi bilan o‘zgarib boradi:Erta bosqichda krepitatsiyalar noaniq, tarqoq va o‘tkinchi bo‘ladi;Fibroz kuchaygan sari krepitatsiyalar aniq, bir joyda doimiy va Velkro tovushiga o‘xshab eshitila boshlaydi;Keyingi bosqichda nafas shovqini kamayib, “o‘pka sokinligi” fenomeni paydo bo‘ladi — bu alveolyar to‘qimalarning funksional faoliyatini yo‘qotganini bildiradi.

Fizik tekshiruv natijalari postviral fibroz jarayonini aniqlashda oddiy, ammo juda muhim tashxisiy vositadir.Auskultatsiyada aniqlanadigan ingichka krepitatsiyalar va “Velkro tovushi” o‘pka interstitsial fibrozining eng erta va ishonchli belgilaridan hisoblanadi.Nafas sonining oshishi, yurak urish tezligining ko‘tarilishi, lab va barmoqlarda siyanoz kuzatilishi esa gipoksemik o‘zgarishlarning klinik ko‘rsatkichidir.Shuning uchun, post-COVID davrida bo‘lgan har bir bemor muntazam

auskultatsion nazoratdan o'tishi, fibroz jarayonining dinamikasi klinik va instrumental jihatdan baholab borilishi lozim.

3.1.6. Klinik ko'rsatkichlarning epidemiologik omillar bilan bog'liqligi

Postviral fibroz rivojlanishida quyidagi xavf omillari aniqlangan: COVID-19 infeksiyasining og'ir yoki uzoq davom etgan shakli; Sun'iy ventilyatsiya apparatida bo'lish (>10 kun); Erkak jins; 50 yoshdan katta yosh; Surunkali yurak-qon tomir va endokrin kasalliklar; O'pkaning ilgari surunkali kasalliklari (KOA, bronxial astma, pnevmoniya o'tkazganlar).

Post-COVID interstitsial o'pka fibrozining rivojlanishi nafaqat o'tkazilgan infeksiyaning og'irlik darajasi, balki bemorning yoshi, jinsi, komorbid holatlari va davolanish sharoitlariga ham bevosita bog'liqdir. Tadqiqotlar shuni ko'rsatadiki, postviral o'pka fibrozining shakllanishida bir qator epidemiologik va klinik omillar muhim rol o'ynaydi.

Epidemiologik omillar. COVID-19 infeksiyasining og'ir yoki uzoq davom etgan shakli. O'pkaning 50% va undan ortiq qismi shikastlangan bemorlarda, ayniqsa ARDS (akut respirator distress sindromi) kechgan hollarda, interstitsial fibroz rivojlanish ehtimoli 4–6 baravar yuqori bo'ladi. Bu holatda alveolyar to'qimalarda surunkali yallig'lanish, fibroblastlar faollashuvi va kollagen sintezining kuchayishi kuzatiladi. Uzoq davom etuvchi gipoksemiya va oksidativ stress fibrogenik jarayonlarni yanada kuchaytiradi.

Sun'iy ventilyatsiya apparatida (SV) uzoq bo'lish (>10 kun). Mexanik ventilyatsiya vaqtida barotravma va volumotravma ta'sirida alveolyar devorlar shikastlanadi. Natijada alveolyar epiteliy qayta tiklanish o'rniga fibroz to'qima bilan almashinadi. Bundan tashqari, uzoq muddatli SV yallig'lanish mediatorlari — IL-6, TNF- α , TGF- β 1 darajasini oshirib, o'pka fibroblastlarini rag'batlantiradi.

Erkak jinsi.Epidemiologik kuzatuvlarda postviral fibroz erkaklarda ayollarga nisbatan ikki baravar ko'p uchraydi.Buning sabablari orasida jinsiy gormonlar farqi, ACE2 retseptor ekspressiyasining yuqoriligi hamda immun javobning agressivroq kechishi ko'rsatiladi.Erkaklarda, shuningdek, chekish tarixi va ish joyidagi zararli omillarga ta'sir ko'proq bo'lishi fibroz xavfini oshiradi.Yosh o'tgan sari o'pka parenximasining regeneratsion salohiyati pasayadi.Alveolyar epiteliy hujayralarining proliferatsiya tezligi sustlashadi, fibroblastlarning esa kollagen sintezi kuchayadi. Shu sababli, 50 yoshdan katta bemorlarda to'qima tiklanishi o'rniga fibroz o'sishi kuzatiladi.Statistik tahlillarga ko'ra, bu yosh guruhida fibroz rivojlanish xavfi 3–4 baravar ortadi.Surunkali yurak-qon tomir va endokrin kasalliklar.Arterial gipertenziya, qandli diabet, yurak ishemik kasalligi, gipotiroidizm kabi kasalliklar fonida o'pka mikrosirkulyatsiyasi buziladi.Bu holat gipoksiyaning kuchayishiga, angiogenezning buzilishiga va fibroblastlarning ortiqcha faollashishiga olib keladi.Ayniqsa, diabetli bemorlarda glikozillangan kollagen to'planib, o'pka to'qimalarining elastikligi keskin kamayadi.

O'pkaning ilgari mavjud surunkali kasalliklari.KOAH (xronik obstruktiv o'pka kasalligi), bronxial astma yoki ilgari o'tkazilgan pnevmoniya natijasida o'pka to'qimasida yallig'lanish o'chog'i saqlanib qolgan bo'ladi.COVID-19 infeksiyasi bu mavjud zaif zonalarda ikkilamchi zararlanishni keltirib chiqarib, fibroz jarayonni tezlashtiradi.Shuningdek, bu bemorlarda mukotsiliar klirensning pasayganligi sababli, virusli zararlanishdan so'ng yallig'lanish uzoq davom etadi.

Klinik ko'rsatkichlar bilan bog'liqlik.Epidemiologik omillar bilan klinik parametrlar o'rtasida aniq korrelyatsion bog'liqlik aniqlangan:Og'ir kechgan COVID-19 holatlarida FVC (majburiy hayotiy sig'im) 25–30% gacha kamaygan;DLCO (uglerod oksidi diffuziya qobiliyati) 40% dan past bo'lgan bemorlarning 80% dan ortig'ida fibroz o'choqlari aniqlangan;TGF- β 1 va IL-6 darajalari yuqori bo'lgan bemorlar orasida fibroz rivojlanish chastotasi 3,8 baravar yuqori bo'lgan;Mexanik

ventilyatsiyada bo'lgan bemorlarning 65–70% da “ground-glass” zonalar 3 oy o'tib ham saqlanib qolgan. Bu ma'lumotlar postviral o'pka fibrozining patogenezida yallig'lanish mediatorlari, oksidativ stress va gipoksemiya asosiy o'rin tutishini ko'rsatadi.

Statistik xulosalar. Ko'plab klinik tadqiqotlar (Xitoy, Italiya, AQSH va Rossiya ma'lumotlariga ko'ra) shuni ko'rsatadiki: O'pka fibrozining umumiy uchrash chastotasi COVID-19 o'tkazgan bemorlar orasida 18–25% ni tashkil etadi; Og'ir kechgan va SVda bo'lgan bemorlarda bu ko'rsatkich 40–50% gacha yetadi; Yoshi >60 bo'lgan va komorbid patologiyasi bor bemorlarda fibrozning qaytmas shaklga o'tish ehtimoli 5 baravar yuqori. Postviral interstitsial o'pka fibrozining klinik kechishi epidemiologik omillar bilan chambarchas bog'liq. Yoshi katta, erkak jinsdagi, og'ir COVID-19 kechirgan, mexanik ventilyatsiyada bo'lgan va surunkali kasalliklari mavjud bemorlar yuqori xavf guruhi sifatida baholanadi. Shu bois, bu toifadagi bemorlar infeksiyadan so'ng erta reabilitatsiya dasturiga jalb etilishi, muntazam KT-nazorat, spirometriya va biokimyoviy monitoring orqali kuzatilishi lozim.

Ushbu omillar mavjud bo'lgan bemorlarda postviral fibroz shakllanish xavfi 3–5 baravar yuqori ekanligi aniqlangan.

3.1.7. Klinik kuzatuvlar asosida tahliliy natijalar

Klinik tahlillar shuni ko'rsatadiki, COVID-19 infeksiyasidan keyin fibroz belgilari odatda 3–6 oy ichida namoyon bo'ladi. Bemorlarning 60–70% da nafas qislishi va charchoq saqlanadi, 40–45% da esa radiologik o'zgarishlar bilan birga klinik simptomlar davom etadi. Uzoq muddatli kuzatuvlarda ayrim bemorlarda simptomlar regressiya qilsa-da, 20–25% hollarda fibroz jarayoni progresga moyil bo'ladi. Bemorlarning o'rtacha tana massasi indeksi (BMI) 29–31 kg/m² atrofida bo'lib, bu semizlikning fibrogenezga ijobiy ta'sirini ko'rsatadi. Shuningdek, yotib davolangan

bemorlarda harakatsizlik, gipoksik stress va oksidativ shikastlanish fibroz shakllanishiga turtki bo'lgan.

Postviral, ayniqsa post-COVID o'pka fibrozining klinik xususiyatlari o'pka to'qimasining strukturaviy buzilishi, surunkali yallig'lanish va tiklanish mexanizmlarining disbalansi bilan belgilanadi. Klinik jihatdan bemorlarda dispnoe, quruq yo'tal, jismoniy bardoshlilikning pasayishi, bazal krepatatsiyalar va gipoksemiya kuzatiladi. Fibroz shakllanish xavfi yoshi katta, erkak jinsli, komorbid kasalliklarga ega hamda og'ir COVID-19 kechirgan bemorlarda yuqori. Ushbu klinik belgilarni erta aniqlash, funksional va radiologik nazorat bilan birgalikda olib borish fibroz jarayonining rivojlanishini sekinlashtirish, rehabilitatsiya dasturlarini to'g'ri yo'naltirish va antifibrotik terapiyani individual asosda tanlash imkonini beradi.

3.1.1 Erta rehabilitatsiya davrida o'pka parenximasi 50% va undan ko'p zararlangan COVID-19 bilan bog'liq pnevmoniya bilan kasallangan bemorlarning klinik xususiyatlari

Tadqiqotning birinchi bosqichida 102 nafar bemor yuqumli kasalliklar shifoxonasidan chiqarilgandan so'ng darhol tekshirildi, ular COVID-19 bilan bog'liq bo'lgan o'pka to'qimalari 50% va undan ortiq zararlangan interstitsial pnevmoniya, kasallikning og'ir va o'ta og'ir kechishi sababli kasalxonaga yotqizildi. Tadqiqotga qo'shilish vaqtida barcha bemorlarda SARS-CoV-2 RNK uchun PCR testi salbiy bo'lgan. Bemorlarning o'rtacha yoshi $49,60 \pm 1,15$ yil. Nazorat guruhi (CG) 20 nafar sog'lom ko'ngillilarni (o'rtacha yoshi $51,90 \pm 2,53$ yosh) o'z ichiga oldi, ular nafas olish va yurak-qon tomir tizimlarining patologiyasi belgilari bo'lmagan, shu jumladan neyrogen.

Febril davrning davomiyligi guruh uchun o'rtacha edi $19,93 \pm 0,58$ kun, yuqumli kasalliklar shifoxonasida yotqizishning o'rtacha davomiyligi $19,78 \pm 0,45$ kun. Yuqumli kasalliklar shifoxonasida kasalxonaga yotqizish paytida o'pka parenximasi shikastlanishining o'rtacha hajmi $67,57 \pm 1,15\%$, tadqiqotga qo'shilgan vaqtga kelib,

MSCT o'pka shikastlanishi hajmining $65,35 \pm 2,25\%$ ga ishonchli pasayishini ko'rsatdi ($23,29 \pm 1,47\%$ gacha, dastlabki ma'lumotlar bilan farqning $p < 0,001$ ishonchliligi). Biroq, tiklanishiga qaramay, bemorlar o'zlarining funktsional holatini PCFS shkalasi bo'yicha o'rtacha $2,66 \pm 0,09$ ballda baholadilar. Barcha bemorlarga reabilitatsiya tadbirlari, shu jumladan fizioterapiya mashqlari, antiplatelet terapiyasi, ko'rsatmalar bo'yicha (qonda D-dimer konsentratsiyasi 1 ng / l dan yuqori bo'lsa) - antikoagulyant terapiya va (CRO konsentratsiyasi me'yordan 4 baravar yuqori bo'lsa) - yallig'lanishga qarshi terapiya o'tkazildi. Kuzatuvning 2-oyining oxiriga kelib, ta'sirlangan o'pka parenximasi hajmining yanada pasayishi qayd etildi ($18,38 \pm 1,22\%$ gacha, tadqiqotga qo'shilish vaqtidagi ma'lumotlar bilan farqning ishonchliligi $p < 0,01$).

Tadqiqotga kiritilgan bemorlarda to'yinganlik shartli me'yorga nisbatan (93%) va nazorat guruhiga nisbatan ($84,90 \pm 0,80\%$ ga nisbatan $97,20 \pm 0,21\%$, $p < 0,001$) sezilarli darajada kamaydi.

O'pka parenximasi 50% yoki undan ko'p zararlangan COVID-19 bilan kasallangan bemorlarda, hatto kasalxonadan chiqqandan keyin ham, yallig'lanishga qarshi belgilarning yuqori konsentratsiyasi CG bilan solishtirganda kuzatildi. Shunday qilib, CRO konsentratsiyasi $36,75 \pm 2,06 \text{ mg / l}$ ga nisbatan $2,80 \pm 0,35 \text{ mg / l}$ CG ($p < 0,001$), ferritin - $206,99 \pm 3,34 \text{ ng / ml}$ $100,00 \pm 0,40 \text{ ng}$ ($0,40 \text{ ng}$) ga nisbatan.

Gematologik tekshiruvlar COVID-19 dan tuzalgan bemorlarning periferik qonida gemoglobin konsentratsiyasining sezilarli darajada pasayishini aniqladi: $112,80 \pm 1,38 \text{ g / l}$ ga nisbatan $132,40 \pm 3,47 \text{ g / l}$ ($p < 0,001$), bu temir emilimini qayta taqsimlash mexanizmi bilan izohlanishi mumkin, chunki temir emilimining qayta taqsimlanishi. yallig'lanish effektor hujayralarining lizosomal fermentlari. Trombotsitlar soni, shuningdek, COVID-19 dan tuzalgan bemorlarda ham kamaydi: $214,18 \pm 7,26 \text{ } 10^9 / \text{l}$ ga nisbatan CGda $264,90 \pm 11,54 \text{ } 10^9 / \text{l}$ ($p < 0,001$), ehtimol trombotsitlarning haddan tashqari iste'mol qilinishi bilan bog'liq trombotsitlar, trombotsitlar patologiyasi. Trombus shakllanishining faollashishi, shuningdek, antikoagulyant terapiyaga qaramasdan qoladigan D-dimerning yuqori konsentratsiyasi

bilan tasdiqlanadi: $0,92 \pm 0,05$ mg/l ga nisbatan $0,42 \pm 0,05$ mg/l ($p < 0,001$). Leykotsitlarning umumiy soni eksperimental guruhda va sog'lom odamlarda (guruhlararo farqlar mos ravishda $4,69 \pm 0,09109/l$ va $4,91 \pm 0,09109/l$) taqqoslangan bo'lsa-da, COVID-19 bilan og'rigan bemorlarda leykotsitlar hovuzida neytrofillar sonining nisbiy kamayishiga bog'liq bo'lsa-da. limfotsitlar: neytrofillar $74,92 \pm 0,63\%$ ga nisbatan $66,85 \pm 1,55\%$ CG ($p < 0,001$) va limfotsitlar $22,51 \pm 0,57\%$ ga nisbatan $29,30 \pm 1,15\%$ ($p < 0,001$). Ushbu topilmani og'ir va o'ta og'ir SARS-CoV-2 infeksiyasi bo'lgan bemorlarda, hatto infeksiyon qo'zg'atuvchi yo'q qilinganidan keyin ham, ushbu yuqumli jarayonga xos bo'lgan o'ziga xos bo'lmagan immunitetning bir vaqtning o'zida giperaktivatsiyasi bilan o'ziga xos immunitetning inhibitsiyon davom etishi bilan izohlash mumkin.

Tadqiqot COVID-19 bilan bog'liq interstitsial pnevmoniya bilan og'rigan bemorlarda o'pka parenximasini zararlanishining diagnostikasi va dinamik monitoringi nuqtai nazaridan ultratovushning diagnostik ahamiyati haqidagi gipotezani shakllantirdi. Tadqiqotga kiritilgan barcha bemorlar yuqumli kasalliklar shifoxonasidan chiqarilgandan so'ng va ikki oylik reabilitatsiyadan so'ng ultratovush tekshiruvidan o'tkazildi. Dastlab, ultratovush tekshiruv natijalariga ko'ra o'pka parenximasining siqilish balli $14,57 \pm 0,57$ ballni tashkil etdi, 2 oylik reabilitatsiyadan so'ng bal $48,75 \pm 3,14\%$ ga kamaydi va $6,88 \pm 0,39$ ballni tashkil etdi (boshlang'ich ma'lumotlarning $p < 0,001$ ishonchliligi bilan farq).

Tadqiqot KT va UTT natijalari asosida, shuningdek, periferik qondagi CRO konsentratsiyasi bilan tadqiqotga qo'shilish vaqtida o'rganilayotgan parametrlar va ta'sirlangan o'pka parenximasini hajmi o'rtasidagi bog'liqlikni o'rganib chiqdi (3.1-jadval). Periferik qondagi CRO va ferritin konsentratsiyasi o'rtasida ishonchli ijobiy kuchli korrelyatsiya aniqlandi ($r=0,85$, $p < 0,01$), bu ikkala ko'rsatkich ham yallig'lanishga qarshi belgilar bo'lib, yallig'lanish sitokinlari konsentratsiyasining oshishiga javoban hepatotsitlar tomonidan ifodalanganligi bilan izohlanadi. KT va USL natijalariga ko'ra o'pka shikastlanishi hajmi o'rtasida ham ijobiy o'rtacha korrelyatsiya

aniqlandi ($r=0,62$, $p<0,01$). Ferritin kontsentratsiyasi sezilarli darajada va to'g'ridan-to'g'ri KT natijalariga ko'ra o'pkaning shikastlanish hajmi bilan o'rtacha darajada ($r=0,62$, $p<0,01$) va ultratovush ma'lumotlariga ko'ra o'pkaning shikastlanish hajmi bilan juda zaif darajada ($r=0,29$, $p<0,01$) bog'liq. CRO kontsentratsiyasi sezilarli darajada va to'g'ridan-to'g'ri KT ma'lumotlariga ko'ra o'pka shikastlanishi hajmi bilan zaif darajada ($r = 0,40$, $p<0,01$) va ultratovush ma'lumotlariga ko'ra o'pkaning shikastlanish hajmi bilan juda zaif darajada ($r = 0,21$, $p<0,05$) bog'liq. To'yinganlik qiymati o'pkaning shikastlanish hajmi bilan ham sezilarli va salbiy bog'liqdir (KT ma'lumotlariga ko'ra zaif darajada, $r=-0,34$, $p<0,01$ va ultratovush ma'lumotlariga ko'ra, juda zaif darajada, $r=-0,29$, $p<0,01$), bu mantiqiy ravishda qon sathini parenximasining asosiy funktsional roli bilan izohlanadi. Ammo patogenetik jihatdan ham muhim ahamiyatga ega CRO kontsentratsiyasi va to'yinganlik indeksi ($r=-0,22$, $p<0,05$) o'rtasidagi aniqlangan salbiy juda zaif bog'liqlik, bu yallig'lanishning o'pka to'qimalarining funktsional imkoniyatlarini kamaytirishdagi rolini tasdiqlaydi.

Ultratovush ma'lumotlariga ko'ra ($r=0,27$, $p<0,01$), ammo KT emas va CRO kontsentratsiyasi bilan emas, balki tomir ichidagi tromb hosil bo'lish belgisining kontsentratsiyasi va o'pka shikastlanishi hajmi o'rtasidagi sezilarli bog'liqlik.

Febril davrning davomiyligi KT ma'lumotlariga ko'ra ($r=0,42$, $p<0,01$) va CRO kontsentratsiyasiga ($r=0,32$, $p<0,01$) ko'ra o'pka lezyonlari hajmi bilan sezilarli va zaif bog'liq bo'lib, kasalxonaga yotqizish muddati va o'rganilgan parametrlar o'rtasida hech qanday bog'liqlik topilmadi. Limfotsitlarning nisbiy nisbati CRO kontsentratsiyasi ($r=-0,42$, $p<0,05$) bilan sezilarli va salbiy bog'liq bo'lib, bu jiddiy tizimli yallig'lanish faolligi bo'lgan bemorlarda o'ziga xos immunitetni davom ettirish bo'yicha pozitsiyani tasdiqlaydi. Shunga ko'ra, leykotsitlarning umumiy soni ham KT ma'lumotlariga ko'ra o'pka lezyonlari hajmi (juda zaif, $r=-0,26$, $p<0,01$) va CRO konsentratsiyasi (zaif, $r=-0,33$, $p<0,01$) bilan salbiy bog'liqdir. Neytrofillarning nisbiy nisbati KT ma'lumotlariga ko'ra (juda zaif, $r=0,21$, $p<0,05$), ultratovush ma'lumotlariga ko'ra (zaif, $r=0,35$, $p<0,01$)

va CRO konsentratsiyasiga (zaif, $r=0,30$, $p<0,30$) ko'ra, o'pka shikastlanishi hajmi bilan sezilarli va ijobiy bog'liqdir.

O'pka shikastlanishi hajmining nisbiy dinamikasi infeksiyon davrning oxiriga kelib o'pkaning zararlanishi hajmi bilan salbiy bog'liq ($r=-0,45$, $p<0,01$). Reabilitatsiyaning 2-oyi oxirigacha qoldiq o'pka shikastlanishi hajmi KT ($r=0,31$, $p<0,01$) va ultratovush ($r=0,38$, $p<0,01$) va CRO konsentratsiyasi ($r=0,4$, $p<0,01$) bo'yicha infeksiyon davrning oxirigacha o'pkaning shikastlanishi bilan sezilarli darajada va to'g'ridan-to'g'ri bog'liqdir.

Shunday qilib, tadqiqot shuni ko'rsatdiki, tizimli yallig'lanish faolligi bemorlarda COVID-19 yuqumli davri tugaganidan keyin ham o'ziga xos immunitetning past faolligi va KT va ultratovush ma'lumotlariga ko'ra katta hajmdagi o'pka shikastlanishi bilan bog'liq.

3.1-jadval.

O'rganilayotgan parametrlarning o'pka parenximasining shikastlanish hajmi va tizimli yallig'lanish faolligi bilan korrelyatsiya koeffitsientlari.

O'lim	CTreab bilan bog'liq, %	ultratovush reab, ball bilan korrelyatsiya	CRO bilan korrelyatsiya, mg/l
Ultratovush reabilitatsiyasi, ball	0,62		
To'yinganlik, %	-0,34	-0,29	-0,22
CRO, mg/l	0,40	0,21	
Ferritin, ng/ml	0,62	0,29	0,85
d-dimer, mg/l	0,18	0,27	0,19
Leykotsitlar, 109/l	-0,26	-0,17	-0,33
Trombotsitlar, 109/l	-0,13	-0,17	-0,08

Gemoglobin, g/l	-0,12	-0,08	-0,13
Limfotsitlar, %	-0,18	0,10	-0,24
Neytrofillar, %	0,21	0,35	0,38
PCFS, ball	-0,12	-0,09	-0,05
isitma, kun davom etadi	0,42	0,10	0,32
kasalxonadagi yuqumli kasalliklarning davomiyligi, kunlar	-0,10	-0,15	0,08
Yoshi, yillari	-0,14	0,02	0,16
KT 2 oy, %	0,31	0,38	0,44
2 oy davomida KT dinamikasi, %	-0,45	-0,17	0,11

Eslatma: Pearson korrelyatsiya koeffitsientining ishonchliligi. Bir belgi - $p < 0,05$, ikkita belgi - $p < 0,01$.

3.1.2 Post-COVID o'pka fibrozining rivojlanishi uchun bashorat qiluvchi belgilar va xavfni baholash shkalasi

Tadqiqotning birinchi bosqichiga kiritilgan barcha bemorlar o'pka parenximasining fibrozining shakllanishiga qarab retrospektiv tarzda taqsimlangan. Guruhlar o'rganilgan parametrlar bo'yicha taqqoslandi (3.2-jadval). Aniqlanishicha, F+ va F-guruhleri yoshi va yuqumli kasalliklar shifoxonasida kasalxonaga yotqizilish muddati, shuningdek, funktsional holatning buzilishini balliy baholashda (PCFS) farq qilmagan, ammo F+ guruhida isitma davrining davomiyligi F-guruhiga qaraganda ancha uzoqroq bo'lgan ($p < 0,001$), bu esa javobning uzoq davom etishini aks ettiradi.

SARS-CoV2 infeksiyasining rehabilitatsiya davrida o'pka parenximasi fibrozining shakllanishi yuqumli davrda o'pka parenximasi shikastlanishining ko'proq hajmi bilan bog'liqligi (guruhlar orasidagi farqning ahamiyati $p < 0,001$), shuningdek, yuqumli agentni yo'q qilish vaqti bilan bog'liqligi aniqlandi ($p < 0$ va 02 oy). rehabilitatsiya davri ($p < 0,001$). Rehabilitatsiya davrining oxiriga kelib o'pka parenximasi shikastlanishi hajmining pasayishi ikkala guruhda ham sezilarli bo'ldi (ikkala guruhdagi

boshlang'ich ma'lumotlar bilan farqning $p < 0,001$ ahamiyati), garchi KT ma'lumotlariga ko'ra o'pka parenximasi shikastlanishi hajmining nisbiy dinamikasi yuqumli davrning oxiriga kelib, pnevmoniya bilan og'rigan bemorlarda sezilarli darajada yuqori bo'lgan. patologik fibroz ($-73,50 \pm 4,11\%$ ga nisbatan $-59,87 \pm 2,33\%$, $p < 0,01$ - guruhlar o'rtasidagi nisbiy dinamikadagi farqning ishonchliligi). Reabilitatsiyaning ikkinchi oyi oxiriga kelib, F-guruhidagi KT ma'lumotlariga ko'ra o'pkaning shikastlanishi yana bir marta kamaydi. $-31,09 \pm 11,76\%$ (infeksion davr oxiridagi ma'lumotlar bilan farqning ishonchliligi $p < 0,001$), F+ guruhida esa $23,25 \pm 13,94\%$ ga sezilarli darajada oshdi (KT ma'lumotlariga ko'ra o'pka parenximasining shikastlanish hajmidagi farqning ishonchliligi: $p > 0,05$ ma'lumotlar bilan, $p < 0,00$ bilan infektsiyali davr oxirida, $p < 0,00$). asosiy ma'lumotlar, F + va F- guruhleri o'rtasidagi nisbiy dinamikadagi farqning ishonchliligi $p < 0,01$).

Ultratovush tekshiruvi ma'lumotlariga ko'ra o'pka parenximasi shikastlanishining hajmi o'pka parenximasining tolali qayta qurish tendentsiyasiga qarab bemorlar guruhleri o'rtasida ham sezilarli darajada farq qildi: F + guruhida tadqiqotga qo'shilish vaqtida ultratovush ko'rsatkichi F-guruhiga qaraganda yuqori edi ($p < 0,001$). 2 oy davomida reabilitatsiya davrida ultratovush ko'rsatkichi ikkala guruhda ham sezilarli darajada kamaydi (reabilitatsiyaning 2-oyining oxiriga kelib ultratovush ballidagi farqning $p < 0,001$ ishonchliligi ikkala guruhdagi dastlabki ma'lumotlar bilan), ammo nisbiy dinamika F-guruhida ($-69,61 \pm 3,79\%$) sezilarli darajada katta bo'ldi (-36% ga nisbatan F-34+). guruhlar orasidagi nisbiy dinamikadagi farqning $p < 0,001$).

Interstitsial o'pka to'qimalarining shikastlanish darajasini va gaz almashinuvi buzilishining tegishli darajasini aks ettirgan holda, tadqiqotga kirishda o'lchangan periferik qonning to'yinganligi F + guruhida F-guruhiga qaraganda ancha past edi ($p < 0,001$).

Tizimli yallig'lanishning o'pka parenximasining fibrozining shakllanishiga qo'shgan hissasini aniqlash uchun tadqiqotda yallig'lanishga qarshi belgilarning kontsentratsiyasidagi farqlar va leykotsitlar hovuzidagi neytrofillar va limfotsitlar

nisbati nisbati aniqlandi. Aniqlanishicha, F+ guruhidagi bemorlarda CRO va ferritin kontsentratsiyasi COVID-19 ning yuqumli davri tugaganidan keyin F-guruhiga nisbatan yuqoriligicha qolgan (har ikki ko'rsatkich uchun $p < 0,001$). F+ guruhidagi bemorlarning qonidagi leykotsitlar miqdori F-guruhi bilan solishtirganda limfotsitlar mikrobining bostirilishi (limfotsitlar nisbiy ulushining kamayishi va neytrofillar ulushining ko'payishi) bilan sezilarli darajada past edi (leykotsitlar nisbiy kontsentratsiyasi va p-profillarning nisbiy kontsentratsiyasi uchun guruhlararo farqning ishonchliligi). 0,001, limfotsitlarning nisbiy nisbati uchun $p < 0,01$).

O'pka parenximasining tolali qayta tuzilishiga moyilligi bo'lgan bemorlarda qon gemoglobininig kontsentratsiyasi ham sezilarli darajada past bo'lgan ($p < 0,05$), bu ferritinning yuqori darajasi bilan birga qayta taqsimlash anemiyasining rivojlanishini ko'rsatadi.

Yuqumli davrning oxiriga kelib, F-guruhidagi bemorlarga nisbatan o'pka fibrozining rivojlanish tendentsiyasi bo'lgan bemorlarda d-dimerning sezilarli darajada yuqori konsentratsiyasi ($p < 0,001$) bo'lib, bu antikoagulyant terapiyaga qaramasdan davom etayotgan tomir ichidagi trombozni ko'rsatadi. Ushbu topilma gemokoagulyatsiya buzilishining virusli shikastlanishga javoban o'pka parenximasining fibrotik o'zgarishidagi rolini tasdiqlaydi. F+ va F-guruhlari orasidagi trombotsitlar soni bir-biridan farq qilmadi, bu endoteliyni tomir ichidagi trombozda asosiy bo'g'in sifatida ko'rsatadi. Endoteliyning roli tromboembolik hodisalar emas, balki COVID-19 uchun xarakterli bo'lgan in-situ tromboz bilan ham tasdiqlanadi.

3.2-jadval

O'pka parenximasining tolali qayta qurish tendentsiyasiga qarab, o'pkaning shikastlanishi 50% yoki undan ko'p bo'lgan SARS-CoV2 infeksiyasidan keyin erta reabilitatsiya davrida o'pka shikastlanishining qiyosiy xususiyatlari, tizimli yallig'lanish faolligi va qon tarkibi.

Ko'rsatkich	F+ (n=61)	F- (n=41)	median
CT inf stat, %	71,59±1,20	61,59±1,90	70,00
KT ko'rsatkichi, %	28,79±1,68 ^{^^}	15,12±2,11 ^{^^^}	20,00

KT 2 oy, %	25,57±1,20	7,68±1,16 ^{^^}	
Ultratovush reabilitatsiyasi, ball	16,79±0,59	11,27±0,90	16,00
Ultratovush 1 oy, ball	9,61±0,29 ^{^^^}	2,83±0,26 ^{^^^^}	7,50
To'yinganlik, %	80,05±1,01	86,12±1,09	80,00
CRO, mg/l	54,23±2,29	27,29±2,05	45,00
Ferritin, ng/ml	227,48±3,51	181,68±3,37	210,50
d-dimer, mg/l	1,20±0,06	0,75±0,06	0,90
Leykotsitlar, 109/l	4,42±0,11	5,09±0,13	4,65
Trombotsitlar, 109/l	197,18±9,80	214,73±10,57	176,00
Gemoglobin, g/l	105,85±1,47	113,56±2,50	108,00
Limfotsitlar, %	19,87±0,65	23,12±0,95	21,00
Neytrofillar, %	79,18±0,69	72,51±0,89	78,00
PCFS, ball	2,59±0,12	2,76±0,14	3,00
isitma bir necha kun davom etadi	21,57±0,78	17,49±0,73	21,00
kasalxonadagi yuqumli kasalliklarning davomiyligi, kunlar	20,25±0,52	19,10±0,81	21,00
Yoshi, yillari	49,80±1,33	48,17±2,07	47,00

Eslatma: - guruhlararo farqning ishonchliligi, ^ - dastlabki ma'lumotlar bilan farqning ishonchliligi. Bir belgi - $p<0,05$, ikkita belgi - $p<0,01$, uchta belgi - $p<0,001$.

Tadqiqot davomida aniqlangan farqlarni hisobga olgan holda, aniqlangan belgilarning bashoratli ahamiyati baholandi (3.3-jadval). Ko'rinib turibdiki, bu belgilarning mavjudligi o'pka parenximasining fibrozining rivojlanish xavfini oshirishi bilan bog'liq. Shunday qilib, yuqumli davrda o'pka lezyoni hajmi 70% yoki undan ko'p bo'lgan bemorlarda o'pka interstitsialini fibrotik qayta qurishning nisbiy xavfi 2,13 ni, yuqumli davrning oxiriga kelib o'pka lezyoni hajmi 20% yoki undan ko'p bo'lsa - 2,76 ni, ta'sirlangan parenxima davrining oxirgi pulmoner hajmining nisbiy dinamikasi bilan. 70% yoki undan kam - 2,04 va boshqalar.

3.3-jadval.

**Post-COVID o'pka fibrozining rivojlanishi uchun turli xavf belgilarining
prognosli qiymati**

Ko'rsatkich	Bashorat qiluvchi (median)	Prognoz qiluvchi mavjud bo'lgan bemorlarda noxush hodisalarning tez-tezligi, hodisalar soni / bashorat qiluvchi mavjud bo'lgan shaxslar soni (%)	Prognostsiz bemorlarda noxush hodisalarning tez-tezligi, hodisalar soni / bashoratchi bo'lmagan shaxslar soni (%)	X2	YOKI bashorat qiluvchi ishtiroki dagi hodisa
KT statistikasi, %	>70	42/52 (80,77%)	19/50 (38,00%)	19.43	2.13
KT tiklanishi, %	>20	47/56 (83,93%)	14/46 (30,43%)	30.06	2.76
KTreabning nisbiy dinamikasi, %	<70	42/53 (79,25%)	19/49 (38,76%)	17.37	2.04
Ultratovush reabilitatsiyasi, ball	>16	42/52 (80,77%)	19/50 (38,00%)	19.43	2.13
Ultratovush 2 oy, ball	>7.5	51/51 (100%)	10/57 (19,61%)	68,60	5.10
2 oy davomida ultratovush	>55%	45/52 (86,54%)	16/50 (32,00%)	31.57	2.70

tekshiruv dinamikasiga tegishli, %					
To'yinganlik, %	<80%	39/55 (70,91%)	22/47 (46,81%)	6,15	1.51
CRO, mg/l	>45	49/53 (92,45%)	12/49 (24,49%)	48,91	3.78
Ferritin, ng/ml	>210	47/54 (87,04%)	14/48 (29,17%)	35.42	2.98
D-dimer, mg/l	>0,9	42/59 (71,19%)	19/43 (44,19%)	7,55	1.61
Leykotsitlar, 1 09/l	<4,65	39/51 (76,47%)	22/51 (43,14%)	11.83	1.77
Gemoglobin, g/l	<108	37/52 (71,15%)	24/50 (48,00%)	5,72	1.48
Limfotsitlar, %	<21	44/64 (68,75%)	17/38 (44,74%)	5,71	1.54
Neytrofillar, %	>78%	48/59 (81,36%)	13/43 (30,23%)	27.02	2.69
Davomiyligiisit ma, kunlar	>21	39/53 (73,58%)	22/49 (44,90%)	8,75	1.64

Eslatma: - X2 mezonining ishonchliligi. Bir belgi - $p < 0,05$, ikkita belgi - $p < 0,01$, uchta belgi - $p < 0,001$.

Eng muhim belgilar (yuqori OR bilan) quyidagilar edi: MSCT bo'yicha infeksiyon davr oxirida o'pka shikastlanishi hajmi 20% yoki undan ko'p (OR - 2,76), CRO konsentratsiyasi 45 mg / l yoki undan ko'p (OR - 3,78) va leykotsitlar populyatsiyasidagi neytrofillarning nisbiy nisbati (OR - 78% yoki undan ko'p). Yuqoridagi tahlil asosida tadqiqot davomida o'pka parenximasining COVIDdan keyingi fibrotik transformatsiyasini rivojlanish xavfini baholash shkalasi ishlab chiqilgan (3.4-jadval). Har bir marker 1 ball bilan baholanadi. Bizning tadqiqotimizda

ishlab chiqilgan shkala bo'yicha 2 va 3 ballga ega bo'lgan bemorlar soni 56 kishini tashkil etdi, ulardan 54 tasida (96,43%) fibroz rivojlandi, 2 balldan kam bo'lgan bemorlarda (46 bemor), fibroz 7 kishida rivojlandi (15,22%, $X^2 = 69,27$, $p < 0,001$). Shunday qilib, umumiy balli 2 yoki undan ko'p bo'lgan bemorlarda o'pka parenximasining fibrotik o'zgarishining nisbiy xavfi umumiy balli 2 dan kam bo'lgan bemorlarga nisbatan 6,34 ni tashkil qiladi. COVIDdan keyin o'pka fibrozining rivojlanish xavfi bo'yicha tavsiya etilgan shkalaning sezgirligi 88,52%, o'ziga xoslik 81,5% va diagnostika 18,18% ni tashkil qiladi.

3.4-jadval

Rivojlanish xavfini baholash shkalasi post-covid o'pka fibrozi (ballar yig'indisi hisobga olinadi)

Ko'rsatkich	Mezon	Xol
KT reabilitatsiyasi	$\geq 20\%$	1
SRB	≥ 45 mg/l	1
Neytrofillar	$\geq 78\%$	1

Taklif etilayotgan shkalaning COVIDdan keyingi o'pka fibrozining rivojlanish xavfi bo'yicha sezgirligi 88,52%, o'ziga xosligi 81,25% va diagnostika samaradorligi 91,18% ni tashkil qiladi.

Shunday qilib, o'tkazilgan tadqiqot SARS-CoV2 infeksiyasi bilan qo'zg'atilgan o'pka parenximasining tolali qayta tuzilishiga moyilligi bo'lgan bemorlarda giperkoagulyatsiya, tizimli yallig'lanish reaksiyasi va o'ziga xos immunitetning tushkunligini tavsiflovchi infeksiyon qo'zg'atuvchi yo'q qilinganidan keyin ham davom etadigan sezilarli darajada aniqroq patologik o'zgarishlarni aniqladi.

Yuqumli davr oxirida qolgan o'pka shikastlanishi hajmi va tomir ichidagi tromboz, yallig'lanish faolligi va limfopeniya belgilarining kontsentratsiyasi o'rtasida korrelyatsiya aniqlandi.

Olingan natijalar asosida mavjud ko'rsatkichlar asosida va 90% dan ortiq samaradorlik bilan COVIDdan keyingi o'pka kasalliklari rivojlanishini bashorat qilish imkonini beruvchi xavf shkalasi ishlab chiqildi.

3.1.3. Ultratovushga asoslangan post-COVID interstitsial o'pka kasalliklari xavfini baholash shkalasining prognozli qiymati

SARS-CoV2 infeksiyasining pandemiya xarakterini hisobga olgan holda, tadqiqot o'pka parenximasining fibrotik o'zgarishini bashorat qilish va dinamik monitoring qilish uchun ultratovushdan foydalanish imkoniyatini o'rganib chiqdi. COVIDdan keyingi interstitsial o'pka kasalliklari uchun ishlab chiqilgan xavfni baholash shkalasi asosida shkalaning prognostik samaradorligini o'rganish o'tkazildi, unda "ko'krak qafasining MSCT natijalariga ko'ra yuqumli davr oxirida ta'sirlangan o'pka parenximasi hajmi" mezonni o'sha vaqtda pulmoner ultratovush tekshiruvi bahosi bilan almashtirildi. nuqta (3.5-jadval).

3.5-jadval

Ultratovush tekshiruvi asosida post-COVID o'pka fibrozining rivojlanishi uchun xavfni baholash shkalasi (ballar yig'indisi hisobga olinadi)

Ko'rsatkich	mezon	Xol
Ultratovush reabilitatsiyasi	≥ 16 ball	1
SRB	≥ 45 mg/l	1
Neytrofillar	$\geq 78\%$	1

102 bemordan 57 tasida (55,88%) ushbu shkala bo'yicha ball 2 yoki 3 ballni tashkil etdi. Ulardan 52 ta bemorda (91,23%) post-COVID o'pka fibrozi, qolgan 45 bemorda, 9 bemorda fibroz rivojlangan (20%, $X^2 = 53,05$, $p < 0,001$). Shunday qilib, 2 yoki undan ko'p ball to'plagan bemorlarda interstitsial o'pka kasalligi rivojlanishining nisbiy xavfi 2 balldan kam bo'lgan bemorlarga nisbatan 4,56 ni tashkil qiladi.

Taqdim etilgan shkalaning sezgirligi MSCT dan foydalangan holda shkaladan past edi va 85,25% ni tashkil etdi, o'ziga xoslik, aksincha, yuqori va 87,80% ni tashkil etdi, prognostik samaradorlik 86,27% ni tashkil etdi, bu ko'krak qafasining MSCT dan foydalangan holda shkaladan past. Taqdim etilgan ikkita shkalani solishtirish uchun biz ROC egri chizig'i ostidagi maydonni hisoblab chiqdik, u haqiqiy musbat ehtimollik (sezuvchanlik birning kasrlarida ifodalangan) va noto'g'ri musbat ehtimollik (birning kasrlarida ifodalangan 1-o'ziga xoslik, 3.6-jadval) yordamida hisoblanadi.

3.6-jadval

COVIDdan keyingi interstitsial o'pka kasalligi rivojlanishi uchun xavf shkalalarini qiyosiy baholash uchun ROC egri nuqtalari

Mezon	MSCT yordamida masshtablash		Ultratovush yordamida o'lchov	
Xavf darajasi	<u>Bashorat qiluvchi mavjud bo'lgan bemorlarda noxush hodisalarning chastotasi, hodisalar soni / bashorat qiluvchi mavjud bo'lgan shaxslar soni</u> Prognostik bemorlarda noxush hodisalarning tez-tezligi, hodisalar soni / bashorat qiluvchi bo'lmagan shaxslar soni	<u>sezgirlik</u> o'ziga xoslik	<u>Bashorat qiluvchi mavjud bo'lgan bemorlarda noxush hodisalarning chastotasi, hodisalar soni / bashorat qiluvchi mavjud bo'lgan shaxslar soni</u> Prognostik bemorlarda noxush hodisalarning tez-tezligi, hodisalar soni / bashorat qiluvchi bo'lmagan shaxslar soni	<u>sezgirlik</u> o'ziga xoslik

1 yoki undan ortiq ball	$\frac{60}{82}$ 1/20	$\frac{98.36}{46.34}$	$\frac{61}{76}$ 0/26	$\frac{100}{64.41}$
2 yoki undan ortiq ball	$\frac{54}{56}$ 7/46	$\frac{88.52}{81.25}$	$\frac{52}{57}$ 9/45	$\frac{85.25}{87,80}$
3 ball	$\frac{31}{31}$ 30/71	$\frac{50,82}{100}$	$\frac{27}{27}$ 34/75	$\frac{44.26}{100}$
ROC egri chizig'i ostidagi maydon	0,91		0,94	

Shunday qilib, ushbu tadqiqot shuni ko'rsatdiki, COVID-19 infeksiyasidan keyingi davrda ultratovush o'pkaning interstitsial kasalliklarining rivojlanishini bashorat qilish va dinamik monitoring qilish uchun ishlatilishi mumkin, bu ko'krak qafasining ketma-ket MSCT tekshiruvini munosib ravishda almashtiradi. Ultratovushdan foydalanish informatsion, qulay, tejamkor, texnik jihatdan sodda va sog'liqni saqlash tizimiga texnik va moliyaviy yukni sezilarli darajada kamaytirishi mumkin.

3.2. O'pka parenximasining 50% dan ortig'ini o'z ichiga olgan COVID-19 bilan bog'liq interstitsial pnevmoniya bilan og'rigan bemorlarda 60 kunlik o'lim prognozi

Tadqiqotning birinchi bosqichiga kiritilgan bemorlar orasida 2 oylik kuzatuv davomida 9 bemor (8,82%) vafot etgan. O'lim sabablari: to'satdan yurak o'limi - 3 bemor, o'tkir miokard infarkti - 4 bemor, o'tkir serebrovaskulyar avariya - 2 bemor. Retrospektiv tahlil shuni ko'rsatdiki (3.7-jadval) o'lgan bemorlar guruhida omon qolganlar bilan solishtirganda, tadqiqotga qo'shilish vaqtida KT ma'lumotlariga ko'ra, o'pka parenximasi shikastlanishining sezilarli darajada ko'pligi qayd etilgan. $49,44 \pm 1,64\%$ ga nisbatan $20,76 \pm 1,34\%$, $p < 0,001$) va ultratovush ($14,26 \pm 0,61$

ballga nisbatan $17,78 \pm 0,90$ ball, $p < 0,01$). Klinik jihatdan, vafot etgan bemorlar guruhida isitma davrining uzoqroq davom etishi qayd etilgan ($24,67 \pm 1,70$ kun $19,47 \pm 0,60$ kunga nisbatan, $p < 0,05$). Shuningdek, o'lgan bemorlar guruhi leykotsitlar populyatsiyasida limfotsitlarning nisbiy ulushining pastligi bilan tavsiflangan ($18,44 \pm 1,15\%$ ga nisbatan $21,44 \pm 0,61\%$, $p < 0,05$).

3.7-jadval

Tadqiqotning birinchi bosqichiga kiritilgan o'lgan va tirik qolgan bemorlarning qiyosiy xususiyatlari.

Ko'rsatkich	O'lgan (9)	Omon qolgan (93)
CT inf stat, %	$60,56 \pm 3,47$	$68,25 \pm 1,20$
KT ko'rsatkichi, %	$49,44 \pm 1,64$	$20,76 \pm 1,34$
Ultratovush reabilitatsiyasi, ball	$17,78 \pm 0,90$	$14,26 \pm 0,61$
Ultratovush 2 oy, ball	$6,56 \pm 1,11$	$6,91 \pm 0,41$
2 oy davomida ultratovush tekshiruvi dinamikasiga tegishli, %	$-62,33 \pm 6,58$	$-47,36 \pm 3,37$
To'yinganlik, %	$83,67 \pm 3,61$	$82,38 \pm 0,82$
CRO, mg/l	$48,56 \pm 10,06$	$42,90 \pm 2,08$
Ferritin, ng/ml	$231,00 \pm 15,07$	$206,95 \pm 3,35$
d-dimer, mg/l	$0,87 \pm 0,16$	$1,04 \pm 0,05$
Leykotsitlar, 109/l	$4,63 \pm 0,26$	$4,70 \pm 0,10$
Trombotsitlar, 109/l	$204,78 \pm 26,32$	$204,18 \pm 7,63$
Gemoglobin, g/l	$109,44 \pm 5,93$	$108,90 \pm 1,42$
Limfotsitlar, %	$18,44 \pm 1,15$	$21,44 \pm 0,61$
Neytrofillar, %	$76,22 \pm 3,32$	$76,53 \pm 0,63$
PCFS, ball	$2,56 \pm 0,36$	$2,67 \pm 0,09$
isitma bir necha kun davom etadi	$24,67 \pm 1,70$	$19,47 \pm 0,60$

kasalxonadagi yuqumli kasalliklarning davomiyligi, kunlar	19,44±1,71	19,82±0,47
Yoshi, yillari	46,11±3,43	49,44±1,22

Eslatma: - guruhlararo farqning ishonchliligi. Bir belgi - $p < 0,05$, ikkita belgi - $p < 0,01$, uchta belgi - $p < 0,001$.

Turli ko'rsatkichlarning bashorat qiluvchi ahamiyatini o'rganish shuni ko'rsatdiki, faqat reabilitatsiya davrining boshida o'pka parenximasi zararlanishi va febril davrning davomiyligi 60 kunlik o'lim xavfiga sezilarli darajada ta'sir qiladi (3.8-jadval). Shunday qilib, reabilitatsiya davrining boshida shikastlangan o'pka to'qimalarining hajmi 20% ga teng yoki undan ko'p bo'lsa, nisbiy o'lim xavfi 7,39 ni tashkil qiladi va 20 kundan ortiq isitma davrining davomiyligi OR 7,40 bilan bog'liq.

3.8-jadval

O'lgan va omon qolgan bemorlar guruhlarida rivojlanayotgan ko'rsatkichlarning bashoratli ahamiyati

Ko'rsatkich	Bashorat qiluvchi (median)	Prognoz qiluvchi mavjud bo'lgan bemorlarda noxush hodisalarning tez-tezligi, hodisalar soni / bashorat qiluvchi mavjud bo'lgan shaxslar soni (%)	Prognozsiz bemorlarda noxush hodisalarning tez-tezligi, hodisalar soni / bashoratchi bo'lmagan shaxslar soni (%)	X ²	YOKI bashorat qiluvchi ishtirokidagi hodisa
KT tiklanishi, %	>20	9/56 (16,07%)	0/46	8,39	7.39
Ultratovush reabilitatsiyasi, ball	>16	7/52 (13,46%)	2/50 (4,00%)	2.98	3.36

Limfotsitlar, %	<21	8/64 (12,5%)	1/38 (2,63%)	3.27	4.75
Haroratning davomiyligi, kunlar	>21	8/53 (15,09%)	1/49 (2,04%)	5,57	7.40
Shkala bo'yicha ball	>2	7/56 (12,5%)	2/46 (4,35%)	2.29	2.88

Eslatma: - X^2 mezonining ishonchliligi.

Bir belgi - $p < 0,05$, ikkita belgi - $p < 0,01$.

Shunday qilib, tadqiqot shuni ko'rsatdiki, o'pka to'qimalarining 50% yoki undan ko'piga zarar etkazadigan COVID-19 bilan bog'liq pnevmoniya bilan kasallangan bemorlarda 60 kunlik o'lim xavfi 8,82% ni tashkil qiladi. O'lim xavfini bashorat qiluvchilar aniqlandi, ularning mavjudligi ushbu mezonlarga ega bo'lmagan bemorlarga nisbatan o'lim xavfini 7 martadan ko'proq oshiradi.

IV-BOB POST-COVID INTERSTITSIAL O'PKA KASALLIKLARINI OLDINI OLISHNING TURLI USULLARINI SAMARALI.

4.1 Turli xil davolash usullarining COVIDdan keyingi o'pka shikastlanishi hajmiga ta'siri

Tadqiqotning ikkinchi bosqichi yuqumli kasalliklar shifoxonasidan chiqarilgandan keyin 217 bemorni o'z ichiga oldi, ularda SARS-CoV2 bilan bog'liq bo'lgan o'pka parenximasi 50% yoki undan ko'p zararlangan interstitsial pnevmoniya bilan kasalxonaga yotqizilgan. Tadqiqotning ikkinchi bosqichiga faqat MSCT 2-3 balldan foydalangan holda ishlab chiqilgan shkala bo'yicha xavf darajasi bo'lgan bemorlar kiritilgan. Ultratovush yordamida shkala bo'yicha 158 bemorda (72,81%) 2-3 ball qayd etilgan. O'rtacha, yuqumli kasalliklar shifoxonasida kasalxonaga yotqizilgan paytda, MSCT ma'lumotlariga ko'ra, ta'sirlangan o'pka parenximasi hajmi $71,93 \pm 0,66\%$ ni tashkil etdi. Bemorlarda febril davrning davomiyligi 21,73 ni tashkil etdi $\pm 0,42$ kun, yuqumli kasalliklar shifoxonasida yotqizish muddati - $20,08 \pm 0,28$ kun. PCFS shkalasi bo'yicha hayot sifati ko'rsatkichi - $2,64 \pm 0,06$ ball.

O'rtacha, yuqumli kasalliklar shifoxonasida kasalxonaga yotqizilgan paytda, MSCT ma'lumotlariga ko'ra, zararlangan o'pka parenximasi hajmi $71,93 \pm 0,66\%$ ni tashkil etdi. Yuqumli davrning oxiriga kelib, ketma-ket MSCT ma'lumotlariga ko'ra ta'sirlangan o'pka to'qimalarining hajmi $57,37 \pm 1,23\%$ ga kamaydi (dastlabki ma'lumotlar bilan $30,55 \pm 0,87\%$ gacha, $p < 0,001$). Keyingi ikki oy ichida o'pka parenximasining zararlanishi hajmi yana $17,78 \pm 5,92\%$ ga kamaydi va $19,01 \pm 9,69\%$ ni tashkil etdi ($p < 0,001$).

Tadqiqotga qo'shilish vaqtida ultratovush ma'lumotlariga ko'ra o'pka to'qimalarining siqilishi uchun ball $17,06 \pm 0,29$ ballni tashkil etdi. Reabilitatsiyaning 2-oyining oxiriga kelib, ball $8,40 \pm 0,17$ ballgacha pasaygan ($p < 0,001$). Nisbiy dinamika $-122,06 \pm 6,06\%$ ni tashkil etdi.

Interstitial o'pka shikastlanishining ijobiy dinamikasini aks ettirgan holda, tadqiqotga qo'shilish vaqtida dastlab o'rtacha $80,72 \pm 0,55\%$ bo'lgan to'yinganlik qiymati kuzatuvning 2-oyi oxiriga kelib $90,99 \pm 0,31\%$ gacha ko'tarildi (nisbiy dinamika - $+13,87 \pm 0,88\%$). Shuningdek, PCFS shkalasi bo'yicha hayot sifati ko'rsatkichi $51,65 \pm 3,00\%$ ga kamaydi va rehabilitatsiya davrining oxiriga kelib o'rtacha $1,15 \pm 0,07\%$ ga etdi (dastlabki ma'lumotlar bilan farqning $p < 0,001$ ishonchliligi).

Amaldagi tibbiy rehabilitatsiya usuliga qarab guruhlarda o'rganilayotgan klinik va instrumental ko'rsatkichlar dinamikasini tahlil qilib, guruhlar bemorlarning yoshi, ta'sirlangan o'pka to'qimalarining hajmi, isitma davrining davomiyligi va yuqumli kasalliklarda kasalxonaga yotqizish davrining davomiyligi bo'yicha taqqoslanganligi aniqlandi (kasalxona, klinik hayot sifati).

4.1-jadval

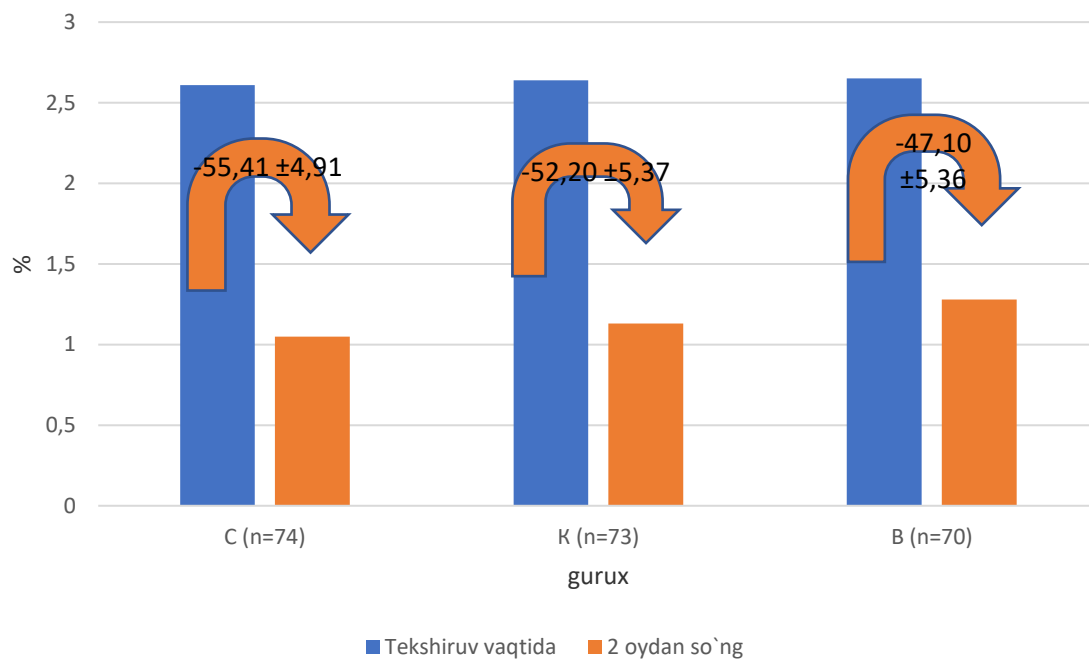
Amaldagi rehabilitatsiya usuliga qarab o'quv guruhlarining qiyosiy tavsiflari

Ko'rsatkichlar	C (n=74)	K (n=73)	In (n=70)	Guruhlararo farqlarning ishonchliligi		
				S-K	S-V	K-V
Yoshi, yillari	$49,47 \pm 1,24$	$49,82 \pm 1,32$	$51,83 \pm 1,34$	Nd	Nd	Nd
isitma bir necha kun davom etadi	$22,61 \pm 0,75$	$21,90 \pm 0,68$	$20,61 \pm 0,75$	Nd	Nd	Nd
kasalxonadagi yuqumli kasalliklarning davomiyligi, kunlar	$20,43 \pm 0,48$	$19,79 \pm 0,47$	$19,87 \pm 0,51$	I	I	I
CT inf stat, %	$71,81 \pm 1,08$	$72,94 \pm 1,14$	$70,97 \pm 1,23$	I	I	I
Ultratovush rehabilitatsiyasi, ball	$17,30 \pm 0,47$	$17,10 \pm 0,52$	$16,65 \pm 0,52$	I	I	I

To'yinganlik, %	79,69±0,95	81,42±1,00	81,07±0,93	I	I	I
PCFS, ball	2,61±0,11	2,64±0,11	2,65±0,11	I	I	I

Dinamik kuzatish shuni ko'rsatdiki, har uch guruhda ham yuqumli kasalliklar shifoxonasida bemorlarni davolash paytida ta'sirlangan o'pka parenximasi hajmining pasayishi taqqoslangan (4.1-rasm). Shunday qilib, tadqiqot boshlanishiga ko'ra, ta'sirlangan o'pka parenximasi hajmi bemorlarning uch guruhida ham farq qilmadi. Reabilitatsiya tadbirlari fonida, reabilitatsiyaning 2-oyining oxiriga kelib, barcha terapiya guruhlarida ta'sirlangan o'pka parenximasi hajmi sezilarli darajada pasayishda davom etdi, reabilitatsiya tadbirlarining eng muhim ta'siri C guruhida kuzatildi, bu ta'sirlangan o'pka parenximasi hajmi 35,89% ga kamaydi (B guruhidagi nisbiy farq bilan $p<0$). C va K guruhlari va B va K guruhlari o'rtasidagi nisbiy dinamikadagi farqlar ahamiyatsiz). Natijada, kuzatuv davrining oxiriga kelib, C guruhi boshqa ikki guruhga nisbatan interstitsial o'pka shikastlanishining sezilarli darajada past hajmiga erishdi ($p<0,05$ - K guruhi bilan sezilarli farq, $p<0,001$ - B guruhi bilan sezilarli farq).

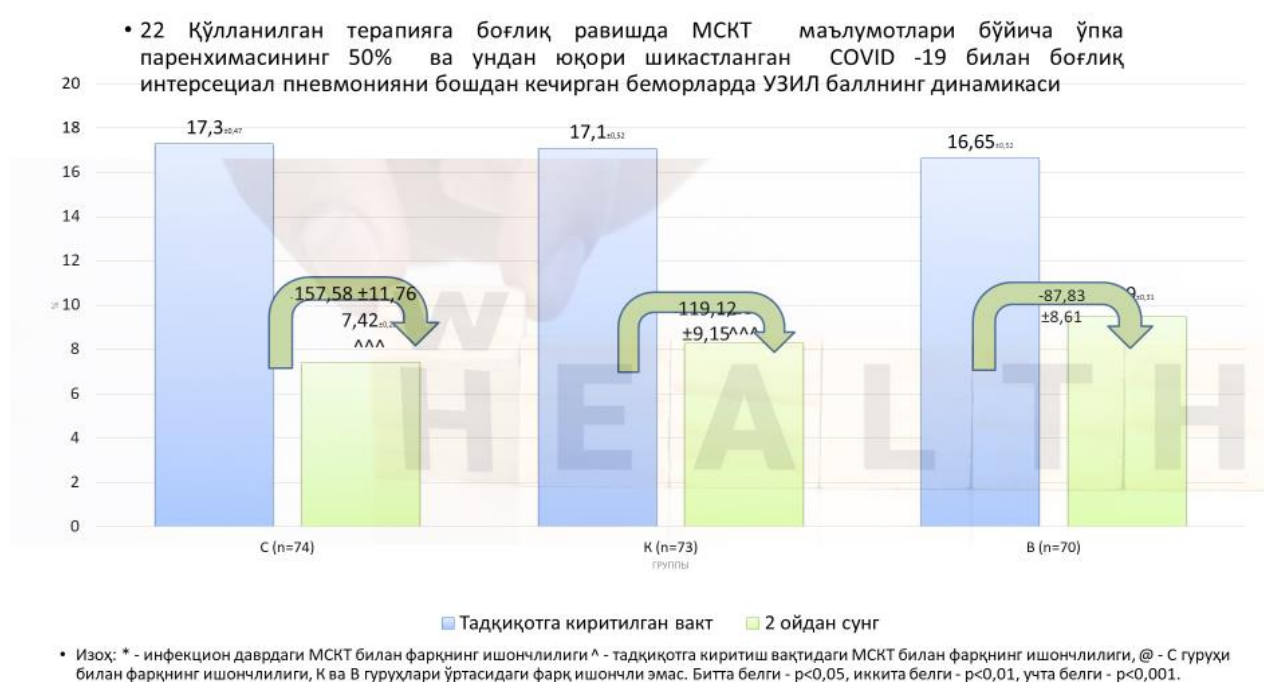
4 расм. Қўлланилаётган терапияга боғлиқ равишда кўкрак қафаси МСКТ маълумотларига кўра ўпка паренхимасининг камида 50 % шикастланиши билан COVID-19-ассоциацияланган интерстициал пневмонияни бошидан кечирган беморлардаги PCFS балли баҳосининг динамикаси



Eslatma: - yuqumli davrda MSCT bilan farqning ishonchliligi, ^ - tadqiqotga kiritish vaqtida MSCT bilan farqning ishonchliligi, @ - C guruhi bilan farqning ishonchliligi, K va B guruhlar orasidagi farqlar ahamiyatsiz. Bir belgi - $p < 0,05$, ikkita belgi - $p < 0,01$, uchta belgi - $p < 0,001$.

Ultratovush tekshiruvi ma'lumotlariga ko'ra o'pka to'qimalarining siqilishi bo'yicha ball barcha taqqoslash guruhlarida sezilarli darajada kamaydi (tadqiqotga qo'shilish vaqtida va kuzatish davrining oxirida ultratovush tekshiruvi ball o'rtasidagi farqning $p < 0,001$ ishonchliligi), dinamikasi C guruhida maksimal (-157,58%), K guruhida kamroq (-200, $p < 119$ farq). C guruhi bilan nisbiy dinamika) va B guruhida minimal (-87,83%, C guruhi bilan nisbiy dinamikadagi farqning ishonchliligi - $p < 0,001$, K guruhi bilan - $p < 0,05$). Natijada, reabilitatsiyaning ikkinchi oyi oxiriga kelib, terapiya guruhlarida tadqiqotning birinchi bosqichiga kiritilgan fibroz xavfi yuqori bo'lgan bemorlarga nisbatan sezilarli darajada pastroq USIL balliga erishildi: C guruhida guruhlar o'rtasidagi minimal UTT balliga erishildi ($p < 0,001$, tadqiqotning

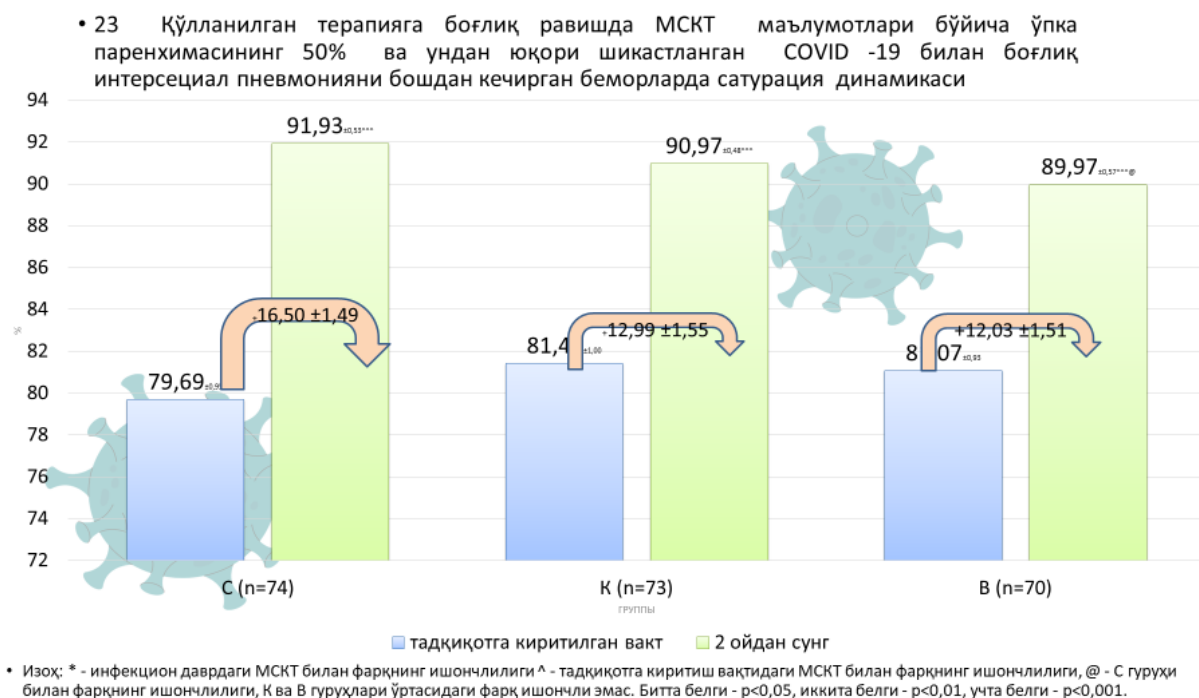
birinchi bosqichidagi bemorlar bilan farqning ishonchliligi), K guruhida bir oz yuqori bo'lgan, C guruhidagi farq - bir oz yuqori bo'lgan. tadqiqotning birinchi bosqichidagi bemorlar bilan farqning ishonchliligi - $p < 0,05$) va maksimal B guruhida erishildi (C guruhi bilan farqning ishonchliligi - $p < 0,001$, K guruhi bilan - $p < 0,01$, tadqiqotning birinchi bosqichidagi bemorlar bilan - I). (4.2-rasm).



Eslatma:^ - tadqiqotga qo'shilish vaqtida MSCT bilan farqning ishonchliligi, guruhlar o'rtasidagi farqlar ahamiyatsiz. Bir belgi - $p < 0,05$, ikkita belgi - $p < 0,01$, uchta belgi - $p < 0,001$.

O'pka parenximasining interstitsial shikastlanishining kamayishi nafas olish tizimining funktsional holatining oshishida namoyon bo'ladi. O'pkaning funktsional imkoniyatlarining ko'rsatkichi periferik qonning to'yinganligi hisoblanadi. Ushbu tadqiqotda bemorlarning barcha guruhlarida to'yinganlik reabilitatsiya davrida sezilarli darajada oshdi ($p < 0,001$ tadqiqotga qo'shilish vaqtida va kuzatish davrining oxirida to'yinganlik o'rtasidagi farqning ishonchliligi, 4.3-rasm). Guruhlar o'rtasidagi nisbiy dinamikadagi farqlar statistik ahamiyatga ega bo'lmagan darajaga etmagan bo'lsa-da, S guruhidagi dinamika yanada aniqroq bo'ldi, natijada kuzatuv davrining oxiriga kelib, C guruhida periferik qonning to'yinganligi B guruhiga qaraganda sezilarli darajada yuqori

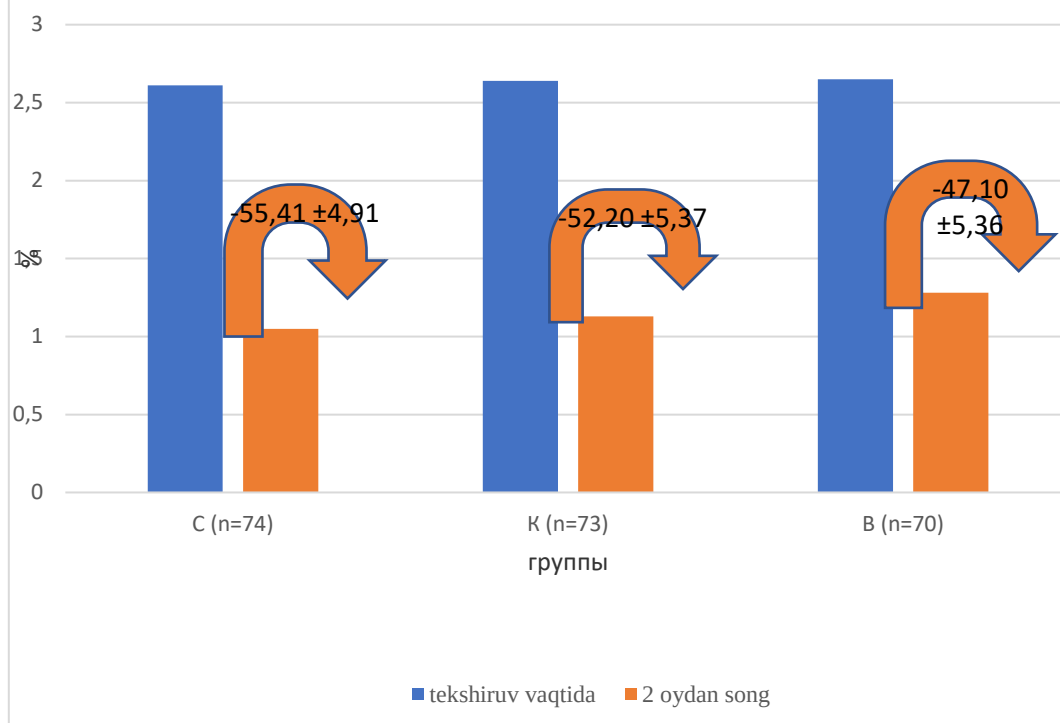
bo'ldi ($p < 0,05$). C va K guruhleri va K va B guruhleri o'rtasidagi erishilgan qiymatlardagi farqlar.



Eslatma: ^ - tadqiqotga kiritish vaqtida MSCT bilan farqning ishonchliligi, @ - C guruhi bilan farqning ishonchliligi, K va B guruhleri orasidagi farqlar ahamiyatsiz. Bir belgi - $p < 0,05$, ikkita belgi - $p < 0,01$, uchta belgi - $p < 0,001$.

O'pka funksiyasining yaxshilanishi hayot sifatini yaxshilash bilan bog'liq edi - PCFS ballining pasayishi (tadqiqotga qo'shilish paytida va kuzatish davri oxirida PCFS ball o'rtasidagi farqning $p < 0,001$ ishonchliligi). Hayot sifatini yaxshilash barcha kuzatuv guruhlarida statistik jihatdan solishtirish mumkin edi, garchi S guruhida ba'zi afzalliklar qayd etilgan bo'lsa-da. Natijada, guruhlar o'rtasidagi farq ham ishonchlilik darajasiga etib bormagan bo'lsa-da, bu guruhda past PCFS balliga erishildi.

5 - rasm. Qollanilayotgan terapiyaga bogliq ravishda kokrak qafasi MSKT malumotlariga kora opka parenximasining kamida 50% shikastlanishi bilan COVID - 19 assotsiyatsiyalangan interstitsial pnevmoniyani boshidan kechirgan bemorlardagi PCFS balli bahosining dinamikasi



Eslatma:[^] - tadqiqotga qo'shilish vaqtida MSCT bilan farqning ishonchliligi, guruhlar o'rtasidagi farqlar ahamiyatsiz. Bir belgi - $p < 0,05$, ikkita belgi - $p < 0,01$, uchta belgi - $p < 0,001$.

4.2. COVIDdan keyingi interstitsial o'pka kasalligi va 60 kunlik o'lim nuqtai nazaridan turli xil terapiyaning profilaktik samaradorligi

Tadqiqot davomida taqqoslash guruhlarida COVIDdan keyingi interstitsial o'pka kasalliklarining tarqalishi o'rganildi (4.1-jadval). Qo'llaniladigan profilaktik terapiyaning barcha usullari COVIDdan keyingi interstitsial o'pka kasalligi xavfini sezilarli darajada kamaytirishga yordam berdi ($p < 0,001$ - C guruhleri va tadqiqotning birinchi bosqichiga kiritilgan fibroz xavfi yuqori bo'lgan bemorlar, shuningdek, K guruhleri va tadqiqotning birinchi bosqichiga kiritilgan fibroz xavfi yuqori bo'lgan

bemorlar o'rtasidagi farqning ahamiyati, $p < 0$ va B guruhlar o'rtasidagi farq. tadqiqotning birinchi bosqichiga kiritilgan fibrozning yuqori xavfi).

Davolash guruhlar o'pka fibrozining rivojlanish xavfiga ta'sirida ham bir-biridan farq qildi: Spironolakton uchun sezilarli darajada aniqroq profilaktik ta'sir ko'rsatdi va vobenzim uchun minimal ($p < 0,001$, guruhlararo farqning ishonchliligi 3×2).

4.1-jadval

Tadqiqotning ikkinchi bosqichidagi davolash guruhlarida va tadqiqotning birinchi bosqichiga kiritilgan bemorlarda MSCT 2-3 dan foydalangan holda xavf darajasini baholash bilan COVIDdan keyingi o'pka fibrozining paydo bo'lish chastotasi

Bemor guruhlari	Coviddan keyin o'pka fibrozi bilan og'rigan bemorlar soni	COVIDdan keyingi o'pka fibrozining rivojlanish xavfi	Fibroz xavfi yuqori bo'lgan X2c bemorlar tadqiqotning birinchi bosqichiga kiritilgan	Tadqiqotning ikkinchi bosqichida guruhlar o'rtasidagi X2 farqlari	Tadqiqotga kiritilgan bemorlarning barcha guruhlar o'rtasida X2, fibroz xavfi yuqori
1-bosqich (n=56)	54	96,43%			32.04
C (n=74)	43	58,11%	24.71	36,66	
K (n=73)	49	67,12%	16.91		
In (n=70)	70	85,71%	4.14		

Eslatma:- - X2 mezonining ishonchliligi (erkinlik darajalari sonini hisobga olgan holda). Bir belgi - $p < 0,05$, ikkita belgi - $p < 0,001$.

60 kunlik o'lim bo'yicha davolash usullarining profilaktika samaradorligi ham baholali (4.2-jadval). COVIDdan keyingi interstitsial o'pka kasalligini rivojlanish xavfi yuqori bo'lgan bemorlarda 60 kunlik o'lim xavfi 12,5% ni tashkil etdi. Ushbu natija tadqiqotning birinchi bosqichida olingan. 217 bemorni o'z ichiga olgan tadqiqotning ikkinchi bosqichida kuzatuv davrida 10 bemor vafot etdi, bu 4,61% ni tashkil etdi (chi

kvadrat = 4,14, $p < 0,05$). Shunday qilib, profilaktika terapiyasi o'lim xavfini 2,71 baravar kamaytirishga yordam berdi. Davolash guruhlarida 60 kunlik o'lim xavfining pasayishi te'ntsiyasi mavjud bo'lsa-da, davolash guruhlari, shuningdek davolash guruhlari va tadqiqotning birinchi bosqichiga kiritilgan fibroz xavfi 2-3 ball bo'lgan bemorlar o'rtasidagi farqlar ahamiyatlilik darajasiga etib bormadi.

4.2-jadval

Tadqiqotning ikkinchi bosqichidagi davolash guruhlarida va MSCT 2-3 dan foydalangan holda xavf darajasini baholash bilan tadqiqotning birinchi bosqichiga kiritilgan bemorlarda 60 kunlik o'limning chastotasi

Bemor guruhlari	O'lgan bemorlar soni	60 kunlik o'lim xavfi	Fibroz xavfi yuqori bo'lgan bemorlar bilan X2 tadqiqotning birinchi bosqichiga kiritilgan	Tadqiqotga kiritilgan bemorlarning barcha guruhlari o'rtasida X2, fibroz xavfi yuqori
1-bosqich (n=56)	7	12,5%		4.89
C (n=74)	3	4,05%	3.17	
K (n=73)	4	5,48%	2.01	
In (n=70)	3	4,29%	2.88	

Eslatma: X2 barcha mezonlari ishonchsizdir.

Shunday qilib, tadqiqotning hozirgi bosqichida qo'llaniladigan terapiya usullari Spironolaktonning muhim afzalligi bilan COVIDdan keyingi interstitsial o'pka kasalliklarini rivojlanish xavfini ishonchli tarzda kamaytirishga yordam berishi aniqlandi. Shuningdek, qo'llaniladigan terapiya usullari (barchasi taqqoslanadigan darajada) 60 kunlik o'lim xavfini kamaytirishga yordam beradi.

4.3. O'pka to'qimalarining kamida 50% zararlangan COVID-19 bilan bog'liq pnevmoniya bilan kasallangan bemorlarda qo'llaniladigan terapiya usullarining patogenetik samaradorligi

Kuzatish davrida rehabilitatsiya tadbirlari fonida tizimli yallig'lanish faolligi sezilarli darajada kamaydi, shuning uchun CRO kontsentratsiyasi 83,45 ga kamaydi. $\pm 0,85\%$, ferritin - 85,28 ga $\pm 0,21\%$ ($p < 0,001$ har ikkala parametr uchun asosiy ma'lumotlar bilan farqning ishonchliligi). Ushbu o'zgarishlar tadqiqotning birinchi bosqichiga kiritilgan, rehabilitatsiya tadbirlari alvelolalarda yuqori bosimni yaratishga qaratilgan nafas olish mashqlari elementlari bilan terapevtik mashqlarni o'z ichiga olgan, shuningdek, kislorod bilan boyitilgan nafas olish havosini o'z ichiga olgan tadqiqotning birinchi bosqichiga kiritilgan, post-COVID interstitsial o'pka kasalligini rivojlanish xavfi yuqori bo'lgan bemorlardagi dinamika bilan taqqoslanadi. ahamiyatliligi (nisbiy dinamika mos ravishda $-82,02 \pm 1,93\%$ va $-85,01 \pm 0,45\%$ ni tashkil etdi, $p < 0,001$ har ikkala parametr uchun asosiy ma'lumotlar bilan farqning ishonchliligi). Natijada, kuzatuvning dastlabki va 2-oyining oxiriga kelib, tadqiqotning birinchi va ikkinchi bosqichlariga kiritilgan o'pka fibrozining yuqori xavfi bo'lgan bemorlar o'rtasida proinflatuar markerlar kontsentratsiyasining mutlaq qiymatlari taqqoslangan (4.2-jadval).

Periferik qondagi D-dimer kontsentratsiyasi bilan baholangan tomir ichidagi trombozning og'irligi ham sezilarli darajada kamaydi (ikkala guruhdagi boshlang'ich ma'lumotlar bilan farqning $p < 0,001$ ahamiyati) va ikkala guruhda ham solishtirish mumkin: ikkinchi bosqichdagi bemorlarda $36,50 \pm 1,94\%$ ga va birinchi bosqichda bemorlarning $35,19\%$ ga (tadqiqotning $35,19\%$ ga). kuzatish davrining oxirigacha bir xil qiymatlar.

Periferik qondagi gemoglobin kontsentratsiyasi tadqiqotning birinchi va ikkinchi bosqichidagi bemorlarda oshdi ($19,56$ ga). $\pm 1,78\%$ va $19,00 \pm 0,98\%$, mos ravishda, nisbiy dinamikada guruhlararo farq I, kuzatuvning 2-oyi oxirigacha gemoglobin

konsentratsiyasidagi farqning ishonchliligi va ikkala guruhdagi dastlabki ma'lumotlar $p<0,001$). Gemoglobin konsentratsiyasining oshishi tizimli yallig'lanishning kamayishi va temirdan foydalanishning yallig'lanish effektor hujayralaridan gematopoetik hujayralarga qayta taqsimlanishi bilan izohlanadi.

Taqqoslangan ikkala guruhdagi trombositlar soni sezilarli darajada oshdi (birinchi bosqichdagi bemorlarda $65,67\pm5,99\%$ va tadqiqotning ikkinchi bosqichidagi bemorlarda $58,50\pm1,19\%$ ga; nisbiy dinamikada guruhlararo farqlar ahamiyatsiz, har ikkala guruhdagi dastlabki ma'lumotlar bilan farqning ishonchliligi $p<0,001$).

Har ikki guruhdagi leykotsitlarning umumiy soni ko'paydi (birinchi va ikkinchi bosqichdagi bemorlarda mos ravishda $48,31\pm3,89\%$ va $47,92\pm1,52\%$; nisbiy dinamikada guruhlararo farqlar unchalik katta emas; leykotsitlar sonining 2-oy oxirigacha bo'lgan farqlari kuzatuvning boshlang'ich qiymati $p0.01$). Leykotsitlar havzasida nisbatning siljishi kuzatildi: neytrofillar nisbiy ulushining kamayishi hisobiga limfotsitlarning nisbiy ulushi oshdi (tadqiqotning birinchi bosqichidagi bemorlarda mos ravishda $68,95\pm13,20\%$ va $21,29\pm2,39\%$ va $60,95\pm2,29\%$ va $\pm52,92\%$ va $\pm5,29,29\%$ ga). ikkinchi guruhdagi bemorlarda har ikkala ko'rsatkich bo'yicha nisbiy dinamikadagi guruhlararo farqlar kuzatuvning 2-oyi oxirigacha limfotsitlar va neytrofillar nisbati bo'yicha farqlar ahamiyatsiz bo'lib, har ikkala proportsiya va har ikkala tadqiqot guruhi uchun $p<0,001$;

4.2-jadval.

Tadqiqotning birinchi va ikkinchi bosqichlariga kiritilgan o'pka parenximasi hajmining 50% yoki undan ko'prog'i shikastlangan COVID-19 bilan bog'liq pnevmoniya bilan og'rigan bemorlarda yallig'lanish belgilari, tomir ichidagi trombüs shakllanishi va gemogramma dinamikasi (dastlabki ma'lumotlar, 2 oyning oxiridagi kuzatuv ma'lumotlari). maxraj).

Ko'rsatkich	1-bosqich	2-bosqich
	<u>asli</u>	<u>asli</u>

	2 oy	2 oy
CRO, mg/l	$\frac{54,27 \pm 2,36}{7,96 \pm 0,44}^{^^}$	$\frac{55,85 \pm 1,18}{7,85 \pm 0,21}^{^^}$
Ferritin, ng/ml	$\frac{228,63 \pm 3,53}{33,77 \pm 0,81}^{^^}$	$\frac{231,45 \pm 1,70}{33,62 \pm 0,39}^{^^}$
d-dimer, mg/l	$\frac{1,19 \pm 0,07}{0,76 \pm 0,06}^{^^}$	$\frac{1,16 \pm 0,04}{0,76 \pm 0,03}^{^^}$
Leykotsitlar, 109/l	$\frac{4,43 \pm 0,12}{6,40 \pm 0,13}^{^^}$	$\frac{4,38 \pm 0,05}{6,40 \pm 0,07}^{^^}$
Trombotsitlar, 109/l	$\frac{198,20 \pm 10,24}{307,68 \pm 10,79}^{^^}$	$\frac{201,65 \pm 5,35}{307,68 \pm 5,46}^{^^}$
Gemoglobin, g/l	$\frac{105,84 \pm 1,58}{125,22 \pm 0,88}^{^^}$	$\frac{106,03 \pm 0,83}{124,61 \pm 0,46}^{^^}$
Limfotsitlar, %	$\frac{19,63 \pm 0,68}{30,36 \pm 1,75}^{^^}$	$\frac{20,24 \pm 0,35}{30,32 \pm 0,88}^{^^}$
Neytrofillar, %	$\frac{78,71 \pm 0,71}{61,68 \pm 1,76}^{^^}$	$\frac{79,74 \pm 0,32}{61,83 \pm 0,92}^{^^}$

Eslatma:[^] - dastlabki ma'lumotlar bilan farqning ishonchliligi. Uchta belgi - $p < 0,001$. Guruhlararo farqlar ahamiyatsiz.

Qo'llaniladigan dori vositalarini reabilitatsiya qilish usullariga qarab aniqlangan tadqiqotning ikkinchi bosqichidagi bemorlar guruhlaridagi patogenetik belgilarning dinamikasini taqqoslash mumkin bo'lgan boshlang'ich qiymatlar bilan tahlil qilish ko'rsatkichlarning nisbiy dinamikasida ham (4.5-rasm, 4.6-rasm) yoki kuzatilishi mumkin bo'lgan (kuzatish mumkin bo'lgan oyning oxirigacha erishilgan qiymatlarda) hech qanday farqni aniqlamadi. Tabiiyki, tadqiqotning ikkinchi bosqichiga kiritilgan terapiya guruhlar va tadqiqotning birinchi bosqichiga kiritilgan tromboz xavfi yuqori bo'lgan bemorlar o'rtasida hech qanday farq topilmadi.

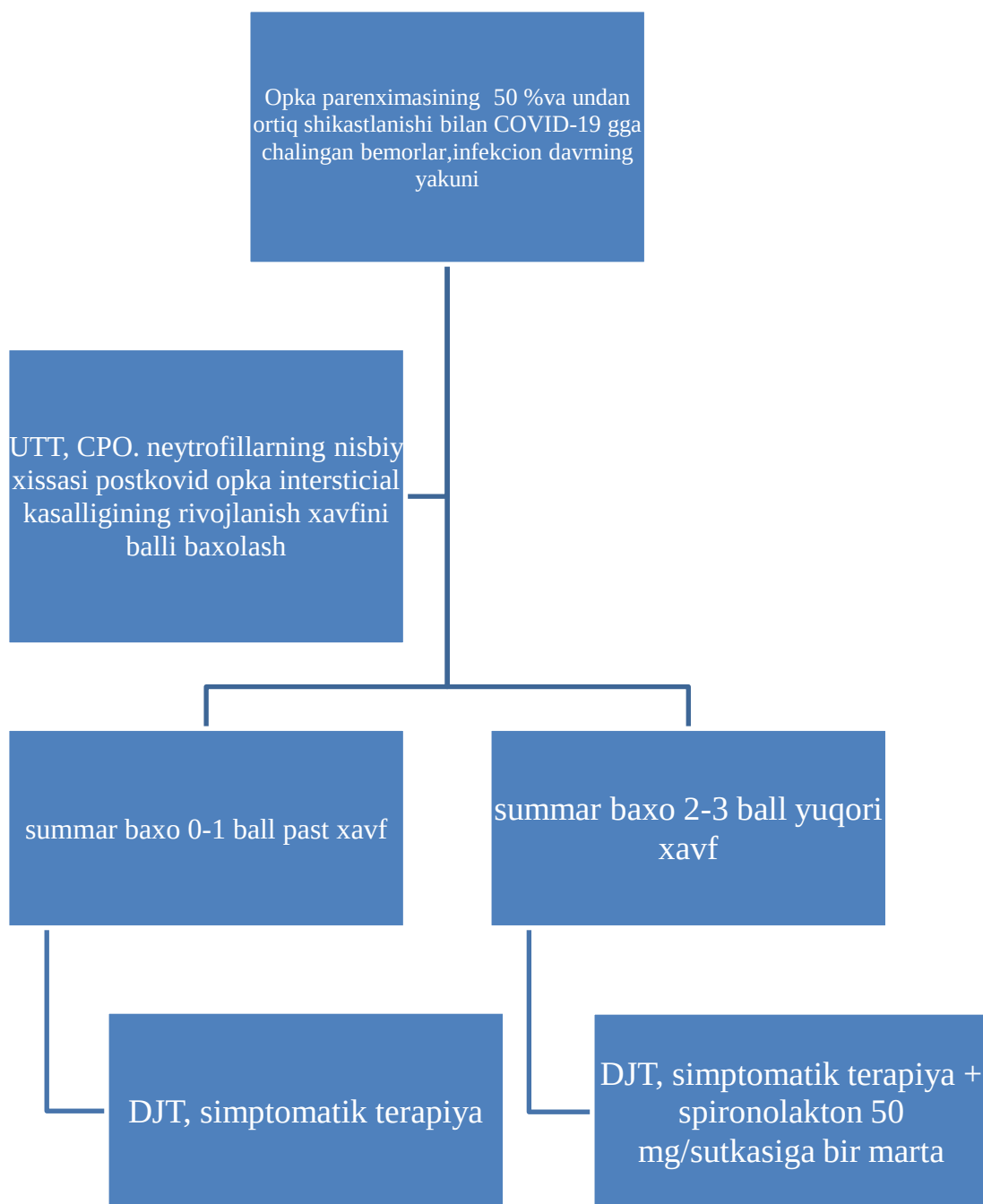
Shunday qilib, tadqiqotning tavsiflangan bo'limi davomida qo'llaniladigan reabilitatsiya usullari yallig'lanish belgilarining kontsentratsiyasi dinamikasiga (ushbu tadqiqotda CRO, ferritin, gemoglobin kontsentratsiyasi shaklida aks ettirilgan), tomir ichidagi tromb hosil bo'lishiga (ushbu tadqiqotda D-dimerlarning kontsentratsiyasi va immunitetning o'ziga xos soni) sezilarli ta'sir ko'rsatmasligi aniqlandi. leykotsitlar va limfotsitlar va neytrofillar hovuzining nisbiy nisbati).

4.4. O'pka parenximasi hajmining 50% yoki undan ko'piga zarar etkazadigan COVID-19 bilan bog'liq pnevmoniya bilan kasallangan bemorlarni boshqarish algoritmi

Tadqiqot davomida o'pka parenximasining 50% yoki undan ko'prog'i shikastlangan COVID-19 bilan bog'liq pnevmoniya bilan kasallangan bemorlarni davolash algoritmi ishlab chiqildi (4.7-rasm). Taqdim etilgan algoritmgaga ko'ra, yuqumli kasalliklar shifoxonasidan chiqarilgan so'ng o'pkasining kamida 50 foizi shikastlangan COVID-19 bilan bog'liq pnevmoniya bilan og'rikan barcha bemorlar yurak-qon tomir xavfini baholash uchun tekshirilishi kerak. Tekshiruv quyidagilarni o'z ichiga oladi: o'pka parenximasining siqilish darajasini, periferik qondagi CRO kontsentratsiyasini va periferik qonning leykotsitlar hovuzidagi neytrofillarning nisbiy ulushini nuqtali baholash bilan o'pkaning ultratovush tekshiruvi. Olingan natijalar interstitsial o'pka kasalliklarini rivojlanish xavfini baholash uchun ishlab chiqilgan shkala bilan taqqoslanadi. 0-1 umumiy ball o'pka fibrozining past xavfiga to'g'ri keladi. Ushbu bemorlarga reabilitatsiya dasturida terapevtik mashqlardan foydalanish tavsiya etiladi, shu jumladan alveolalarda yuqori bosim bilan nafas olish mashqlari, shuningdek, agar ko'rsatilsa, kislorodli terapiya (to'yinganlik darajasi 90% dan kam bo'lsa), gormonal terapiya (agar CRO ning yuqori konsentratsiyasi saqlanib qolsa), simptomatik terapiya. Umumiy ball 2-3 ball bo'lsa, bemorda COVIDdan keyingi o'pka fibrozi xavfi yuqori deb hisoblanadi. Buay bemorlarga reabilitatsiya dasturiga Spironolaktonni kiritish tavsiya etiladi, og'iz orqali kuniga 50 mg, kamida 2 oy.

Taklif etilgan algoritmdan foydalanish reabilitatsiyaning ikkinchi oyi oxiriga kelib ultratovush tekshiruvi ma'lumotlariga ko'ra o'pka parenximasining siqilishining og'irligini kamaytirishga yordam beradi (taklif qilingan algoritmsiz bemorlarda 9,34 ballga nisbatan 7,42 ballgacha, $p < 0,001$) va ta'sirlangan ma'lumotlar hajmini CT ga nisbatan 50% ga kamaytirishga yordam beradi. Taklif etilgan algoritmsiz bemorlarda 24,73%, $p < 0,001$). Taklif etilayotgan algoritmni amalga oshirish, shuningdek,

COVIDdan keyingi interstitsial o'pka kasalligi xavfining 1,66 baravar kamayishi (96,43% dan 58,11% gacha, $X^2=24,71$, $p<0,001$) va o'lim xavfining 2,71 baravar kamayishi (60 kundan 625 kungacha) bilan bog'liq. 4,61%, $X^2=4,15$, $p<0,05$).



4.1-rasm. COVID-19 bilan bog'liq pnevmoniya bilan og'rigan bemorlarni o'pka parenximasi 50% yoki undan ko'proq zararlangan bemorlarni davolash algoritmi

XULOSA

Nafas olish tizimi tashqi muhit va tananing ichki muhiti o'rtasidagi to'siq. Yangi koronavirus infeksiyasi COVID-19 uzoq muddatli, shu jumladan o'pkada ham salbiy ta'sir ko'rsatishi mumkin [62]. Bu infeksiya birinchi marta Xitoydan xabar qilingan. Genetik tahlil shuni ko'rsatdiki, virus ko'rshapalaklar uchun odatiy virusdan kelib chiqadi va oraliq xostni chetlab o'tib, inson tanasiga kira oladi [19]. SARS-CoV-2 konvertli virus bo'lib, boshqali oqsillar orqali xost tanasiga kiradi. Ushbu tashqi oqsillar oila nomini olgan "toj" ni tashkil qiladi. SARS-CoV-2 spike oqsillarining o'ziga xos sifati ularni turli xil serin proteaz variantlari bilan yo'q qilish qobiliyatidir, bu agentning o'tkazuvchanligi va infektogenligini o'zgartiradi [44]. Virusning spike oqsili bilan bog'lanib, TMPRSS2 xost proteazasi protein konfiguratsiyasini o'zgartiradi va hujayra membranalarining angiotensin 1 retseptorlarini bog'laydigan domenni ochib beradi. Eitsitoz faollashadi, virus genomi hujayra sitoplazmasiga chiqariladi, mezbon hujayra genomiga integratsiya qilinadi va replikatsiya va yangi virus zarralarining shakllanishini faollashtiradi, keyinchalik ular qo'shni hujayralarga kirib boradi. SARS-CoV-2 2-toifa pnevmositlar, alveolyar makrofaglar, ichak enterotsitlari, yuqori nafas yo'llari shilliq qavatining bazal epitelial hujayralari [91] uchun tropizmga ega, bu organizmdagi angiotensin 2 retseptorlarining tabiiy tarqalishiga mos keladi [68].

SARS-CoV-2 havo tomchilari va feko-og'iz orqali tarqaladi [8,9]. Virusning yuqumliligi 1,4-5,7 [166,141] deb baholanadi, bu uning yuqori yuqumliligini aks ettiradi. Kasallikning klinik belgilari 4-6-kuIa rivojlanadi (maksimal 14 kungacha [93]. O'linga olib keladigan oqibatlarning og'irligi va chastotasi bemorlarning yoshi bilan ortadi va 85 yoshdan oshgan odamlarda maksimal bo'ladi [33]. Bemorlarning 26% intensiv terapiya bo'limlarida kasalxonaga yotqizishni talab qiladi, 11,5% - mexanik ventilyatsiya silromi rivojlanadi [90]. 17-31% [90].

Virusli infektsiya o'pka parenximal fibrozi kabi nafas yo'llarining asosiy patologiyalarini faollashtirishi mumkin [16]. O'pka fibrozi - o'pka to'qimalarining

"chandiqlari" ning patologik holati. Fibroz barqaror bo'lishi mumkin va shikastlanish yoki infektsiya bilan rivojlanishi mumkin yoki tez yomonlashuv davrlari bilan progressiv bo'lishi mumkin. Qanday bo'lmasin, o'pka fibrozining rivojlanishi hujayradan tashqari matritsaning, xususan, kollagen, laminin, fibronektinning ortiqcha to'planishi tufayli kasallanishning oshishi bilan bog'liq. Ushbu jarayonning natijasi alveolyar devorlarning qalinlashishi bo'lib, bu gaz almashinuvini murakkablashtiradi va o'pka funksiyasining buzilishiga, nafas qisilishi, charchash va jismoniy faoliyatning pasayishiga olib keladi. Birlamchi tetikning taxminiy roli alveolyar eIoteliyning shikastlanishi bilan belgilanadi, asosiy effektor fibroblastlarning faollashuvidir. Virusli infektsiya va o'pka fibrozining rivojlanishi o'rtasidagi munosabatlarning samimiy mexanizmlari hali aniqlanmagan bo'lsa-da, ma'lumotlar potentsial virus keltirib chiqaradigan fibroformatsiyani ko'rsatadi . Oldingi COVID-19 ning o'pka parenximal fibrozining rivojlanish xavfining ortishi bilan bog'liqligi to'liq tushunilmagan va bu jarayonning patogenetik yo'llarini va profilaktika strategiyalarini qo'llashning mumkin bo'lgan nuqtalarini aniqlash bo'yicha jadal ish olib borilmoqda.

Hozirgi SARS-CoV-2 pandemiyasida o'pka fibrozi va PC-ILD rivojlanishining molekulyar asoslari hali ham noaniq, ammo ko'p omilli deb hisoblanadi. To'g'ridan-to'g'ri virusli ta'sirlar, virusning TGF- β 1 kabi sitokinlarga yuqori regulyatsiyasi va oksidlovchi stressning kuchayishi taxmin qilingan. Renin-angiotensin tizimining roli ham katta qiziqish bilan ko'rib chiqildi, chunki SARS-CoV-2 virusli spike oqsili va angiotensin-konvertatsiya qiluvchi ferment-2 (ACE2) retseptorlari o'rtasidagi yuqori bog'lanish ACE2 retseptorlari regulyatsiyasini pasaytiradi [51]. ACE2 o'pka fibrozida himoya rolini o'ynaydi. ACE2 ning regulyatsiyasining pasayishi, o'z navbatida, angiotensin II (Ab II) yuqori darajalariga olib keladi. AT II kuchli vazokonstriktor peptid bo'lib, yallig'lanish va fibroz rivojlanishida bevosita ishtirok etadi. Qon bosimini tartibga solishdagi rolidan tashqari, AT II yaraning aberrant bitishi va o'pka fibrozining rivojlanishiga olib keladigan hujayra va molekulyar o'zgarishlarni bildiruvchi fibrotik jarayolga asosiy rol o'ynaydi. Bularga interleykin-6 (IL-6) va IL-8 kabi yallig'lanishga

qarshi sitokinlarni ishlab chiqarish, infektsiyalangan alveolyar hujayralar orasida reaktiv kislorod turlarini ishlab chiqarish va TNF-b1 faollashishi kiradi, bu o'z navbatida fibroblastlarning ko'payishi, ko'chishi va differensiallanishiga olib keladi.

Yallig'lanishning maqsadi virusni yo'q qilishdir, ammo kimyokinlar va sitokinlarning interferonlarga nisbatan muvozanati va yallig'lanish reaksiyasining faolligini nazorat qilish infektsiyaga qarshi samaradorlikka erishish va maqsadli organlarning strukturaviy va funktsional yaxlitligini saqlash uchun zarur shartdir. Haddan tashqari sitokin reaksiyasi organ va to'qimalarning shikastlanishi bilan bog'liq bo'lishi mumkin bo'lsa-da [121], sitokinlar va kimokinlar shikastlangan to'qimalarni davolashda muhim rol o'ynaydi. Ular infektsiyaga qarshi javob immunotsitlari populyatsiyasini, shu jumladan T va B limfotsitlarini faollashtirishga yordam beradi, shuningdek, makrofaglar populyatsiyasini faollashtiradi, bu esa apoptotik hujayra qoldiqlarining fagotsitoziga olib keladi. O'tkir o'pka to'qimalarining shikastlanishida faollashtirilgan makrofaglar neytrofillarning faollashuvini iluktsiya qilishda ishtirok etadi [192]. Neytrofil infiltratsiyasi o'z navbatida reaktiv kislorodli erkin radikallarning to'planishiga olib keladi. Bu infektsiyaga qarshi javobning qo'shimcha mexanizmi, ammo uning yon ta'siri biomembranlarning lipid peroksidatsiyasini faollashtirish orqali to'qimalarga zarar etkazishdir [52,71]. Fibroblastlarning faollashishi kollagen va hujayradan tashqari matritsaning boshqa molekulalarini ishlab chiqarish orqali shikastlangan to'qimalarni tiklash mexanizmidir. Ushbu jarayonlarning tartibga solinmaganligi sharoitida, natijada biriktiruvchi to'qima miqdorining ko'payishi, interstitsialning qattiqligi va zichligi oshishi, qon tomirlarining pasayishi va parenximaning tegishli ishemiyasi - fibroz sifatida tavsiflangan jarayonlar tufayli organing strukturaviy va funktsional holatining buzilishi bo'lishi mumkin.

COVIDdan keyingi interstitsial o'pka kasalligi rivojlanishining oldini olish imkoniyatlarini o'rganish uchun ushbu tadqiqot o'tkazildi. Tadqiqot davomida ikkita asosiy vazifa qo'yildi - COVIDdan keyingi o'pka parenximasining fibrozi xavfini

baholash tizimini ishlab chiqish va xavfni kamaytirishga qaratilgan ketma-ket qadamlar tizimi algoritmini yaratish.

Tadqiqot ikki bosqichda o'tkazildi. O'pka fibrozi patogenezini va o'tkir virusli infeksiya bilan bog'liq jarayonning mumkin bo'lgan qo'zg'atuvchi omillari haqidagi zamonaviy tushunchalarni hisobga olgan holda, o'pka parenximasi 50% va undan ko'p zararlangan COVID-19 bilan bog'liq pnevmoniya bilan kasallangan 102 bemor tekshirildi. Bemorlar infeksiyadan keyingi dastlabki davrda tekshirildi. MSCT va ultratovush tekshiruv ma'lumotlariga ko'ra o'pka parenximasi shikastlanishining og'irligi, periferik qonning to'yinganligi qiymati, periferik gemogramma, yallig'lanish belgilarining kontsentratsiyasi va tomir ichidagi tromb hosil bo'lishi, o'tgan SARS-CoV2 infeksiyasi bilan bog'liq bemorlarning funktsional holatining buzilishining og'irligi o'rganildi.

Ko'krak qafasi MSCT va ultratovush ma'lumotlariga ko'ra, infeksiyadan keyingi erta davrda o'pka parenximasining shikastlanish hajmi tizimli yallig'lanish faolligi va o'ziga xos bo'lmagan immunitetning faollashishi bilan bog'liqligi aniqlandi. Aniqlanishicha, infeksiyadan keyingi erta davrda periferik qon bilan to'yinganlikning kamayishi o'pka fibrozi xavfini 1,51 marta, ferritin kontsentratsiyasini - 2,98 marta, D-dimerni - 1,61 marta, leykotsitozni - 1,77 marta, anemiyani - 14,8 baravar, -14,5 baravar ortishi bilan bog'liq. neytofiliya - 2,69 marta va isitma 21 kundan ortiq - 1,64 marta. Shuningdek, yuqumli davrda o'pka parenximasi katta hajmdagi shikastlangan va shikastlangan parenximaning katta qoldiq hajmi bo'lgan bemorlarda COVIDdan keyingi interstitsial o'pka kasalligini rivojlanish xavfi yuqori bo'lgan.

Tadqiqot davomida o'pka fibrozining rivojlanish xavfi yuqori bo'lgan bemorlarni aniqlashga imkon beruvchi patogenetik jihatdan asoslangan yallig'lanish belgilarining bashoratli ahamiyati bo'yicha hisoblangan ma'lumotlar asosida xavfni baholash shkalasi ishlab chiqildi. Ushbu shkala ko'krak qafasining MSCT ga ko'ra infeksiyadan keyingi dastlabki davrda ta'sirlangan o'pka parenximasining qoldiq hajmiga, tizimli yallig'lanish reaksiyasining faolligini aks ettiruvchi CRO kontsentratsiyasiga va

immunitetning turg'un bo'lmagan immunitetga siljishini aks ettiruvchi periferik qonning leykotsitlar hovuzidagi neytrofillarning nisbiy nisbatiga asoslangan.

Biroq, MSCT ni seriyali ishlatish bilan bog'liq texnik va moliyaviy qiyinchiliklarni, shuningdek, usulning yuqori radiatsiyaviy yukini hisobga olgan holda, tadqiqot davomida MSCT ni USIL bilan almashtirishga harakat qilindi. Ushbu usul texnik jihatdan sodda, keng tarqalgan bo'lib, baholash algoritmi operatorga yuqori darajada bog'liqlikni, ultratovushning diagnostik chastotalarda va intensivlikda bemorlarning tanasiga salbiy ta'sirini, shu jumladan ketma-ket tadqiqotlarni istisno qiladi. Bundan tashqari, USIL skorining korrelyatsiyasi va MSCT usuli bo'yicha o'pka shikastlanishi hajmi $+0,62$ ($p < 0,01$) ni tashkil etdi. Ikki shkalani taqqoslash o'xshash diagnostik ahamiyatga ega ekanligini aniqladi, bu bizga sog'liqni saqlash tizimiga oddiy, xavfsiz va qulay tadqiqot usullariga, shu jumladan patogenezning barcha jihatlarini - tizimli yallig'lanish, immunologik ta'sir hajmining siljishiga asoslangan post-COVID interstitsial o'pka kasalligini rivojlanish xavfini baholash usulini kiritishni tavsiya qilish imkonini beradi.

Fibrozga qo'shimcha ravishda, tadqiqotda o'pka to'qimalarining 50% yoki undan ko'p qismi zararlangan Covid-19 bilan bog'liq pnevmoniya bilan kasallangan bemorlarning infeksiyadan keyingi erta davrida 60 kunlik o'lim darajasi o'rganildi. O'lim xavfi infeksiyadan keyingi erta davrda ta'sirlangan o'pka parenximasining qoldiq hajmi bilan bog'liq ekanligi aniqlandi, ammo yuqumli davrning balaalligidagi ta'sirlangan to'qimalarning hajmi bilan emas. Uzoq davom etgan isitma davri (21 kundan ortiq) ham o'limning prognozi bo'lgan.

Ishlab chiqilgan shkaladan foydalanish o'pka fibrozining rivojlanish xavfi yuqori bo'lgan bemorlar guruhini aniqlash imkonini berdi. Ushbu bemorlar (217 kishi) tadqiqotning ikkinchi bosqichiga kiritilgan. Ikkinchi bosqichda tasodifiy ravishda 3 ta guruh tuzildi, ularda turli xil profilaktika strategiyalarining samaradorligi o'rganildi. O'pkaning COVIDdan keyingi interstitsial kasalliklari, 2 oy ichida o'lim darajasi,

yallig'lanish belgilari va leykotsitlar subpopulyatsiyasi kontsentratsiyasi dinamikasi o'rganildi.

O'pka fibrozining rivojlanishining oldini olish nuqtai nazaridan Spironolaktonning samaradorligi poliferment terapiyasi va kolxitsin samaradorligidan sezilarli darajada yuqori ekanligi aniqlali. Barcha terapiya guruhlarida 60 kunlik o'lim chastotasi farq qilmadi, ammo o'rganilgan barcha strategiyalar standart reabilitatsiya dasturiga nisbatan o'limni kamaytirishga imkon berdi. Patogenetik ta'sirlarni o'rganish terapiya guruhleri va standart terapiya o'rtasida hech qanday farqni aniqlamadi.

Shunday qilib, o'tkazilgan tadqiqot infeksiyadan keyingi erta davrda bemorlarni davolash taktikasini ishlab chiqishga imkon berdi, jumladan, COVIDdan keyingi interstitsial o'pka kasalligining rivojlanish xavfini baholash va xavfni samarali kamaytirish uchun kamida 60 kun davomida bemorlarga spironolaktodan foydalanish tavsiya etildi.

AMALIY TAVSIYALAR.

COVID-19 infeksiyasidan so‘ng rivojlanadigan interstitsial o‘pka kasalligi va fibroz bugungi kunda global sog‘liqni saqlash tizimi oldida turgan eng dolzarb muammolardan biridir. Tadqiqot natijalariga asoslanib, ushbu kasallikni erta aniqlash, oldini olish va samarali davolash bo‘yicha quyidagi amaliy tavsiyalar ishlab chiqildi.

1. Post-COVID bemorlarni tizimli kuzatish zarurati. COVID-19 infeksiyasini o‘tkazgan, ayniqsa o‘pka parenximasining 30–50% yoki undan ortig‘i zararlangan bemorlar reabilitatsiya davrida qat’iy nazorat ostida bo‘lishi lozim. Bemorlar kasallikdan keyingi 3, 6 va 12 oyda maxsus tekshiruvlardan o‘tkazilishi kerak. Ushbu tekshiruvlarga: O‘pkaning funksional testlari (FVC, DLCO, spirometriya); Arterial qon gazlari tahlili; Ko‘krak qafasining nazorat KT (kompyuter tomografiyasi) kiradi. Bu yondashuv o‘pka fibrozini erta bosqichda aniqlash, uni to‘xtatish yoki regressiya holatiga keltirish imkonini beradi.

2. Erta diagnostika va skrining tizimi. Postviral fibrozning erta bosqichda aniqlanishi davolash samaradorligini keskin oshiradi. Shu bois, quyidagi biokimyoviy va immunologik markerlar asosida skrining dasturi yo‘lga qo‘yilishi tavsiya etiladi: IL-6, TGF- β , CRP, ferritin va D-dimer darajalari; periferik qonda limfotsitlar soni; KTda “ground-glass” zonalari, retikulyar o‘zgarishlar. Ushbu ko‘rsatkichlarning birgalikdagi baholanishi fibroz rivojlanish xavfini erta bosqichda aniqlash imkonini beradi.

3. Yuqori xavfli bemorlar uchun individual davolash yondashuvi. Tadqiqot natijalari shuni ko‘rsatadiki, fibroz rivojlanish ehtimoli yuqori bo‘lgan bemorlarda maqsadli antifibrotik terapiya o‘z vaqtida qo‘llansa, o‘pka to‘qimalarining qaytarilmas shikastlanishini kamaytirish mumkin. Antifibrotik dori vositalari: Pirfenidon va Nintedanib preparatlari fibroblastlarning faolligini pasaytiradi va kollagen sintezini cheklaydi. Yallig‘lanishga qarshi terapiya: Gipoksemiya va yallig‘lanish belgilari davom etayotgan bemorlarga qisqa muddatli glukokortikoid kurslari (prednizolon,

deksametazon) tavsiya etiladi. Qo'shimcha vositalar: Kolxisin (1 mg × 2 marta) yoki Vobenzim (polifermentli preparat) fibroz shakllanishini sekinlashtiradi.

4. Reabilitatsiya dasturlarini standartlashtirish. Post-COVID o'pka fibrozida reabilitatsiya muolajalari o'pka funksiyalarini tiklashning eng muhim bosqichidir. Quyidagilarni kompleks tarzda qo'llash tavsiya etiladi: Nafas mashqlari: Diafragmatik nafas olish, spirometriya, to'g'ri nafas olish texnikalari. Fizioterapevtik muolajalar: Inhalatsion davolash, magnitoterapiya, nafas mushaklarini rag'batlantiruvchi mashqlar. Jismoniy faoliyatni bosqichma-bosqich oshirish: Yurish, yengil jismoniy mashqlar, sog'lom turmush tarzini tiklash. Bu tadbirlar alveolyar ventilyatsiyani yaxshilaydi, oksigenatsiyani oshiradi hamda fibroz jarayonining progressiyasini sekinlashtiradi.

5. Psixologik va ijtimoiy reabilitatsiya. Post-COVID sindromi bilan kechuvchi bemorlarda depressiya, tashvish va kognitiv buzilishlar kuzatiladi. Shuning uchun: Psixologik yordam markazlari orqali psixoemotsional qo'llab-quvvatlash; Ijtimoiy moslashtirish dasturlari; Uyda parvarishlash bo'yicha oila a'zolari uchun o'quv dasturlarini joriy etish zarur. Bu yondashuv bemorning hayot sifatini yaxshilaydi va qayta hospitalizatsiya xavfini kamaytiradi.

6. Profilaktika va xavfni kamaytirish choralari. Post-COVID fibrozning oldini olish uchun quyidagi profilaktik chora-tadbirlar tavsiya etiladi: COVID-19 ga qarshi to'liq emlash va revaksinatsiya; Surunkali kasalliklarni (diabet, gipertenziya, KOAH) muntazam nazorat ostida ushlab turish; Og'ir holatdagi bemorlarda mexanik ventilyatsiya paytida barotravma va gipero'ksigenatsiyani oldini olish; O'pka to'qimalarining tiklanishiga yordam beruvchi parhez va vitamin komplekslarini (A, E, D, C vitaminlari) qo'llash.

7. Tibbiyot muassasalari uchun tashkiliy tavsiyalar. COVIDdan keyingi o'pka asoratlari bo'lgan bemorlarni samarali kuzatish uchun: Yirik klinikalarda "Post-COVID

o'pka reabilitatsiya markazlari" tashkil etilishi zarur;Har bir markazda pulmonolog, reabilitolog, psixolog, fizioterapevt va laborator diagnost mutaxassisleri jamoaviy ishlashi kerak;Elektron bemor monitoringi tizimini joriy etish, bu orqali har bir bemorning klinik va laborator ko'rsatkichlari raqamli kuzatuvda bo'ladi;Respublika miqyosida yagona post-COVID reabilitatsiya protokoli ishlab chiqilishi tavsiya etiladi.

8. Ilmiy-amaliy tadqiqotlarni davom ettirish zarurati.Post-COVID fibrozning patogenezi murakkab va ko'p komponentli bo'lgani sababli, ilmiy izlanishlarni chuqurlashtirish muhim:Fibroz jarayonining genetik va epigenetik asoslarini (MUC5B, TOLLIP, TGF- β 1, miR-21, miR-29) aniqlash;Mahalliy populyatsiyada fibroz rivojlanishiga ta'sir qiluvchi milliy genetik omillarni o'rganish;Yangi antifibrotik preparatlar va biologik modulyatorlarning klinik samaradorligini baholovchi tadqiqotlarni tashkil etish.

9. Aholi orasida sog'lomlashtirish va axborot-ma'rifiy ishlar.COVID-19dan so'ng o'pka kasalliklarining oldini olish uchun aholiga quyidagi yo'nalishlarda targ'ibot ishlari olib borish zarur:Nafas mashqlari va jismoniy faollikni saqlashning ahamiyatini tushuntirish;Sog'lom ovqatlanish, uyqu va stressni boshqarish usullari haqida ma'lumot berish;Internet va ommaviy axborot vositalari orqali post-COVID reabilitatsiya dasturlarini targ'ib qilish.

Yuqoridagi amaliy tavsiyalar post-COVID interstitsial o'pka kasalliklarini erta aniqlash, ularning og'ir shakllarini kamaytirish va bemorlarning hayot sifatini yaxshilashga qaratilgan. Ularni tibbiy amaliyotga keng joriy etish sog'liqni saqlash tizimida pandemiya oqibatlarini kamaytirish va reabilitatsiya samaradorligini oshirish imkonini beradi.

ADABIYOTLAR RO'YXATI

1. Ackermann M, Verleden SE va boshqalar. Covid-19da o'pka tomirlari endotelialiti, tromboz va angiogenez. //N Engl J Med. – 2020. – 383. -120–128.
2. Agostini ML, Aires EL, Sims AC, Graham RL va boshqalar. Koronavirusning antiviral Remdesivirga (GS-5734) sezuvchanligi virusli polimeraza va o'qishni to'xtatuvchi ekzoribonukleaza orqali amalga oshiriladi. //mBio. -2018 yil. - 9.
3. Ahmad H, Patel K, Greenwood D, Halpin S va boshqalar. Kasalxonaga yotqizilgan yoki icuga yotqizilganidan keyin koronavirus epidemiyasidan omon qolganlarda uzoq muddatli klinik natijalar: keyingi tadqiqotlarni tizimli ko'rib chiqish va meta-tahlil. //medRxiv. -2020. - 22 aprel.
4. Ai T., Yang Z., Xou X., Zhan C. va boshqalar. Xitoyda Koronavirus kasalligi 2019 (COVID-19)da ko'krak qafasining KT va RT-PCR testlarining o'zaro bog'liqligi: 1014 ta holat to'g'risidagi hisobot. //Radiologiya. -2020. -200642.
5. Albert RK, Smit B, Perlman Idoralar, Shvarts DA. O'pka fibrozining rivojlanishi ventilyatsiya natijasida kelib chiqqan o'pka shikastlanishiga bog'liqmi? //Am J Resp Critical Care Med Am Thoracic Soc. -2019 yil. -200. -140–51.
6. Antonio GE, Vong KT, Hui DS, Vu A va boshqalar. Kasalxonadan chiqqalan keyin og'ir o'tkir respirator si'lromli bemorlarda yupqa kesma KT: dastlabki tajriba. //Radiologiya. -2023 yil. -228. -810–815.
7. Arabi YM, Alothman A., Balkhy HH, Al-Dawood A. va boshqalar. Yaqin Sharq respirator si'lromini lopinavir-ritonavir va interferon-beta1b kombinatsiyasi bilan davolash (MO'JIZA sinovi): RaIomize boshqariladigan sinov uchun o'rganish protokoli. // Sinovlar. -2018 yil. -19. -81.
8. Arabi YM, MaIourah Y., Al-Hameed F., SiIi AA va boshqalar. Yaqin Sharq respirator si'lromi bilan og'rigan bemorlar uchun kortikosteroid terapiyasi. //Am. J. Respira. Krit. Care Med. -2018 yil. -197. -757–767.

9. Aricigil M., Duİar MA, Yucel A., Arbag H. va boshqalar. Giperbarik kislorodning nurlangan laringeal to'qimalarga yallig'lanishga qarshi ta'siri. Braz. //J. Otorinolaringol. -2018 yil. -84. -206–211.
10. Arnold DT, Hamilton FW, Milne A, Morley A va boshqalar. COVID-19 bilan kasalxonaga yotqizilganidan keyin bemorning natijalari va kuzatuv oqibatlari; istiqbolli Buyuk Britaniya kohortasining natijalari. //medRxiv. -2020.
11. Atalay C., Dogan N., Aykan S., Guİogdu C. va boshqalar. Spironolaktonning o'tkir respirator distress sİlromi bilan qo'zg'atilgan kalamushlarni davolashda samaradorligi. //Singap. Med. J. -2010 yil -51. -501–505.
12. Azargun A., Negahdari B. Amniotik suyuqlik mezenximal ildiz hujayralari yordamida o'pka regeneratsiyasi. //Artif. Nanomlangan hujayralar. Biotexnologiya. -2018 yil. -46. -447–451.
13. Baas T, Taubenberger JK, Chong PY, Chuy P, va boshqalar. SARS-CoV virusi xostlarining o'zaro ta'siri va o'tkir respirator distress sİlromining qiyosiy etiologiyalari formalin bilan biriktirilgan parafin o'rnatilgan to'qimalarning transkripsiyaviy va sitokin profilini aniqlash yo'li bilan aniqlanadi. //J Interf Sitokin Res. -2006 yil.- 26. -309–17.
14. Barkauskas CE, Cronic MJ, Rackley CR, Bowie EJ va boshqalar. 2-toifa alveolyar hujayralar kattalar o'pkasining ildiz hujayralaridir. //J Clin Invest. -2013 yil. -123. -3025–3036.
15. Baron SA, Devaux C, Colson P, Raoult D va boshqalar. Teikoplanin: COVID-19 koronavirusini davolash uchun muqobil dori? Int. //J. Mikroblarga qarshi. Agentlar. -2020. -105944.
16. Barut F., Ozacmak VH, Turan I., Sayan-Ozacmak H., va boshqalar. Sichqonlarda ichak ishemiyasi va reperfuziyadan keyin Spironolaktonni qo'llash orqali o'tkir o'pka shikastlanishini kamaytirish. //Klin. Tekshirish. Med Med. -2016 yil. -39. -E15–E24.

17. Basil MC, Katzen J, Engler AE, Guo M va boshqalar. O'pkaning tiklanishi va tiklanishi uchun hujayra va fiziologik asoslar: o'tmish, hozirgi va kelajak. // Hujayra Ildiz Hujayrasi. -2020 yil. – 26. -482–502.
18. Becher B., Tugues S., Greter M. GM-CSF: o'sish omilidan to'qimalarning yallig'lanishining markaziy vositachisiga. //Immunitet. -2016 yil. -45. -963–973.
19. Benvenuto D, Jovanetti M, Salemi M, Prosperi M va boshqalar. 2019-nCoV ning global tarqalishi: molekulyar evolyutsion tahlil. // Pathog Glob Health. - 2020 yil.-114.- 64–67.
20. Berebichez-Fridman R., Montero-Olvera PR manbalari va mezenximal ildiz hujayralarining klinik qo'llanilishi: eng zamonaviy sharh. //Sulton Qobus universiteti. Med. J. -2018 yil. -18. -e264–e277.
21. Bhagya N., Chalrashekar KR TetraIrine - keng bioaktivlik molekulasini. // Fitokimyo. -2016 yil. -125. -5–13.
22. Biot C., Daher V., Chavain N., Faleur T. va boshqalar. Antimalarial va antiviral ta'sirga ega gidroksiferrokin hosilalarini loyihalash va sintez qilish. //J. Med. Kimyo. -2006 yil. -49. -2845–2849.
23. Blanco-Melo D, Nilsson-Payant BE, Liu WC, Uhl S va boshqalar. Xostning SARS-CoV-2 ga nomutanosib munosabati COVID-19 rivojlanishiga turtki beradi. // Hujayra. -2020 yil. – 181. -1036–1045.
24. Bouhaddou M, Memon D, Meyer B, White KM va boshqalar. SARS-CoV-2 infeksiyasining global fosforlanish manzarasi. // Hujayra. -2020. -182.- 685–712.
25. Brake SJ, Barnsley K va boshqalar. Chekish angiotensinga aylantiruvchi ferment-2 retseptorini tartibga soladi: yangi koronavirus SARS-CoV-2 (Covid-19) uchun potentsial yopishish joyi. //J Clin Med. -2020 yil. – 9. -841.
26. Britaniya Toraks Jamiyati. Britaniya Toraks Jamiyatining COVID-19 pnevmoniyasining klinik-radiologik tashxisi bo'lgan bemorlarning nafas olish organlarini kuzatish bo'yicha yo'riqnomasi. //Br Torak Soc. -2020 yil. - May.

27. Brower RG, Matthay MA, Morris A, Schoenfeld D va boshqalar. O'tkir o'pka shikastlanishi va o'tkir respirator distress sindromi uchun an'anaviy to'lg'azish hajmlari bilan solishtirilgan past nafas olish hajmlari bilan ventilyatsiya. //N. Ingliz. J. Med. -2000 yil. -342. -1301–1308.
28. Burgstaller G, Oehrle B, Gerckens M, White ES va boshqalar. O'pkaning instruktiv hujayradan tashqari matritsasi: surunkali o'pka kasalliklarida asosiy tarkibi va o'zgarishlari. //Eur Respir J. -2017. -50. -1601805.
29. Cabrera-Benitez NE, Parotto M, Post M, Xan B va boshqalar. Mexanik stress epiteliya-mezenximal o'tish orqali o'pka fibrozini keltirib chiqaradi. //Crit Care Med. -2012 yil. – 40. -510–517.
30. Cai Q., Yang M., Liu D., Chen J. va boshqalar. COVID-19 uchun Favipiravir bilan eksperimental davolash: ochiq yorliqli nazorat tadqiqoti. //Muhalislik. -2020 yil.
31. Caly L., Druce JD, Catton MG, Jans DA va boshqalar. FDA tomonidan tasdiqlangan ivermektin preparati in vitroda SARS-CoV-2 replikatsiyasini inhibe qiladi. //Antivir Res. -2020 yil. -178. -104787.
32. Carraro G., Perin L., Sedrakyan S., Giuliani S. va boshqalar. Inson amniotik suyuqlikning ildiz hujayralari epitelial o'pka nasllariga integratsiyalashishi va farqlanishi mumkin. // Ildiz hujayralari. -2008 yil. -26. -2902–2911.
33. CDC COVID-19 javob guruhi. Koronavirus kasalligi bilan og'rigan bemorlarning og'ir natijalari 2019 (COVID-19) - Amerika Qo'shma Shtatlari. //MMWR Morb Mortal Wkly Rep.- 2020 yil.- 69.- 343–346.
34. Chan JF, Yao Y, Yeung ML, Deng V va boshqalar. Lopinavir/Ritonavir yoki Interferon-beta1b bilan davolash oddiy marmosetning noinsoniy primat modelida MERS-CoV infeksiyasining natijasini yaxshilaydi. //J. Disni yuqtirish. -2015 yil. -212. -1904–1913.
35. Chan KS, Zheng JP, Mok YW, Li YM va boshqalar. SARS: prognoz, natija va oqibatlar. // Respirologiya. -2023 yil. – 8. -36–40.

36. Chan TY, Miu KY, Tsui CK, Yee KS va boshqalar. Og'ir o'tkir respirator siIromi bo'lgan yosh va keksa kattalardagi klinik xususiyatlar va natijalarning qiyosiy tadqiqoti. //J Am Geriatr Soc. -2014 yil. – 52. -1321–1325
37. Chang YC, Yu CJ, Chang SC, Galvin JR va boshqalar. Og'ir o'tkir respirator siIromdan keyin tiklanish davridagi bemorlarda o'pka oqibati: yupqa kesma KT bilan baholash. //Radiologiya. -2005 yil. -236. -1067–75.
38. Channappanavar R., Fett C., Mack M., Ten Eyck PP va boshqalar. Og'ir o'tkir respirator siIromga moyillikdagi jinsga asoslangan farqlar Koronavirus infektsiyasi. //J. Immunol. -2017 yil. -198. -4046–4053.
39. Channel News Asia. Xitoy COVID-19 bemorlari uchun Roche artrit preparatidan foydalanishni ma'qulladi. //Mediacorp; Singapur. -2020 yil.
40. Chen J.-Y., Qiao K., Liu F., Vu B. va boshqalar. O'pka transplantatsiyasi COVID-19 bilan bog'liq o'pka fibrozi uchun o'tkir respirator distress siIromida terapevtik variant sifatida. // Chin. Med. J. -2020.
41. Chen L., Xiong J. va boshqalar. Konvalesent plazma COVID-19 uchun potentsial terapiya sifatida. //Lancet infektsiyasi. Dis. -2020. -20. -398–400.
42. Cheng Y., Vong R., Soo YOY, Vong WS va boshqalar. Gonkongdagi SARS bilan kasallangan bemorlarda konvalesent plazma terapiyasidan foydalanish. //Eur. J. Klin. Mikrobiol. Yuqtirish. Dis. O'chirilgan. Publ. evro. Soc. Klin. Mikrobiol. -2005 yil. -24. -44–46.
43. Chu CM, Cheng VC, Hung IF, Wong MM va boshqalar. SARSni davolashda lopinavir/ritonavirning roli: Dastlabki virusologik va klinik topilmalar. //Ko'krak qafasi. -2004 yil. -59. -252–256.
44. Chu H, Chan JF, Vang Y, Yuen TT va boshqalar. Inson o'pkasida SARS-CoV-2 va SARS-CoV ning qiyosiy replikatsiyasi va immun faollashuv profillari: COVID-19 patogeneziga ta'sir ko'rsatadigan ex vivo tadqiqot. //Clin Infect Dis. -2020 yil. - 71.- 1400–1409.

45. Coleman CM, Sisk JM, Mingo RM, Nelson EA va boshqalar. Abelson kinaz inhibitörleri og'ir o'tkir respirator siİromi Koronavirus va Yaqin Sharq respirator siİromi Koronavirus sintezining kuchli inhibitorlari. //J. Virol. -2016 yil. -90. -8924–8933.
46. Combet M, Pavot A, Savale L va boshqalar. COVID-19 bilan o'z-o'zidan nafas olayotgan bemorda tez boshlanadigan chuqurchalar fibrozi. //Eur Respir J. -2020 yil. -56. -2001808.
47. Kostela-Ruiz VJ, Illescas-Montes R, Puerta-Puerta JM, Ruiz C va boshqalar. SARS-CoV-2 infeksiyasi: COVID-19 kasalligida sitokinlarning roli. //Sitokin o'sish omili Rev. -2020.
48. Das K, Li E, Singx R, Enani M va boshqalar. MERS-CoV bilan kasallangan bemorlarda tuzalgan keyin ko'krak qafasi rentgenografiyasi natijalari. //Ilian J Radiol Imag. -2017 yil. -27. -342.
49. Das KM, Li EY, Singx R, Enani MA va boshqalar. MERS-CoV bilan kasallangan bemorlarda tuzalgan keyin ko'krak qafasi rentgenografiyasi natijalari. //Ilian J Radiol Imaging. -2017 yil. -27. -342–349.
50. de Wit E., Feldmann F., Cronin J., Jordan R. va boshqalar. MERS-CoV infeksiyasining rezus-makaka modelida profilaktik va terapevtik remdesivir (GS-5734) davolash. //Proc. Natl. akad. Sci. AQSh. -2020.
51. Delpino MSH, Quarleri J. SARS-CoV-2 Patogenezi: Renin-angiotenzin tizimidagi nomutanosiblik o'pka fibroziga yordam beradi. // Old hujayra mikrobiolni yuqtiradi. -2020. -10. -340.
52. Deng Y, Gerbert JA, Robinson E, Ren L va boshqalar. Neytrofil: havo yo'llarining epiteliya o'zaro ta'siri RSV infeksiyasi paytida epiteliyaning shikastlanishi va virusni tozalashga olib keladi. //J Virol. -2020. – 94.
53. Dhama K., Sharun K., Tivari R., Dadar M. va boshqalar. COVID-19, rivojlanayotgan koronavirus infeksiyasi: vaktsinalar, immunoterapevtiklar va

terapevtikalarni loyihalash va ishlab chiqishdagi yutuqlar va istiqbollar. //Hum. Vaksinalar Immunother. -2020 yil. -1–7.

54. Dolinay T, Aonbangkhen C, Zacharias W, Cantu E va boshqalar. Protein kinaz R-ga o'xshash eIoplazmatik retikulum kinaz ventilyator tomonidan qo'zg'atilgan o'pka shikastlanishida cho'zilish vositachisi hisoblanadi. //Respir Res. -2018 yil. -19. -157.

55. Dong L., Xu S., Gao J. Koronavirus kasalligini davolash uchun dorilarni kashf qilish 2019 (COVID-19). //Drug Discov. -2020yil . -14. -58–60.

56. Dreyfuss D, Saumon G. Ventilator tomonidan qo'zg'atilgan o'pka shikastlanishi: eksperimental tadqiqotlardan saboqlar. //Am J Respir Crit Care Med. -1998 yil. -157. -294–323.

57. Dymek B., Sklepkiwicz P., Mlacki M., Zagozdzon A. va boshqalar. CHIT1 - idiopatik o'pka fibrozining (IPF) yangi terapevtik maqsadi: O'pka fibrozining sichqoncha modelida kuchli va selektiv xitinaz inhibitori bo'lgan OATD-01 ning anti-fibrotik samaradorligi. //Eur. Nafas olish. J. -2018 yil. -52. -OA5361.

58. Fehrenbach H. Alveolyar epiteliya turi II hujayra: alveolaning himoyachisi qayta ko'rib chiqildi. //Respir Res. -2001 yil. – 2. -33–46.

59. Flaherty KR, Wells AU, Cottin V, Devaraj A va boshqalar. Progressiv fibrozli interstitsial o'pka kasalliklarida Nintedanib. //N Engl J Med. -2019 yil. -381. -1718–27.

60. Freeberg MAT, Pereleas A, Rebman JK, Phipps RP va boshqalar. Oldinga uzatiladigan mexanik halqalar idiopatik o'pka fibroziga yordam beradi. // Men J Pathol. -2021 yil. -191. -18–25.

61. Froese AR, Shimbori C, Bellaye PS, Inman M va boshqalar. O'pka fibrozida transformatsiya qiluvchi o'sish omili-beta1 ning cho'zilgan faollashuvi. //Am J Respir Crit Care Med. -2016 yil . -194. -84–96.

62. Furukawa NW, Brooks JT, Sobel J. Presimptomatik yoki asemptomatik bo'lgan holda og'ir o'tkir respirator siIromli koronavirus 2 yuqishini tasdiqllovchi dalillar.// Emerg Infect Dis.- 2020 yil .- 26.
63. Gaikwad AV, Eapen MS va boshqalar. O'pka gipertenziyasi va idyopatik pulmoner fibrozda eIotelialdan mezenximaga o'tish (EIMT) va tomirlarni qayta qurish. //Mutaxassis Rev Respir Med. – 2020 yil.
64. Jorj PM, Wells AU, Jenkins RG. O'pka fibrozi va COVID-19: antifibrotik terapiya uchun potentsial rol. //Lancet Resp Med. -2020 yil.-8. -807–815.
65. Grasselli G, Zangrillo A, Zanella A, Antonelli M va boshqalar; COVID-19 Lombardiya ICU tarmog'i. Italiyaning Lombardiya mintaqasidagi ICUga yotqizilgan SARS-CoV-2 bilan kasallangan 1591 bemorning dastlabki xususiyatlari va natijalari. //JAMA. -2020 yil. -323. - 1574.
66. Grein J., Ohmagari N., Shin D., Diaz G. va boshqalar. Og'ir Covid-19 bilan og'rigan bemorlar uchun Remdesivirdan rahmdil foydalanish. //N. Ingliz. J. Med. -2020 yil.
67. Guan W.-J., Ni Z.-y., Xu Y., Liang W.-h. va boshqalar. Xitoyda 2019 yilgi Koronavirus kasalligining klinik xususiyatlari. N. // Ingliz. J. Med.-2020 yil. -382.
68. Hamming I, Timens W, Bulthuis ML, Lely AT va boshqalar. SARS koronavirusining funktsional retseptorlari bo'lgan ACE2 oqsilining to'qimalarda tarqalishi. SARS patogenezini tushunishda birinchi qadam. // J Pathol .- 2004 yil.-203.-631-637.
69. Hardaway RM, Harke H, Tyroch AH, Williams CH va boshqalar. Og'ir o'tkir respirator distress siIromini davolash: I o'rganayotgan bosqich bo'yicha yakuniy hisobot. //Am. Surg. -2001 yil. -67.
70. Xarrison C. Koronavirus giyohvaI moddalarni qayta ishlashni tez yo'lga qo'yadi. //Nat. Biotexnologiya. -2020 yil. -38.

71. Herbert JA, Deng Y, Hardelid P, Robinson E va boshqalar. beta2 integrin LFA1 RSV infeksiyasi paytida neytrofil trans-epitelial migratsiyasidan keyin havo yo'llarining shikastlanishiga vositachilik qiladi. //Eur Respir J. -2020 yil. -56.
72. Hinz B, Suki B. Nafas olish fibrozni kuchaytiradimi? //Am J Respir Crit Care Med. – 2016 yil . -194.
73. HoIermark H, Bartlett NW va boshqalar. Virusli infeksiyalarda o'sish omili retseptorlarining o'rni: COVID-19 kabi yangi paydo bo'lgan virusli kasalliklarga qarshi dori vositalarini qayta ishlash imkoniyatimi? //FASEB Bioadv.- 2020 yil. -2. - 296–303.
74. Xu Q, Guan H, Sun Z, Huang L va boshqalar. Xitoyning Wuxan shahridagi COVID-19 pnevmoniyasida dastlabki KT xususiyatlari va o'pkaning vaqtinchalik o'zgarishlari. //Eur J Radiol. -2020 yil. -128.
75. Xu V, Yen YT, Singx S, Kao CL va boshqalar. SARS-CoV inson monotsit hujayralarida immun funksiyasi bilan bog'liq gen ekspressiyasini tartibga soladi. //Virusli immunol. -2012 yil. – 25. -277–288.
76. Huang C, Vang Y, Li X, Ren L, Zhao J va boshqalar. Xitoyning Uxan shahrida 2019 yilda yangi koronavirus bilan kasallangan bemorlarning klinik xususiyatlari. //Lanset. -2020 yil. – 395. -497–506.
77. Huang KJ, Su IJ, Theron M, Wu YC va boshqalar. SARS bilan kasallangan bemorlarda interferon-gamma bilan bog'liq sitokin bo'roni. //J Med Virol. -2005 yil. – 75. -185–194.
78. Huertas A, Montani D va boshqalar. EItotelial hujayra disfunksiyasi: SARS-CoV-2 infeksiyasida (COVID-19) asosiy o'yinchi? //Eur Respir J. -2020 yil. – 56.
79. Hui DS, Joynt GM, Wong KT, Gomersall CD va boshqalar. Og'ir o'tkir respirator siIromning (SARS) omon qolganlar guruhida o'pka funksiyasi, funktsional imkoniyatlari va hayot sifatiga ta'siri. //Ko'krak qafasi. -2005 yil. -60. -401–409.

80. Hui DS, Vong KT, Ko FW, Tam LS va boshqalar. Omon qolganlar guruhida og'ir o'tkir respirator siilromning o'pka funksiyasi, jismoniy mashqlar qobiliyati va hayot sifatiga 1 yillik ta'siri. //Ko'krak qafasi. -2005 yil. -128. -2247–2261.
81. Irie K., Nakagava A., Fujita H., Tamura R. va boshqalar. COVID-19 bilan og'rigan bemorlarda Favipiravirning farmakokinetikasi. //Klin. Tarjima. Sci. -2020 yil.
82. Jeon S., Ko M., Li J., Choi I. va boshqalar. FDA tomonidan tasdiqlangan dorilardan SARS-CoV-2 ga qarshi antiviral dori nomzodlarini aniqlash. //Mikrobgga qarshi. Agentlar Chemother. -2020 yil.
83. Ji W.-J., Ma Y.-Q., Chjou X., Chjan Y.-D. va boshqalar. Spironolakton aylanma va alveolyar bo'linmalarda mononuklear fagotsitlar fenotipini o'zgartirish orqali bleomitsin tomonidan qo'zg'atilgan o'pka shikastlanishini qisman susaytiradi. //PLOS ONE. -2013 yil. -8
84. Jolly L, Stavrou A, Valerstocken G, Meliopoulos VA va boshqalar. Gripp avb6 integrin vositachiligida transformatsiya qiluvchi o'sish omili b faollashuvi orqali kollagen birikmasini rag'batlantiradi. //Biol Chem. -2014 yil. -289. -35246–63.
85. Kayhan S, Kocakoç E. COVID-19 pnevmoniyasi tufayli o'pka fibrozi. //Koreya J Radiol. -2020 yil.- 21. -1273.
86. Kim Y., Liu H., Galasiti Kankanamalage AC, Weerasekara S. va boshqalar. Keng spektrli Koronavirus proteaz inhibitori yordamida mushuklarda halokatli koronavirus infeksiyasining rivojlanishini bekor qilish. //PLoS Patog. -2016 yil. -12
87. King TE, Bradford WZ, Kastro-Bernardini S, Fagan EA va boshqalar. Idiopatik o'pka fibrozisi bo'lgan bemorlarda pirfenidonning 3-bosqich sinovi. //N Engl J Med. -2014 yil. -370. -2083–92.
88. Kovacic JC, Dimmeler S va boshqalar. Yurak-qon tomir kasalliklarida eIoteliyadan mezenximaga o'tish: JACC-ning eng zamonaviy sharhi. //J Am Coll Cardiol. -2019 yil. -73. -190–209.

89. Kraft CS, Hewlett AL, Koepsell S, Winkler AM va boshqalar. Qo'shma Shtatlarda Ebola virusi bilan kasallangan 2 bemorda TKM-100802 va konvalesent plazmadan foydalanish. //Klin. Yuqtirish. Dis. O'chirilgan. Publ. Yuqtirish. Dis. Soc. Am. -2015 yil. -61. -496–502.
90. Lai CC, Shih TP, Ko WC, Tang HJ va boshqalar. Og'ir o'tkir respirator siIrom koronavirus 2 (SARS-CoV-2) va koronavirus kasalligi-2019 (COVID-19): epidemiya va muammolar. //Int J Antimikrob agentlari .- 2020 yil .- 55.- 105924.
91. Lamers MM, Beumer J, van der Vaart J, Knoop K va boshqalar. SARS-CoV-2 inson ichak enterotsitlarini samarali ravishda yuqtiradi. //Fan .- 2020 yil.- 369.- 50–54.
92. Lang C, Jaksch P, Hoda MA, Lang G va boshqalar. PCR-musbat bemorda COVID-19 bilan bog'liq o'tkir respirator distress siIromi uchun o'pka transplantatsiyasi. //Lancet Respir Med. -2020 yil. -8. -1057–60.
93. Lauer SA, Grantz KH, Bi Q, Jones FK va boshqalar. 2019-yilgi koronavirus kasalligining (COVID-19) inkubatsiya davri ommaviy ravishda tasdiqlangan holatlardan: baholash va qo'llash. // Enn Intern Med .- 2020 yil.-172.- 577-582.
94. Lebrun A, Lo Re S, Chantry M, Izquierdo Carrera X va boshqalar. CCR2 (+) monositik miyeloiddan kelib chiqadigan bostiruvchi hujayralar (M-MDSCs) kollagen degradatsiyasini inhibe qiladi va transformatsiya qiluvchi o'sish omili-beta1 ishlab chiqarish orqali o'pka fibrozini rivojlantiradi. //J Patol. -2017 yil. -243. -320–330.
95. Li N, Allen Chan KC, Hui DS, Ng EKO va boshqalar. Katta yoshli bemorlarda kortikosteroidlarni erta davolashning plazmadagi SARS bilan bog'liq Koronavirus RNK kontsentratsiyasiga ta'siri. //J. Klin. Virol. -2004 yil. -31. -304–309.
96. Leung JM, Yang CX, Tam A va boshqalar. Chekuvchilar va KOAH bilan og'rigan bemorlarning kichik havo yo'llari epiteliyasida ACE-2 ifodasi: COVID-19 uchun ta'sir. //Eur Respir J. -2020 yil. -55. -2000688.

97. Li X, Zeng V, Li X, Chen H va boshqalar. Korona virus kasalligi 2019 (COVID-19) kompyuter tomografiyasidagi o'zgarishlar: Janubi-g'arbiy Xitoyda ko'p markazli tadqiqot. //Transl Med. -2020 yil. -18. -154.
98. Li X., Ma X. COVID-19da o'tkir nafas etishmovchiligi: bu "odatiy" O`RDSmi? //Tanqid. G'amxo'rlik. -2020 yil. -24. -198.
99. Liber GB, Fernaldes X, Mingo GG, Jia Y va boshqalar. Mineralokortikoid retseptorlari antagonistlari kemiruvchilar modellarida o'pka yallig'lanishini va bleomitsin bilan qo'zg'atilgan fibrozni susaytiradi. //Eur. J. Farmakol. -2013 yil. -718. -290–298.
100. Liu C., Xu Y., Xu L., Liu C. va boshqalar. Fuzheng Huayu formulasining ta'siri va uning jigar fibroziga qarshi ta'siri. // Chin. Med. -2009 yil. -4. -12.