

**ЎЗБЕКИСТОН РЕСПУБЛИКАСИ
ОЛИЙ ТАЪЛИМ, ФАН ВА ИННОВАЦИЯЛАР ВАЗИРЛИГИ
ЎЗБЕКИСТОН РЕСПУБЛИКАСИ СОҒЛИҚНИ САҚЛАШ
ВАЗИРЛИГИ
САМАРҚАНД ДАВЛАТ ТИББИЁТ УНИВЕРСИТЕТИ**

АХМЕДОВА ГУЛЧЕХРА АБДУЛЛАЕВНА

**COVID-19 ТУФАЙЛИ МИОКАРДИТ ВА МИОПЕРИКАРДИТ
РИВОЖЛАНИШИДА МАТРИКС МЕТАЛОПРОТЕИНАЗА ВА УНИНГ
ТЎҚИМА ИНГИБИТОРЛАРИНИНГ АХАМИЯТИ**

МОНОГРАФИЯ

Самарқанд – 2025

МУНДАРИЖА

ШАРТЛИ БЕЛГИЛАР ВА АТАМАЛАР РЎЙХАТИ	3
КИРИШ	4
АСОСИЙ ҚИСМ.....	16
I БОБ. АДАБИЁТЛАР ШАРХИ	16
1.1. COVID-19 этиопатогенези, диагностик ёндашувлар ва даволаш	16
1.2. Миокардит ва перикардитларни таснифлаш, диагностик мезонлари ва даволаш.....	30
1.3. COVID-19 билан боғлиқ юрак-қон томир асоратлари: миокардит, перикардит ва юрак етишмовчилиги.....	39
1.4. ММП генларининг полиморф вариантлари ва уларнинг тўқима ингибиторлари	43
II БОБ. ТАДҚИҚОТ УСУЛЛАРИ ВА МАТЕРИАЛЛАРИ.....	53
2.1. Лаборатор текшириш усуллари	54
2.2. Инструментал текшириш усуллари	56
2.3. Молекуляр генетик текшириш усуллари	59
2.4. Статистик таҳлил усуллари	62
III БОБ. COVID-19 ТУФАЙЛИ КЕЛИБ ЧИҚҚАН МИОКАРДИТ ВА МИОПЕРИКАРДИТ-ЛАРНИНГ КЛИНИК ХУСУСИЯТЛАРИ	65
IV БОБ. COVID-19 САБАБ БЎЛГАН МИОКАРДИТ ВА МИОПЕРИКАРДИТ БИЛАН ОЁРИГАН БЕМОРЛАРНИНГ ИММУНАЛОГИК ТЕСТЛАР (ММП-9 ВА ТИМП-1 ПОЛИМОРФИК ВАРИАНТЛАРИ) НАТИЖАЛАРИНИНГ ТАҲЛИЛИ.....	86
ХОТИМА.....	94
ХУЛОСАЛАР	102
АМАЛИЙ ТАВСИЯЛАР.....	104
ҲОЙДАЛАНИЛГАН АДАБИЁТЛАР РЎЙХАТИ	105

ШАРТЛИ БЕЛГИЛАР ВА АТАМАЛАР РЎЙХАТИ

COVID-19	- коронавирус касаллиги 2019
SARS-CoV-2	- оғир ўткир респиратор синдром вируси
ЖССТ	- Жаҳон соғлиқни сақлаш ташкилоти
мРНК	- мусбат РНК
ЎРДС	- ўткир респиратор дистресс синдроми
НЧХ1	- 1 сонияда мажбурий нафас чиқариш ҳажми
РААТ	- ренин-ангиотензин-альдостерон тизими
ЦАС	- цитокинларни ажратиш синдроми
ЭЧТ	- эритроцитларнинг чўкиш тезлиги
СРО	- С-реактив оқсил
ТТЭ	- трансторакал эхокардиография
ЎМХС	- ўпканинг мажбурий ҳаётий сиғими
ММП	- матрикс металлопротеиназалар
ТИМП	- матрикс металлопротеиназа тўқима ингибиторлари
ЭКГ	-электрокардиография
ЮҚС	-юрак қисқариш сони
АСТ	-аспартат аминотрансфераза
АЛТ	-аланин аминотрансфераза
КЭС	-қоринча экстрасистолияси
БЭС	-бўлмача экстрасистолияси
ГТЧОБ	- гисс тутами чап оёкчаси блокадаси
ГТУОБ	-гисс тутами ўнг оёкчаси блокадаси

КИРИШ

COVID-19 пандемиясининг тарқалиши глобал соғлиқни сақлаш тизимида сезиларли ўзгаришларга сабаб бўлиб, мавжуд муаммоларни янада кучайтирди ва янги муаммоларни очиб берди. Инфекциянинг энг хавфли оқибатларидан бири миокардит ва миоперикардит каби юрак-қон томир асоратларининг ривожланиши бўлди. Бу патологиялар, юрак мушаклари ва уни ўраб турган тўқималарнинг яллиғланиши билан тавсифланадиган ҳолатлар сифатида, нафақат COVID-19 клиник кечишини оғирлаштиради, балки беморлар саломатлигига узоқ муддатли салбий таъсир кўрсатади, шу жумладан, юрак етишмовчилиги ва бошқа жиддий юрак-қон томир касалликлари хавфини оширади. Тадқиқотларга кўра, COVID-19 билан касалланган беморлар орасида миокардит ва миоперикардитнинг пайдо бўлиш тезлиги қатор омилларга, жумладан, ёш, жинс, ҳамроҳ касалликлар ва эҳтимолий генетик мойилликка боғлиқ равишда ўзгариши мумкин. Дунё бўйлаб COVID-19 билан касалланганларнинг кўпчилигини ҳисобга олган ҳолда, ушбу асоратларнинг ривожланиш механизмларини ўрганиш алоҳида долзарб аҳамият касб этади [Алёхин М.Н., 2021.; Моисеев С., 2020.; Liu, E., 2020.; Fu Y., 2020.; Luk I.K., 2019.; Bhasin S., 2018;].

Матрикс металлопротеиназалар (ММП) ва уларнинг тўқимавий ингибиторлари (ТИМП) юрак тўқималари тузилиши ва функциясини сақлашда марказий ўрин тутадиган хужайралараро матрикснинг қайта тузилиш жараёнларининг асосий регуляторлари ҳисобланади. Яллиғланиш ҳолатида, COVID-19 да кузатилганидек, ММП ва ТИМП ўртасидаги мувозанатнинг бузилиши хужайралараро матрикснинг бузилишига олиб келиши мумкин, бу эса миокарднинг шикастланишига ва юракдаги яллиғланиш жараёнларининг ривожланишига ёрдам беради. ММП ва ТИМП генларидаги полиморфик вариантлар ушбу оқсилларнинг фаолиятини ўзгартириши мумкин, бу эса ўз навбатида яллиғланиш реакциялари кучайишига ва тўқималар шикастланишининг даражасига таъсир кўрсатиши мумкин. Бу COVID-19 туфайли юзага келган миокардит ва

миоперикардитнинг ривожланиш механизмларини тушуниш учун ушбу генларнинг генетик полиморфизмларини ўрганиш муҳим йўналиш ҳисобланади [Selek A., 2021.; Liu E., 2020.; Matt Arentz., 2020:].

Эпидемиологик маълумотлар миокардитнинг тарқалиши ва оғирлигида турли популяциялар ўртасида сезиларли фарқлар мавжудлигини кўрсатади. Бу фарқлар генетик омиллар, жумладан, ММП ва ТИМП генларидаги полиморффик вариантлар билан боғлиқ бўлиши мумкин. Масалан, тадқиқотлар маълум бир генетик полиморфизмлар COVID-19 бўлган беморларда миокардит ривожланиш хавфини ошириши мумкинлигини кўрсатди. Бу маълумотлар юрак-қон томир асоратлари ривожланиш хавфи билан боғлиқ генетик маркерларни аниқлаш учун локаллашган генетик тадқиқотларнинг аҳамиятини таъкидлайди, бу эса диагностика ва даволашнинг янада аниқ ва персоналлаштирилган стратегияларини ишлаб чиқишга ёрдам бериши мумкин [Ярославская Е.И., 2022.; Heidarpour M. 2020.; Fu Y., 2020:].

Ҳозирги тадқиқотлар, шунингдек, COVID-19 билан боғлиқ миокардит ва миоперикардитнинг ривожланишига таъсир кўрсатиши мумкин бўлган турли генетик ва атроф-муҳит омиллари ўртасидаги ўзаро таъсирни ўрганиш муҳимлигини кўрсатади. Хусусан, ММП ва ТИМП генларидаги полиморфизмларни аниқлашга қаратилган генетик тадқиқотлар SARS-CoV-2 вируси юракда яллиғланиш ва шикастланиш жараёнларини қандай чақириши механизмлари ҳақида қимматли маълумотлар бериши мумкин. Бундан ташқари, ушбу генетик вариантларнинг ролига оид тушунчаларни англаш ММП ва ТИМП фаолиятини блоклаш ёки модуляция қилишга қаратилган янги терапевтик стратегияларни ишлаб чиқишга олиб келиши мумкин, бу эса COVID-19 бўлган беморларда миокардит ва миоперикардит ривожланишининг олдини олиш ёки уларни ривожланишини секинлаштиришга ёрдам бериши мумкин [Selek A., 2021.; Matt Arentz, 2020.; Liu, E., 2020:].

Шу тариқа, COVID-19 контекстида ММП генларининг ва уларнинг тўқимавий ингибиторларининг полиморффик вариантларини ўрганиш юрак-

қон томир асоратларини олдини олиш ва даволашга нисбатан ёндашувларни сезиларли даражада ўзгартириши мумкин бўлган муҳим ва истиқболли тадқиқот йўналишини ташкил қилади. Бу танланган диссертация мавзусининг нафақат илмий, балки амалий аҳамиятини ҳам таъкидлайди, у миокардит ва миоперикардит патогенезини яхшироқ тушунишга, шунингдек, уларни диагностика қилиш ва даволашнинг самарали усулларини ишлаб чиқишга қаратилган.

Мазкур диссертация иши Ўзбекистон Республикаси Президентининг 2017-йил 7-февралдаги “Ўзбекистон Республикасини янада ривожлантириш бўйича Ҳаракатлар стратегияси тўғрисида” ги ПФ-4947-сон Фармонида белгиланган вазифаларга маълум даражада мос келади. 2017-2021-йилларда, шунингдек, “Ўзбекистон Республикаси Президентининг 2017-йил 12-июндаги “Ўзбекистон Республикасини янада ривожлантириш чоратадбирлари тўғрисида”ги ПҚ-3052-сон қарорларида соғлиқни сақлаш органлари фаолиятини такомиллаштириш” ҳамда 2017-йил 20-июндаги ПҚ – 3071-сон “2017-2021-йилларда Ўзбекистон Республикаси аҳолисига ихтисослаштирилган тиббий ёрдамни янада ривожлантириш чоратадбирлари тўғрисида”ги қарори ҳамда бошқа меъёрий ҳужжатлар соғлиқни сақлаш соҳасида қабул қилинган.

Тадқиқотнинг республика фан ва техникасини ривожлантиришнинг устувор йўналишларига мувофиқлиги. Ушбу монография Ўзбекистон Республикаси фан ва техникани ривожлантиришнинг устувор йўналиши бўйича 149-ППИ “Касалликларни, шунингдек, атроф-муҳитнинг салбий таъсирини табақалаштирилган даволаш ва олдини олишнинг янги даволаш турлари ва усуллари ишлаб чиқиш генетик полиморфизми ва инсон танасининг патологик ҳолатининг бошқа детерминантларини аниқлашга асосланган омиллар” га мувофиқ амалга оширилди.

Муаммони ўрганилганлиги даражаси. COVID-19 туфайли ривожланган миокардит ва миоперикардит пандемия бошланишидан бери илмий жамоатчиликнинг катта эътиборини тортди. Бу юрак мушаклари ва

перикарднинг яллиғланиши билан боғлиқ касалликлар SARS-CoV-2 инфекциясининг энг жиддий асоратларидан бири бўлиб, узоқ муддатли салбий оқибатларга, шу жумладан, юрак етишмовчилиги ва тўсатдан кардиал ўлимга олиб келиши мумкин. Пандемия бошланганидан бери ушбу асоратларга бағишланган кўплаб тадқиқотлар ўтказилган бўлса-да, уларнинг ривожланиш механизмларини тушуниш, айниқса генетик мойиллик ва ММП ҳамда ТИМП генларидаги полиморфик вариантлар роли контекстида, ҳамон тўлиқ ўрганилмаган [Rotondi M., 2021; Guo T., 2020; Chen N., 2020:].

ММП ва ТИМП генларидаги полиморфик вариантларнинг миокардит ва миоперикардит патогенезидаги роли етарлича ўрганилмаган, ҳарчанд ушбу ферментлар ҳужайралараро матрикснинг қайта тузилиши ва юрак тўқималаридаги яллиғланиш жараёнларида асосий рол ўйнасада. Сўнгги йилларда тадқиқотчилар ушбу генлардаги полиморфизмларнинг турли инфекциялар, шу жумладан вирусли касалликлар туфайли ривожланадиган юрак яллиғланиш касалликларига таъсирини фаолроқ ўрганишни бошладилар. Аммо COVID-19 туфайли ривожланган миокардит ва миоперикардит билан боғлиқ ММП ва ТИМП полиморфизмлари ўртасидаги боғлиқликни ўрганувчи аниқ тадқиқотлар ҳали ҳам бошланғич босқичда бўлиб, янада чуқурроқ тадқиқотларни талаб қилади [Selek A., 2021; Lei J., 2020.; Abramson M., 2020:].

Ҳозирги кунда мавжуд маълумотлар ММП ва ТИМП генларидаги полиморфизмлар вирусли инфекциялар, шу жумладан COVID-19 пайтида, миокарддаги яллиғланиш даражаси ва тузилма ўзгаришларга сезиларли таъсир кўрсатиши мумкинлигини кўрсатади. Аммо тадқиқотлар натижалари ҳанузгача зидди бўлиб қолмоқда, бу эса тадқиқот олиб борилган популяциялар, методологиялар ва баҳолаш мезонларидаги фарқлар билан боғлиқ. Бундан ташқари, ўтказилган тадқиқотларнинг аксарияти миокардитдаги яллиғланишнинг умумий жиҳатларини ўрганишга қаратилган бўлиб, ММП ва ТИМП генларидаги генетик вариантлар билан боғлиқ аниқ

механизмлар етарлича ўрганилмаган [Zhou F., 2020; Small B.A., 2001; Liang L, 2020:].

COVID-19 контекстида ММП ва ТИМП генларидаги полиморфик вариантларнинг ролини ўрганиш алоҳида аҳамият касб этади, чунки ушбу генетик маркерлар инфекцияланган беморларда миокардит ва миоперикардит ривожланиш хавфини прогноз қилиш учун потенциал равишда қўлланилиши мумкин. Бундай тадқиқотлар ушбу асоратларнинг олдини олиш ва даволашга шахсийлаштирилган ёндашувларни ишлаб чиқишда, шунингдек, уларнинг ривожланиш хавфи юқори бўлган беморларни аниқлашда ёрдам бериши мумкин. Бугунги кунда ушбу масалага бағишланган тадқиқотлар сони чекланган бўлиб, бу янада аниқроқ диагностика ва прогнозлаш усуллари ишлаб чиқиш заруратини таъкидлайди [Bridwell, R.E., 2021; Dutta, S., 2021:, Chen L., 2020:].

Шу тариқа, COVID-19 туфайли ривожланган миокардит ва миоперикардитда ММП генлари ва уларнинг тўқимавий ингибиторлари полиморфик вариантларининг ролини ўрганиш масаласи долзарблигича қолмоқда ва янада чуқур илмий тадқиқотларни талаб қилади. Бу масаланинг чуқур ўрганилиши нафақат ушбу касалликлар патогенезини яхшироқ тушунишга, балки COVID-19 билан касалланган беморларда юрак-қон томир асоратларини олдини олиш ва даволашга қаратилган янги диагностика ва терапевтик стратегияларни ишлаб чиқишга ёрдам бериши мумкин.

Тадқиқот объекти: Ушбу тадқиқотда 2021–2024 йиллар давомида Республика ихтисослаштирилган илмий-амалий тиббиёт маркази Самарқанд филиалида ўтказилган (Самарқанд шаҳри ихтисослаштирилган COVID-19 га қарши курашиш марказида) проспектив кузатув тадқиқоти доирасида COVID-19 туфайли ривожланган миокардит ва миоперикардит аниқланган 100 нафар, ҳамда кардиал асоратлари бўлмаган, аммо, COVID-19 касаллигини ўтказган 50 нафар, умумий 150 нафар беморлар иштирок этишган.

Тадқиқот предмети: Клиник кўрсаткичларни баҳолаш учун инструментал текширувлар натижалари, жумладан, ЭКГ, ЭхоКГ, кўкрак

кафаси рентгенографияси, шунингдек, умумий ва биокимёвий таҳлилларни ўтказиш учун периферик қон намуналари, ҳамда ПЗР усулида COVID-19 туфайли миокардит ва миоперикардит ривожланган беморлар қонидаги ММП-9 ва ТИМП-1 генларининг полиморфик вариантлари таҳлил қилинди.

Тадқиқот усуллари: Тадқиқотда сўровномалар, объектив ва физикал текширувлар, COVID-19 сабаб бўлган миокардит ва миоперикардитнинг оғирлигини баҳолаш учун махсус кўрсаткичлар, инструментал текширувлар, шу жумладан электрокардиография, эхокардиография, умумий клиник, биокимёвий ва молекуляр-генетик лаборатория синовлари. Маълумотларни таҳлил қилиш учун статистик усуллар, жумладан Microsoft Excel дастурий пакети 2021, Arliquin статистик дастурий таминот тўплами ва регрессия моделлари қўлланилди.

Натижаларнинг ишончлилик даражаси: Етарли миқдордаги кузатувлар ва «R-studio версия 2023.09.1» дастури ёрдамида адекват статистик ишлов бериш усуллариининг қўлланилиши таклиф этилган қоидалар, хулосалар ва тавсияларнинг ишончилигини таъминлади.

I БОБ. АДАБИЁТЛАР ШАРҲИ.

1.1.COVID-19 этиопатогенези, диагностик ёндашувлар ва даволаш усуллари

2019-йил декабр ойида Хитойда SARS-CoV-2 деб номланган коронавируснинг илгари аниқланмаган штамми келтириб чиқарадиган янги респиратор инфекция аниқланган эди. Ушбу вирус Коронавиридае, Нидовиралес туркумига мансуб бўлиб, юзасида тожга ўхшаш шипиклари бўлган плеоморф тузилиш билан ажралиб туради, бу эса унинг "коронавирус" номини олишига сабаб бўлади. Вирусли заррачаларнинг ўлчами 80 дан 160 нанометргача, мусбат РНК билан ифодаланган геном узунлиги эса 27 дан 32 килобазагача ўзгариб туради [Анаев Э.Х., 2020.]. SARS-CoV-2 нинг пайдо бўлиши COVID-19 деб номланган глобал пандемияга олиб келди.

Коронавирусларнинг (CoVs) рекомбинация даражаси доимий транскрипция хатолари, юқори мутациялар тезлиги ва РНКга боғлиқ РНК полимераза (РНКп) фаоллиги билан боғлиқ кўпайиш ҳодисалари туфайли сезиларли даражада ошади. Илгари одамларда тасвирланмаган 2019-nCoV, янги штаммининг пайдо бўлиши глобал хавотирга сабаб бўлди [Алёхин М.Н.,2021.]. COVID-19 намоён бўлиш спектри ўз-ўзидан ўтиб кетиши мумкин бўлган енгил нафас йўллари инфекцияларидан тортиб, пневмониянинг оғир шакллари, турли органлар фаолиятининг бузилиши ва охир-оқибат ўлимгача бўлган кенг кўламли симптомларни ўз ичига олади [Адамян Л.В.,2020; Huang C., 2020; Wang D.,2020; Liu K., 2020; Chen N.,2020.].

Жаҳон соғлиқни сақлаш ташкилоти (ЖССТ) маълумотларига кўра, 2020-йил 2-апрел ҳолатига кўра, дунё бўйлаб COVID-19 билан касалланганлар сони 1 016 128 нафарни ташкил этган. Ушбу статистик маълумотларга АҚШ (245 175 та ҳолат - 6 059 ўлим), Италия (115 242 та ҳолат - 13 915 та ўлим), Испания (10 348 ўлим билан 112 065 та ҳолат), Германия (84 789 та ўлим билан 1 109 та ҳолат) каби турли мамлакатлардаги ҳолатлар ва ўлимлар тўғрисидаги маълумотлар киради. Хитой (81 620 та ҳолатдан 3,322 та ўлим), Франция

(58,441 ҳолат, 5,380 ўлим), Эрон (50,468 ҳолат, 3,160 ўлим) ва Буюк Британия (33,718 ҳолат, 2,921 ўлим). Бошқа мамлакатлар, ҳудудлар ва минтақаларда ҳам касалланиш ва ўлим ҳолатлари мавжудлиги аниқланган [Абатуров АЕ.,2020].

Эпидемиянинг бошида Хитойдан ташқаридаги мамлакатлардаги ҳолатлар биринчи навбатда Хитойда вирусни юқтирган шахслар билан боғлиқ эди. Бироқ вақт ўтиши билан вирус бутун дунёга, жумладан, Италия, АҚШ, Япония, Жанубий Корея, Эрон ва Францияга ва шу билан бирга Ўзбекистонга ҳам тарқалди. Ҳозирда дунёнинг 200 га яқин давлатида инфекция ҳолатлари қайд этилган [Абатуров А.Е.,2020; Chen N.,2020.].

Коронавируслар - бу геном тузилиши энг батафсил ўрганилган РНК вируслари. Уларнинг генетик материалининг учдан икки қисми вирусли полимераза (РдРп), РНК синтезининг таркибий қисмлари ва хост хужайраларининг жавобларига таъсир қилмайдиган иккита йирик структуравий бўлмаган полипротеинларни (ОРФ1а ва ОРФ1б) кодлайди. Геномнинг қолган учдан бир қисми тўртта структуравий оқсилни (спикер (С), конверт (Е), мембрана (М), нуклеокапсид (Н)) ва ёрдамчи оқсилларни кодлайди [Алёхин М.Н.,2020; Wu F.Yu., 2020]. COVID-19 патогенези яхши тушунилмаган, аммо SARS-CoV ва MERS-CoV-2 га ўхшаш патогенетик механизмлар ҳали ҳам SARS-CoV-2 инфекциясининг патогенези ҳақида тушунча бериши мумкин. COVID-19 инфекциясининг табиий тарихи ҳақидаги ғоялар ривожланиб борар экан, барча юқтирганлар ўртача уч кун давом этадиган асимптоматик босқичдан ўтади, кейин эса ўртача уч кун давом этадиган симптоматик босқичдан ўтади деб тахмин қилинган. Олдинги тадқиқотлар шуни кўрсатдики, симптомлар бошланишидан олдин содир бўлган ўзатиш даражаси тарқалишни назорат қилишда ҳал қилувчи омил бўлиши мумкин [Wu J.T.,2019.].

SARS-CoV-2 коронавирусларда топилган оқсилларнинг характерли тўпламига эга, жумладан пептамерик бошоқсимон оқсили, полипротеинлар, нуклеопротеинлар ва мембрана оқсиллари. Мембран оқсилларига РНК полимераза, трисубстрат протеаза, папаинага ўхшаш протеаза, ҳеликазлар,

гликопротеинлар ва ёрдамчи оксиллар киради [Zhou P., 2020]. Коронавирус (CoV) S оксили вируснинг инсон тўқима хужайраларига киришини осонлаштирадиган асосий омил ҳисобланади. Коронавирусларнинг ташқи юзасида жойлашган гликопротеин шипиклари вируснинг инсон тўқима хужайраларига бириктирилиши, боғланиши ва киришида рол ўйнайди. Бу жараён SARS-CoV ва SARS-CoV-2 учун ААФ2, SARS-CoV учун СД209Л (шунингдек L-SIGN номи билан ҳам танилган) ва MERS-CoV учун ДПП4 каби маълум уяли рецепторлари билан ўзаро таъсир қилиш орқали содир бўлади [Wu F.,2020]. SARS-CoV-2 бошқоқ оксилининг RBD ҳудуди уч ўлчовли тузилишга эга. Тадқиқотлар шуни кўрсатдики, 394 та глутамин қолдиқлари ушбу минтақада инсон ААФ2 рецепторида мавжуд бўлган асосий лизин қолдиғи 31 билан ўзаро таъсир қилади [Wan Y.,2020].

SARS-CoV нинг инсон тўқима хужайраларига кириш механизми дастлаб вирусли мембрананинг плазма мембранаси билан тўғридан-тўғри бирлашиши сифатида аниқланган [Wu F.,2020]. SARS-CoV мембранасининг тўғридан-тўғри синтези S оксилининг S20 позициясида критик протеолитик бўлиниши билан ёрдам беради. Бу ҳодиса нафақат мембрана синтезини таъминлабгина қолмай, балки вируснинг инфекциясини ҳам аниқлайди. Бундан ташқари, вируснинг кириш йўллари турли механизмлар билан амалга ошириладиган клатринга боғлиқ ва клатринга боғлиқ бўлмаган эндоцитозни ўз ичига олади [Lu R., 2020; Corman V.M.,2020]. Хужайра ичига киргандан сўнг вируснинг РНК геноми цитоплазмага чиқарилади, бу ерда унинг таржимаси иккита полипротеин ва структуравий оксилларнинг шаклланиши билан бошланади. Кейин вирус геномининг репликацияси бошланади. Янги синтез қилинган конверт гликопротеинлари эндоплазматик ретикулум ёки Голжи аппарати мембранасига интеграциялашган. Кейин нуклеокапсид геномик РНКни нуклеокапсид оксиллари билан бирлаштириш орқали йиғилади. Вирусли заррачаларни кўпайтириш жараёни вирус зарраларини олиб юривчи пуфакчалар ҳосил бўлишини ўз ичига олади, кейинчалик улар плазма мембранаси билан бирлашади, натижада вирус ажралиб чиқади.

COVID-19 инфекцияси билан боғлиқ аломатларнинг бошланиши тахминан 5-6 кунлик инкубация давридан кейин аниқ бўлади. COVID-19 белгиларининг бошланиши ва ўлим ўртасидаги давр давомийлиги 6,24 дан 41,64 кунгача, ўртача 14,56 кунни ташкил этди. Симптомлар бошланиши ва нафас қисилиши бошланиши ўртасидаги кунлардаги ўртача давомийлик (д) 5,2 кунни, симптомларнинг бошланиши ва касалхонага ётқизилиши ўртасидаги 7,28 кунни ва симптомларнинг бошланиши билан ўткир респиратор дистресс синдроми (ЎРДС) бошланишигача бўлган ўртача кунни ташкил этдиган кун 8,32 кун эди. Бу вақтнинг давомийлиги беморнинг ёшига ва унинг иммунитет тизимининг ҳолатига боғлиқ. 70 ёшдан ошган беморларда бу ҳолат 70 ёшгача бўлганларга қараганда қисқароқ давом этиши кўрсатилган [Li J.,2020]. COVID-19 инфекциясининг дастлабки белгиларига одатда тана харорати кўтарилиши (88,4-92,4%), танадаги оғриқлар ва миялгия (14-19%), куруқ йўтал (69-74%), бурун оқиши ва бурун битиши (14% дан кам) киради. томоқ оғриғи (14-19%), чарчоқ (39-44%). Бундан ташқари, баъзи беморларда ҳид ёки таъмини йўқотиш, шунингдек, балғам чиқиши (34-39%), бош оғриғи (14-19%), титроқ (14-16%), кон тупириш, кўнгил айланиши, қусиш каби бошқа аломатлар пайдо бўлиши мумкин, диарея (<9%), нафас қисилиши (19-24%), плевритли кўкрак оғриғи, юрак ўриши, кўкрак қафасидаги сиқилиш. COVID-19 симптомлари спектри интенсивликда фарқ қилади - минимал намоён бўлишдан тортиб оғир касалликгача. Хусусан, клиник кўринишни қуйидагича таснифлаш мумкин: беморларнинг тахминан 34% асимптоматик, 59% енгил ва ўртача оғир аломатлар, 14% оғир аломатлар ва 9% танқидий белгилар. Кекса ёшдаги ёки юрак-қон томир, нафас олиш тизими, қандли диабет каби сурункали касалликларга чалинган ёки иммунитет пасайган одамлар оғир касалликларга кўпроқ мойил бўлиши мумкин [Абатуров А.Е., 2020; Huang C.,2020]. Кўкрак қафасининг мультиспирал компьютер томографияси пневмонияга мос келадиган клиник белгиларни аниқлади. Бироқ, РНК-емия, ЎРДС, ўткир оғир юрак шикастланиши ва охир-оқибат ўлимга олиб келадиган хира шиша симртомларнинг мавжудлиги каби бошқа атипик топилмалар ҳам

кузатилди [Huang C.,2020; Chen N.,2020]. Баъзи ҳолларда иккала ўпканинг субплеврал соҳаларида бир нечта периферик хираликлар аниқланди, бу эҳтимол тизимли ва маҳаллий иммунитет реакциясини келтириб чиқарди, бу яллиғланишнинг кучайишига олиб келди. Афсуски, баъзи беморларда ингаляцияланган интерферонни қўллаш сезиларли клиник таъсир кўрсатмади ва бундан ташқари, ўпка хириллашларининг ривожланиши туфайли касалликни кучайтирди [Phan L.T.,2020].

Шуни таъкидлаш керакки, COVID-19 ва унинг олдинги бета-вирусларига хос белгилар ўхшашдир. Ушбу умумий симптомлар орасида тана харорати кўтарилиши, танадаги оғриқлар, чарчок, қуруқ йўтал, нафас қисилиши ва кўкрак қафасининг мультиспирал компьютер томографиясида кўрилган икки томонлама хиралик мавжудлиги эди. Бундан ташқари, қабул қилинганидан кейин олинган кўкрак қафаси рентгенографияси натижаларига кўра, баъзи беморларда ўпканинг юқори қисмида хираликлар мавжуд бўлиб, бу гипоксемия билан бирга келадиган нафас қисилишининг прогрессив кўриниши билан боғлиқ [Никифоров В.В.,2020; Lu R, 2020; Phan L.T.,2020]. Шуниси эътиборга лойиқки, COVID-19 билан касалланган беморлар диарея каби ошқозон-ичак аломатларини бошдан кечирган, MERS-CoV ёки SARS-CoV билан касалланган беморларнинг нисбатан кичик қисми эса шунга ўхшаш ошқозон-ичак касалликлари ҳақида хабар берган. Шунинг учун нажас ва сийдик намуналарини текшириш, айниқса, тиббиёт ходимлари ва беморларнинг иштирокида инфекциянинг атипик юқиши эҳтимолини истисно қилиш учун жуда муҳимдир [Corman V.M.,2020]. Шундай қилиб, инфекцияни юқтиришнинг турли механизмларини, шу жумладан нажас ва сийдик намуналарини таҳлил қилиш усулларини ишлаб чиқиш зарурати мавжуд. Бундай саъй-ҳаракатлар инфекцияни юқтиришнинг олдини олиш ёки камайитиришга қаратилган самарали стратегияни ишлаб чиқиш, шунингдек, ушбу касалликни даволаш учун терапевтик тадбирларни шакллантириш учун жуда муҳимдир.

Олимлар касалликнинг клиник белгиларини оғирлик даражасига кўра куйидагича таснифладилар [Wu J.T.,2020]:

- Аксарият ҳолларда, яъни 80%, касаллик пневмония бўлмаган ёки ўртача пневмония сифатида намоён бўлди.
- Касалликни оғир шаклида нафас қисилиши, нафас олиш тезлиги дақиқада 30 дан ортиқ нафас олиш, қоннинг кислород билан тўйинганлиги (SpO_2) 94% дан кам, PaO_2/FiO_2 ёки P/F нисбати 300 дан кам (бу кислород билан таъминланган фоизга нисбатан қондаги паст кислород босимини кўрсатади) билан тавсифланади. 24-48 соат давомида кислород билан таъминланган кислород улушига ва/ёки ўпка инфилтроти 54% дан ортиқ.
- Касалликни ўта оғир шаклида 10% ҳолларда беморлар нафас етишмовчилиги, септик шок ва/ёки кўп орган етишмовчилиги (КОЕ) билан тавсифланган эди.

Касалхонага ётқизишни талаб қиладиган COVID-19 билан касалланган беморлар кўплаб асоратларни бошдан кечириши мумкин. Буларга ўткир респиратор дистресс синдроми (ЎРДС) киради, бу тахминан 26,5% ҳолларда (21-33% оралиғида) учрайди. Реанимация бўлимига (ИТБ) қабул қилиш даражаси тахминан 9% ни ташкил қилади ва беморларнинг 10% инвазив ёки инвазив бўлмаган вентилияцияни талаб қилади. Бундан ташқари, COVID-19 тропонин даражасининг ошиши, миокард ишемияси ва юрак етишмовчилиги билан тавсифланган ўткир юрак шикастланишига олиб келиши мумкин. Тез-тез учрайдиган асоратларга иккиламчи инфекциялар ва сепсис, шунингдек, ўткир буйрак етишмовчилиги (ЎБЕ) киради [Huang P.,2020]. Жиддий тиббий ёрдам кўрсатишнинг кичик бир қисми кўп орган етишмовчилиги, шунингдек, цитокин бўрони синдроми бўлган иккиламчи гемофагоцитар лимфогистиоцитоз деб аталадиган ҳолатни ривожланиши мумкин.

ЖССТ таърифига кўра, COVID-19 нинг бир нечта диагностик мезонлари ва тоифалари мавжуд [Wu J.T.,2020]:

Биринчи тоифага, шубҳали ҳолатларга, тана харорати кўтарилиши ва камида битта нафас олиш белгиси ёки аломати (масалан, йўтал, нафас қисилиши) каби ўткир респиратор касаллик белгилари бўлган шахслар киради. Бироқ, бу одамларда уларнинг клиник кўринишини тўлиқ тушунтира оладиган бошқа аниқланган сабаблар бўлмаслиги керак. Бундан ташқари, симптомлар бошланишидан олдинги 14 кун ичида улар COVID-19 маҳаллий юқиши қайд этилган мамлакат, ҳудуд ёки ҳудудга тапкалган бўлиши керак. Шу билан бир қаторда, бу аломатлар бошланишидан 14 кун олдин COVID-19 билан касалланганлиги тасдиқланган ёки шубҳа қилинган шахс билан яқин алоқада бўлган ўткир респиратор касаллик белгилари бўлган бемор бўлиши мумкин. Шунингдек, у касалхонага ётқизишни талаб қиладиган тана харорати кўтарилиши ва камида битта респиратор симптом (масалан, йўтал ёки нафас қисилиши) билан тавсифланган ўткир респираторли инфекциянинг оғир ҳолати бўлган беморни ўз ичига олади ва клиник кўринишни тўлиқ тушунтира оладиган бошқа аниқланмайдиган сабаблар [Wu J.T.,2020]:

Иккинчи тоифа, мумкин бўлган ҳолат, COVID-19 учун тест натижалари ноаниқ бўлган шубҳали шахсга тегишли [Wu J.T.,2020]:

Учинчи гуруҳга касаллик тасдиқланган барча шахслар киради. Клиник белгилар ва симптомларнинг мавжудлиги ёки йўқлигидан қатъи назар, COVID-19 инфекцияси лаборатория томонидан тасдиқланган шахс. COVID-19 нинг клиник таърифи биринчи навбатда эпидемиологик маълумотларга, клиник кўринишларга ва қўшимча диагностика муолажаларига, жумладан нуклеин кислотани аниқлаш тестларига, компьютер томографиясига, иммун идентификация технологияларига (масалан, иммунофермент таҳлилида IgM/IgG нуктали тест— ELISA) асосланади, шунингдек, вирусларни аниқлаш учун қон таҳлили. Бошқа томондан, SARS-CoV-2 билан касалланган беморларда клиник белгилар ва хусусиятлар жуда атипикдир: нафас олиш белгилари, қуруқ йўтал, тана харорати кўтарилиши, нафас қисилиши, ҳаддан ташқари чарчоқ ва дармонсизлик, вирусли пневмония. Шу сабабли, COVID-

19 ҳолатларини аниқ аниқлаш учун қўшимча диагностика тестлари мутлақо зарур [Wu J.T.,2020; Yanping Zh.,2020]:

Лаборатория текширувлари кўпинча ўзига хосликдан маҳрум. Аниқланган лаборатория аномалиялари орасида креатинкиназа-МБ (33%) ортиши, эритроцитлар чўкиш тезлиги (ЭЧТ) ва С-реактив оксил (СРО) ортиши, лимфоцитлар сонининг камайиши (32%), лейкопения (21%) ва прокалситониннинг кўпайиши киради. (19%). COVID-19 нинг оғирлиги бир неча параметрлар, жумладан лимфопения (лимфоцитлар сонининг камайиши, айниқса уларнинг сони 1000 дан кам бўлса), тана ҳароратининг кўтарилиши, креатининнинг кўтарилиши, юқори прокалситонин, Д-димер, ЗПЛП, протромбин вақти, АЛТ/АСТ ва КФК-МБ билан сезиларли даражада боғлиқ. Лейкоцитлар ва тромбоцитлар сони одатда нормал чегараларда ёки бироз камаяди. Прокалситонин даражасининг ошиши бактериал коинфекция мавжудлигини кўрсатиши мумкин. Яқинда ўтказилган тадқиқот шуни кўрсатдики, ЗПЛП ва Д-димернинг юқори даражалари ўткир респиратор дистресс синдроми (ЎРДС) бошланиши билан боғлиқ [Анаев Э.Х.,2020; Абатуров АЕ., 2020; Huang C.,2020; Chen N.,2020].

Кўкрак қафаси рентгенограммаси одатда COVID-19 билан касалланганликда гумон қилинган шахсларда дастлабки тасвирлаш усули сифатида қўлланилади. Касалликнинг дастлабки ёки ўрта босқичларида у нормал кўриниши мумкин, аммо касалхонага ётқизилгандан сўнг, тахминан 69% ҳолларда аномалиялар аниқланади. Бундан ташқари, касалхонага ётқизиш давом этар экан, беморларнинг деярли 80% радиографик аномалликларни ривожлантиради. Икки томонлама, периферик ва ўпканинг пастки қисмларида намоён бўлиши устунлик қилади, улар ҳаво бўшлиғининг шаффофлиги, консолидация ёки «замин шишаси» нинг шаффофлиги билан тавсифланади. ТТ-мПЗР ёрдамида COVID-19 диагностикаси ўзига хослиги билан машҳур; аммо, нотўғри салбий эҳтимолини тан олиш муҳим, чунки ўтказиб юборилган ташхислар сезиларли оқибатларга олиб келиши мумкин. Шу муносабат билан, баъзи шифокорлар муҳим қўшимча диагностика усули

сифатида компьютер томографиясидан фойдаланишни таклиф қилишади. Такрорий тескари транскрипция-микдорий полимераза занжири реакцияси (ТТ-мПЗР) ва кўкрак қафасининг мультиспирал компьютер томографияси (КТ) комбинациясидан фойдаланиш, айниқса салбий ҳулосаларга қарамай, SARS-CoV-2 инфекциясига клиник шубҳа бўлганларда ТТ-мПЗР скрининг натижалари фойдали бўлиши мумкин. Контрастли воситалардан фойдаланмасдан амалга ошириладиган юқори аниқликдаги кўкрак қафасининг мультиспирал компьютер томографиясидан (КТ) фойдаланиш SARS-CoV-2 вируси билан касалланган беморларда касалликнинг оғирлигини ўз вақтида ташхислаш ва баҳолаш учун зарурдир. Одатий компьютер томографияси (КТ) икки томонлама, периферик ва субплеврал хираликларни, ҳаво бўшлиғининг консолидациясини, бронхиал қалинлашувни, бронхларни кенгайиши ва "ақлдан озган қоплама" деб номланувчи нақшни кўрсатади. Бундан ташқари, атипик топилмалар медиастинал лимфаденопатия, куртакдаги дарахт рентгенограммаси, пневмоторакс, плеврада суюқлик, кўплаб майда ўпка тугунлари ва баъзида асимптоматик беморларда пастки нафас йўллариининг шикастланишининг клиник далиллари бўлмаган аномалликларни ўз ичига олиши мумкин [Никифоров В.В., 2020; Сеницын В.Е., 2020; Wang D., 2020].

Шундай қилиб, SARS-CoV-2 вируси келтириб чиқарадиган COVID-19 клиник кўринишларнинг кенг доираси билан тавсифланади - енгилдан оғиргача, турли инкубацион даврлари. ТТ-мПЗР ва кўкрак қафасининг мультиспирал компьютер томографияси каби замонавий диагностика усуллари касаллик, унинг шакли, оғирлиги ва асоратларини аниқ аниқлашда ҳал қилувчи рол ўйнайди. Рентгенография ўпканинг характерли икки томонлама периферик аномалияларини аниқлайди, бу касалликнинг оғирлигини баҳолашга ёрдам беради. Шунингдек, у COVID-19 нинг атипик кўринишларини, ўткир респиратор дистресс синдроми (ЎРДС) каби мумкин бўлган асоратларни ва тропонин ва Д-димер каби лаборатория белгиларини кузатиш муҳимлигини таъкидлайди. Клиник, рентгенологик ва лаборатория

текширувларини ўзида мужассам этган ушбу комплекс ёндашув COVID-19 ни аниқ ташхислаш, даволаш ва олдини олиш учун зарур бўлиб, ушбу глобал соғлиқни сақлаш муаммосининг кўп қиррали хусусиятини таъкидлайди

COVID-19 патогенези ва тизимли таъсири. COVID-19 патогенези SARS-CoV-2 вирусининг ангиотензинга айлантирувчи фермент 2 (ААФ2) билан ўзаро таъсири чамбарчас боғлиқ бўлиб, у ҳужайраларга вирус кириши учун рецептор бўлиб хизмат қилади [Yanping Zh.,2020]. ААФ2 ўпка эпителияси, қон томир эндотелийси, миокард, буйраклар ва бошқа органларнинг ҳужайралари юзасида ифодаланади, бу инфекциянинг тизимли кўринишларининг хилма-хиллигини тушунтиради. Вируснинг ҳужайраларга кириб бориши макрофаглар, нейтрофиллар ва Т ҳужайраларининг фаоллашиши билан аниқ иммун жавобга олиб келадиган бир қатор яллиғланиш каскадларини келтириб чиқаради [Madjid M.,2020; Buzon J.,2019]. Ушбу жараён натижасида цитокинлар ва химокинлар ажралиб чиқади, улар ўткир яллиғланишнинг ривожланишига, ҳужайраларнинг шикастланишига ва коагуляцион тизимнинг фаоллашишига ёрдам беради [Corman V.M.,2020].

Патогенезнинг марказий механизмларидан бири бу цитокин бўрони бўлиб, унда интерлейкин-6 (ИЛ-6) каби яллиғланишга қарши воситачиларнинг назоратсиз чиқарилиши умумий яллиғланиш ва органларнинг шикастланишига олиб келади [Муркамилов И.Т.,2020]. ИЛ-6 С-реактив оқсил (СРО) ишлаб чиқаришни рағбатлантиради, унинг юқори даражалари оғир COVID-19 билан боғлиқ [Fang M.,2019]. Цитокин бўрони туфайли келиб чиқадиган яллиғланиш реакцияси, шунингдек, ўпка томирларида, коронар артерияларда ва мия томирларида тромб ҳосил бўлиш хавфини оширадиган гиперкоагуляциянинг ривожланишига ёрдам беради [Brancatella A.,2020]. Бу COVID-19 нинг оғир шакллари бўлган беморларда тромбоз ва тромбоемболик асоратларнинг юқори бўлишини тушунтиради [Li J.,2020].

Бундан ташқари, тизимли яллиғланиш ренин-ангиотенсин-алдостерон тизимининг (РААТ) дисфункциясига олиб келади, бу қон босими мувозанатини бузади ва томирларнинг ўтказувчанлигини оширади [Chan

J.F.,2020]. Бу, айниқса, юрак-қон томир касалликлари билан оғриган беморларда COVID-19 давомийлигини оғирлаштиради [Huang C.,2020]. Ўпканинг шикастланиши ва уларнинг кислород билан таъминланиш қобилиятининг пасайиши натижасида келиб чиққан гипоксия юрак-қон томир тизимидаги метаболик стрессни кучайтиради, бу ўткир миокард шикастланишига ва юрак аритмиялари хавфини оширади [Айтбаев К. А.,2020]. COVID-19 билан касалланган беморларда миокардит, перикардит ва бошқа юрак асоратларининг ривожланиши вируснинг кардиомиоцитларга бевосита таъсири ва иккиламчи яллиғланиш механизмлари билан изоҳланади [Chan J.F.,2020]. Шундай қилиб, COVID-19 патогенези кейинги ўрганиш ва мақсадли даволаш усуллари ишлаб чиқишни талаб қиладиган яллиғланиш ва иммун жавобларнинг мураккаб каскадини ифодалайди [Woo P.C.,2020].

COVID-19 да диагностик ёндашувлар. COVID-19 диагностикаси молекуляр, серологик ва инструментал усулларга асосланади [95:3039-3048]. SARS-CoV-2 ни аниқлашнинг асосий усули бу тескари транскрипцияли полимераза занжири реакцияси (ПЗР), бу назофаренгеал ёки нафас олиш тампон намуналарида вирусли РНКни аниқлаш имконини беради [Lu R.,2020]. Бироқ, ПЗРнинг аниқлиги намуна олиш вақтига ва вирус юкига боғлиқ бўлиб, бу нотўғри салбий натижаларга олиб келиши мумкин [Никифоров В.В.,2020]. Бундай ҳолларда вирусга антителоларни аниқлайдиган серологик тестлар, айниқса касалликнинг кейинги даврларида фойдали бўлиши мумкин [Huang C.,2020].

Ўпканинг мултиспирал компьютер томографияси (КТ) COVID-19 нинг оғирлигини ташхислаш ва баҳолаш учун муҳим воситадир [Matt A., 2020]. КТ ўпка тўқималарининг яллиғланиш белгилари бўлган характерли икки томонлама «тупроқли шиша» ни аниқлайди [Zhu Z.W.,2020]. Ушбу ўзгаришлар кўпинча касалликнинг енгил шакллари бўлган беморларда ҳам кузатилади ва тикланишдан кейин бир неча ой давом этиши мумкин [Chakraborty U.,2020]. COVID-19 нинг оғир ҳолатларида ўпка тўқималарининг консолидацияси, фиброз ва ўпка томирлари тромбози каби ўзгаришлар

аниқланиши мумкин [Ярославская Е.И.,2021]. Ушбу топилмалар касалликнинг оғирлиги билан боғлиқ ва касалликнинг ривожланишини ва даволаш самарадорлигини кузатиш учун ишлатилиши мумкин [Щелканов М.Ю.,2020].

Лаборатория белгилари COVID-19 нинг оғирлигини баҳолаш ва асоратларни башорат қилишда асосий рол ўйнайди [Шарвадзе Г.Г.,2020]. С-реактив оксил (СРО), ферритин, прокалситонин ва Д-димернинг юқори даражалари тизимли яллиғланишни ва тромбоемболик асоратларнинг юқори хавфини кўрсатади [Dutta S.,2020]. Д-димер, хусусан, коагуляция фаоллашувининг белгиси бўлиб, ўпка эмболияси ва чуқур томир тромбози хавфининг ортиши билан боғлиқ [Pathan N.,2024]. Яна бир муҳим белги - бу яллиғланиш жараёнининг оғирлиги ва цитокин бўрони ривожланиш хавфи билан боғлиқ бўлган интерлейкин-6 (ИЛ-6) даражасининг ошиши [Lu R.,2020].

Кислород билан тўйинганликнинг 90% дан паст бўлиши сифатида ифодаланган гипоксемия интенсив терапия заруратининг муҳим клиник кўрсаткичидир [Han H.,2020]. Кислород билан тўйинганлик даражаси (SpO2) кислородни қўллаб-қувватлаш ёки беморни механик вентиляцияга ўтказиш зарурлиги тўғрисида қарор қабул қилиш учун муҳим белгидир [Van Gassel R.,2021]. Бундан ташқари, лейкоцитлар, лимфоцитлар ва бошқа қон параметрлари даражасини баҳолаш беморнинг иммун тизимининг ҳолатини ва яллиғланиш даражасини баҳолашга имкон беради [Madjid M.,2020].

Шундай қилиб, COVID-19 ташхисига комплекс ёндашув, жумладан молекуляр, серологик ва инструментал усуллар, шунингдек, лаборатория маркерларидан фойдаланиш асоратлар хавфи юқори бўлган беморларни ўз вақтида аниқлаш ва терапевтик стратегияларни ўзгартириш имконини беради.

COVID-19 инфекциясини даволаш хусусиятлари. SARS-CoV-2 вирусига қарши махсус вирусга қарши терапия мавжуд эмас, фақат симптоматик даволаш усуллари мавжуд. Гидроксихлорохин, Рух препаратлари, Д витамини, С витамини, Парацетамол, Ибупрофен, Фавипиравир, Нафазолин, Ксилометазолин, Азитромицин (шифокор қарорига

кўра), Антикоагулянтлар, Антиагрегантлар, Кортикостероидлар, Прокинетик дорилар (Метоклопрамид, Домперидон, Эритромицин) ва бошқалар. [Zhu Z.W.,2020; Buzon J.,2019].

Касалликнинг ҳар қандай даражасидан қатъий назар ҳар бир дори воситаси шифокор тавсиясига кўра ва унинг назорати остида қабул қилиниши шарт. Уй шароитида даволанаётган беморларга осма уколлар (капелница)дан фойдаланиш қатъиян тақиқланади. Бугунги кунга қадар SARS-CoV-2 вируси билан касалланган беморларни даволаш учун самарадор, организмга зарарли таъсир кўрсатмайдиган дори воситалари йўқ ва шу сабабли бундай дори воситаларини яратиш ўта долзарб вазифа бўлиб қолмоқда. Коронавируснинг ҳаёт жараёни ва кўпайишида ҳал қилувчи вазифани вирусининг иккита консерватив оқсиллари - 3СЛ протеаза ва РНК га боғлиқ - РНК полимераза бажаради. Бугунги кунда COVID-19 ни даволашда 3СЛ протеазанинг қуйидаги ингибиторларидан фойдаланилмоқда: [Zhu Z.W.,2020; Buzon J.,2019].

- Калетра – (Лопинавир+Ритонавир), ОИТВ-1 ва ОИТВ-2 га қарши яратилган. Даволаш дозаси 400 мг/100 мг, бир кунда икки маҳал, 14 кун давомида қабул қилинади. Препаратнинг даволаш курсини баҳоси 2,2 млн сўмни ташкил қилади.

- Рибаверин – оғир ўткир респиратор дистресс синдроми (ЎРДС) тарқалган вақтда яратилган. Даволаш дозаси 500 мг, кунига 2-3 марта интерферон ёки лопинавир/ритонавир билан 10 кун давомида қабул қилинади. Препаратнинг даволаш курси баҳоси 0,4 млн сўмни ташкил қилади.

- Ремдесивир - РНК-га боғлиқ РНК-полимеразанинг ингибитори бўлиб, Эбола вирусини даволаш мақсадида яратилган. Қўлланилиш дозаси вена орқали биринчи куни 200 мг, кейинги 10 кун давомида 100 мг қабул қилинади. Препаратнинг даволаш курси баҳоси 3,5 млн сўмни ташкил қилади.

- Фавипиравир (Япония) – аналог Авифавир (Россия) гриппга қарши яратилган. Қўлланилиш дозаси биринчи куни 1600 мг дан икки маҳал,

2-10 кунлар 800 мг дан 2 маҳал қабул қилинади. Препаратнинг даволаш курси баҳоси 1 млн сўмни ташкил қилади. [Zhu Z.W.,2020; Buzon J.,2019].

Бу препаратлар фақат биргина нишонни ингибирлайди ҳамда катор ножўя таъсирлар мавжуд бўлиб, бемор бир неча ой ўзини нохуш сезади.

ЎзР ФА Биоорганик кимё институти ҳамда Хитой Фанлар академияси олимлари ҳамкорликда тотум Рхус сориариа (сумах) ўсимлигидан ажратиб олинган Рутан препарати SARS-CoV-2 вирусига қарши ягона самарали дори воситаси бўлиб, у антиоксидантлик ва антигипоксик хусусиятларга эга. У SARS-CoV-2 вирусининг 2 та муҳим фермент тизимини ингибирлайди. Вируснинг ҳужайрада кўпайиши ва тарқалиши, патологик ва яллиғланиш жараёнини чақирувчи оксиллар ҳосил бўлишини тўхтатади ҳамда касалларда салбий ҳолат - “цитокин бўрони” нинг олдини олади. Натижада, SARS-CoV-2 вирусига чалинган беморларни тузатиш муддати қисқаради ва бемор ўз ҳолатига тез қайтади. SARS-CoV-2 вирусига қарши қўлланилаётган препаратлар дозасини ўрганиш натижасида Рутанни оғир ва ўртача оғирликдаги беморларни даволашда 0,1 -0,3 г дозани қўллаш кераклигини аниқланди. [Zhu Z.W.,2020; Buzon J.,2019].

Ўзбекистон Соғлиқни сақлаш вазирлиги Вирусология институти томонидан “Коронавирус инфекцияли беморларни даволаш учун 1-сонли Зангиота махсус шифохонаси” клиник базасида “Рутан таблеткаси, 0,1 г” № 20 препаратининг SARS-CoV-2 вирусига қарши рандомезирланган клиник синовларига кўра: 1.Рутан препарати 103 та короновирус инфекцияси билан касалланган ўртача оғирликда кечаётган беморларда, қайд этилган дозада синалганда, COVID-19 орқали чақирилган яллиғланиш жараёнининг асосий воситачиси бўлмиш С-реактив оксили миқдорининг статистик аҳамиятли камайиши кузатилди ва бу орқали унинг аниқ яллиғланишга қарши таъсирга эга эканлиги аниқланди. Рутан қабул қилган бирон-бир беморга касаллик давомида оксигенацияга муҳтожлик бўлмади. 2.Рутан препаратини қабул қилган синов гуруҳи беморларини протокол даволаниш фонида касалликнинг

4-5 куни давомида COVID-19 вирусига олинган ПЗР таҳлил салбий бўлди. [Криночкин Д.В., 2021; Selek, A.,2021; Мао Y., 2021].

Клиник синов натижаларига кўра, “Рутан таблеткалари, 0,1 г” №20 ўртача оғирликда кечаётган ўпка яллиғланиши 30% бўлган COVID-19 касаллигига ҳамда гриппнинг барча штамmlарига қарши дори воситаси сифатида қўллаш учун рухсат этилди. Рутан препарати субстанцияси Ўзбекистон Республкаси Фанлар Академияси Биоорганик кимё институти томонидан ишлаб чиқарилган “Рутан таблеткалари, 0,025 г” №20 ва “Рутан таблеткалари, 0,1г” №20 дори шакллари “ЧИНА-УЗБЕКИСТАН МЕДИЦИНЕ ТЕЧНИСАЛ ПАРК” МЧЖ хорижий корхонасида ҳамда “РАДИКС” МЧЖ томонидан республика эҳтиёжини тўла таъминлайдиган миқдорда ишлаб чиқарилган “Рутан таблеткалари, 0,1 г” №20 билан даволаш курсининг нархи 0,1 млн сўм атрофида бўлади. [Криночкин Д.В., 2021; Selek, A.,2021; Мао Y., 2021].

1.2. Миокардит ва перикардитларни таснифланиши, диагностик мезонлари ва даволаш.

Миокардит бу жисмоний ва кимёвий омилларни, паразитар ёки протозой инвазияни, инфекцияни иммун механизмлар орқали бевосита ёки билвосита таъсири туфайли юрак мушакларини яллиғланиш касаллиги бўлиб, аллергия, аутоиммун касалликларда ва юрак трансплантациясида ҳам ривожланиши мумкин. Миокардитли беморларни барчасига зарур ва мутлоқ кўрсатма бўлиб яллиғланишли шикастланишни далиллари (клиник, гистологик, иммунологик ва иммуногистохимик белгилар), шикастловчи этиологик омилларни ва яллиғланиш жараёнини локализациясини аниқлаш ҳисобланади. [Синицын В.Е.,2020; Ярославская Е.И.,2021].

Миокардитларни таснифланиши ва диагностик мезонлари.

Ҳозирги вақтда миокардитнинг ягона клиник таснифи мавжуд эмас. Миокардитлар халқаро касалликлар таснифи бўйича (ХКТ-10) қуйидагича синфларга таснифланган (1-жадвал). [Жиров И.В.,2019; Моисеев В. С.,2020; Сирожидинова Н.З., 2021; Арутюнов Г. П., 2021].

Миокардитларни (ХКТ-10 бўйича) таснифи

Номланиши	Шифр
Ўткир ревматик миокардит	01,2
Ревматик миокардит	09,0
Ўткир миокардит	40
Инфекцион миокардит	40,0
Ўткир миокардитани бошқа кўринишлари	40,8
Сабаби аниқланмаган ўткир миокардит	40,9
Бошқа рубрикаларда тавсифланган касалликларда учровчи миокардит	41
Бошқа рубрикаларда тавсифланган бактериал касалликларда учровчи миокардит Миокардит: дифтерияли (A36.8+). гонококкли (A54.8+). менингококкли (A39.5+). захмли (A52.0+). силли (A18.8+).	41,0
Бошқа рубрикаларда тавсифланган вирусли касалликларда учровчи миокардит Гриппли миокардит (ўткир): вирус аниқланса (J10.8+) вирус аниқланмаса (J11.8+). Паротитли миокардит (B26.8+)	41,1
Бошқа рубрикаларда тавсифланган бошқа инфекцион ва паразитар касалликларда учровчи миокардит Миокардит: Шагас касаллигида (сурункали) (B57.2+) ваўткир (B57.0+). токсоплазмозда (B58.8+)	41,2
Бошқа рубрикаларда тавсифланган бошқа касалликларда учровчи миокардит Ревматоидли миокардит (M05.3+) Саркоидозли миокардит (D86.8+)	41,8
Аниқланмаган миокардит Миокард фиброзидаги миокардит: БДУ сурункали (интерстициал)	51,4

Миокардитларни Даллас бўйича таснифи 1986 йилда Даллас шаҳри миокардит диагностикаси учун морфологик мезонларни қабул қилди, улар асосан миокардитларни фаол ва чегараланган турларга ажратадилар. Фаол миокардит яллиғланиш ҳужайралари инфилтрацияси ва ишемик

шикастланишга хос бўлмаган некроз ёки кардиомиоцитларнинг шикастланиш белгилари билан тавсифланади. Чегараланган миокардит - яллиғланиш хужайраларининг инфильтрацияси камроқ аниқ белгилари мавжуд ва миоцитларга зарар етказилмаганлиги билан таърифланади. Яллиғланиш инфильтрацияси лимфоцитли, эозинофилли ва грануломатозли бўлиши мумкин. Яллиғланиш реакцияси енгил, ўртача оғир ёки оғир бўлиши мумкин. Яллиғланиш реакциясининг даражаси фокал, конfluент ёки диффуз бўлиши мумкин. Ушбу таснифнинг қийматини чеклайдиган энг муҳим омиллардан бири мақсадли биопсияни амалга оширишнинг қийинлиги. Биопсияларнинг минимал сони камида тўртта бўлиши керак. Ташхиснинг тўлиқ ишончлилиги миокардит динамикасида 8-10 биопсия намуналари билан таъминланади. [Жиров И.В.,2019; Моисеев В. С.,2020; Сирожидинова Н.З., 2021; Арутюнов Г. П., 2021].

1.2.-жадвал

Миокардитларни клиникаси бўйича таснифи.

(Н.Р. Палеев, М.А. Гуревич, Ф.Н. Палеев, 2002),

Этиологик ва патологик кўринишлари бўйича	Инфекцион -иммун ва инфекцион	Вирусли (грипп, Коксаки вирус, ВИЧ ва бошқ.), бактериальные (дифтерия, скарлатина, туберкулёз ва бошқ.), инфекцион эндокардитли, спирохетозли (сифилис, лептоспироз, қайталама тиф), риккетсиозли (тошмали тиф, ич терлама), паразитли (токсоплазмоз, Чагаса касаллиги, трихинеллёз), зпмбуругли (актиномикоз, кандидоз, аспергиллёз ва бошқ.)
	Аутоиммунли	Дори воситалар, қон плазмаси, озучавий моддалар, бириктирувчи тўқима касалликлари, бронхиал астма, Лайел синдроми, Гудпасчер синдроми, куйиш, трансплантация.
	Токсико-иммунли	Тиреотоксикоз, уремик, алкоголь.
Патогенетик давлари		Инфекцион-токсик, Аутоиммун,

		Дистрофик, Миокардиосклеротик
Тарқалиши бўйича		Ўчоқли Диффуз
Клиник кўриниши		Кам симптомли, Псевдокоронар, Декомпенсацион, Аритмик, Псевдоклапан, Тромбэмболик, Аралаш
Кечиши бўйича		Ўткир миокардит енгил кечиши. Ўткир миокардит ўртача огир ва огир кечиши, Рецидивланувчи миокардит, Сурункали миокардит.

Миокардит ташхиси NYHA кўрсатмаларига кўра «КАТТА» ва «КИЧИК» мезонларга асосланган ҳолда кўйилди. "КАТТА" мезонлар 1. Инфекция (ёки аллергия реакция ёки токсик таъсир) ва қуйидаги юрак белгиларининг пайдо бўлиши ўртасида хронологик боғлиқлик мавжуд: - Кардиомегалия - Юрак етишмовчилиги - Кардиоген шок- Моргагн-Адамс-Стокес синдроми 2. ЭКГдаги патологик ўзгаришлар, шу жумладан аритмия ва ўтказувчанликнинг бузилиши.3. Кардиоспесифик ферментларнинг фаоллиги ошиши. "КИЧИК" мезонлари 1. Ўтган инфекцияни лаборатория тасдиқлаш (масалан, антивирус антителоларининг юқори титрлари). 2. Биринчи тоннинг заифлашиши. 3. Протодиастолик галлоп ритми. Миокардит ташхиси ўтказилган инфекция белгилари (аллергия, токсик таъсир ва бошқалар) ўртасида миокардитнинг иккита "асосий" мезонлари ёки битта "асосий" + иккита "кичик" мезон билан хронологик боғлиқлик мавжудлигига асосланади. [Жиров И.В.,2019; Арутюнов Г. П., 2021].

Перикардитларни таснифланиши ва диагностик мезонлари.

Перикардит - бу юракнинг сероз мембранасининг яллиғланишли шикастланиши, кўпинча висцерал қатлам, ҳар хил асаллиларнинг асоралтари сифатида, камдан кам ҳолларда мустақил касаллик сифатида пайдо бўлади.

Этиологияга кўра, юқумли, аутоиммун, травматик ва идиопатик перикардит ажратилади. Морфологик жихатдан перикард бўшлиғидаги суюқлик хажмининг ошиши ёки юрак ишининг қийинлашишига олиб келадиган толали тангликларнинг шаклланиши сифатида намоён бўлади. [Сирожидинова Н.З., 2021; Арутюнов Г. П., 2021].

1.3.-жадвал

Европа кардиологлари ассоциацияси томонидан таклиф қилинган перикардитлар клиник классификацияси (1991йил).

Клиник-морфологик варианты	Касалликнинг давомийлиги
А. Ўткир перикардитлар 1. Фибриноз (ёки қуруқ) 2. Экссудатив (сероз-фибриноз, йирингли, геморрагик) • Тампонада билан Тампонадасиз	3 ойдан кам
В. Сурункали перикардитлар 1. Экссудатив (сероз-фибриноз, йирингли, геморрагик) • Тампонада билан • Тампонадасиз 2. Адгезив (ёпишқоқ) 3. Констриктив “панцирлик юрак”	3 ойдан кўп
С. Рецидивловчи перикардит	

Перикардитнинг диагностик мезонлари

Перикардит турлари	Ташхисловчи мезонлар
Ўткир	Яллиғланувчи перикардиал синдром 4 тадан 2 та мезон аниқланганда ташхисланади: (1) кўкракда перикардитик оғриқ (2) перикардиал шовқинлар (3) ЭКГда ST сегментнинг элевацияси ёки PR депрессияси (4) Перикардда суюқлик (янги ёки кўпайиши) Қўшимча тасдиқловчи кўрсаткичлар: — яллиғланиш маркёрларининг ошиши (СРО, ЭЧТ, лейкоцитлар); визуализация усуллари ёрдамида перикарднинг яллиғланишини тасдиқланиши (КТ, МРТ).
Тузалмаган	Давомийлиги 4-6 хафтадан кўп, лекин 3 ойдан кам, ремиссиясиз
Рецидивирловчи	Ўткир перикардитнинг биринчи эпизодидан кейин ва симптомсиз 4-6 хафта
Сурункали	Давомийлиги 3 ойдан ошiq перикардит

Перикардитни ташхислашда биринчи ва иккинчи даража текширувлари

Даража	Текширувлар
1-даража барча ҳолатларда	Яллиғланиш маркерлари (ЭЧТ, СРО, лейкоцитлар). Буйрак функцияси ва жигар кўрсаткичлари, қалқонсимон без функцияси. Миокарднинг жароҳатланиши маркёрлари (тропонинлар, КФК). ЭКГ, ЭхоКГ, Рентген.

2-даража (ташхислашда биринчи даража етарли булмаса)	КТ ва ёки МРТ Перикардиоцентездан кейин ёки тампонада туфайли (1), хирургик дренирлашдан кейинги суюқликни текшируви бактериал, неопластик (2) процессларга шубҳа ёки яллиғланишга қарши давого жавоб бермайдиган симптомли ўрта мейер ва (3) перикардиалдаги эффузия Қўшимча текширувлар специфик этиология ва клиник жараён билан боғлиқ. (юқори хавф мезонлари аниқланиши).
---	--

Миокардит ва перикардитларни даволаш. Миокардитни даволаш. Ўткир миокардит билан оғриган бемор ўринда қимирламай ётиши зарур. Миокардитни келтириб чиқарган асосий касалликни даволаш (сепсис, дифтерия, туберкулёз, қизилча, грипп ва б.) керак. Касалликнинг сабаби аниқ булмаган ҳолда: 1) антибиотиклар: пенициллин ёки яримсинтетик пенициллин гуруҳи (ампициллин, оксациллин, метициллин) берилади. Яллиғланишга қарши салицилатлар ва пиразолон қатори препаратлари (аспирин, натрий салицилат, амидопирин, аналгин, бутадион, реопирин, индометацин, бруфен) тайинланади. Миокардитнинг аллергия компонентига таъсир қилиш учун димедрол, супрастин, пиполфен, диазолин, гистаглобулин берилади. Изохинолин қатори препаратларини (хлорохин, делагил, плаквенил) қўллаш мумкин. Юрак қон томирлар етишмовчилигини даволаш учун 1) юрак гликозидлари: строфантин, дигоксин, коргликон, 2) сийдик ҳайдовчи воситалар: фуросемид, урегит, триампур бериш мумкин. Антиаритмик воситалар (хинидан, новокаинам ва бошқалар) юрак ритм и бузилишлари гемодинамикага салбий таъсир кўрсатганда, пароксизмал тахикардияда, Моргани-Эдемс-Стокс хуружларида қўлланади. Юрак метаболик жараёнларини яхшилаш учун рибоксин, калий оротат қўлланади. Бу препаратлар узок вақт (2-3 ой) берилади. [Моисеев В. С., 2020; Сирожиждина Н.З., 2021; Арутюнов Г. П., 2021].

Перикардитни даволаш учун биринчи номедикаментоз терапия, яъни беморларга жиддий жисмоний чекловлар, симптомлар йўқолгунча ва нормал "ўтирадиган турмуш тарзи" ҳолатига қайтгунча буюрилади. Профессинал спортчилар учун симптомларни бартараф этиш ва диагностик кўрсаткичларни нормаллаштириш (СРО, ЭКГ ва эхокардиография маълумотлари), жисмоний чеклашнинг минимал муддати касалликнинг бошланишидан 3 ойдан кейин машғулотларга қайтиш керак бўлади.

Яллиғланишга қарши терапия ўткир перикардитни даволашнинг асосидир. Ностероид яллиғланишга қарши дорилар. (НЯКВ) клиник кўринишга асосланиб тавсия этилади. Ўткир перикардит билан бирорта ҳам тажриба. тасодифий клиник синов уларнинг самарадорлигини исботламаган бўлса-да, Ацетилсалицил кислотаси (АСК), ибупрофен ва колхицин ўткир нонспесифик перикардитни даволаш учун асосий дорилар сифатида тан олинган [Wan Y.,2020]. Биринчи танлов дори воситаси АСК берилади. Ҳар 8 соатда 750 дан 1000 мг гача, айниқса юрак ишемик касаллиги бор беморларда антитромболитик таъсири сифатида АСК ишлатилади [Zhu Z.W.,2020]. Катта дозаларда АСК терапияси ҳарорат нормаллашгунча 1-2 ҳафта давом эттирилади. Ҳарорат нормаллаштирилгандан кейин, агар бирон бир аломатлар сақланиб қолса, АСК терапияси 500 мг дозада бир ҳафта давомида ҳар 8 соатда давом эттирилади ва кейин камайтирилади. Кейинги 2 ҳафта давомида кунига икки марта 250 мг гача. Агар АСК га тоқат қилмаса, оғиз орқали ибупрофен ҳар 8 соатда 600-800 мг дозада буюрилади. Перикардитнинг асоратланмаган ҳолатлар учун даволаш давомийлиги 1-2 ҳафта. Шунингдек, такрорий перикардитни даволаш учун ҳам НЯКВ лар қўлланилади: ибупрофен, АСК [Кривуша Е.Л.,2020; Ну Н.,2021] ўткир перикардитни даволашда бўлгани каби бир хил дозалар, лекин курс сезиларли даражада узоқроқ чузилади. Ибупрофендан ташқари оғиз орқали индометасинни ҳар 8 соатда 50 мг дозада қўллаш мумкин. Ацетилсалицил кислотаси (АСК), ибупрофен ва колхицин ўткир нонспесифик перикардитни даволаш учун асосий дорилар сифатида тан

олинган [Кривуша Е.Л.,2020; Ну Н.,2021] АСК ёки бошқа НЯКВ лардан ташқари, ўткир перикардит билан оғриган беморларга колхисин хпм тавсия этилади [Сирожидинова Н.З.,2021; Малюгин Д.А.,2021]. Колхицин паст дозаларда зурикиш дозасисиз қўлланилади. Глюкокортикостероидлар (ГКС) ўткир перикардитларни даволаш учун ишлатилади. Шу билан бирга глюкокортикостероидлар АСК ёки НЯКВ дан бошқа яллиғланишга қарши дориларнинг таъсири етарли бўлмаса ёки ўзига хос кўрсатмалар учун (масалан, иммун тизимининг ингибитори билан боғлиқ перикардит, аутоиммун касалликлар билан боғлиқ перикардит) ишлатилади. Тана вазнини ҳисобга олган ҳолда паст дозаларда ГКС терапияси (преднизолон 0,2-0,5 мг/кг ёки эквиваленти, бошқа кортикостероидларнинг дозалари) хавфни камайтиради ГКС терапияси перикардит аломатларини тезда енгиллаштиради. Бироқ, перикардитларни кайталанишини хавфини камайтириш учун ГКС дозасини секин камайтириш керак. Ҳар бир дозани камайтириш фақат белгиларни камайтириш ёки СРО даражаси $<3,0$ мг/л бўлган беморларда амалга оширилиши керак [Matt A.,2020; Chan J.F.,2021]. ИЛ-1 рецепторлари антагонисти Анакинра ўзини самарадорлигини такрорий перикардитда исботлади [Xie L.,2020]. Перикардит учун Анакинра, такрорий перикардит билан оғриган беморларга (n=224) анакинра қўллаш касалликнинг кайталаниш хавфини 6 марта, касалхонага ётқизишни - 7 марта, интенсиб терапия бўлимига - 11 марта камайтиради., шунингдек, ГКСга 80 дан 27% гача эҳтиёжни камайтиради [Xu Z.,2020]. Касалликнинг этиологик агентига кўра ўзига хос антибактериал даволаш йирингли перикардит учун камдан-кам, лекин ҳаёт учун хавфли ҳолатда етарли терапия билан яхши прогнозга эга эканлиги кўрсатилган [Cheng H.,2020]. Вена ичига микробларга қарши восита. Одатда йирингли перикардит билан юзага келадиган шикастланишни олдини олиш учун перикард бўшлиғини ўз вақтида дренажлашни амалга ошириш ҳам мумкин. Жарроҳлик даволаш кўпинча терапиянинг ягона ҳақиқий усули

хисобланади. [Жиров И.В.,2019; Моисеев В. С.,2020; Сирожидинова Н.З., 2021; Арутюнов Г. П., 2021].

1.3. COVID-19 билан боғлиқ юрак-қон томир тизими асоратлари: миокардит, перикардит ва юрак етишмовчилигини келиб чиқиши

COVID-19 юрак-қон томир тизимига сезиларли таъсир кўрсатади, бу юрак ва қон томирларига тўғридан-тўғри ва билвосита зарар етказади, айниқса, асосий тиббий шароитлари бўлган беморларда. COVID-19 патогенезининг асосий жиҳатларидан бири аниқ яллиғланиш реакцияси бўлиб, бу қон томир эндотелиясининг шикастланишига, тромб ҳосил бўлишига ва миокардит ва перикардит каби яллиғланишли юрак касалликларининг ривожланишига олиб келиши мумкин [Rotondi, M.,2021]. Бундан ташқари, COVID-19 билан касалланган беморларда нафас олиш функциясининг бузилиши натижасида келиб чиққан гипоксия юрак-қон томир тизимидаги юкни оширади, бу ўткир ёки сурункали юрак етишмовчилигини келтириб чиқариши мумкин [Buzon J.,2019]. Вирус, шунингдек, ренин-ангиотензин-алдостерон тизимининг (РААС) дисрегуляцияси орқали юрак-қон томир асоратларини билвосита ошириши мумкин, бу қон томир дисфункциясига ва тромбоз хавфини оширади [Corman V.M.,2020]. Гипертензия, юрак ишемик касаллиги ва қандли диабет [Cheng H.,2020; Liang L.,2020] каби илгари юрак-қон томир касалликлари бўлган беморларда бу асоратлар кучаяди. Шу муносабат билан, COVID-19 билан касалланган беморларда эрта ташхис қўйиш ва юрак-қон томир тизимини доимий мониторинг қилишнинг аҳамияти, айниқса симптомлар сақланиб қолиши ва ёмонлашиши мумкин бўлган постCOVID даврида тобора аниқ бўлиб бормоқда [Chan J.F.,2020].

COVID-19 нинг жиддий асоратларидан бири бўлган миокардит кўплаб беморларда инфекциянинг ўткир босқичида ҳам, тузалгандан кейин ҳам ривожланади [Муркамилов И.Т.,2020]. Ушбу яллиғланиш жараёни юракнинг миокард ва мушак тўқималарига таъсир қилади ва юракнинг қисқариш функциясининг бузилиши билан бирга келадиган кардиомиоцитларнинг йўқ

қилинишига олиб келади [Li X.,2019]. Баъзи ҳолларда миокардит асимптоматик ёки минимал аломатлар билан кечиши мумкин, аммо оғир ҳолатларда кардиоген шок, аритмия ва юрак етишмовчилигини келтириб чиқариши мумкин [Madabhavi I.,2020]. Миокардитни ташхислаш учун ишлатиладиган асосий белги тропонин бўлиб, унинг даражаси кардиомиоцитлар зарарланганда ортади [Fu Y.,2020]. Инструментал усуллар ҳам муҳим рол ўйнайди, масалан, юракнинг магнит-резонанс томографияси (МРТ), миокарднинг яллиғланиши ва фиброзини аниқлай олади [Li X.,2019]. Перикардит, перикарднинг яллиғланиши ҳам COVID-19 нинг кенг тарқалган асоратидир [Small B.A.,2020]. Перикардит ҳаракат ёки нафас олиш билан кучаядиган кўкрак оғриғига, шунингдек перикардиал бўшлиқда суюқлик тўпланишига олиб келиши мумкин (перикардда суюқлик), бу оғир ҳолатларда юрак тампонадасига олиб келиши мумкин [Pathan N.,2024]. Перикардит ташхиси юрак атрофидаги суюқлик мавжудлигини баҳолайдиган ва симптомларнинг бошқа мумкин бўлган сабабларини истисно қиладиган эхокардиография билан тасдиқланади [Chen L., 2020]. COVID-19 билан касалланган беморларда перикардитни даволаш яллиғланишга қарши терапияни ва оғир ҳолатларда суюқликни олиб ташлаш учун перикардиосентезни ўз ичига олади [Cheng H.,2020].

Юрак етишмовчилиги COVID-19 нинг жиддий ва потенциал ўлимга олиб келадиган асоратидир, айниқса асосий тиббий шароитлари бўлган беморларда [Yang J.,2020]. Юракнинг вирусли шикастланиши, яллиғланиш ва гипоксия юракнинг насос функциясининг бузилишига олиб келиши мумкин, бу организмда суюқликни ушлаб туриш, шиш, нафас қисилиши ва жисмоний машқлар бардошлилигини пасайтиради [Wu J.T.,2020]. Сурункали юрак етишмовчилиги бўлган беморларда COVID-19 симптомларни кучайтириши ва касалхонага ётқизиш ва ўлим хавфини ошириши мумкин [Rotondi M., 2021]. Тадқиқотлар шуни кўрсатадики, COVID-19 нинг оғир шакллари бўлган беморларнинг катта қисми ўткир юрак етишмовчилигини ривожлантиради, бу

интенсив даволанишни, шу жумладан инотроплар, вазопрессорларни қўллаш ва механик вентилияцияни талаб қилади [Guan W. J.,2020].

Тахикардия ва брадикардия каби юрак аритмиялари ҳам COVID-19 билан касалланган беморларда миокардит ва юрак етишмовчилигининг кенг тарқалган асоратлари ҳисобланади [Wang D.,2020]. Ушбу аритмиялар ҳам миокарднинг яллиғланиши, ҳам тизимли яллиғланиш ва буйрак дисфункцияси натижасида келиб чиққан электролитлар бузилиши туфайли юзага келиши мумкин [Моисеев С. В.,2020]. COVID-19 нинг оғир шакллари бўлган беморларда қоринча тахикардияси ёки фибрилляцияси каби ҳалокатли аритмияларнинг ривожланиш хавфи сезиларли даражада ошади, бу доимий мониторинг ва ўз вақтида аралашувни талаб қилади [Lippi G.,2020]. Шундай қилиб, миокардит, перикардит ва юрак етишмовчилиги COVID-19 нинг асосий асоратлари бўлиб, ўлимни камайтириш ва беморларнинг натижаларини яхшилаш учун диагностика ва даволашга комплекс ёндашувни талаб қилади [Liu R.,2020].

Гемодинамик ўзгаришлар ва марказий гемодинамиканинг роли

Гемодинамик ўзгаришлар, айниқса касалликнинг оғир шакллари бўлган беморларда COVID-19 нинг муҳим хусусияти ҳисобланади [Van Gassel R.,2020]. Вирус келтириб чиқарадиган яллиғланиш реакцияси қон томирларининг кенгайишига, томирларнинг ўтказувчанлигини оширишга ва қон босимининг пасайишига олиб келади, бу эса гипотензия ва шокга олиб келиши мумкин [Княжеская Н.П.,2020]. Ушбу ўзгаришлар ўпканинг шикастланиши натижасида келиб чиққан гипоксемия билан кучаяди, бу қоннинг кислород билан таъминланишининг пасайишига ва юракда қўшимча стрессга олиб келади [Russell CD.,2020]. Орган перфузиясини нормал ушлаб туриш учун тана юрак уриш тезлигини ва юракдан чиқадиган қонни ошириш орқали бу ўзгаришларни қоплайди [Guo T.,2020]. Аммо, касалликнинг узок давом этиши билан бундай компенсацион механизмлар юрак мушакларининг камайишига ва ўткир юрак етишмовчилигининг ривожланишига олиб келиши мумкин [Wang D.,2020].

Марказий гемодинамика COVID-19 билан касалланган беморларда юрак-қон томир тизимининг ҳолатини баҳолашда муҳим рол ўйнайди, чунки у умумий қон айланиш ҳолати ва юрак функциясини акс эттиради [Hoffmann, M.,2020;]. Юрак иши, тизимли қон томир қаршилиги ва ўпка артерияси босими каби марказий гемодинамик кўрсаткичлар қон айланишининг бузилиши даражасини баҳолаш ва адекват терапияни танлаш учун муҳим кўрсаткичдир [Zhou F.,2020]. COVID-19 нинг оғир шакллари бўлган беморларда кўпинча бу параметрларда сезиларли ўзгаришлар кузатилади, бу тизимли яллиғланиш реакцияси, гиповолемия ва юрак қисқаришининг бузилиши билан боғлиқ [Wang D.,2020].

Марказий гемодинамиканинг мониторинги гемодинамик беқарорликни ўз вақтида аниқлаш ва беморнинг аҳволини барқарорлаштиришга қаратилган даволашни яхшилаш имконини беради [Kleine-Weber.,2020]. Клиник амалиётда кенг тарқалган қўлланиладиган усуллардан бири ноинвазив бўлиб қон босими мониторинги, эхокардиография ёрдамида юрак ишини баҳолаш ва инвазив усулига ўпка артерияси босимини ўлчаш учун ўпка артерия катетеризацияси Ушбу маълумотлар юрак-қон томир тизимининг дисфункция даражасини киради [Huang L.,2020]. баҳолаш ва вазопрессорлар, инотроплар ёки механик вентиляцияни қўллаш зарурлигини аниқлаш имконини беради [Hu H.,2021]. Гемодинамик бузилишларни эрта тузатиш кардиоген шок каби асоратлар ривожланишининг олдини олишга ва COVID-19 билан касалланган беморларнинг натижаларини яхшилашга ёрдам беради [Wang D.,2020].

Бундан ташқари, гемодинамик бузилишлар чуқур томир тромбози ва ўпка эмболияси каби тромбоемболик асоратларнинг ривожланишига ёрдам беради [Small B.A.,2021]. COVID-19 туфайли келиб чиққан гипоксия гиперкоагуляцияни кучайтиради, бу тромбоз хавфини оширади ва антикоагулянт терапиядан фойдаланишни талаб қилади [Dutta S.,2021;]. Тромбоемболик асоратлар ва гемодинамик беқарорликнинг комбинацияси беморларнинг прогнозини сезиларли даражада ёмонлаштириши мумкин, айниқса кислород танқислиги ва орган перфузиясининг бузилиши шароитида

[Zhu Z.W.,2021]. Шундай қилиб, гемодинамик параметрларни мониторинг қилиш ва бошқариш COVID-19 билан касалланган беморларда, айниқса оғир касал бўлганларда натижаларни яхшилашда муҳим рол ўйнайди.

1.4. ММП генларининг полиморф вариантлари ва уларнинг тўқима ингибиторлари

Матрикс металлопротеиназалар (ММП) коллаген, эластин, ламинин ва бошқа оксил тузилмалари каби хужайрадан ташқари матрикс (ХТМ) компонентларини гидролизлашга қодир бўлган катта ферментлар оиласи бўлиб, улар тўқималар ва органларнинг структуравий яхлитлигини сақлайди [Анаев Э.Х.,2020]. ХТМ деградацияси жараёни тўқималарнинг нормал ривожланиши, ўсиши ва даволаниши учун зарурдир, аммо ММПлар тартибга солинмаганда, хужайрадан ташқари компонентларнинг ҳаддан ташқари нобуд бўлиши патологик ўзгаришларга олиб келиши мумкин [Chen T.,2020]. Яллиғланишли юрак касалликлари, шу жумладан, COVID-19 сабаб бўлган миокардит ва миоперикардит шароитида ММП фаоллигининг ошиши ХТМ деградациясининг кучайиши билан боғлиқ бўлиб, миокард фибрози ва қайта қуришга ёрдам беради, бу юрак-қон томир тизимининг функционал бузилишларини кучайтиради [Yanping Zh.,2020].

ММПлар яллиғланиш жараёнларини тартибга солишда марказий рол ўйнайди, чунки улар яллиғланиш хужайралари томонидан тўқималарнинг инфилтрациясини кучайтирадиган цитокинлар ва химокинларни ўз ичига олган яллиғланишга қарши воситачиларни фаоллаштиради ва чиқаради [Fu Y.,2020]. Масалан, юрак тўқималари шикастланганда, ММПлар интерлейкин-1 (ИЛ-1) ва ўсимта некрози омили алфа (ЎНО-а) ни фаоллаштиришга қодир бўлиб, хужайра шикастланиши реактив кислород турларининг чиқиши билан бирга келадиган яллиғланиш реакциялари каскадига олиб келади. [Small B.A.,2021]. Вирусли инфекция шароитида, худди COVID-19 каби, бу яллиғланиш реакциялари ҳаддан ташқари фаол бўлиб, ўткир яллиғланиш ва миокард шикастланишининг ривожланишига ёрдам беради. Шундай қилиб, ММПлар нафақат яллиғланиш жараёнларининг иштирокчилари, балки тўқималарни қайта қуриш ташаббускорларига ҳам айланадилар, агар улар етарли даражада тартибга солинмаса, сурункали юрак шикастланишига олиб келади [Kleine-Weber H.,2020].

ММП фаоллигини тартибга солиш, айниқса юқумли касалликларда муҳим клиник аҳамиятга эга, чунки ортиқча ММП фаоллиги структуравий оксилларнинг тез парчаланишига ва тўқималар структурасининг бузилишига олиб келиши мумкин. Бу шунингдек, SARS-CoV-2 вируси яллиғланиш йўллари, жумладан ЖАК-СТАТ ва НФ-кБ сигнал каскадларини қўзғатиш орқали ММП фаоллигини оширишга ёрдам берадиган COVID-19 учун ҳам амал қилади [Chen N.,2020]. Натижада миокард ҳужайраларининг шикастланиши, қон томирларининг ўтказувчанлиги ошиши ва иммунитет ҳужайраларининг шикастланиш жойига кўчиши кучаяди. Буларнинг барчаси яллиғланиш жараёнини кучайтиради, бу миокардит ва миоперикардитнинг ривожланишига олиб келади [Hu H.,2021].

ММПларнинг муҳим вазифаси уларнинг тўқималарни қайта қуришдаги роли бўлиб, бу атроф-муҳитнинг шикастланиши ва ўзгаришига жавобан ХТМни қайта қуриш жараёнидир. Физиологик шароитда қайта қуриш шикастланиш ва яллиғланишдан кейин тўқималарнинг тикланишига ёрдам беради, аммо ММП фаоллигининг патологик ўсиши, уларнинг тўқима ингибиторлари (ТИМПс) фаоллигининг пасайиши билан бирга, яллиғланиш жараёнларининг тўқималарга ўтиш хавфи мавжуд. фибротик ўзгаришлар ривожланиши сурункали босқичга утишидан дарак беради [Woo P.C.,2020]. COVID-19 шароитида ММПларнинг бундай мувозанатсиз фаоллашиши миокардда бириктирувчи тўқималарнинг пайдо бўлишига олиб келиши мумкин, бу юрак қисқаришининг пасайишига ёрдам беради ва юрак етишмовчилиги хавфини оширади.

Шундай қилиб, ММПларнинг функциялари нафақат ҳужайрадан ташқари матрикснинг деградациясини, балки яллиғланиш жараёнларини ва тўқималарни қайта қуришни тартибга солишни ҳам ўз ичига олади. Бу уларни яллиғланиш ва фибротик жараёнлар контекстида асосий мақсадларга айлантиради, айниқса вирусли юк ММП фаол чиқишига ва яллиғланишнинг кучайишига олиб келиши мумкин бўлган COVID-19 да. ММП ва уларнинг ингибиторларининг COVID-19 фаолиятини тартибга солувчи механизмларини ўрганиш миокардни ҳимоя қилишга ва инфекциядан келиб чиққан фибротик ўзгаришларнинг

ривожланишининг олдини олишга қаратилган терапевтик стратегияларни ишлаб чиқиш учун янги ёндашувларни очиши мумкин [Шарвадзе Г.Г.,2020].

Матрикс металлопротеиназаларининг (ТИМПс) тўқималарининг ингибиторлари кичик оксиллар бўлиб, улар ММП фаоллигини тартибга солишда, хужайрадан ташқари матрицанинг (ХТМ) ҳаддан ташқари парчаланишининг олдини олишда ва тўқималарнинг структуравий яхлитлигини сақлашда муҳим рол ўйнайди [Wang Y.,2020]. Структуравий равишда, ТИМПлар ММПларнинг фаол марказлари билан боғланишга қодир бўлган доменлардан иборат бўлиб, уларнинг протеолитик фаоллигини ингиберлайди [Liu K.,2020]. ТИМП нинг тўртта асосий тури (ТИМП-1, ТИМП-2, ТИМП-3 ва ТИМП-4) мавжуд бўлиб, уларнинг ҳар бири ўзига хос тўқималарнинг тарқалиши ва турли хил ММПларни ингиберлаш қобилиятининг ўзгарувчанлиги билан тавсифланади [Chen C.,2020]. Масалан, ТИМП-1 ММП-9 га юқори даражада яқинлик кўрсатади, ТИМП-2 эса ММП-2 билан боғланишни афзал кўради, бу эса организмга тўқималарнинг эҳтиёжларига қараб турли хил ММП турларини фаоллаштиришни самарали бошқариш имконини беради [Мао Y.,2020].

ТИМПларнинг вазифаси нафақат ММПларни ингиберлаш, балки тўқималарнинг гомеостази жараёнлари учун муҳим бўлган ХТМ компонентларини йўқ қилиш ва тиклаш ўртасидаги мувозанатни сақлашдир -19. [Buzon J.,2019]. Ушбу ингибиторлар ортиқча ММП фаоллигини олдини олади, ХТМнинг йўқ қилинишини чеклайди ва шунинг учун тўқималарни яллиғланиш ва юқумли жараёнлардан келиб чиқадиган зарарлардан ҳимоя қилишга ёрдам беради [Chakraborty U., 2020]. COVID да ТИМПларнинг бу функцияси айниқса муҳим бўлади, чунки гипер яллиғланиш билан бирга бўлган ММПларнинг фаоллашувининг кучайиши ХТМнинг ҳаддан ташқари йўқ қилинишига олиб келиши мумкин, бу эса ўз навбатида миокарддаги таркибий ўзгаришларни келтириб чиқаради ва миокардит ривожланиш хавфини оширади. [Brancatella A.,2020].

Бундан ташқари, ТИМПлар хужайра пролиферацияси, апоптоз ва ангиогенезни тартибга солиш билан боғлиқ турли хил ҳимоя механизмларида

иштирок этади [Li M.Y.,2020]. Масалан, ТИМП-3 апоптозни рағбатлантириш қобилятига эга, бу яллиғланиш жараёнини назорат қилиш ва зарарланган хужайраларни олиб ташлаш учун муҳим бўлиши мумкин [Крюков Е. В.,2021]. Бу функция, айниқса, ортиқча яллиғланиш реакцияси хужайра ва тўқималарнинг кенг тарқалган шикастланишига олиб келадиган COVID-19 каби вирусли инфекцияларда долзарбдир. Яллиғланиш зонасида ТИМП даражасини сақлаб туриш апоптозни тартибга солиш ва яллиғланиш реакцияларини камайтириш орқали зарарни чеклашга ёрдам беради [Szekely Y.,2020].

Шундай қилиб, матрикс металлопротеиназаларнинг тўқима ингибиторлари тўқималарнинг структуравий яхлитлигини сақлашда муҳим рол ўйнайди, ММП фаоллигининг эндоген регуляторлари сифатида ишлайди. Уларнинг ММПларни ингибетерлаш ва тўқималарни ҳаддан ташқари яллиғланиш ҳамда фиброздан ҳимоя қилиш функциялари, айниқса ММП фаоллигининг ошиши миокарднинг бузилишига олиб келиши мумкин бўлган COVID-19 контекстида аҳамиятли бўлади. COVID-19 каби вирусли инфекцияларда ТИМПларнинг ролини чуқур ўрганиш ММП фаоллиги мувозанатини сақлашга ва юракни яллиғланиш ва фибротик шикастланишдан ҳимоя қилишга қаратилган терапевтик ёндашувларни ишлаб чиқиш истиқболларини очади [Li Q.,2020].

Яллиғланиш ва фибротик касалликлар патогенезида матрикс металлопротеиназалар (ММП) ва уларнинг тўқималарининг ингибиторлари (ТИМП) генларидаги полиморф вариантлар асосий рол ўйнайди, улар хужайрадан ташқари деградация ва тикланиш ўртасидаги динамик мувозанатни тартибга солувчи оқсилларнинг ифодаси ва фаоллигига таъсир қилади. Матрикс (ХТМ) [Ярославская Е.И.,2022]. ММП-1, ММП-2, ММП-3 ва ММП-9 асосий металлопротеиназалар бўлиб, уларнинг полиморфизмлари юрак-қон томир ва яллиғланиш касалликлари контекстида ўрганилади [Chen N.,2020]. Масалан, ММП-1 генининг промотор минтақасидаги -1607 1G/2G полиморфизми транскрипциянинг кучайиши ва фермент фаоллигининг ошиши билан боғлиқ бўлиб, бу ХТМнинг асосий компоненти бўлган коллагеннинг тез парчаланишига

олиб келади [Guan W. J.,2020]. ХТМ структурасидаги бу ўзгариш яллиғланиш реакцияларининг кучайишига ёрдам беради, чунки коллаген толаларининг шикастланиши яллиғланишга қарши молекулаларни чиқаради, тўқималарнинг шикастланишини ва сурункали яллиғланиш хавфини оширади [Driggin E.,2020].

ММП-9 генининг -1562 С/Т полиморфизми яллиғланиш реакциясини тартибга солишда ҳам муҳим рол ўйнайди, бу ММП-9 экспрессияси даражасини оширади ва қон томир тўқималарнинг қайта қурилишига ёрдам беради [Zhang L.,2020]. Ушбу полиморфизм юрак-қон томир касалликларида миокардит ва фибротик ўзгаришлар хавфининг ошиши билан боғлиқ. ММП-9 қон томирларининг базал мембраналарини йўқ қилиш ва лейкоцитлар миграциясида, яллиғланиш жараёнларини ва эндотелиал шикастланишни кучайтириш контекстида ММП-9 фаоллашуви кучаяди, бу яллиғланиш хужайраларининг тўқималарга кўп миқдорда тарқалишига ва миокарднинг структуравий элементларининг тез йўқ қилинишига олиб келади [Huang Y.,2020].

Матрикс металлопротеиназаларининг (ММП) тўқима ингибиторлари (ТИМРс), айниқса ТИМП-1 ва ТИМП-2, ММП фаолиятини тартибга солишда ва ХТМнинг ҳаддан ташқари бузилишининг олдини олишда ҳал қилувчи рол ўйнайди. ТИМП-2 генидаги Т-418G полиморфизми ММП-2 экспрессияси ва ингибициясининг ўзгаришига олиб келади, яллиғланиш жараёнлари ва фибротик тўқималарни қайта қуриш учун муҳим оқибатларга олиб келади [Dressel S.A.,2021]. ТИМП-2 фаоллигининг пасайиши билан ММП-2 ингибициясининг етишмаслиги мавжуд бўлиб, бу ферментга ХТМ деградацияси жараёнларини кучайтиришга ва яллиғланиш реакцияларини рағбатлантиришга имкон беради [Smet J.,2021]. COVID-19 контекстида ТИМП-2 ингибиторлик функциясининг пасайиши оғир асоратлар хавфи билан боғлиқ, чунки ММП-2 фаоллигининг ошиши миокард фиброзининг ривожланишига ёрдам беради ва юрак етишмовчилиги эҳтимолини оширади [Bhasin S.,2021].

Бундан ташқари, ММП ва ТИМП генларининг полиморфизмлари COVID-19да иммун тизимининг гиперактивацияси билан боғлиқ яллиғланиш реакцияларининг интенсивлигига таъсир қилади. Ушбу генлардаги ўзгаришлар

туфайли генетик мойиллик яллиғланиш ва фибротик жараёнларни кучайтириши мумкин, бу эса бу полиморфизмларни юрак-қон томир асоратлари хавфини баҳолаш учун муҳим белгиларга айлантиради [Heidarpoor M.,2020]. Мисол учун, ММП-3 полиморфизми (-1171 5A/6A) фермент фаоллигининг ошиши ва ХТМ компонентларининг деградациясининг кучайиши билан боғлиқ бўлиб, бу сурункали яллиғланиш пайтида фибрознинг ривожланишига ёрдам бериши мумкин [Polack F.P.,2020]. Вирусли инфекция шароитида бундай генетик ўзгариш миокарднинг патологик қайта қуриш хавфини оширади, натижада юрак қисқаришини камайтирадиган тизимли ўзгаришларга олиб келади [Shi S.,2020].

ММП ва ТИМП полиморфизмларини COVID-19 га индивидуал сезгирлик контекстида жиддий ўрганиш алоҳида қизиқиш уйғотади. ММП ва ТИМП генларида маълум полиморфизмга эга бўлган беморлар кўпроқ агрессив яллиғланиш реакцияларига ва номутаносиб тўқималарни қайта қуришга мойил бўлиши мумкин, бу эса асоратлар хавфини оширади [Liu B.,2020]. Ушбу маълумотлардан COVID-19да миокардит ва бошқа юрак-қон томир касалликларининг ривожланиш эҳтимолини башорат қилиш учун генетик тестларни ишлаб чиқиш, шунингдек, миокардни ҳимоя қилиш ва яллиғланишни назорат қилишга қаратилган индивидуал терапевтик стратегияларни яратиш учун фойдаланиш мумкин [Wang D.,2020].

Шундай қилиб, ММП ва ТИМП генларининг полиморф вариантлари COVID-19 каби юқумли касалликларда юрак-қон томир асоратлари хавфининг муҳим омили ҳисобланади. Улар яллиғланиш реакциясининг интенсивлигини, тўқималарнинг шикастланиш даражасини ва фиброзга мойиллигини аниқлайди, бу уларни келажакдаги тадқиқотлар ва потенциал терапевтик ёндашувлар учун истиқболли мақсадларга айлантиради [Phan L.T.,2020].

ММП ва ТИМП ген полиморфизмларининг миокардит ва миоперикардит ривожланишига таъсири.

Матрикс металлопротеиназалар (ММП) ва уларнинг тўқима ингибиторлари (ТИМП) генларидаги полиморфизмлар яллиғланиш реакцияларини модуляция қилишда ва юрак тўқималарида фибротик ўзгаришларнинг ривожланишида ҳал қилувчи рол ўйнайди, бу миокардит ва

миоперикардит патогенезига бевосита таъсир қилади. Ягона нуклеотид полиморфизмлари сифатида намоён бўлган бу генетик ўзгаришлар ММП ва ТИМПларнинг экспрессияси ва фаоллигига сезиларли таъсир кўрсатади, бу яллиғланишнинг интенсивлигини ва миокарднинг қайта куриш даражасини белгилайди. Масалан, ММП-1 генида -1607 1G/2G ва ММП-9 генида -1562 C/T каби полиморфизмлар ушбу ферментларнинг фаоллиги ошиши билан боғлиқ бўлиб, бу хужайрадан ташқари матрикснинг (ХТМ) бузилишини кучайишига олиб келади ҳамда миокардда сурункали яллиғланиш ва фибротик ўзгаришлар учун кулай шартларни яратади [Hoffmann, M.,2020].

ММП-1 генидаги -1607 1G/2G полиморфизми яллиғланиш реакцияларининг ривожланишида муҳим рол ўйнайди, чунки бу коллаген толалари ва ХТМнинг бошқа таркибий қисмларини фаол равишда парчалайдиган ферментнинг экспрессиясининг ошишига олиб келади. Бу жараён нафақат миокарднинг структуравий асосини йўқ қилиш, балки яллиғланиш реакциясини кўзғатувчи ва кучайтирувчи яллиғланишга қарши воситачиларнинг чиқиши билан ҳам бирга келади [Колобухина Л.В.,2020]. COVID-19 каби вирусли инфекцияларда -1607 1G/2G полиморфизми миокард деструкциясининг кучайишига олиб келиши мумкин, бу яллиғланишни кучайтиради ва юрак тўқималарида патологик ўзгаришларнинг ривожланишига ёрдам беради [Woo P.C.,2020]. Коллаген матриксининг бузилиши, шунингдек, яллиғланиш жараёнини янада кучайтирадиган ва фиброзга олиб келадиган нейтрофиллар ва макрофаглар каби яллиғланиш хужайраларининг кириб бориши учун шарт-шароит яратади [He L.,2016].

Яна бир муҳим полиморфизм ММП-9 генида -1562 C/T бўлиб, бу ММП-9 экспрессиясининг кучайиши ва натижада фермент фаоллигининг ошиши билан боғлиқ [Rotondi M.,2021]. ММП-9 яллиғланиш жараёнларида муҳим рол ўйнайди, чунки у базал мембраналарни йўқ қилиш ва томир ўтказувчанлигини оширишда иштирок этади, бу яллиғланиш хужайраларининг миокард тўқималарига миграциясини таъминлайди [Morin L.,2021]. COVID-19 билан оғриган беморларда бу полиморфизм янада кучлироқ ва узок давом этадиган

яллиғланишга ёрдам бериши мумкин, чунки яллиғланиш хужайраларининг кўчиши ва уларнинг фаоллашиши миокард хужайраларининг шикастланишини оширади ва чандиқ тўқималарининг тўпланишига олиб келади [Wu J.T.,2020]. Шундай қилиб, -1562 С/Т полиморфизми оғир миокардит ва миоперикардит учун хавф омилларидан бири бўлиши мумкин, чунки у юрак фаолиятига салбий таъсир кўрсатадиган яллиғланиш ва тўқималарнинг қайта тузилишини кучайтиради [Xu Z.,2020].

Бундан ташқари, ТИМП-2 (T-418G) ва ТИМП-3 каби ТИМП генларидаги полиморфизмлар ММП фаолиятини назорат қилувчи ва ХТМнинг ҳаддан ташқари деградациясини олдини олувчи химоя механизмларига сезиларли таъсир кўрсатади. ТИМП-2 генидаги T-418G полиморфизми ушбу оксилнинг ингиберловчи функциясининг пасайиши билан боғлиқ бўлиб, бу ММП-2 нинг етарли даражада ингибициясига олиб келади [Малюгин Д.А.,2021]. ММП-2 ХТМ деградациясида фаол иштирок этганлиги сабабли, ТИМП-2 етишмовчилиги тўқималарни назоратсиз равишда йўқ қилиш ва яллиғланиш ва фибротик ўзгаришлар хавфини ошириш учун шароит яратади [Mateu-Salat M.,2020]. COVID-19да бу полиморфизм айниқса аҳамиятли бўлади, чунки ММП-2 фаоллигининг ошиши юрак тўқималарининг шикастланишига ва фибрознинг ривожланишига олиб келиши мумкин, бу миокардит ва миоперикардит билан оғриган беморларнинг прогнозини сезиларли даражада ёмонлаштиради [Chigr E.,2020].

Матрикс металлопротеиназалар тўқималарининг ингибиторлари ҳам зарарланган тўқималарни тиклаш учун муҳим бўлган апоптоз ва ангиогенезни тартибга солишда рол ўйнайди. Масалан, ТИМП-3 генидаги полиморфизм ММП-1, ММП-3 ва ММП-9 каби кенг доирадаги ММПларни ингиберлайди, шунингдек хужайра апоптозига таъсир қилади [Poyiadji N.,2020]. COVID-19 контекстида ТИМП-3 фаоллигининг пасайиши ХТМнинг кўпайишига, яллиғланишнинг кучайишига ва бириктирувчи тўқималарнинг шаклланишига олиб келади, бу миокарддаги таркибий ўзгаришларга ва унинг функцияларининг бузилишига ёрдам беради [Liu B.,2020]. Фаоллик даражаси етарли бўлса,

ТИМП-3 ММПларнинг фаоллигини чеклайди, шу билан сурункали яллиғланиш хавфини камайтиради ва фиброз ривожланишининг олдини олади. Хусусан, ТИМП-3 ХТМ компонентлари билан боғланади ва яллиғланишга мойил бўлган жойларда ММПларни самарали равишда ингиберлайди, миокардни патологик қайта қуришдан ҳимоя қилади [Kleine-Weber H.,2020].

ММП ва ТИМП ген полиморфизмлари муҳим генетик белгилар бўлиб, улар COVID-19 сабаб бўлган миокардит ва миоперикардитнинг оғир шакллари ривожланиш хавфини башорат қила олади. ММП ва ТИМП генларининг маълум полиморфизмлари бўлган беморларда ММП фаоллигининг ошиши ва уларнинг ингибиторлари функциясининг етарли эмаслиги туфайли янада оғирроқ яллиғланишга мойил бўлади [Wang D.,2020]. Ушбу генетик мойилликлар нима учун COVID-19 билан касалланган баъзи беморлар миокардит ва миоперикардитнинг оғирроқ шакллари бошдан кечиришини тушунтириши мумкин, чунки ММП ва ТИМП фаоллиги ўртасидаги номуносиблик фибрознинг ривожланишига ва юрак етишмовчилигининг ривожланишига олиб келади [Kleine-Weber H.,2020].

Шундай қилиб, ММП ва ТИМП ген полиморфизмларининг миокардит ва миоперикардит ривожланишига таъсири кўп қиррали бўлиб, яллиғланишда иштирок этадиган ферментлар фаоллигининг ошиши билан ҳам, миокард тўқималарининг ҳаддан ташқари нобуд бўлишига тўсқинлик қилувчи ингибиторларнинг етишмаслиги билан боғлиқ. COVID-19 контекстида бу генетик хусусиятлар айниқса муҳим бўлиб қолади, чунки вирусли инфекция ММПларнинг фаоллигини янада кучайтирадиган ва ТИМП таъсирини камайтирадиган яллиғланиш йўллари фаоллаштиради, бу эса асоратлар хавфининг ошишига олиб келади [Shi S.,2020].

Матрикс металлопротеиназалар (ММП) ва уларнинг тўқима ингибиторлари (ТИМП) генларининг полиморфизмлари COVID-19да миокардит ва миоперикардит патогенезида муҳим рол ўйнайди, яллиғланиш жараёнлари фаоллигига ва миокард тўқималарининг қайта тузилишига сезиларли таъсир кўрсатади. ММП-1да -1607 1G/2G ва ММП-9да -1562 C/T полиморфизмлари

каби генетик ўзгаришлар бу ферментларнинг экспрессиясининг кучайиши билан боғлиқ бўлиб, бу хужайрадан ташқари матрикснинг ҳаддан ташқари нобуд бўлишига, яллиғланишнинг кучайишига ва тузилиши ва миокард функциясини бузадиган фибротик ўзгаришларнинг ривожланиши. Шу билан бирга, ТИМП генларининг полиморфизмлари, масалан, ТИМП-2даги T-418G ва ТИМП-3 нинг бошқа ўзгаришлари, ММП фаоллигини пасайтириш ва фибрознинг ривожланишини олдини олиш орқали ҳимоя таъсирига эга, гарчи уларнинг ингибиторлик функциясининг етишмаслиги миокард тўқималарининг шикастланишини кучайтириши мумкин. [Xu Z.,2020].

Келажакдаги тадқиқотлар ирсий мойиллик ва SARS-CoV-2 каби юқумли омилар ўртасидаги ўзаро таъсирни чуқур ўрганишга қаратилган бўлиши керак, бу эса COVID-19да яллиғланиш реакцияси ва фибрознинг кучайиши механизмини яхшироқ тушуниши керак. ММП ва ТИМП генларининг полиморфизмларини аниқлашга қаратилган янада самарали диагностика усуллари ишлаб чиқиш зарур, бу эса COVID-19 билан касалланган беморларда миокардит ва миоперикардитнинг олдини олиш ва даволашга ёндашувни шахсийлаштиради. Бундан ташқари, юрак-қон томир асоратлари хавфи юқори бўлган шахсларни аниқлаш учун генетик скрининг имкониятларини ўрганиш, шунингдек, ММП фаолиятини тартибга солиш ва ТИМПларнинг ҳимоя функциясини оширишга қаратилган мақсадли терапевтик стратегияларни ишлаб чиқиш тавсия этилади.

II БОБ. ТАДҚИҚОТ УСУЛЛАРИ ВА МАТЕРИАЛИНИНГ ХУСУСИЯТЛАРИ

2021 йилдан 2024 йилгача ўтказилган ушбу истиқболли кузатув тадқиқоти COVID-19 билан касалланган беморларда матрикс металлопротеиназа (ММП) ва тўқима ингибитори (ТИМП) ген полиморфизмларининг миокардит ва миоперикардит ривожланиш хавфи билан боғлиқлигини ўрганишга қаратилган.

Маълумотларни таҳлил қилиш учун беморларнинг икки гуруҳи аниқланди, улар COVID-19 билан боғлиқ юрак-қон томир асоратлари мавжудлигида фарқланади. Биринчи гуруҳга COVID-19 даврида келиб чиққан миокардит ва миоперикардит ташхиси тасдиқланган 100 нафар бемор кирди. Бу беморлар миокардит ва миоперикардит диагностик мезонларига, жумладан, электрокардиограммадаги ўзгаришлар, эхокардиографик аномалиялар, миокард шикастланиши белгиларининг юқори даражалари ва яллиғланиш белгиларига жавоб берди.

Иккинчи гуруҳ SARS-CoV-2 билан касалланган 50 нафар бемордан иборат бўлиб, тадқиқот доирасида назорат кичик гуруҳи бўлиб хизмат қилди. COVID-19 инфекциясига қарамай, ушбу гуруҳда миокардит, миоперикардит ёки бошқа жиддий юрак-қон томир асоратлари ҳақида ҳеч қандай далил йўқ. Ушбу икки гуруҳни таққослаш бизга ММП ва ТИМП генларининг генетик полиморфизмларининг COVID-19 билан касалланган беморларда юрак асоратларига мойиллигига таъсирини баҳолашга, потенциал генетик хавф белгиларини аниқлашга имкон беради.

Ушбу тадқиқот учун материаллар қуйидаги мезонларга мувофиқ тўпланган:

Беморларни тадқиқотга киритиш мезонлари:

- ПЗР тести ёрдамида тасдиқланган COVID-19 ташхиси.
- Клиник тасдиқланган миокардит ёки COVID-19 инфекцияси фонида ривожланган миоперикардит мавжудлиги.

- COVID-19 инфекциясидан олдин сезиларли сурункали юрак-қон томир касалликлари ёки бошқа оғирлаштирувчи хавф омиллари йўқ.

- Беморнинг тадқиқотда иштирок этиш ва генетик тест ўтказишга розилиги.

Беморларни тадқиқотдан четлаштириш мезонлари:

- ПЗР тести орқали COVID-19 ташхисининг тасдиқланмаганлиги.
- Бошқа юқумли касалликлар келтириб чиқарадиган ёки COVID-19 билан боғлиқ бўлмаган миокардит ёки миоперикардит мавжудлиги.

- Юракнинг ишемик касаллиги (ЮИК), артериал гипертензия, қандли диабет, сурункали обструктив ўпка касаллиги (УСОК) каби касалликлар тарихи.

- Тадқиқот вақтидаги ҳомиладорлик.

- Эндокрин касалликлар, аутоиммун касалликлар ёки саратон мавжудлиги.

- Тадқиқотда иштирок этишдан бош тортиш.

2.1. Лаборатория тадқиқот усуллари

Қон намуналари ҳар бир иштирокчидан стандарт венипунктур муолажасига мувофиқ олинган. Намуналар умумий қон таҳлили (УҚТ) учун этилендиаминтетраацетик кислота (ЭДТА) ва биокимёвий тестлар учун тегишли антикоагулянтлар бўлган анъанавий найчаларда тўпланган. Намуналар зудлик билан қайта ишлаш ва таҳлил қилиш учун лабораторияга етказилган.

Умумий қон таҳлили (УҚТ) HumaCount 30TS автоматлаштирилган гематология анализатори ёрдамида ўтказилди. Умумий қон таҳлилида гемоглобин даражасини, қизил қон таначаларини, оқ қон ҳужайраларини, тромбоцитларни ва дифференциал оқ қон ҳужайраларини ўлчашни ўз ичига олади. Бундан ташқари, яллиғланиш белгилари ва тизимли жавоб сифатида эритроцитларнинг чўкиш тезлиги (ЭЧТ) ва С-реактив оқсил (СРО) даражалари аниқланди.

Оддий пробиркалардан олинган зардобда биокимёвий таҳлиллар ўтказилди. Ушбу тестлар жигар функциясини (аланин аминотрансфераза [АЛТ], аспартат аминотрансфераза [АСТ], умумий билирубин ва яллиғланиш белгиларини (масалан, тропонин, Д-демир, креатинкиназа МБ ва миоглобин) стандарт ферментатив усуллар ҳамда молекуляр-генетик таҳлилар ПЗР усулида (ММП-9 ва ТИМП-1 генларининг полиморфик вариантлари кўрсаткичлари) аникланди.

Умумий қон таҳлили — қоннинг физик ва кимёвий хоссалари ҳақида маълумот олиш учун фойдаланиладиган лаборатория текшируви. Қонни текшириш одатда қўлнинг номсиз бармогидаги капилляр қондан олинган намунаси бўйича амалга оширилди.

Гемоглобин (Hb) — бу кислородни бириктира оладиган ва ташийдиган, темир атомини ўз ичига олган оксилдир. Гемоглобин қизил қон ҳужайралари (эритроцит)да бўлади. Гемоглобин миқдори грамм/литр (гр/ л) да ўлчанди.

Эритроцитлар — кичик ўлчамли қизил қон таначалари. Булар қоннинг энг кўп миқдордаги ҳужайралари. Уларнинг асосий вазифаси — кислородни ташиш ва уни органларга ва тўқималарга етказишдир. Эритроцитлар икки томондан ботиқ дисklar шаклидадир. Эритроцит ичида катта миқдорда гемоглобин бор — қизил дискнинг катта қисми улар томонидан ишғол қилинган.

Лейкоцитлар — қон оқими билан айланиб юрадиган танамизнинг тирик ҳужайралари. Бу ҳужайралар иммунитетни назорат қилади. Инфекция, токсик ёки бошқа бегона моддалар танага зарар етказса, бу ҳужайралар зарар етказувчи омиллар билан курашади ва уларни йўқ қилишга ҳаракат қилади. Лейкоцитлар шаклланиши қизил суяк илигида ва лимфа тугунларида кечади. Лейкоцитлар бир нечта турларга бўлинади: нейтрофиллар, базофиллар, эозинофиллар, моноцитлар, лимфоцитлар. Лейкоцитларнинг турфа турлари ташқи ко'ринишида бир-биридан фарқ қилади ва иммун жавоб бериш функцияларини амалга оширилади.

Эритроцитлар чўкиши тезлиги (ЭЧТ) — бу қоннинг плазмаси ва эритроцитларини ажралиш тезлигини аниқлашга имконини берувчи лаборатория таҳлиллари.

2.2. Инструментал тадқиқот усуллари

Электрокардиография. Электрокардиография (ЭКГ) барча иштирокчиларга стандарт АХИОН 12 уланишли ЭКГ аппарати ёрдамида ўтказилди. Жараён олдидан иштирокчиларга ётган ҳолатда ва иложи борича бўшашишлари буюрилди. Электродлар олдиндан белгиланган анатомик позицияларга, шу жумладан стандарт оёқ-қўл симларига (I, II ва III), бир кутубли кучайтиргич тармоқлари оёқ-қўл симларига (AVR, AVL ва AVF) ва кукрак тармоқлари (прекордиал симларга V1-V6) бириктирилган. Барча ЭКГ ёзувлари қоғоз тезлиги 25 мм/с ва калибрлаш 10 мм/мВ да олинган. ЭКГни қайд этиш вақтида аритмия, ST сегментидаги ўзгаришлар, Т-тўлқин аномалиялари ва QT оралиғининг узайиши мавжудлигини ўз ичига олган махсус параметрларни баҳолашга алоҳида эътибор берилди. Иштирокчиларнинг касаллик тарихини кўрмаган тажрибали кардиологлар натижаларнинг аниқлиги ва изчиллигини таъминлаш учун ЭКГ ёзувларини кўриб чиқдилар ва шарҳладилар.

Трансторакал эхокардиография. Трансторакал эхокардиография (ТТЭ) юрак функцияси ва пост-ВППШ беморларда структуравий аномалликларни баҳолаш учун ноинвазив кўриш усули сифатида амалга оширилди. Тадқиқотга асосий ва назорат гуруҳларидаги барча беморлар киритилди. ТТЭ махсус изоляция хонасида амалга оширилди. ТТЭ процедуралари босқичли массив трансдусер (2-4 МГц) ва гармоник тасвирлаш қобилияти билан жиҳозланган АССУВИХ ҚХ ултратовуш тизими ёрдамида амалга оширилди. Акустик ойналарни оптималлаштириш учун беморлар чап латерал декобит ҳолатига жойлаштирилди. Парастернал узун ўқ, парастернал қисқа экса, апикал тўрт камерали, апикал икки камерали ва апикал узун ўқ

кўринишларини ўз ичига олган стандарт ТТЭ кўринишлари Америка Эхокардиография Жамияти (АЭЖ) кўрсатмаларига мувофиқ олинган.

Чап қоринча систолик ва диастолик функциясини, ўнг қоринча функциясини, қопқоқ морфологиясини ва функциясини баҳолаш ва ҳар қандай минтакавий девор ҳаракати анормалликларини аниқлаш учун кенг қамровли икки ўлчовли ва Допплер тадқиқотлари ўтказилди. Миокардит, миокард инфаркти, перикардиал суюқлик ва ўпка эмболияси каби пост-ВППШ билан боғлиқ юрак асоратларини аниқлашга алоҳида эътибор қаратилди. Бундан ташқари, миокарднинг кучланишини баҳолаш ва субклиник миокард дисфункциясини аниқлаш учун кўпикни кузатиш эхокардиографияси ишлатилган.

Барча ТТЭ текширувлари тажрибали сонографлар томонидан амалга оширилди ва эхокардиография бўйича тажрибага эга бўлган кенгаш томонидан тасдиқланган кардиологлар томонидан таржима қилинди. Инфекцион назорати бўйича қатъий чоралар, жумладан, шахсий ҳимоя воситалари, қўл гигиенаси ва беморлар ўртасида асбоб-ускуналарни дезинфекция қилиш кузатилди. Олинган ТТЭ тасвирлари кейинчалик таҳлил қилиш ва кўриб чиқиш учун рақамли равишда сақланган. Маълумотларни таҳлил қилиш камера ҳажмини, қон отиш фракциясини, миокард деформацияси параметрларини ўлчашни ва қопқоқ етишмовчилигини ёки стенозини баҳолашни ўз ичига олади.

ЎК кенгайиши: ўнг қоринча (ЎК) парастернал узун ўқ кўринишида баҳоланди. ўнг қоринча кенгайишининг мавжудлиги мезони 41 мм дан ортиқ базал диаметрни ўз ичига олади. ЎК систолик дисфункцияси фракциянал майдон ўзгариши (ФИП-ФАС) 35% дан кам ёки трикуспид ҳалқа текислигининг систолик экскурсияси (ТХТСЭ) 17 мм дан кам бўлиши сифатида аниқланди. Ўпка гипертензиясининг эхокардиографик эҳтимоли Европа юрак-қон томир тасвирлари ассоциацияси (ЕЮҚТТА) кўрсатмаларига мувофиқ баҳоланди.

Ўпка гипертензияси: ўпка гипертензияси ташхиси клиник, эхокардиографик ва гемодинамик мезонларнинг комбинациясига асосланади. Эхокардиографик мезонларга ўнг қоринча систолик босими (ЎКСБ) 35 мм. сим. уст. дан юқори бўлиши киради. Уч табакали клапан регургитацияси тезлиги 2,5 м/с дан ортиқ ва ўнг қоринча охириги диастолик босими (РВЭДП) 15 мм. сим. Уст. дан ортиқ.

Чап қоринча девор қалинлиги: Оддий чап қоринча девор қалинлиги эркакларда 12 мм дан, аёлларда эса 11 мм дан кам. ЧК гипертрофияси чап қоринча деворининг қалинлиги эркакларда 12 мм дан ёки аёлларда 11 мм дан ошади.

Чап қоринча масса индекси: Оддий чап қоринча масса индекси эркакларда 100 г/м² дан, аёлларда эса 90 г/м² дан кам. ЧК гипертрофияси эркакларда 100 г/м² ёки аёлларда 90 г/м² дан ортиқ чап қоринча масса индекси сифатида аниқланди.

Чап қоринча қон чиқариш фракцияси: Оддий чап қоринча нормал қон отиш фракцияси 55% дан юқори. ЧК систолик дисфункцияси 55% дан кам бўлган чап қоринча нормал қон отиш фракцияси сифатида аниқланди.

Девор ҳаракати бузилишларининг эхокардиографик мезонлари:

Агар девор қалинлашиши 50% дан кам бўлса ва миокарднинг ичкарига ҳаракати 50% дан кам бўлса, гипокинез 1+ деб баҳоланади.

Дискинез 2+ деб баҳоланади, агар девор қалинлашуви 50% дан кўпроққа камайса ва миокарднинг ичкарига ҳаракати 50% дан кўпроқ камаяди.

Акинезия 3+ деб баҳоланади, агар девор қалинлашиши ва миокарднинг ичкарига ҳаракатланиши бўлмаса.

Оддий чап қоринча нормал қон отиш фракцияси бўлган беморларда чап қоринча диастолик дисфункцияси қуйидаги тўртта хусусиятдан икkitаси ёки ундан кўпи мавжуд бўлганда ташхис қўйилган:

- чап толали ҳалқанинг эрта диастолик ҳаракатининг тезлиги бўйича унинг септал учида $e' < 7$ см/с ёки унинг латерал учида $e' < 10$ см/с; ўртача Е/ e' 14 дан ортиқ;

- трикуспид клапан етишмовчилиги тезлиги 2,8 м/с дан ортиқ ва чап атриум хажми индекси 34 мл/м² дан ортиқ.

Ўнг қоринча диастолик дисфункцияси - ўнг толали ҳалқанинг латерал учида $e' < 7,8$ см/с бўлганда. Диастолик оқимнинг эрта ва кеч қоринча тўлдириш тезлигининг нисбати (Е/А) 0,8 дан кам ва Е 50 см/с дан кам бўлса, I-типи диастолик дисфункция Е/А қийматлари билан ташхис қилинади; 0,8-1,5, псевдонормал типдаги диастолик дисфункция ташхиси қўйилган.

Юрак қоринчаларининг систолик функцияси икки ўлчовли режимда Симпсон (2Д ЧКҚЧФ) бўйича чап қоринча кон отиш хажмининг қиймати ва митрал ва уч табакали клапанларнинг фиброз халқасининг латерал учини М режими экскурсияси бўйича баҳоланди. (MAPSE и TAPSE).

2.3.Молекуляр генетик текшириш усуллари.

Ушбу тадқиқотни ўтказиш учун матрикс металлопротеиназалар (ММП-9, -8202 А\G, (rs11697325) ва уларнинг тўқималарининг ингибиторлари ТИМП-1, 536 С\Т, (rs11551797) генларидаги полиморфизмларнинг генетик таҳлили ўтказилди. Тадқиқот миокардит ва миоперикардит билан асоратланган COVID-19 билан оғриган беморларда яллиғланиш жараёнларига ва эндотелиал функциясининг ўзгаришига ушбу полиморфизмларнинг мумкин бўлган ролини баҳолашга қаратилган. Тадқиқотлар оқсил концентрациясини ўлчаш ва генетик кетма-кетликни таҳлил қилиш учун молекуляр генетик ва биокимёвий усуллар, жумладан фермент билан боғланган иммуносорбент таҳлили ва полимераза занжири реакцияси (ПЗР) ёрдамида амалга оширилди.

Қон зардобдаги протеиназалар ва уларнинг ингибиторлари таркибини таҳлил қилиш учун RayBio (ММП-1), Р&Д Системс (ММП-2, ММП-9, ТИМП-2) ва (ТИМП-1) аниқлаш учун eBioscience «Ольвекс Диагностикум» компаниясининг (Санкт-Петербург) тўпламлари ёрдамида фермент билан боғлиқ иммуносорбент таҳлили (ЭЛИСА) ишлатилди.

ДНКни ажратиш олиш ва тайёрлаш. Беморлардан ДНКни ажратиш учун веноз қон (ҳажми 3-5 мл) антикоагулянт (15% трикалийли ЭДТА) бўлган

вакуаинерларда тўпланган. Қон намуналари $+4^{\circ}\text{C}$ дан юқори бўлмаган ҳароратда сақланади ва 24 соат ичида қайта ишланади. Геномик ДНКни олиш учун WCLB (White Cells Lysis Buffer) ёрдамида эритроцитлар ва RCLB (Red Cells Lysis Buffer) ёрдамида лейкоцитлар лизисини ўз ичига олган икки босқичли ҳужайра лизис усули қўлланилди. Ҳужайра лизиси 15-20 дақиқа давомида 1500 хажм\мин. тезликда икки марта центрифугалаш орқали амалга оширилди, бу эритроцитларнинг осмотик зарбасини таъминлади ва уларнинг йўқ қилинишига олиб келди.

Вайрон қилинган эритроцитларни ўз ичига олган супернатант найчадан эҳтиёткорлик билан дренажланган ва қолган суюқлик аспирация қилинди. Пастки қисмида қолган лейкоцитлар аралашмасининг лахтаси лейкоцитлар аралашмасининг ҳажмига қараб WCLB (White Cells Lysis Buffer) лейкоцитлар лизис буферида лизинг қилинди. RCLB, шунингдек, хона ҳароратида ҳам буффер ҳужайра лизатларини сақлаш учун консервант ҳисобланади. Бундай ҳолатда лизатлар чексиз муддатга сақланиши мумкин эди.

ДНКни тозалаш учун модификацияланган (С. Миллер ва бошқалар 1988 йил Стенфорд университети лабораторияси томонидан ўзгартирилган усули) бўйича спиртли-туз усули қўлланилди, 400 мкл буффер ҳужайра лизатларига 150 мкл 5 М NaCl қўшиб, шакарга аралаштирилди ва музга 10-20 дақиқага қўйилди, сўнгра 1200 айланиш тезликда 15 дақиқа давомида центрифуга қилинди. Супернатант бошқа Эппендорф найчасига олинди ва 100% муздек совуқ этанол қўшилди. Секин силкитилганда, аралашмада ДНК молекуласининг тўртламчи занжири пайдо бўлди; аралашма 15 дақиқа давомида 1200 айланиш тезлигида центрифуга қилинди; супернатант чиқарилди ва най тубида қолган оқ рангдаги доғ яна 80% ли этанолда 1200 айланиш тезлигида 10 дақиқа давомида ювилди. Супернатант дренажланди, қолган спирт эҳтиёткорлик билан чиқарилди, пробиркада спирт тўлиқ бўғланиб кетгунча очиқ қолдирилди (12 соат хона ҳароратида ёки термостатда $40-45^{\circ}\text{C}$ ҳароратда 2 соат).

Спирт буғлангандан сўнг, қуритилган ДНК билан пробиркага 1:3 (ТЭ: сув) РН 8,0 нисбатда дистилланган сув билан суюлтирилган ТЭ (Трис-ЭДТА) эритмаси қўшилди.

Полиморф ген ҳудудларини генотиплаш. Полиморф ген ҳудудларини генотиплаш полимераза занжири реакцияси (ПЗР) усули ёрдамида аллелга хос примерлар (NPF "Litex", Москва) ва агароз желида реакция маҳсулотларини электрофоретик аниқлаш ёрдамида амалга оширилди. ТИМП1 генининг 536 С>Т (rs11551797) полиморфизми ва ММП9 генининг -8202 А>G (rs11697325) бу СНП лар илгари тасдиқланган ва кичик аллел частотаси 1% ёки ундан кўп бўлган. Ўрганилган полиморф локусларда генотипларнинг тарқалиши логистик регрессия таҳлили ва Фишернинг аниқ тестидан фойдаланган ҳолда Харди-Вайнберг мувозанатига мувофиқлигини текшириш ёрдамида ўрганилди. Беморлар ва назоратчиларнинг жинси ва ёши бўйича ёзишмалари ҳисобга олинди. Фарқлар $p < 0.05$ да статистик аҳамиятга эга деб ҳисобланди.

2.1.-жадвал

Ўрганилаётган ўсиш омили ген локусларининг хусусиятлари (NCBI маълумотлар базаси кўра).

Ген	Хромосомда жойлашишига кўра	Аллеллар db СНП	rs	жойлашиши	Натижа СНП
<i>ТИМП1</i>	X:47586541	536C>T	rs 1155179 7	Экзон 6	Синонимик алмаштириш (Ile158Ile)
<i>ММП9</i>	20:46000706	-8202A>G	rs 1169732 5	5'- кодлан маган зона	Ген экспресцияси ошиши мумкин бўлган ҳолат (Chen L. etal, 2006)

2.4. Статистик таҳлил усуллари.

Ушбу тадқиқот истиқболли клиник ва диагностик тадқиқотдир. Олинган натижаларни баҳолаш ва статистик маълумотларни қайта ишлашни амалга ошириш учун ушбу ишда Microsoft Excel Windows 10 дастурида ва СТАТИСТИКА 8 ва Статистик 17.0 статистик таҳлил дастурий пакетларида амалга оширилди. SPSS, SISA9.17®, Arlequin 3.5.2.

Тиббий-генетик статистикасида қуйидаги кўрсаткичлар одатда қабул қилинган:

1. Гаплотиплар бўйича статистик таҳлилни ўтказиш учун 2x2 жадвали бироз бошқача маълумотларни ўз ичига олади, аммо маълумотлар типланишга асосланган.

2.2.-жадвал

		i Аллели		
		i мавжудлиги	j йўқлиги	қаторлардаги йиғинди
Аллеллар	j мавжудлиги	a (+/+)	b (+/-)	a + b
j	i йўқлиги	c (-/+)	d (-/-)	c + d
	устунлардаги йиғинди	a + c	b + d	N=a+b+c+d

Бу ерда a - i ва j аллеллари билан гаплотипга эга бўлган шахслар;
b - гаплотипларида j аллели бўлмаган шахслар;
c - гаплотипларида фақат j аллели бўлган шахслар;
d - i ва j аллелларидан иборат гаплотипга эга бўлмаган шахслар;
N - Иккала гуруҳда ҳам текширилган одамларнинг умумий сони.

Диж қиймати Ж.Г.Бодмер ва В.Ф.Бодмер (1970) томонидан таклиф қилинган формуладан фойдаланиб ҳисобланди.

$$\Delta_{ij} = (d/N)^{1/2} - [(b+d)/N \cdot (c+d)/N]^{1/2}$$

Ушбу формуладан олинган қиймат нафақат гаплотипдаги аллелларнинг иштирокини, балки берилган гаплотипнинг частотасини (Haplotype frequency – HP_{ij}) аниқлаш учун муҳимдир. Гаплотип частотаси Матҳиус формуласи ёрдамида ҳисобланади:

$$HP_{ij} = GF_i \cdot GF_j + \Delta_{ij}$$

Бу эрда: ҳар бир аллел учун GF юқорида келтирилган формуладан фойдаланиб ҳисобланади.

2. Ген частотаси биаллелик тизим учун Харди-Вайнберг қонунини ҳисобга олган ҳолда қуйидаги формула ёрдамида аниқланади: $P=1-\sqrt{1-A}$

Бу ерда: P - ген частотаси, A - мос келадиган антиген (фенотип) частотаси [143, Б. 118-142].

3. Нисбий кўрсаткичларни таққослашда таъсирнинг миқдорий ўлчови сифатида биз хавф омилига дучор бўлган гуруҳда содир бўлган ҳодисанинг юзага келиши эҳтимолини назорат гуруҳда содир бўлиш эҳтимолига нисбати сифатида аниқланган нисбий хавф (OR) дан фойдаландик. Имкониятлар нисбати қуйидаги формула ёрдамида олинган фавқулодда вазиятлар жадваллари асосида ҳисоблаб чиқилган:

$$OR = \frac{A \cdot D}{B \cdot C}$$

4. Ген ёки гаплотип ва ўрганилаётган касаллик ўртасидаги боғлиқлик кучини аниқлаш учун кичик намуналар учун нисбий хавф кўрсаткичи (riskrelative) Халден-Вулф формуласи ёрдамида ҳисобланади:

$$RR = \frac{(a + 0.5) \times (d + 0.5)}{(b + 0.5) \times (c + 0.5)}$$

бу эрда: a - маълум бир ген учун ижобий беморлар сони,

b-бу ген учун салбий бўлган беморлар сони,

c - назорат гуруҳидаги маълум бир ген учун ижобий шахслар сони,

d- назоратдаги ушбу ген учун манфий шахслар сони.

RR қиймати 1 бўлса, беморлар ва назорат гуруҳларида генларнинг пайдо бўлиш частотасида ҳеч қандай фарқ йўқлигини кўрсатади. $RR > 1$ (ижобий ассоциация) бу ўзига хослик беморлар гуруҳида кўпроқ қайд этилганлигини

билдиради. $RR < 1$ (салбий ассоциация) генга эга бўлган одамларда касаллик соғломларга қараганда камроқ бўлишини англатади.

5. Таққосланган қийматларнинг ишончилиги (p). χ^2 мезонидан фойдаланиб факториаллар жадвалидан аниқланди, Холден формуласи ёрдамида ҳисобланган [105]: Holdene: $\chi^2 = W y^2$ бир эркинлик даражасини ҳисобга олган ҳолда – $df=1$, бунда:

$$W = \frac{y}{v}, \quad V = \frac{1}{a} + \frac{1}{b} + \frac{1}{c} + \frac{1}{d} \quad \text{и} \quad y = \ln RR$$

Ўзгартиришдан сўнг якуний формула қуйидаги шаклни олади:

$$\chi^2 = \frac{\left[\frac{((a+0.5)x(d+0.5))^2}{(b+0.5)x(c+0.5)} \right]}{\frac{1}{a} + \frac{1}{b} + \frac{1}{c} + \frac{1}{d}}$$

Агар a, b, c, d қийматларининг камида биттаси 1 га тенг бўлса, генлар ва гаплотипларнинг пайдо бўлиш частотасидаги фарқларнинг ишончилиги намуна олишнинг узлуксизлиги учун Йейтс тузатиши билан χ^2 ёрдамида ҳисобланади:

$$\chi^2 = \frac{(axb + bxc)^2 \cdot xN}{(a+b)x(c+d)x(a+c)x(b+d)}$$

χ^2 , қиймати 3,841 дан ошган ($p < 0,05$ га тўғри келади) таққосланган гуруҳлардаги частота хусусиятлари ўртасидаги сезиларли фарқнинг кўрсаткичи сифатида қабул қилинади.

Олинган OR қийматларини умумий популяцияга лойиҳалаштириш учун биз қуйидаги формулалар ёрдамида 95% ишонч оралиғи (95% ИО) чегараларини ҳисоблаб чиқдик:

$$\text{Пастки чегара 95\% ИО} = e^{\ln(OR) - 1,96 \cdot \sqrt{\frac{1}{A} + \frac{1}{B} + \frac{1}{C} + \frac{1}{D}}}$$

$$\text{Юқори чегара 95\% ИО} = e^{\ln(OR) + 1,96 \cdot \sqrt{\frac{1}{A} + \frac{1}{B} + \frac{1}{C} + \frac{1}{D}}}$$

Олинган маълумотларга асосланиб, агар ишонч оралиғи ҳеч қандай таъсир кўрсатмаслик чегарасидан ташқарида бўлса, натижа ва омил ўртасидаги боғлиқликнинг аҳамияти исботланган деб ҳисобланади ва 1 сифатида қабул қилинади.

III БОБ. COVID-19 ТУФАЙЛИ РИВОЖЛАНГАН МИОКАРДИТ ВА МИОПЕРИКАРДИТГА ЧАЛИНГАН БЕМОРЛАРНИНГ КЛИНИК ХУСУСИЯТЛАРИ

3.1. COVID-19 туфайли келиб чиққан миокардит ва миоперикардит билан оғриган беморларнинг демографик хусусиятлари

COVID-19 туфайли келиб чиққан миокардит ва миоперикардит билан оғриган беморларнинг демографик хусусиятларини таққослаш 1-жадвалда кўрсатилган. Тадқиқот натижаларига кўра, икки гуруҳ иштирокчилари ёши бир-бирига ўхшаш бўлган. Шу тариқа, асосий гуруҳдаги ўртача ёш $45,8 \pm 10,5$ йилни ташкил этган бўлса, назорат гуруҳида у $46,2 \pm 11,0$ йилни ташкил этган ва статистик жиҳатдан аҳамиятли фарқ аниқланмаган ($p=0.78$).

3.1-жадвал

Тадқиқотдаги гуруҳлардаги беморларнинг демографик хусусиятларини таққослаш

Кўрсаткичлар	Асосий гуруҳ n=100	Назорат гуруҳи n=50	P-қиймат
Ёш (йил)	45.8 ± 10.5	46.2 ± 11.0	0.78
Эркаклар (n, %)	65 (65%)	32 (64%)	0.89
Аёллар (n, %)	35 (35%)	18 (36%)	0.89
Вазн (кг)	83.2 ± 15.3	71.5 ± 14.0	0.001
ТВИ (кг/м ²)	28.5 ± 4.2	24.8 ± 3.5	0.001
Чекиш (n, %)	40 (40%)	10 (20%)	0.005
Алкогол (n, %)	20 (20%)	8 (16%)	0.56

Изоҳ: Гуруҳларни таққослаш учун Фишер ва Манн-Уитни-Уилкоксон мезони 0,05дан кичик аҳамиятлилик даражаси билан қўлланилди.

Биз шунингдек, ҳар икки гуруҳда жинс бўйича тақсимланишда гуруҳлар ўртасила фарқлар аниқланмади ва бу омил тадқиқот натижаларига таъсир кўрсатмаганлигини аниқладик. Хусусан, асосий гуруҳда 65 нафар эркак (65%)

ва 35 нафар аёл (35%) бўлган бўлса, назорат гуруҳида 32 нафар эркак (64%) ва 18 нафар аёл (36%) бўлган, бу статистик жиҳатдан аҳамиятли эмаслиги кузатилди ($p=0.89$).

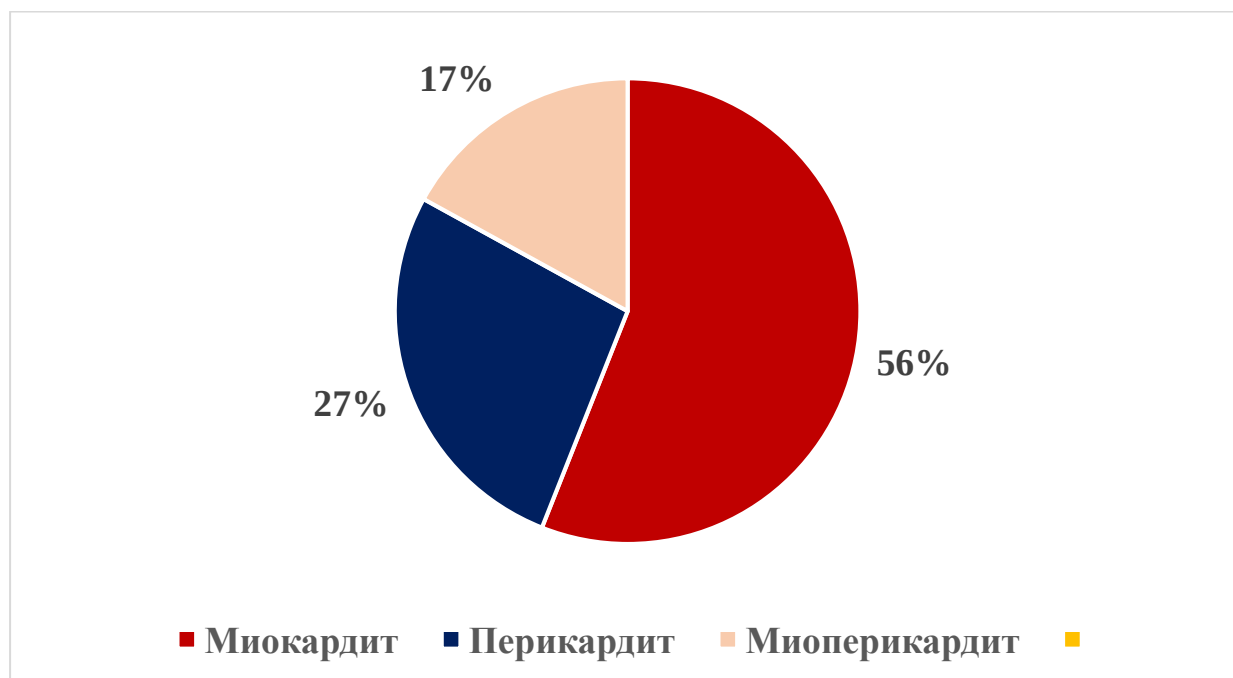
Бундан ташқари, тадқиқот натижалари асосий гуруҳдаги беморлар вазни кўпроқ ва уларнинг ТВИ юқорироқ бўлганини кўрсатди. Асосий гуруҳда ўртача тана вазни $83,2 \pm 15,3$ кг ни ташкил этган бўлса, бу назорат гуруҳидаги ўртача вазндан ($71,5 \pm 14,0$ кг) сезиларли даражада юқори бўлган ($p=0.001$). Тадқиқотда шунингдек, беморлар орасида чекиш омили гуруҳлар ўртасида сезиларли даражада фарқ қилганлигини, асосий гуруҳ беморлари орасида чекиш кенгроқ тарқалганлигини кўрсатди. Аммо, тадқиқот натижасида алкоголь истеъмоли бўйича гуруҳлар ўртасида аҳамиятли фарқлар аниқланмади. Асосий гуруҳда 20 нафар (20%) бемор алкоголь истеъмол қилиб турса, назорат гуруҳида 8 нафар (16%) бемор алкоголь истеъмол қилиб туриши ҳақида маълумот берган ($p=0.56$).

Шундай қилиб, тадқиқот натижасида асосий ва назорат гуруҳлари ўртасида вазн, ТВИ ва чекиш одатлари каби кўрсаткичлар бўйича аҳамиятли фарқларни аниқладик. Шу билан бирга, ёш, жинсий тақсимот ва алкоголь истеъмоли бўйича статистик жиҳатдан аҳамиятли фарқлар аниқланмади. Ушбу маълумотлар тадқиқот натижаларини талқин қилишда демографик хусусиятларни ҳисобга олиш зарурлигини таъкидлайди.

Шунингдек, тадқиқот натижалари вазн, ТВИ ва чекиш каби омилларнинг COVID-19 хавфи ва оғирлигини баҳолашда аҳамиятлилигини таъкидлайди. Бошқа тадқиқотлар билан таққослаш бизнинг хулосаларимизни тасдиқлайди ва ушбу омилларнинг COVID-19 пандемияси контекстидаги глобал аҳамиятини кўрсатади.

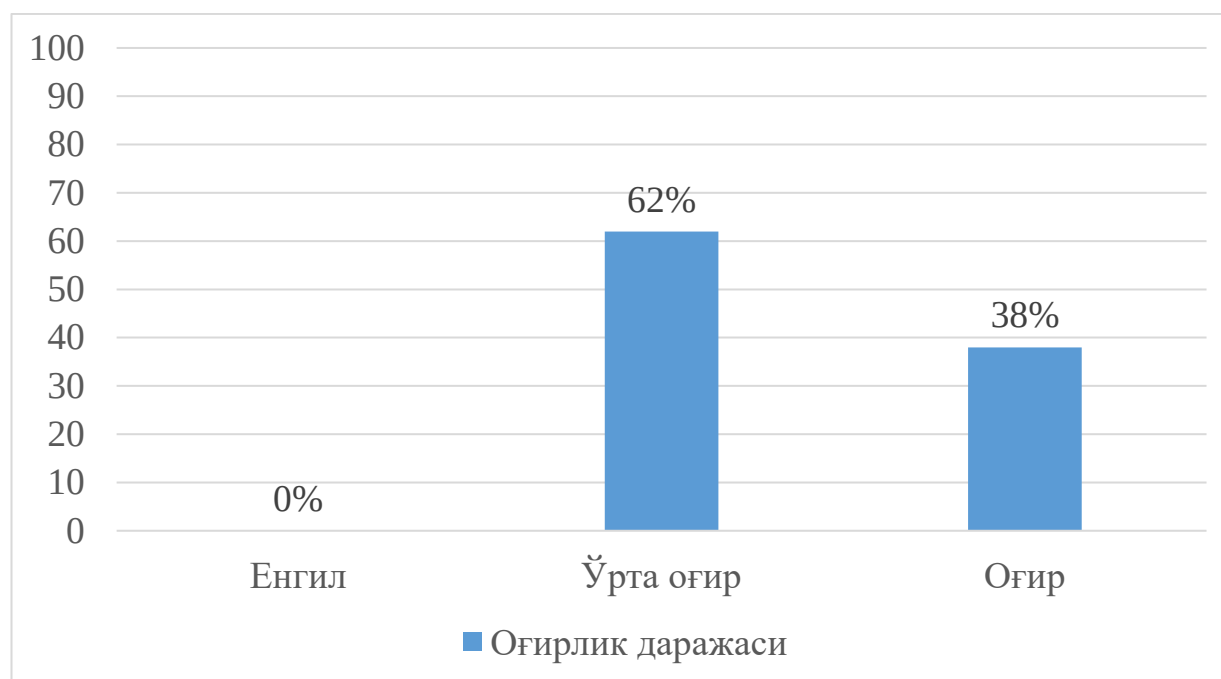
1-расмда асосий гуруҳдаги беморларнинг COVID-19 билан боғлиқ асоратлар тури бўйича тақсимоли кўрсатилган. Тадқиқот натижаларига кўра асосий гуруҳда 56 нафар (56%) беморда миокардит, 27 нафар (27%) беморда перикардит каби асоратлар кузатилган бўлса 17 нафар (17%) беморда миокардит ва перикардит каби асоратлар биргаликда кузатилган. Назорат

гуруҳида бундай асоратлар кузатилмаган (0%). Шу тариқа, асосий гуруҳ COVID-19 билан боғлиқ кардиал асоратлар, хусусан, миокардит, перикардит ва уларнинг биргаликда кечиши аниқланган беморлардан иборат эди.



3.1-расм. COVID-19 асоратларининг учраш чаастотаси бўйича беморларнинг тақсимооти

1-расмда COVID-19 оғирлик даражаси бўйича беморларнинг тақсимооти кўрсатилган.



3.2-расм. COVID-19 оғирлик даражаси бўйича беморларнинг тақсимооти

Тадқиқот натижаларига кўра, асосий гуруҳда кардиал асоратлар билан боғлиқ енгил COVID-19 ҳолатлари қайд этилмаган. Асосий гуруҳдаги беморларнинг 62% ўрта оғир даражадаги COVID-19 билан касалланган. Шунингдек, асосий гуруҳдаги 38% беморларда, яъни 38 нафар беморда оғир даражадаги COVID-19 аниқланган. Шундай қилиб, тадқиқот кардиал асоратлар, жумладан, миокардит ёки перикардит билан касалланган беморлар ўртача оғир ёки оғир формадаги COVID-19 билан касалланганлигини аниқланди.

2-расмда COVID-19 билан касалланган беморларда касалликнинг оғирлик даражаси бўйича кардиал асоратлар тақсимооти кўрсатилган. Тадқиқот натижаларига кўра, миокардит ўртача оғир формадаги COVID-19 билан касалланган беморларнинг 32.3% да кузатилаган бўлса, оғир формадаги COVID-19 билан касалланган беморлар орасида эса миокардитнинг учраш тезлиги 65.8% ни ташкил этган ($p < 0.001$) ва касалликнинг оғир кечиши билан боғлиқ миокардитнинг кўпроқ учрашини англатади.

Шунингдек, биз перикардит ўртача оғир формадаги COVID-19 билан касалланган беморларнинг 16.1% да, оғир формадаги COVID-19 билан касалланган беморларнинг эса 39.5% да кузатган бўлсак ($p = 0.002$) бу ҳам COVID-19 касаллигининг оғир кечиши перикардит хавфини ошириши мумкинлигини билдиради.

3.2-жадвал

COVID-19 беморларида касалликнинг оғирлик даражаси бўйича асоратлар тақсимооти

Кўрсаткичлар	Ўрта оғир даража n=62	Оғир даража n=38	p- қиймат
Миокардит (n, %)	33 (32.3%)	23 (65.8%)	<0.001
Перикардит (n, %)	17 (16.1%)	10 (39.5%)	0.002
Миоперикардит (n, %)	12(8.1%)	5(26.3%)	0.005
Изоҳ: Гуруҳларни таққослаш учун Фишер ва Манн-Уитни-Уилкоксон мезони 0,05 дан кичик аҳамиятlilik даражаси билан қўлланилди.			

Бундан ташқари, тадқиқот натижалари миоперикардит ўртача оғир формадаги COVID-19 билан касалланган беморларнинг 8.1% да, оғир формадаги COVID-19 билан касалланган беморларнинг эса 26.3% да кузатилди ($p=0.005$). Анологик тарзда ушбу асоратларнинг биргаликда кечиши ҳам COVID-19 касаллигининг оғирлик даражасига боғлиқлиги аниқланди (9-жадвал).

Шундай қилиб, тадқиқот натижасида миокардит, перикардит ва миоперикардит учраш тезлиги оғир формадаги COVID-19 билан касалланган беморлар орасида ўртача оғир формага қараганда сезиларли даражада юқори эканлигини аниқладик.

Олинган натижалар оғир формадаги COVID-19 билан касалланган беморлар орасида миокардит, перикардит ва миоперикардит каби кардиал асоратлар учраш тезлигининг сезиларли даражада ошганлигини кўрсатади. Миокардит оғир кечувчи COVID-19 билан касалланган беморларда ўртача оғир кечишига қараганда сезиларли даражада кўпроқ кузатилган.

Перикардит ҳам оғир COVID-19 билан касалланган беморларда кўпроқ аниқланган. Бу маълумотлар Мэттьюс ва ҳаммуаллифлар (2020) томонидан ўтказилган тадқиқотлар билан тасдиқланиб, улар оғир кечувчи COVID-19 билан касалланган беморларда перикардитнинг юқори учраш тезлигини қайд этган. Оғир формадаги беморларда перикардитнинг кўпроқ учраши тизимли яллиғланиш реакцияси ва перикарднинг шикастланиши билан боғлиқ бўлиши мумкин.

Шундай қилиб, тадқиқотимиз натижалари COVID-19 билан касалланган беморларда, айниқса, оғир формага эга бўлганларда кардиал асоратларни эрта аниқлаш ва мониторинг қилишнинг аҳамиятини таъкидлайди.

COVID-19 билан касалланган беморларда ҳамроҳ касалликлар тақсимооти бўйича маълумотларни 3-жадвалда тақдим этади. Тадқиқот натижалари артериал гипертензия асосий гуруҳдаги беморларнинг 46% да ва назорат гуруҳидаги беморларнинг 22% да аниқланганлигини кўрсатди. Бу фарқ статистик жиҳатдан аҳамиятли бўлиб ($p=0.003$), COVID-19 билан

касаланган беморлар орасида артериал гипертензиянинг кенг тарқалганлигини кўрсатади.

Қандли диабет ҳам асосий гуруҳдаги беморларнинг 31% да ва назорат гуруҳидаги беморларнинг 16% да аниқланган. Бу фарқ ҳам статистик жиҳатдан аҳамиятлидир ($p=0.04$), бу эса COVID-19 билан касаланган беморлар орасида қандли диабетнинг кўпроқ учрашини кўрсатади. Бундан ташқари, семизлик асосий гуруҳдаги беморларнинг 38% да ва назорат гуруҳидаги беморларнинг 18% да кузатилган ($p=0.01$), бу эса COVID-19 билан касаланган беморлар орасида семизликнинг кенг тарқалганлигини кўрсатади.

3.3-жадвал

COVID-19 билан касаланган беморларда ҳамроҳ касалликларнинг

тақсимооти

Кўрсаткичлар	Асосий гуруҳ n=100	Назорат гуруҳи n=50	P-қиймат
Артериал гипертензия (n, %)	46 (46%)	11 (22%)	0.003
Қандли диабет (n, %)	31 (31%)	8 (16%)	0.04
Семизлик (n, %)	38 (38%)	9 (18%)	0.01
ЎСОК (n, %)	23 (23%)	6 (12%)	0.12
Юрак етишмовчилиги (n, %)	25 (25%)	3 (6%)	0.01
Сурункали буйрак касаллиги (n, %)	14 (14%)	3 (6%)	0.15
Изоҳ: Гуруҳларни таққослаш учун Фишер ва Манн-Уитни-Уилкоксон мезони 0,05 дан кичик аҳамиятlilik даражаси билан қўлланилди.			

Ўпканинг сурункали обструктив касаллиги (ЎСОК) асосий гуруҳдаги беморларнинг 23% да ва назорат гуруҳидаги беморларнинг 12% да аниқланган бўлса-да, бу фарқ статистик жиҳатдан аҳамиятли эмаслиги кузатилди ($p=0.12$).

Юрак етишмовчилиги асосий гуруҳдаги беморларнинг 25% да ва назорат гуруҳидаги беморларнинг 6% да аниқланган ($p=0.01$) ва COVID-19 билан касаланган беморлар орасида юрак етишмовчилигининг кўпроқ учраганлигини кўрсатади.

Шундай қилиб, тадқиқот натижалари артериал гипертензия, қандли диабет, семизлик ва юрак етишмовчилиги COVID-19 билан касалланган беморлар орасида назорат гуруҳига нисбатан сезиларли даражада кўпроқ учраши аниқлади.

Олинган натижалар артериал гипертензия (46%), қандли диабет (31%), семизлик (38%) ва юрак етишмовчилиги (25%) каби ҳамроҳ касалликларнинг COVID-19 билан касалланган беморлар орасида кўпроқ учрашини кўрсатади. Бу омилларни хавфни баҳолаш ва даволашни режалаштиришда ҳисобга олиш зарурлигини таъкидлайди.

Шунингдек, натижаларимиз COVID-19 билан касалланган беморларни даволаш ва мониторинг қилишда комплекс ёндашув зарурлигини кўрсатади, бу эса ўлимни камайтириш ва натижаларни яхшилашга ёрдам беради. Бу хулосалар глобал тадқиқотлар томонидан ҳам тасдиқланган.

3-жадвал COVID-19 билан касалланган беморларда касалликнинг оғирлик даражасига боғлиқ равишда ҳамроҳ касалликларнинг тақсимотини кўрсатади. Тадқиқотимиз натижаларига кўра, артериал гипертензия ўртача оғир формадаги COVID-19 билан касалланган беморларнинг 33.9% да ва оғир формадаги COVID-19 билан касалланган беморларнинг 65.8% да аниқланган ($p<0.001$) ва касалликнинг оғир кечиши билан боғлиқ ҳолда артериал гипертензиянинг учраш частотасининг ошганлигини англатади.

Шунингдек, қандли диабет ўртача оғир формадаги COVID-19 билан касалланган беморларнинг 21.0% да ва оғир формадаги беморларнинг 47.4% да аниқланган ($p=0.006$) ва бу қандли диабет аниқланган беморларда COVID-19нинг нисбаттан оғирроқ кечишини кўрсатади.

Тадқиқот натижалари шуни кўрсатдики, семизлик ўртача оғир формадаги COVID-19 билан касалланган беморларнинг 25.8% да ва оғир формадаги COVID-19 билан касалланган беморларнинг 57.9% да аниқланган ($p<0.001$) ва бу семизлик аниқланган беморларда COVID-19нинг нисбаттан оғирроқ кечишини англатади.

Ўпканинг сурункали обструктив касаллиги (ЎСОК) ўртача оғир формадаги COVID-19 билан касалланган беморларнинг 12.9% да ва оғир формадаги COVID-19 билан касалланган беморларнинг 39.5% да аниқланган ($p=0.002$) ва бунда ҳам ЎСОК аниқланган беморларда COVID-19нинг нисбаттан оғирроқ кечишини англатади.

Юрак етишмовчилиги ўртача оғир формадаги COVID-19 билан касалланган беморларнинг 16.1% да ва оғир формадаги COVID-19 билан касалланган беморларнинг 42.1% да аниқланган. Бу фарқ статистик жиҳатдан аҳамиятлидир ($p=0.004$) ва COVID-19нинг оғир кечиши билан боғлиқ юрак етишмовчилигининг юқори учраш тезлигини кўрсатади.

Шундай қилиб, тадқиқот натижасида артериал гипертензия, қандли диабет, семизлик, ЎСОК, юрак етишмовчилиги ва сурункали буйрак касаллиги оғир формадаги COVID-19 билан касалланган беморлар орасида ўртача оғир формага нисбатан сезиларли даражада кўпроқ учраши кузатилди.

Натижалар оғир COVID-19 билан касалланган беморлар орасида ҳамроҳ касалликларнинг учраши сезиларли даражада юқори эканлигини кўрсатади, бу омилларни хавфни баҳолаш ва натижаларни прогноз қилишда ҳисобга олиш зарурлигини таъкидлайди.

Тадқиқот гуруҳларидаги беморларнинг лаборатор кўрсаткичларинининг қиёсий таҳлили 4-жадвалда келтирилган.

Асосий гуруҳда лейкоцитлар даражаси $9,7 \pm 2,5 \times 10^9/\text{л}$ ни ташкил этган бўлиб, бу кўрсаткич назорат гуруҳидаги $6,1 \pm 1,5 \times 10^9/\text{л}$ га нисбатан сезиларли даражада юқори эканлиги аниқланди ($p < 0,001$). Эритроцитлар даражаси асосий гуруҳда $4,6 \pm 0,4 \times 10^{12}/\text{л}$ ни ташкил этган бўлиб, назорат гуруҳидаги $4,8 \pm 0,4 \times 10^{12}/\text{л}$ га нисбатан сезиларли даражада паст эканлиги қайд этилди ($p=0,01$). Шунингдек, гемоглобин даражаси асосий гуруҳда $115,7 \pm 12,1$ г/л ни ташкил этди, бу эса назорат гуруҳидаги $131,2 \pm 11,4$ г/л кўрсаткичига нисбатан сезиларли даражада паст эканлигини кўрсатади ($p < 0,001$). Тромбоцитлар даражаси ҳам асосий гуруҳда $202,5 \pm 64,9 \times 10^9/\text{л}$ ни ташкил этди ва назорат

гуруҳидаги $254,2 \pm 51,5 \times 10^9/\text{л}$ билан солиштирганда сезиларли даражада паст эканлиги аниқланди ($p < 0,001$).

3.4-жадвал

Тадқиқот гуруҳларидаги беморларнинг лаборатор кўрсаткичларининг қиёсий таҳлили

Кўрсаткичлар	Асосий гуруҳ n=100	Назорат гуруҳи n=50	P-қиймат
Лейкоцит ($\times 10^9/\text{л}$)	9.7 ± 2.5	6.1 ± 1.5	< 0.001
Эритроцит ($\times 10^{12}/\text{л}$)	4.6 ± 0.4	4.8 ± 0.4	0.01
Гемоглобин (г/л)	115.7 ± 12.1	131.2 ± 11.4	< 0.001
Тромбоцит ($\times 10^9/\text{л}$)	202.5 ± 64.9	254.2 ± 51.5	< 0.001
Лимфоцит ($\times 10^9/\text{л}$)	1.2 ± 0.7	2.4 ± 0.4	< 0.001
ЭЧТ (мм/ч)	37.2 ± 12.7	11.4 ± 5.4	< 0.001
Изоҳ: Гуруҳларни таққослаш учун Фишер ва Манн-Уитни-Уилкоксон мезони $p < 0,05$ аҳамиятлилиқ даражаси билан қўлланилди.			

Лимфоцитлар даражаси ҳам асосий гуруҳда $1,2 \pm 0,7 \times 10^9/\text{л}$ ни ташкил этган бўлиб, назорат гуруҳидаги $2,4 \pm 0,4 \times 10^9/\text{л}$ га нисбатан сезиларли даражада паст эканлиги тасдиқланди ($p < 0,001$). Бундан ташқари, асосий гуруҳда эритроцитлар чўкиш тезлиги (ЭЧТ) $37,2 \pm 12,7$ мм/соат ни ташкил этган бўлиб, бу кўрсаткич назорат гуруҳидаги $11,4 \pm 5,4$ мм/соатга нисбатан сезиларли даражада юқори эканлиги аниқланди ($p < 0,001$).

Хулоса қилиб айтганда, тадқиқот натижалари асосий ва назорат гуруҳлари ўртасида лаборатория кўрсаткичлари бўйича сезиларли фарқларни аниқлади, бу эса COVID-19 ни диагностика ва мониторинг қилиш жараёнида ушбу параметрларнинг муҳим аҳамиятга эга эканлигини яна бир бор тасдиқлайди.

Тадқиқот натижаларига кўра, асосий ва назорат гуруҳлари ўртасида лаборатория кўрсаткичлари бўйича сезиларли фарқлар мавжуд бўлиб, бу COVID-19 ни диагностика қилиш ва прогноз қилишда муҳим аҳамиятга эга. Асосий гуруҳда лейкоцитлар даражасининг назорат гуруҳидан сезиларли

даражада юқори бўлиши, яллиғланиш жараёнининг кучайганлигини кўрсатади. Бу натижа Guo ва ҳаммуаллифлар (2020) томонидан ўтказилган тадқиқот билан ҳам тасдиқланган. Асосий гуруҳда эритроцитлар ва гемоглобин даражалари паст бўлиб, бу эса яллиғланиш билан боғлиқ камқонликни кўрсатиши мумкин. Бу хулоса Ни ва ҳаммуаллифлар (2020) тадқиқоти билан қўллаб-қувватланади. Шунингдек, асосий гуруҳда тромбоцитлар даражаси ҳам паст эканлиги аниқланган, бу тромбоцитопенияни кўрсатади. Wan ва ҳаммуаллифлар (2020) тадқиқоти бунини тасдиқлайди. Бундан ташқари, асосий гуруҳда лимфоцитлар даражасининг жуда паст бўлиши COVID-19 га хос бўлган хусусиятдир ва Chen ва ҳаммуаллифлар (2020) томонидан тасдиқланган. Асосий гуруҳда ЭЧТ даражаси юқори эканлиги, яллиғланиш даражасининг ортиб бораётганини кўрсатади, бу Smith ва ҳаммуаллифлар (2020) тадқиқоти билан ҳам тасдиқланган. Шундай қилиб, лейкоцитлар ва ЭЧТ даражалари юқорилиги, шунингдек, эритроцитлар, гемоглобин, тромбоцитлар ва лимфоцитлар даражалари пастлиги, COVID-19 касаллигининг оғир кечишига ишора қилади ва уларни интенсив кузатув ҳамда даволаш талаб қилинади.

Тадқиқотдаги гуруҳлар ўртасидаги лаборатор кўрсаткичларининг таққослаши натижалари 5-жадвалда келтирилган. Натижаларга кўра, асосий гуруҳда глюкоза даражаси $6,2 \pm 1,2$ ммоль/л ни ташкил этган бўлиб, бу кўрсаткич назорат гуруҳидаги $4,9 \pm 0,8$ ммоль/л га нисбатан сезиларли даражада юқори ($p < 0,001$). Шунингдек, умумий оқсил даражаси асосий гуруҳда $68,4 \pm 4,1$ г/л ни ташкил этиб, назорат гуруҳидаги $75,8 \pm 3,8$ г/л билан солиштирганда сезиларли даражада паст эканлиги аниқланди ($p < 0,001$).

Бундан ташқари, тадқиқот натижалари асосий гуруҳда альбумин даражаси $34,5 \pm 3,7$ г/л ни ташкил этганини кўрсатди, бу кўрсаткич назорат гуруҳидаги $42,1 \pm 2,9$ г/л га нисбатан сезиларли даражада паст ($p < 0,001$). Шунингдек, асосий гуруҳда умумий билирубин даражаси $14,8 \pm 5,7$ мкмоль/л бўлиб, назорат гуруҳидаги $11,6 \pm 3,1$ мкмоль/л га нисбатан сезиларли даражада юқори эканлиги аниқланди ($p < 0,001$). Асосий гуруҳда тўғридан-тўғри

билирубин даражаси ҳам юқори бўлиб, $5,3 \pm 2,1$ мкмоль/л ни ташкил этган, назорат гуруҳида эса $3,2 \pm 1,2$ мкмоль/л ни ташкил этган ($p < 0,001$).

3.5-жадвал

Тадқиқот гуруҳларидаги беморларнинг лаборатор кўрсаткичларининг қиёсий таҳлили

Кўрсаткичлар	Асосий гуруҳ n=100	Назорат гуруҳи n=50	P-қиймат
Глюкоза (ммоль/л)	6.2 ± 1.2	4.9 ± 0.8	<0.001
Умумий оқсил (г/л)	68.4 ± 4.1	75.8 ± 3.8	<0.001
Альбумин (г/л)	34.5 ± 3.7	42.1 ± 2.9	<0.001
Умумий билирубин (мкмоль/л)	14.8 ± 5.7	11.6 ± 3.1	<0.001
Билирубин (мкмоль/л)	5.3 ± 2.1	3.2 ± 1.2	<0.001
АЛТ (Ед/л)	45.8 ± 15.2	27.7 ± 8.9	<0.001
АСТ (Ед/л)	42.3 ± 12.7	24.9 ± 7.4	<0.001
Мочевина (ммоль/л)	6.8 ± 1.6	4.8 ± 1.2	<0.001
Креатинин (мкмоль/л)	96.2 ± 18.4	78.3 ± 12.4	<0.001
Ферритин (нг/мл)	483.6 ± 152.7	102.8 ± 31.6	<0.001
СРО (мг/л)	22.4 ± 11.3	4.7 ± 1.8	<0.001
Изоҳ: Гуруҳларни таққослаш учун Фишер ва Манн-Уитни-Уилкоксон мезони $p < 0,05$ аҳамиятлилик даражаси билан қўлланилди.			

Шундай қилиб, тадқиқот натижалари асосий ва назорат гуруҳлари ўртасида лаборатория кўрсаткичлари бўйича сезиларли фарқларни аниқлади, бу COVID-19 ни диагностика қилиш ва мониторинг қилишда муҳим аҳамиятга эга эканлигини кўрсатади. COVID-19 билан касалланган беморларда глюкоза даражасининг сезиларли ошганлиги глюкоза метаболизмининг бузилишини кўрсатади ва бу Чен ва ҳаммуаллифлар томонидан ўтказилган тадқиқот билан тасдиқланган. Шунингдек, умумий оқсил ва альбумин даражаларининг пасайганлиги оқсил метаболизмининг бузилиши ва жигарнинг синтетик функциясининг пасайишини кўрсатади, бу Ву ва ҳаммуаллифлар тадқиқоти

билан тасдиқланган. Умумий ва тўғридан-тўғри билирубин даражаларининг юқори бўлиши жигарнинг шикастланиши ёки гемолизга ишора қилади, бу эса Ванг ва ҳаммуаллифлар томонидан тасдиқланган. Бундан ташқари, АЛТ ва АСТ даражаларининг сезиларли ошиши жигар шикастланишини кўрсатади, ва бу Жао ва ҳаммуаллифлар тадқиқоти билан қўллаб-қувватланган. Мочевина ва креатинин даражаларининг ошиши буйрак функциясининг бузилишини кўрсатиши мумкин, бу Чен ва ҳаммуаллифлар томонидан ўтказилган тадқиқотда таъкидланган бўлиб, COVID-19 нинг оғир шаклларида тўсатдан пайдо бўлган буйрак етишмовчилиги кўп учрайдиган асорат эканлиги кўрсатилган. Ферритин ва СРО даражаларининг сезиларли ошиши кучли яллиғланиш жавоби ва тизимли яллиғланиш мавжудлигини кўрсатади. Бу Зенг ва Хуанг ҳамда ҳаммуаллифлар томонидан ўтказилган тадқиқотлар билан тасдиқланган бўлиб, улар ферритин ва СРОнинг юқори даражаларини касалликнинг оғирлигини баҳолашда маркер сифатида кўрсатганлар.

Шундай қилиб, ушбу тадқиқот натижалари COVID-19 билан касалланган беморларда касаллик оғирлигини баҳолаш ва прогноз қилиш учун мазкур лаборатория кўрсаткичларини мунтазам равишда кузатишнинг аҳамиятини тасдиқлайди. Бу хулосалар глобал тадқиқотлар билан қўллаб-қувватланади ва уларнинг клиник аҳамиятини таъкидлайди.

6-жадвалда тадқиқотдаги гуруҳлар ўртасидаги кардиал биомаркерлар даражаларининг қиёсий таҳлил келтирилган. Натижаларга кўра, асосий гуруҳда тропонин даражаси $35,6 \pm 8,3$ нг/л ни ташкил этиб, назорат гуруҳидаги $5,8 \pm 1,8$ нг/л билан солиштирилганда сезиларли даражада юқори эканлиги аниқланди ($p < 0,001$). Шунингдек, асосий гуруҳда D-димер даражаси $895,9 \pm 378,2$ нг/мл бўлиб, назорат гуруҳидаги $285,4 \pm 68,5$ нг/мл билан таққослаганда ҳам сезиларли даражада юқори эканлиги аниқланди ($p < 0,001$).

Бундан ташқари, креатин киназа-МБ (КК-МБ) даражаси асосий гуруҳда $108,2 \pm 33,7$ Ед/л ни ташкил этиб, назорат гуруҳидаги $22,4 \pm 8,8$ Ед/л га нисбатан сезиларли даражада юқори эканлиги аниқланди ($p < 0,001$). Асосий гуруҳда миоглобин даражаси $72,6 \pm 21,0$ нг/мл ни ташкил этган бўлиб, назорат гуруҳида

бу кўрсаткич $28,2 \pm 8,4$ нг/мл ни ташкил этди ва сезиларли даражада юқори эканлиги тасдиқланди ($p < 0,001$).

3.6-жадвал

Тадқиқот гуруҳларидаги беморларнинг лаборатор кўрсаткичларининг қиёсий таҳлили

Кўрсаткичлар	Асосий гуруҳ n=100	Назорат гуруҳи n=50	P-қиймат
Тропонин (нг/л)	35.6 ± 8.3	5.8 ± 1.8	< 0.001
D-димер (нг/мл)	895.9 ± 378.2	285.4 ± 68.5	< 0.001
Креатинкиназа-МБ (Ед/л)	108.2 ± 33.7	22.4 ± 8.8	< 0.001
Миоглобин (нг/мл)	72.6 ± 21.0	28.2 ± 8.4	< 0.001
Изоҳ: Гуруҳларни таққослаш учун Фишер ва Манн-Уитни-Уилкоксон мезони $p < 0,05$ аҳамиятлилик даражаси билан қўлланилди.			

Шу тариқа, тадқиқот натижалари асосий ва назорат гуруҳлари ўртасида кардиал биомаркерлар даражалари бўйича сезиларли фарқларни кўрсатди, бу эса COVID-19 ни диагностика ва мониторинг қилишда ушбу параметрларнинг аҳамиятини яна бир бор тасдиқлайди. Тадқиқот натижалари асосий ва назорат гуруҳлари ўртасида кардиал маркерлар даражалари бўйича сезиларли фарқларни кўрсатади, бу COVID-19 билан касалланган беморларда муҳим диагностик ва прогностик аҳамиятга эга. Асосий гуруҳда тропонин даражаси сезиларли даражада юқори бўлиб, бу миокард шикастланишини кўрсатади, бу кўпинча COVID-19 билан касалланган беморларда кузатилади ва ўлим хавфининг юқори бўлиши билан боғлиқ. Бу маълумотлар Guo ва ҳаммуаллифлар (2020) томонидан ўтказилган тадқиқот билан тасдиқланади.

D-димер даражаси асосий гуруҳда сезиларли даражада юқори бўлиб, бу коагуляция каскадининг фаоллашганини ва COVID-19 билан касалланган беморларда тромботик асоратларнинг мавжудлигини кўрсатади. Бу маълумотлар Tang ва ҳаммуаллифлар (2020) томонидан ўтказилган тадқиқот билан мос келади, улар оғир кечувчи COVID-19 билан касалланган

беморларда юқори D-димер даражаларини аниқлаган ва бу тромбоэмболик асоратлар хавфининг ошиши билан боғлиқ эканлигини кўрсатган.

Тадқиқот гуруҳлардаги беморларнинг электрокардиографик кўрсаткичлари 7-жадвалда таққосланган.

3.7-жадвал

Тадқиқотдаги гуруҳлардаги беморларнинг электрокардиографик кўрсаткичларининг қиёсий таҳлили

Кўрсаткичлар	Асосий гуруҳ n=100	Назорат гуруҳи n=50	P-қиймат
ЧСС (уд/мин)	87.2±15.8	72.1±10.3	<0.001
PR-интервал (мс)	180±19.3	158.3±15.7	<0.001
QRS (мс)	103.0±12.7	97.2±11.2	0.02
QTс-интервал (мс)	454.7±28.6	407.3±19.4	<0.001
ST элевация (мм)	2.5±1.0	0.5±0.2	<0.001
ST депрессия (мм)	1.5±0.5	0.2±0.1	<0.001
T тишча амплитудаси (мВ)	0.3±0.1	0.5±0.1	<0.001
Патологик Q тишча(n, %)	27 (27%)	3 (6%)	<0.001
ГТЧОБ (n, %)	12 (12%)	1 (2%)	0.04
ГТЎОБ (n, %)	8 (8%)	1 (2%)	0.10
QRS волтаж (мВ)	1.0±0.3	1.2±0.4	0.03
Қоринчалар экстрасистолияси (n, %)	20 (20%)	3 (6%)	0.02
Бўлмачалар экстрасистолияси (n, %)	15 (15%)	2 (4%)	0.03
Аритмиялар	25 (25%)	4 (8%)	0.01
Изоҳ: Гуруҳларни таққослаш учун Фишер ва Манн-Уитни-Уилкоксон мезони $p<0,05$ аҳамиятлилик даражаси билан қўлланилди.			

Натижаларга кўра, асосий гуруҳда юрак қисқариш частотаси (ЮҚЧ) 87,2±15,8 уд/мин ни ташкил этган бўлиб, назорат гуруҳидаги 72,1±10,3 уд/мин билан солиштирганда сезиларли даражада юқори эканлиги аниқланди ($p<0,001$). Шунингдек, асосий гуруҳда PR-интервали 180±19,3 мс бўлиб, назорат гуруҳидаги 158,3±15,7 мс дан сезиларли даражада узунроқ эканлиги тасдиқланди ($p<0,001$).

Бундан ташқари, QRS комплекси давомийлиги асосий гуруҳда $103,0 \pm 12,7$ мс ни ташкил этган, назорат гуруҳида эса $97,2 \pm 11,2$ мс бўлиб, бу кўрсаткич ҳам сезиларли даражада юқори эканлиги аниқланди ($p=0,02$). Асосий гуруҳда QTc-интервали $454,7 \pm 28,6$ мс бўлиб, назорат гуруҳидаги $407,3 \pm 19,4$ мс дан сезиларли даражада узунроқ эканлиги аниқланган ($p<0,001$).

Асосий гуруҳда ST сегментнинг элевацияси $2,5 \pm 1,0$ мм ни ташкил этган бўлса, назорат гуруҳида бу кўрсаткич $0,5 \pm 0,2$ мм бўлиб, сезиларли даражада юқори эканлиги қайд этилди ($p<0,001$). Шу билан бирга, ST сегментнинг депрессияси ҳам асосий гуруҳда $1,5 \pm 0,5$ мм ни ташкил этган, назорат гуруҳида эса $0,2 \pm 0,1$ мм бўлиб, бу фарқ ҳам статистик аҳамиятга эга эканлиги аниқланди ($p<0,001$).

T тишча амплитудаси асосий гуруҳда $0,3 \pm 0,1$ мВ ни ташкил этган бўлса, назорат гуруҳида бу кўрсаткич $0,5 \pm 0,1$ мВ ни ташкил этган ва асосий гуруҳда сезиларли даражада паст эканлиги аниқланган ($p<0,001$). Асосий гуруҳда паталогик Q тишчаларининг мавжудлиги 27% беморларда қайд этилган бўлиб, бу кўрсаткич назорат гуруҳида 6% ни ташкил этган ва сезиларли даражада юқори эканлиги аниқланган ($p<0,001$).

Шунингдек, асосий гуруҳдаги 12% беморларда Гис тутами чап оёқчаси блокадаси қайд этилган, бу кўрсаткич назорат гуруҳида 2% ни ташкил этган ва сезиларли даражада юқори эканлиги аниқланган ($p=0,04$).

Гис тутами ўнг оёқчаси блокадаси асосий гуруҳдаги беморларнинг 8% да ва назорат гуруҳидаги беморларнинг 2% да қайд этилган бўлса-да, бу фарқ статистик жиҳатдан аҳамиятсиз эканлиги аниқланди ($p=0,10$). Асосий гуруҳда қоринчалар экстрасистолияси 20% беморларда қайд этилган бўлиб, бу кўрсаткич назорат гуруҳидаги 6% га нисбатан сезиларли даражада юқори ($p=0,02$). Шунингдек, предсердная экстрасистолия асосий гуруҳда 15% беморларда, назорат гуруҳида эса 4% беморларда аниқланган ($p=0,03$). Асосий гуруҳда аритмиянинг турли шакллари 25% беморларда қайд этилган бўлиб, бу кўрсаткич назорат гуруҳидаги 8% билан солиштирганда сезиларли даражада юқори эканлиги аниқланган ($p=0,01$). Шундай қилиб, тадқиқот натижалари

асосий ва назорат гуруҳлари ўртасида электрокардиографик кўрсаткичлар бўйича сезиларли фарқларни аниқлади, бу COVID-19 ни диагностика қилиш ва мониторинг қилишда ушбу параметрларнинг муҳим аҳамиятга эга эканлигини кўрсатади.

Тадқиқотимизнинг кейинги босқичида COVID-19 натижасида миоперикардит ёки миокардит ривожланган беморларда юрак эхокардиографияси кўрсаткичлари таҳлил қилинди.

Чап қоринчанинг чиқариш фракцияси (LVEF) COVID-19 дан кейинги миокардит билан касалланган беморларда сезиларли даражада пасайган бўлиб, ўртача $54,3 \pm 6,1\%$ ни ташкил этди, назорат гуруҳида эса $68,1 \pm 8,7\%$ ($p < 0,001$). Шунингдек, беморларнинг 31% да LVEF $< 50\%$ қайд этилган бўлиб, бу ўртача ёки оғир даражадаги систолик дисфункцияни кўрсатади; назорат гуруҳида эса бу ҳолат фақат 2% да кузатилган ($p < 0,001$). Ушбу натижалар COVID-19 инфекциясидан кейинги давомли миокард яллиғланиши ва фиброз жараёнлари юракнинг қисқариш функциясининг пасайишига олиб келиши мумкинлигини кўрсатади (3.8-жадвал).

3.8-жадвал

Тадқиқот гуруҳларида эхокардиография натижаларининг қиёсий таҳлили

Кўрсаткичлар	Асосий гуруҳ n=100	Назорат гуруҳи n=50	P-қиймат
ЧҚЧФ (%)	54.3 ± 6.1	68.1 ± 8.7	$p < 0.001$
ЧҚЧФ $< 50\%$, n (%)	31 (31.0%)	1 (2.0%)	$p < 0.001$
ЧҚДОХ, мл	134.3 ± 31.6	119.8 ± 34.5	$p < 0.001$
ЧҚСОХ, мл	56.2 ± 12.3	44.1 ± 12.2	$p < 0.001$
ЧБХИ, мл/м ²	41.4 ± 6.8	32.1 ± 5.3	$p < 0.001$
ЧБХИ > 34 мл/м ² , n (%)	28 (28.0%)	3 (6.0%)	$p < 0.001$
ЧҚ гипертрофияси, n (%)	78 (78.0%)	5 (10.0%)	$p < 0.001$
Изоҳ: Гуруҳларни таққослаш учун Фишер ва Манн-Уитни-Уилкоксон мезони $p < 0,05$ аҳамиятлилик даражаси билан қўлланилди			

Эхокардиографик таҳлиллари, чап қоринчанинг тузилишида ҳам сезиларли даражада ўзгаришлар борлигидан далолат берди. COVID-19 натижасида миокардит кузатилган беморларда чап қоринчанинг диастола охиридаги ҳажми (LVEDV) 134.3 ± 31.6 мл ни ташкил этган бўлса, назорат гуруҳида ушбу кўрсаткич 119.8 ± 34.5 мл даражада бўлган ($p < 0.001$). Шунингдек, чап қоринчанинг систола охиридаги ҳажми (LVESV) ҳам сезиларли даражада ортган ва 56.2 ± 12.3 мл ни ташкил этган, назорат гуруҳида эса бу кўрсаткич 44.1 ± 12.2 мл ($p < 0.001$) ни ташкил этган. Чап қоринчанинг систола ва диастола охиридаги ҳажмининг ошиши беморларда чап қоринчанинг кенгайиши ва пасайган чап қоринча чиқариш фракцияси билан кечувчи юрак етишмовчилиги борлигидан далолат беради.

Бундан ташқари, эхокардиографик таҳлиллар чап бўлмача ҳажмининг ошиши ва диастолик дисфункциянинг COVID-19 натижасида миоперикардит ривожланган беморларда сезиларли даражада намоён бўлганлигини кўрсатди. Жумладан, чап бўлмача ҳажм индекси (LAVI) $41,4 \pm 6,8$ мл/м² гача ошганлиги аниқланган ва бу назорат гуруҳидаги нормал кўрсаткичдан ($32,1 \pm 5,3$ мл/м²) сезиларли даражада юқори бўлган ($p < 0,001$). Шунингдек, COVID-19 натижасида миоперикардит ривожланган беморларнинг 28% да чап бўлмача ҳажм индекси 34 мл/м² дан юқори бўлганлиги аниқланган, ҳолбуки назорат гуруҳида ушбу кўрсаткич фақат 6% ни ташкил этган ($p < 0,001$).

Бундан ташқари, эхокардиографик таҳлиллар чап қоринчанинг гипертрофияси (ЧҚГ) COVID-19 натижасида миоперикардит кузатилган беморларда жуда кенг тарқалганлигини кўрсатди. Беморларнинг 78% да ЧҚГ аниқланган, назорат гуруҳида эса бу кўрсаткич фақат 10% ни ташкил этган ($p < 0,001$). ЧҚГ юракнинг узоқ муддатли юкламаси, миокардга тушадиган босимнинг ошиши ва COVID-19 билан боғлиқ яллиғланиш ҳамда фиброз жараёнларига жавобан юз берадиган адаптив ремоделланиш натижаси бўлиши мумкин. Гипертрофиянинг юқори учраш частотаси беморларда юрак-қон томир тизимида узоқ муддатли салбий таъсирини англатади.

Эхокардиографик таҳлиллар ўнг қоринчанинг тузилиши ва функциясида сезиларли ўзгаришлар борлигидан далолат берди (3.9- жадвал). COVID-19 натижасида миоперикардит ривожланган беморларда ўнг қоринча дисфункцияси 29% ҳолларда аниқланган, назорат гуруҳида эса бу кўрсаткич фақат 4% ни ташкил этган ($p<0,001$). Шунингдек, ўнг қоринчанинг дилатацияси 45,1% беморларда кузатилган ($p < 0,001$). ЎҚ дисфункцияси ва дилатациясининг юқори учраш честоатаси юракнинг ўнг қисмидаги юклама ошиши ва COVID-19 билан боғлиқ яллиғланиш жараёнларининг ривожланиши билан боғлиқ.

3.9-жадвал

Тадқиқот гуруҳларида эхокардиография натижаларининг қиёсий таҳлили

Кўрсаткичлар	Асосий гуруҳ n=100	Назорат гуруҳи n=50	P-қиймат
ЎҚ дисфункцияси, n (%)	29(29.0%)	2(4.0%)	$p<0.001$
ЎҚ дилатацияси, n (%)	46(45.1%)	5(10.0%)	$p<0.001$
Отношение E/A	0.7 ± 0.41	0.9 ± 0.36	$p<0.001$
Септал e', см/с	6.1 ± 1.8	7.2 ± 1.6	$p<0.001$
Латерал e', см/с	8.2 ± 1.6	9.8 ± 1.4	$p<0.001$
TAPSE, мм	18.3 ± 2.6	22.1 ± 2.1	$p<0.001$
Септал-латерал отношение E/e	9.3 ± 4.7	8.6 ± 4.3	$p<0.001$

Изоҳ: Гуруҳларни таққослаш учун Фишер ва Манн-Уитни-Уилкоксон мезони $p<0,05$ аҳамиятлилик даражаси билан қўлланилди

Бундан ташқари, эхокардиографик таҳлиллар диастолик дисфункция ва юрак босими ошишининг COVID-19 натижасида миоперикардит ривожланган беморларда сезиларли намоён бўлганлигини кўрсатди. Жумладан, E/A нисбати миоперикардит гуруҳида $0,7 \pm 0,41$ гача пасайганлиги кузатилган ($p<0,001$). Шунингдек, септал e' ($6,6 \pm 1,8$ см/с) ва латерал e' ($9,4 \pm 3,6$ см/с) кўрсаткичлари назорат гуруҳига нисбатан сезиларли даражада пасайган ($p < 0,001$). Септал-латерал E/e' нисбати миоперикардит гуруҳида $9,3 \pm 4,7$ ни ташкил этиб чап бўлмачадаги босимининг ошганлигидан далолат беради.

Бундан ташқари, эхокардиографик таҳлиллار ўнг қоринчанинг систолик функцияси пасайганлигини ҳам кўрсатди. TAPSE асосий гуруҳда $18,3 \pm 2,6$ мм ни ташкил этган ва назорат гуруҳда кузатилган кўрсаткичдан ($22,1 \pm 2,1$ мм) сезиларли даражада паст бўлган ($p < 0,001$). TAPSE нинг пасайиши ўнг қоринчанинг систолик дисфункцияси ва қон айланиши пасайганлигини кўрсатади.

Эхокардиографик таҳлиллار асосий гуруҳда бўлган беморларда чап ва ўнг қоринчанинг тузилиш ва функциясида сезиларли ўзгаришлар борлигини кўрсатди. Систолик ва диастолик дисфункция, юрак бўлмаларининг кенгайиши, чап қоринчанинг гипертрофияси ва ўнг қоринчанинг систолик заифлиги каби ўзгаришлар кузатилган.

Кейинги босқичда, тадқиқот гуруҳлардаги беморларнинг электролит кўрсаткичлари таҳлил қилинди (3.10-жадвал). Тадқиқот натижалари асосий гуруҳда натрий даражаси 135.4 ± 4.8 ммоль/л ни ташкил этганини, бу кўрсаткич назорат гуруҳидаги 140.1 ± 3.7 ммоль/л га нисбатан сезиларли даражада паст эканлигини кўрсатди ($p < 0.001$). Асосий гуруҳда калий даражаси 4.1 ± 0.4 ммоль/л ни ташкил этган бўлиб, бу кўрсаткич назорат гуруҳида 4.3 ± 0.3 ммоль/л ни ташкил этган ва сезиларли даражада паст эканлиги аниқланган ($p = 0.01$).

3.10-жадвал

Тадқиқотдаги гуруҳлардаги беморларнинг электролит кўрсаткичларининг қиёсий таҳлили

Кўрсаткичлар	Асосий гуруҳ n=100	Назорат гуруҳи n=50	P-қиймат
Натрий (ммоль/л)	135.4 ± 4.8	140.1 ± 3.7	< 0.001
Калий (ммоль/л)	4.1 ± 0.4	4.3 ± 0.3	0.01
Кальций обций (ммоль/л)	2.15 ± 0.18	2.30 ± 0.15	< 0.001
Бикарбонат (ммоль/л)	21.8 ± 2.7	24.7 ± 1.9	< 0.001
Изоҳ: Гуруҳларни таққослаш учун Фишер ва Манн-Уитни-Уилкоксон мезони $p < 0,05$ аҳамиятлилик даражаси билан қўлланилди.			

Шунингдек, тадқиқот натижаларига кўра, асосий гуруҳда умумий кальций даражаси 2.15 ± 0.18 ммоль/л ни ташкил этган, бу кўрсаткич назорат гуруҳида 2.30 ± 0.15 ммоль/л ни ташкил этган ва сезиларли даражада паст эканлиги аниқланган ($p < 0.001$). Асосий гуруҳда бикарбонат даражаси 21.8 ± 2.7 ммоль/л ни ташкил этган бўлиб, бу кўрсаткич назорат гуруҳида 24.7 ± 1.9 ммоль/л ни ташкил этган ва сезиларли даражада паст эканлиги аниқланган ($p < 0.001$). Шундай қилиб, тадқиқот натижалари асосий ва назорат гуруҳлари ўртасида электролит кўрсаткичлари бўйича сезиларли фарқларни аниқлади, бу COVID-19 билан боғлиқ миокардит ёки перикардитга чалинган беморларни диагностика қилиш ва мониторинг қилиш контекстида ушбу параметрларнинг аҳамиятини таъкидлайди.

Тадқиқот натижалари асосий ва назорат гуруҳлари ўртасида электролит даражалари бўйича сезиларли фарқларни кўрсатади, бу COVID-19 билан боғлиқ миокардит ёки перикардитга чалинган беморларни диагностика қилиш ва прогноз қилишда муҳимдир. Асосий гуруҳда натрий даражасининг пастлиги гипонатриемияни кўрсатади, бу COVID-19 нинг оғир кечиши ва сув-электролит мувозанатининг бузилиши билан боғлиқ. Бу маълумотлар Гао ва ҳаммуаллифлар (2020) томонидан ўтказилган тадқиқот билан тасдиқланади, улар миокардит ёки перикардит билан бирга келган беморларда натрийнинг паст даражаларини қайд этган.

Асосий гуруҳда калий даражаси ҳам паст бўлиб, бу гипокалиемияни кўрсатади, бу калийнинг кўпроқ йўқолиши ёки унинг реабсорбциясининг бузилиши билан боғлиқ. Чжоу ва ҳаммуаллифлар (2020) томонидан ўтказилган тадқиқот ҳам оғир кечувчи COVID-19 билан касалланган беморларда калий даражасининг пастлигини кўрсатган. Асосий гуруҳда умумий кальций даражаси ҳам сезиларли даражада паст бўлиб, бу гипокальциемия ва кальций метаболизмининг бузилиши билан боғлиқ бўлиб, оғир тизимли яллиғланишни кўрсатади. Бу Луо ва ҳаммуаллифлар (2020) томонидан ўтказилган тадқиқот билан тасдиқланади.

Асосий гуруҳда бикарбонат даражасининг пастлиги метаболик ацидозни кўрсатади, бу оғир инфекциялар ва юрак асоратлари бўлган беморларда кўпинча кузатилади. Бу маълумотлар Сингх ва ҳаммуаллифлар (2020) томонидан ўтказилган тадқиқотлар билан тасдиқланади, улар COVID-19 билан боғлиқ миокардит ёки перикардитга чалинган беморларда паст бикарбонат даражаларини аниқлаганлар. Шундай қилиб, тадқиқот натижалари электролит кўрсаткичларини мониторинг қилишнинг аҳамиятини таъкидлайди, касалликнинг оғирлигини баҳолаш ва прогноз қилиш учун паст натрий, калий, кальций ва бикарбонат даражалари юрак асоратлари билан кечувчи COVID-19 нинг оғир кечишига ишора қилиши мумкин, бу эса интенсив кузатув ва даволашни талаб қилади.

IV-БОБ. COVID-19 САБАБ БЎЛГАН МИОКАРДИТ ВА МИОПЕРИКАРДИТ БИЛАН ОЎРИГАН БЕМОРЛАРДА МОЛЕКУЛЯР ГЕНЕТИК ТАҲЛИЛ (ММП-9 ВА ТИМП-1 ПОЛИМОРФИК ВАРИАНТЛАРИ) НАТИЖАЛАРИ

Матрикс металлопротеиназа генларининг полиморфик худудларини генотиплаштириш

Матрикс металлопротеиназалар (ММП) генларидаги полиморфизмларни ўрганишнинг клиник аҳамияти шундаки, бу маълумотлар касалликларни ривожлантириш хавфини прогноз қилишда, шунингдек, персоналлаштирилган даволаш стратегияларини ишлаб чиқишда фойдаланилиши мумкин. Масалан, беморнинг генетик профилини аниқлаш орқали конкрет ММП фаоллигини ингибиторлашга қаратилган энг самарали терапевтик ёндашувларни танлашга ёрдам бериши мумкин, бу касалликнинг ривожланишини секинлаштириши ва беморнинг ҳаёт сифатини яхшилаши мумкин.

Шундай қилиб, матрикс металлопротеиназалар тизими полиморфизмларини ва уларнинг турли касалликлар патогенезидаги ролини ўрганиш персоналлаштирилган тиббиётга йўналган муҳим қадамдир, бу эса аниқроқ ва самаралироқ диагностика ва даволаш усуллари таклиф қилиш имконини беради.

Ушбу тадқиқотда COVID-19 билан боғлиқ асоратларга (миокардит, перикардит ва миоперикардит) чалинган беморларда ММП9 гени -8202 A>G (rs11697325) аллеллари ва генотипларининг тарқалиш хусусиятлари ўрганилди (n=100).

ММП-9 гени -8202 A>G (rs11697325) аллелларининг COVID-19 билан боғлиқ асоратларга чалинган беморларда учраш частотасини таксимоти.

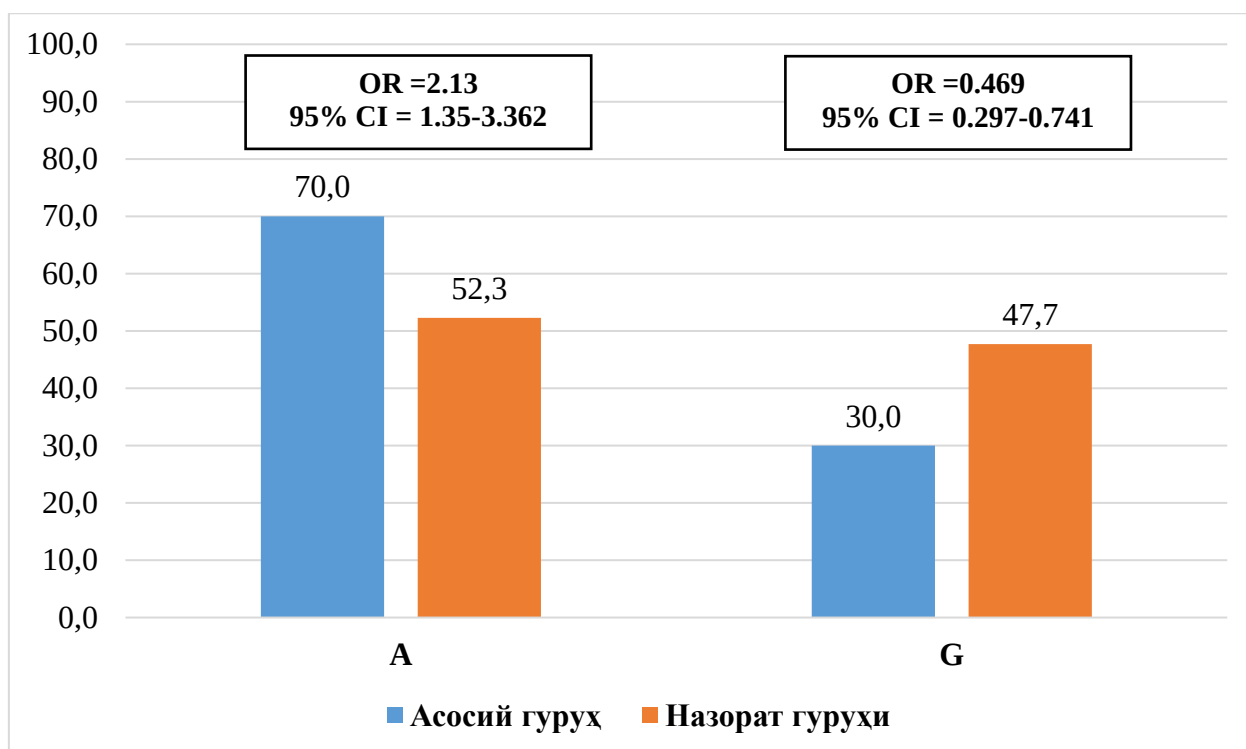
1-жадвалда COVID-19 билан боғлиқ асоратларга (миокардит, перикардит ва миоперикардит) чалинган беморлар ва назорат гуруҳида ММП9 гени -8202 A>G (rs11697325) аллелларининг тарқалиш частотаси кўрсатилган.

**ММП-9 гени -8202 A>G (rs11697325) аллелларининг COVID-19 билан
боғлиқ миокардитга чалинган беморларда учраш частотаси**

Аллел	Аллеллар сони	Аллеллар сони, %	Аллел	Назорат гуруҳи, абс. (%)	χ^2	OR (95% CI)
A	140	70,00	A	69 (52,27)	10.715 (p=0.001063)	1.35 >2.13> 3.362
G	60	30,00	G	63 (47,73)		0.297 >0.469> 0.741
Изоҳ: χ^2 – Пирсоннинг ишончлилик кўрсаткичи; OR – нисбий хавф.						

Тадқиқот натижаларига кўра, асосий гуруҳда А аллели 140 та ҳолатда учраб, барча аллелларнинг 70.00% ни ташкил этган, назорат гуруҳида эса А аллели 69 та ҳолатда учраб, барча аллелларнинг 52.27% ни ташкил этган. χ^2 кўрсаткичи 10.715 ни ташкил этиб, А аллелининг асосий ва назорат гуруҳлари ўртасидаги частоталари статистик жиҳатдан аҳамиятли фарқ борлигини кўрсатади (p=0.001063). А аллели учун нисбий хавф (OR) қиймати 1.35 >2.13> 3.362 бўлиб, бу А аллелининг COVID-19 билан боғлиқ асоратлар (миокардит, перикардит ва миоперикардит) ривожланишининг прогностик омил эканлигини кўрсатади (3-расм).

G аллели асосий гуруҳдаги беморларда 60 та ҳолатда учраб, барча аллелларнинг 30.00% ни ташкил этган, назорат гуруҳида эса G аллели 63 та ҳолатда учраб, барча аллелларнинг 47.73% ни ташкил этган. G аллели учун нисбий хавф (OR) қиймати 0.297>0.469>0.741 бўлиб, бу G аллелининг протектив таъсирга эга эканлигини ва COVID-19 билан боғлиқ асоратлар (миокардит, перикардит ва миоперикардит) ривожланиш хавфини камайтиришини кўрсатади.



4.1-расм. COVID-19 билан боғлиқ кардиал асоратларга (миокардит ва миоперикардит) чалинган беморларда ММП-9 гени -8202 A>G (rs11697325) генотиплари частоталарининг тақсимооти

Тадқиқот натижалари COVID-19 билан боғлиқ миокардитга чалинган беморлар ва назорат гуруҳи ўртасида ММП9 гени -8202 A>G (rs11697325) аллеллари частоталари бўйича сезиларли фарқларни кўрсатди. А аллели COVID-19 билан боғлиқ миокардитга чалинган беморларда назорат гуруҳига нисбатан сезиларли даражада кўпроқ учраган, бу унинг ушбу касаллик ривожланишидаги предраспозицион ролини кўрсатади. Бу маълумотлар Маркелов ва ҳаммуаллифлар (2016) томонидан ўтказилган тадқиқот билан тасдиқланади, улар ҳам А аллелини юрак-қон томир касалликлари хавфини ошириши билан боғлиқ деб топганлар.

Бошқа томондан, G аллели назорат гуруҳида асосий гуруҳга нисбатан сезиларли даражада кўпроқ учраган, бу унинг протектив таъсирини кўрсатади. Бу маълумотлар Аксененко ва Рукши (2023) томонидан ўтказилган тадқиқотлар билан мос келади, улар ММП9 гени аллеллари ва генотиплари турли касалликларга, жумладан юрак-қон томир патологияларига предраспозициясига сезиларли таъсир кўрсатиши мумкинлигини таъкидлаган.

Шундай қилиб, тадқиқот натижалари А аллелини COVID-19 билан боғлиқ асоратлар (миокардит, перикардит ва миоперикардит) ривожланишининг прогностик омили, G аллелини эса протектив таъсирга эга деб кўрсатади. Бу маълумотлар COVID-19 билан касалланган беморларда миокардит ривожланиш хавфини прогноз қилиш учун генетик тестларнинг аҳамиятини таъкидлайди ва ушбу асоратларни даволаш ва олдини олиш учун персоналлаштирилган стратегияларни ишлаб чиқишга ёрдам беради. Бошқа тадқиқотлар натижалари билан таққослаш бизнинг хулосаларимизни тасдиқлайди ва ушбу генетик маркерларнинг клиник амалиётдаги аҳамиятини таъкидлайди.

Полиморфик локус -8202 A>G (rs11697325) гени ММП9 генотипларининг беморлар гуруҳи ва назорат гуруҳидаги тарқалиш ҳолати Харди – Вайнберг мувозанатига мувофиқ келади.

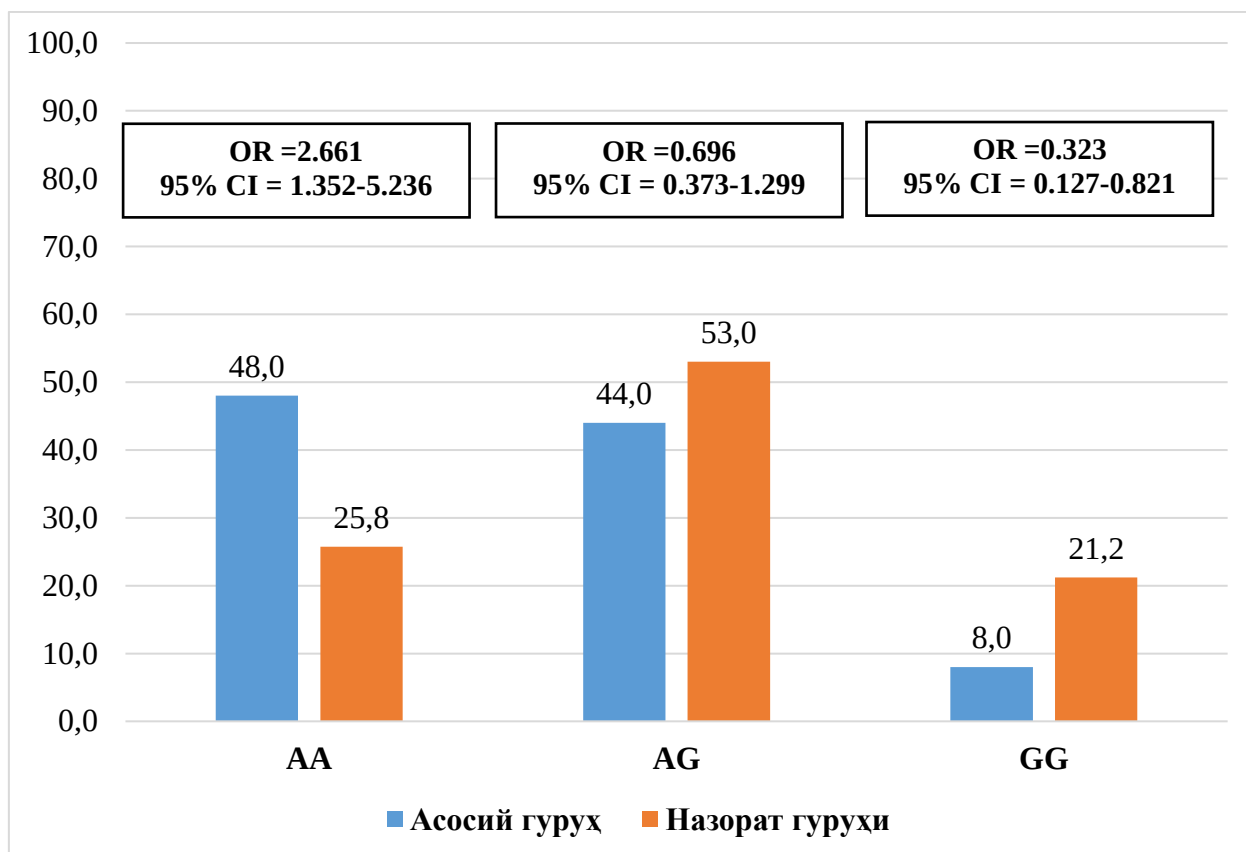
4.2-жадвал

ММП-9 гени -8202 A>G (rs11697325) генотипларининг COVID-19 билан боғлиқ асоратларга чалинган беморларда учраш частотаси

Генотип	Беморлар, n=100	Беморлар, %	Назорат гуруҳи, абс. (%)	χ^2	OR (95% CI)
AA	48	48,00	17 (25,76)	8.256 (p=0.004061)	1.352 >2.661> 5.236
AG	44	44,00	35 (53,03)	1.3 (p=0.254231)	0.373 >0.696> 1.299
GG	8	8,00	14 (21,21)	6.037 (p=0.01401)	0.127 >0.323> 0.821
Изоҳ: χ^2 – Пирсоннинг ишончлилик кўрсаткичи; OR – нисбий хавф.					

Кейинги генотипик ассоциацияларни таққослаш таҳлилида (4.2-жадвал) ММП9 гени -8202 A>G (rs11697325) генотиби GG таркибида беморлар ва назорат гуруҳидаги соғлом шахслар ўртасида сезиларли фарқлар аниқланди

(мувофиқ равишда 8 ва 21,21%; OR = 0,323; 95% CI: 0.127 >0.323> 0.821; $\chi^2=6.037$ (p=0.01401)). Бу маълумотлар GG генотипининг мавжудлиги беморларда асоратлар (миокардит ва миоперикардит) ривожланиш хавфининг камайиши билан боғлиқлигини кўрсатади (4-расм).



4.2-расм. COVID-19 билан боғлиқ асоратлар (миокардит ва миоперикардит) билан оғриган беморларда ММП-9 гени -8202 A>G (rs11697325) генотиплари частотасининг тақсимооти

AG гетерозигот генотипини таҳлил қилишда ҳам унинг беморлар ва назорат гуруҳи ўртасидаги учраш частотаси бўйича фарқлар аниқланди (мувофиқ равишда 44% ва 53%; OR = 0,696; 95% CI: 0,373 >0,696> 1,299; $\chi^2=1,3$ (p=0,254231)). Гарчи фарқлар статистик жиҳатдан аҳамиятли бўлмасада, назорат гуруҳида AG генотипининг кўпроқ учраш тенденцияси кузатилди, бу унинг потенциал протектив аҳамиятига ишора қилиши мумкин. Тадқиқ қилинган намунада беморлар гуруҳида номақбул AA генотипи сезиларли даражада кўпроқ учраган (мувофиқ равишда 48 ва 25,76%; OR = 2,661; 95% CI: 1,352 >2,661> 5,236; $\chi^2=8,256$ (p=0,004061)). Бу AA генотипи

мавжудлиги COVID-19 билан касалланган беморларда асоратлар (миокардит, перикардит ва миоперикардит) ривожланиш хавфини сезиларли даражада оширадиганлигидан далолат беради.

Шундай қилиб, ушбу намунада COVID-19 билан боғлиқ миокардит ривожланишига мойилликни кўрсатувчи маркерлар ММП9 гени -8202 A>G (rs11697325) аллель А ва гомозигот АА генотиби ҳисобланади, ҳимоявий аҳамият эса G аллели ва GG генотипига эга. Бу маълумотлар COVID-19 билан касалланган беморларда кардиал асоратлар (миокардит, перикардит ва миоперикардит) ривожланиш хавфини прогноз қилиш учун генетик тестларнинг аҳамиятини тасдиқлайди.

Ҳозирги тадқиқот натижалари муҳим клиник аҳамиятга эга, чунки улар миокардит ривожланиш хавфи ошган беморларни аниқлаш имконини беради, бу эса самаралироқ мониторинг ва эрта аралашувга ёрдам бериши мумкин. Клиник амалиётга генотипик тестларни жорий этиш COVID-19 билан боғлиқ асоратларнинг даволаш ва олдини олишга персоналлаштирилган ёндашув учун фойдали восита бўлиши мумкин.

Бундан ташқари, генотиплар ва миокардит ривожланиш хавфи ўртасидаги аниқланган ассоциациялар коронавирус инфекцияси билан боғлиқ касалликларнинг оғирлиги ва натижаларига таъсир кўрсатувчи генетик омилларнинг қўшимча тадқиқотларини муҳимлигини таъкидлайди. Бу ассоциациялар асосида ётган механизмларни чуқур ўрганиш, матрикс металлопротеиназалар фаолиятини модуллаштириш ва беморларда клиник натижаларни яхшилашга қаратилган янги терапевтик стратегияларни ишлаб чиқишга олиб келиши мумкин.

Шундан сўнг ТИМП-1 rs11551797 гени 536C>T (rs11551797) аллеллари ва генотипларининг тақсимооти хусусияти ўрганилди. ТИМП-1 оксиди аминокислоталар таркибида rs11551797 изолейцинни 158-позицияда изолейцин билан синонимик алмаштиришга олиб келади. Тадқиқ этилган аминокислота изолейцин цинк бармоғи тузилиши ичида жойлашган.

Нуклеин кислоталар даражасида пиримидинни пиримидинга алмаштириш: AUC дан AUU га амалга ошади. Бундай алмаштириш кодоннинг ўзгаришига олиб келади, бу эса трансляция жараёнига сезиларли таъсир кўрсатиши мумкин. Трансляция жараёнида урацил билан химиявий боғланиш цитозинга нисбатан енгилроқ эридишга эга. Бу эса трансляция тезлигини оширишга, шунингдек, хатоларнинг юқори эҳтимолига ва оксилнинг структура-функционал хоссаларига таъсир қилиши мумкин.

Ушбу соҳадаги тадқиқотлар ММП фаолиятини тартибга солиш механизмларини ва уларнинг ингибиторлари билан ўзаро таъсирини тушуниш учун муҳим аҳамиятга эга. Олинган маълумотлар ушбу ферментлар фаолиятини модуллаштириш ва уларнинг патологик таъсирини олдини олишга қаратилган янги терапевтик стратегияларни ишлаб чиқиш учун фойдаланилиши мумкин.

Шундай қилиб, нуклеин кислоталар даражасида пиримидинни пиримидинга алмаштириш, AUC дан AUU га алмаштириш каби ҳолатларда, оксилларнинг нормал функциясини сақлаш ва касалликларни олдини олиш учун генетик маълумотларнинг аниқлиги ва барқарорлиги аҳамиятини кўрсатади.

COVID-19 билан боғлиқ асоратлар билан оғриган беморларда ТИМП-1 гени 536C>T (rs11551797) аллеллари тақсимооти

Тадқиқот натижалари асосий гуруҳда С аллели 194 та ҳолатда учраганлигини, яъни барча аллелларнинг 97%ини ташкил этганлигини кўрсатди. Назорат гуруҳида С аллели 288 та ҳолатда учраган бўлиб, бу барча аллелларнинг 97,73%ини ташкил этади. χ^2 кўрсаткичи 0,159 ни ташкил этди, бу эса С аллели частоталари ўртасида асосий ва назорат гуруҳлари ўртасида статистик жиҳатдан аҳамиятли фарқ йўқлигини кўрсатади ($p=0,689641$). С аллели учун OR (нисбий хавф) қиймати $0,185 > 0,752 > 3,061$ ни ташкил этди, бу С аллели COVID-19 билан боғлиқ кардиал асоратлар (миокардит, перикардит ва миоперикардит) ривожланиши хавфига сезиларли таъсир кўрсатмаслигини кўрсатади.

COVID-19 билан боғлиқ кардиал асоратлар (миокардит, перикардит ва миоперикардит) билан оғриган беморларда ва назорат гуруҳида ТИМП-1 гени 536C>T (rs11551797) аллеллари тақсимооти бўйича маълумотлар 3-жадвалда келтирилган.

4.3-жадвал

COVID-19 билан боғлиқ асоратлар билан оғриган беморларда ТИМП-1 гени 536C>T (rs11551797) аллеллари тақсимооти

Аллель	Аллеллар сони	Аллеллар сони, %	Назорат гуруҳи, абс. (%)	χ^2	OR (95% CI)
C	194	97,00	288 (97.73%)	0.159 (p=0.689641)	0.185 >0.752> 3.061
T	6	3,00	3(2.27%)		0.327 >1.33> 5.413
Изоҳ: χ^2 – Пирсоннинг ишончлилик кўрсаткичи; OR – нисбий хавф.					

Т аллели асосий гуруҳда 6 та ҳолатда, яъни барча аллелларнинг 3%ида аниқланган. Назорат гуруҳида Т аллели 3 та ҳолатда, яъни барча аллелларнинг 2,27%ида аниқланган. Т аллели учун OR қиймати 0,327 >1,33> 5,413 ни ташкил этди, бу эса Т аллелининг COVID-19 билан боғлиқ кардиал асоратлар (миокардит, перикардит ва миоперикардит) ривожланиши хавфига сезиларли таъсир кўрсатмаслигини кўрсатади.

4-жадвалда генотиплаш натижасида олинган маълумотлар кўрсатилган, ушбу намунада COVID-19 билан боғлиқ миокардит билан касалланган беморларда 536C>T (rs11551797) ТИМП-1 генида таҳлил қилинган патологияни ривожлантиришга мойиллик кўрсатувчи аҳамиятли маркерлар аниқланмади.

Тадқиқот натижалари 536C>T (rs11551797) ТИМП-1 гени аллелларининг COVID-19 билан боғлиқ кардиал асоратлар (миокардит, перикардит ва миоперикардит) билан касалланган беморлар ва назорат гуруҳи ўртасида аҳамиятли фарқларни кўрсатмаганлигини кўрсатди. С аллели ҳар

икки гуруҳда ҳам доминант бўлган, асосий гуруҳда 97% ва назорат гуруҳида 97,73% ҳолатларда учраган. χ^2 кўрсаткичи ва OR қийматлари С аллели частоталари асосий ва назорат гуруҳлари ўртасида статистик жиҳатдан аҳамиятли фарқ йўқлигини кўрсатди, бу эса ушбу аллель COVID-19 билан боғлиқ кардиал асоратлар (миокардит, перикардит ва миоперикардит) ривожланишида мойиллик омили эмаслигини англатади.

Шунингдек, Т аллелининг частотаси ҳам асосий ва назорат гуруҳлари ўртасида сезиларли фарқларни кўрсатмади. Т аллели асосий гуруҳда 3% ва назорат гуруҳида 2,27% ҳолатларда учраган, бу ҳам статистик жиҳатдан аҳамиятли эмас. Т аллели учун OR қиймати бу аллелнинг COVID-19 билан боғлиқ кардиал асоратлар (миокардит, перикардит ва миоперикардит) ривожланиши хавфига сезиларли таъсир кўрсатмаслигини кўрсатди.

Шундай қилиб, тадқиқот натижалари 536С>Т (rs11551797) ТИМП-1 гени аллеллари ва COVID-19 билан боғлиқ кардиал асоратлар (миокардит, перикардит ва миоперикардит) ривожланиши ўртасида боғлиқликни аниқламади. Бу COVID-19 билан касалланган беморларда миокардитга мойилликни таъсир қилувчи генетик омилларни аниқлаш учун қўшимча тадқиқотлар ўтказиш зарурлигини таъкидлайди. Бошқа тадқиқотлар натижалари билан солиштирилганда, бизнинг хулосаларимиз тасдиқланди ва инфекция касалликларда генетик мойилликларни ўрганишда комплекс ёндашувнинг аҳамияти таъкидланди.

4-жадвалдаги натижалар СС генотиби асосий гуруҳ беморларининг 94%ида, яъни 94 та ҳолатда учраганлигини кўрсатди. Назорат гуруҳида СС генотиби беморларнинг 95,45%ида, яъни 63 та ҳолатда учраган. χ^2 кўрсаткичи 0,164 ни ташкил этди, бу эса асосий ва назорат гуруҳлари ўртасида СС генотиби частоталари ўртасида статистик жиҳатдан аҳамиятли фарқ йўқлигини кўрсатади ($p=0,685459$). СС генотиби учун OR (нисбий хавф) қиймати $0,18 > 0,746 > 3,093$ ни ташкил этди, бу эса СС генотиби COVID-19 билан боғлиқ кардиал асоратлар (миокардит, перикардит ва миоперикардит) ривожланишида сезиларли хавф омили эмаслигини кўрсатади.

4.4-жадвал

COVID-19 билан боғлиқ асоратлар билан оғриган беморларда ТИМП-1 гени 536C>T (rs11551797) генотиплари частотасининг тақсимоти

Генотип	Беморлар, n=100	Беморлар, %	Генотип	Назорат гурухи, абс. (%)	χ^2	OR (95% CI)
CC	94	94,00	CC	63 (95,45)	0.164 (p=0.685459)	0.18 >0.746< 3.093
CT	6	6,00	CT	3 (4,55)	0.164 (p=0.685459)	0.323 >1.34< 5.558
TT	0	0,00	TT	0		
Изоҳ: χ^2 – Пирсоннинг ишончлилик кўрсаткичи; OR – нисбий хавф.						

СТ генотипи асосий гуруҳда беморларнинг 6%ида, яъни 6 та ҳолатда аниқланган. Назорат гуруҳида СТ генотипи 4,55% беморларда, яъни 3 та ҳолатда аниқланган. СТ генотипи учун χ^2 кўрсаткичи ва OR қиймати ҳам статистик жиҳатдан аҳамиятли фарқни кўрсатмади (p=0,685459 ва OR=0,323 >1,34< 5,558 мувофиқ равишда), бу СТ генотипи COVID-19 билан боғлиқ кардиал асоратлар (миокардит, перикардит ва миоперикардит) ривожланишида аҳамиятли хавф омили эмаслигини кўрсатади.

ТТ генотипи на асосий гуруҳда, на назорат гуруҳида аниқланмаган, бу эса ушбу генотипнинг ўрганилган беморлар орасида жуда кам ёки умуман тарқалмаганлигини кўрсатади.

536C>T (rs11551797) ТИМП-1 гени генотиплари тақсимотининг таққослаш таҳлилида COVID-19 билан боғлиқ кардиал асоратлар (миокардит, перикардит ва миоперикардит) билан касалланган беморлар ва назорат гуруҳи ўртасида ишончли фарқлар аниқланмади.

Тадқиқот натижалари 536C>T (rs11551797) ТИМП-1 гени генотиплари частоталарининг COVID-19 билан боғлиқ кардиал асоратлар (миокардит, перикардит ва миоперикардит) билан касалланган беморлар ва назорат гуруҳи ўртасида аҳамиятли фарқларни кўрсатмаганлигини кўрсатди. СС генотиби ҳар икки гуруҳда ҳам доминант бўлиб, асосий гуруҳда 94% ва назорат гуруҳида 95,45% ҳолатларда учраган. СС генотиби учун χ^2 кўрсаткичи ва OR қиймати асосий ва назорат гуруҳлари ўртасида СС генотиби частоталари ўртасида статистик жиҳатдан аҳамиятли фарқ йўқлигини кўрсатди, бу эса ушбу генотип COVID-19 билан боғлиқ кардиал асоратлар (миокардит, перикардит ва миоперикардит) ривожланишида мойиллик омили эмаслигини англатади.

Шунингдек, СТ генотиби частотаси ҳам асосий ва назорат гуруҳлари ўртасида сезиларли фарқларни кўрсатмади. СТ генотиби асосий гуруҳда 6% ва назорат гуруҳида 4,55% ҳолатларда учраган, бу ҳам статистик жиҳатдан аҳамиятли эмас. ТТ генотиби на асосий, на назорат гуруҳида аниқланмаган, бу эса ушбу генотипнинг ўрганилган беморлар орасида жуда кам тарқалганлигини кўрсатади. Шунинг учун 536C>T (rs11551797) ТИМП-1 гени генотиплари COVID-19 билан боғлиқ кардиал асоратлар (миокардит, перикардит ва миоперикардит) ривожланишига аҳамиятли таъсир кўрсатмайди.

Тадқиқотда А аллели ва АА гомозигот генотиби -8202 A>G (rs11697325) ММП-9 гени COVID-19 билан боғлиқ кардиал асоратлар (миокардит, перикардит ва миоперикардит) ривожланиш хавфини оширадиганлиги аниқланган. G аллели ва GG генотиби эса ҳимоявий таъсирга эга. Бу маълумотлар COVID-19 билан касалланган беморларда миокардит ривожланиш хавфини прогноз қилиш учун генетик тестларнинг аҳамиятини тасдиқлайди.

Олинган маълумотларга асосланиб, COVID-19 билан касалланган беморларда кардиал асоратларга (миокардит, перикардит ва миоперикардит) мойилликни таъсир қилувчи бошқа генетик омилларни аниқлаш учун қўшимча тадқиқотларни давом эттириш тавсия этилади. ММП-9 гени

аллеллари ва генотиплари ҳамда COVID-19 билан боғлиқ миокардит ривожланиши ўртасидаги аниқланган ассоциацияларни ҳисобга олган ҳолда, бу асоратни даволаш ва олдини олиш учун персоналлаштирилган стратегияларни ишлаб чиқиш муҳимдир.

Тадқиқот натижалари 536C>T (rs11551797) ТИМП1 гени аллеллари ва генотиплари ҳамда COVID-19 билан боғлиқ кардиал асоратлар (миокардит, перикардит ва миоперикардит) ривожланиши ўртасида боғлиқликни аниқламади. Бироқ, А аллели ва АА генотипи -8202 A>G (rs11697325) ММП9 гени COVID-19 билан боғлиқ миокардит ривожланиш хавфига алоқадор эканлиги аниқланди, бу эса ушбу соҳада қўшимча генетик тадқиқотлар ўтказиш зарурлигини таъкидлайди.

Шунингдек, СТ генотипи частотаси ҳам асосий ва назорат гуруҳлари ўртасида сезиларли фарқларни кўрсатмади. СТ генотипи асосий гуруҳда 6% ва назорат гуруҳида 4,55% ҳолатларда учраган, бу ҳам статистик жиҳатдан аҳамиятли эмас. ТТ генотипи на асосий, на назорат гуруҳида аниқланмаган, бу эса ушбу генотипнинг ўрганилган беморлар орасида жуда кам тарқалганлигини кўрсатади. Шунинг учун 536C>T (rs11551797) ТИМП-1 гени генотиплари COVID-19 билан боғлиқ кардиал асоратлар миокардит ривожланишига аҳамиятли таъсир кўрсатмайди.

Тадқиқотда А аллели ва АА гомозигот генотипи -8202 A>G (rs11697325) ММП-9 гени COVID-19 билан боғлиқ миокардит ривожланиш хавфини оширадиганлиги аниқланган. G аллели ва GG генотипи эса ҳимоявий таъсирга эга. Бу маълумотлар COVID-19 билан касалланган беморларда миокардит ривожланиш хавфини прогноз қилиш учун генетик тестларнинг аҳамиятини тасдиқлайди.

Олинган маълумотларга асосланиб, COVID-19 билан касалланган беморларда миокардитга мойилликни таъсир қилувчи бошқа генетик омилларни аниқлаш учун қўшимча тадқиқотларни давом эттириш тавсия этилади. ММП-9 гени аллеллари ва генотиплари ҳамда COVID-19 билан боғлиқ миокардит ривожланиши ўртасидаги аниқланган ассоциацияларни

ҳисобга олган ҳолда, бу асоратни даволаш ва олдини олиш учун персоналлаштирилган стратегияларни ишлаб чиқиш муҳимдир.

Тадқиқот натижалари 536C>T (rs11551797) ТИМП-1 гени аллеллари ва генотиплари ҳамда COVID-19 билан боғлиқ миокардит ривожланиши ўртасида боғлиқликни аниқламади. Бироқ, А аллели ва АА генотиби -8202 A>G (rs11697325) ММП-9 гени COVID-19 билан боғлиқ миокардит ривожланиш хавфига алоқадор эканлиги аниқланди, бу эса ушбу соҳада қўшимча генетик тадқиқотлар ўтказиш зарурлигини таъкидлайди.

Х О Т И М А

COVID-19 пандемиясининг тарқалиши глобал соғлиқни сақлаш тизимида сезиларли ўзгаришларга сабаб бўлиб, мавжуд муаммоларни янада кучайтирди ва янги муаммоларни очиб берди. Инфекциянинг энг хавфли оқибатларидан бири миокардит ва миоперикардит каби юрак-қон томир асоратларининг ривожланиши бўлди. Бу патологиялар, юрак мушаклари ва уни ўраб турган тўқималарнинг яллиғланиши билан тавсифланадиган ҳолатлар сифатида, нафақат COVID-19 клиник кечишини оғирлаштиради, балки беморлар саломатлигига узоқ муддатли салбий таъсир кўрсатади, шу жумладан, юрак етишмовчилиги ва бошқа жиддий юрак-қон томир касалликлари хавфини оширади. Тадқиқотларга кўра, COVID-19 билан касалланган беморлар орасида миокардит ва миоперикардитнинг пайдо бўлиш тезлиги қатор омилларга, жумладан, ёш, жинс, ҳамроҳ касалликлар ва эҳтимолий генетик мойилликка боғлиқ равишда ўзгариши мумкин. Дунё бўйлаб COVID-19 билан касалланганларнинг кўпчилигини ҳисобга олган ҳолда, ушбу асоратларнинг ривожланиш механизмларини ўрганиш алоҳида долзарб аҳамият касб этади [Алёхин М.Н., 2021.; Моисеев С., 2020.; Liu, E., 2020.; Fu Y., 2020.; Luk I.K., 2019.; Bhasin, S., 2018;].

SARS-CoV нинг инсон тўқима ҳужайраларига кириш механизми дастлаб вирусли мембрананинг плазма мембранаси билан тўғридан-тўғри бирлашиши сифатида аниқланган [Luk I.K., 2019]. SARS-CoV мембранасининг тўғридан-тўғри синтези S оксидининг S20 позициясида критик протеолитик бўлиниши билан ёрдам беради. Бу ҳодиса нафақат мембрана синтезини таъминлабгина қолмай, балки вируснинг инфекциясини ҳам аниқлайди. Бундан ташқари, вируснинг кириш йўллари турли механизмлар билан амалга ошириладиган клатринга боғлиқ ва клатринга боғлиқ бўлмаган эндоцитозни ўз ичига олади [Lu R., 2020; Baldwin I.J., 2020]. Ҳужайра ичига киргандан сўнг вируснинг РНК геноми цитоплазмага чиқарилади, бу ерда унинг таржимаси иккита полипротеин ва структуравий оксилларнинг шаклланиши билан бошланади. Кейин вирус геномининг репликацияси бошланади. Янги синтез қилинган

конверт гликопротеинлари эндоплазматик ретикулум ёки Голжи аппарати мембранасига интеграциялашган. Кейин нуклеокапсид геномик РНКни нуклеокапсид оксиллари билан бирлаштириш орқали йиғилади. Вирусли заррачаларни кўпайтириш жараёни вирус зарраларини олиб юривчи пуфакчалар ҳосил бўлишини ўз ичига олади, кейинчалик улар плазма мембранаси билан бирлашади, натижада вирус ажралиб чиқади.

Марказий гемодинамика COVID-19 билан касалланган беморларда юрак-қон томир тизимининг ҳолатини баҳолашда муҳим рол ўйнайди, чунки у умумий қон айланиш ҳолати ва юрак функциясини акс эттиради [Hoffmann M., 2020]. Юрак иши, тизимли қон томир қаршилиги ва ўпка артерияси босими каби марказий гемодинамик кўрсаткичлар қон айланишининг бузилиши даражасини баҳолаш ва адекват терапияни танлаш учун муҳим кўрсаткичдир [Zhou F., 2020]. COVID-19 нинг оғир шакллари бўлган беморларда кўпинча бу параметрларда сезиларли ўзгаришлар кузатилади, бу тизимли яллиғланиш реакцияси, гиповолемия ва юрак қисқаришининг бузилиши билан боғлиқ [Wang D., 2020].

Бундан ташқари, гемодинамик бузилишлар чуқур томир тромбози ва ўпка эмболияси каби тромбоемболик асоратларнинг ривожланишига ёрдам беради [Brosnahan S.B., 2020; Siciliano N.A., 2022]. COVID-19 туфайли келиб чиққан гипоксия гиперкоагуляцияни кучайтиради, бу тромбоз хавфини оширади ва антикоагулянт терапиядан фойдаланишни талаб қилади [Dutta S., 2021; Zhao Y., 2020; Morin L., 2021]. Тромбоемболик асоратлар ва гемодинамик беқарорликнинг комбинацияси беморларнинг прогнозини сезиларли даражада ёмонлаштириши мумкин, айниқса кислород танқислиги ва орган перфузиясининг бузилиши шароитида [Deng Y., 2020; Zhu Z.W., 2020]. Шундай қилиб, гемодинамик параметрларни мониторинг қилиш ва бошқариш COVID-19 билан касалланган беморларда, айниқса оғир касал бўлганларда натижаларни яхшилашда муҳим рол ўйнайди.

Матрикс металлопротеиназалар (ММП) коллаген, эластин, ламинин ва бошқа оксил тузилмалари каби хужайрадан ташқари матрикс (ХТМ)

компонентларини гидролизлашга қодир бўлган катта ферментлар оиласи бўлиб, улар тўқималар ва органларнинг структуравий яхлитлигини сақлайди [Анаев Э.Х.,2020]. ХТМ деградацияси жараёни тўқималарнинг нормал ривожланиши, ўсиши ва даволаниши учун зарурдир, аммо ММПлар тартибга солинмаганда, хужайрадан ташқари компонентларнинг ҳаддан ташқари нобуд бўлиши патологик ўзгаришларга олиб келиши мумкин [Chen T.,2020; De Sa T.C.,2021]. Яллиғланишли юрак касалликлари, шу жумладан, COVID-19 сабаб бўлган миокардит ва миоперикардит шароитида ММП фаоллигининг ошиши ХТМ деградациясининг кучайиши билан боғлиқ бўлиб, миокард фибрози ва қайта қуришга ёрдам беради, бу юрак-қон томир тизимининг функционал бузилишларини кучайтиради [Салтанова А. И.,2021; Адамян Л.В.,2020; Selek A., 2020].

Матрикс металлопротеиназалар (ММП) ва уларнинг тўқимавий ингибиторлари (TIMP) юрак тўқималари тузилиши ва функциясини сақлашда марказий ўрин тутадиган хужайралараро матрикснинг қайта тузилиш жараёнларининг асосий регуляторлари ҳисобланади. Яллиғланиш ҳолатида, COVID-19 да кузатилганидек, ММП ва TIMP ўртасидаги мувозанатнинг бузилиши хужайралараро матрикснинг бузилишига олиб келиши мумкин, бу эса миокарднинг шикастланишига ва юракдаги яллиғланиш жараёнларининг ривожланишига ёрдам беради. ММП ва TIMP генларидаги полиморфик вариантлар ушбу оқсилларнинг фаолиятини ўзгартириши мумкин, бу эса ўз навбатида яллиғланиш реакциялари кучайишига ва тўқималар шикастланишининг даражасига таъсир кўрсатиши мумкин.

Матрикс металлопротеиназаларининг (TIMPc) тўқималарининг ингибиторлари кичик оқсиллар бўлиб, улар ММП фаоллигини тартибга солишда, хужайрадан ташқари матрикснинг (ХТМ) ҳаддан ташқари парчаланишининг олдини олишда ва тўқималарнинг структуравий яхлитлигини сақлашда муҳим рол ўйнайди [Wang Y.,2020]. Структуравий равишда, TIMPлар ММПларнинг фаол марказлари билан боғланишга қодир бўлган доменлардан иборат бўлиб, уларнинг протеолитик фаоллигини

ингиберлайди [Wang D.,2020]. ТИМП нинг тўртта асосий тури (ТИМП-1, ТИМП-2, ТИМП-3 ва ТИМП-4) мавжуд бўлиб, уларнинг ҳар бири ўзига хос тўқималарнинг тарқалиши ва турли хил ММПларни ангиберлаш қобилятининг ўзгарувчанлиги билан тавсифланади [Chen C.,2020]. Масалан, ТИМП-1 ММП-9 га юқори даражада яқинлик кўрсатади, ТИМП-2 эса ММП-2 билан боғланишни афзал кўради, бу эса организмга тўқималарнинг эҳтиёжларига қараб турли хил ММП турларини фаоллаштиришни самарали бошқариш имконини беради [Lania A.,2020; Mao Y.,2020].

ТИМПларнинг вазифаси нафақат ММПларни ангиберлаш, балки тўқималарнинг гомеостази жараёнлари учун муҳим бўлган ХТМ компонентларини йўқ қилиш ва тиклаш ўртасидаги мувозанатни сақлашдир. Ушбу ангибиторлар ортиқча ММП фаоллигини олдини олади, ХТМнинг йўқ қилинишини чеклайди ва шунинг учун тўқималарни яллиғланиш ва юқумли жараёнлардан келиб чиқадиган зарарлардан ҳимоя қилишга ёрдам беради [Chakraborty U.,2020]. COVID-19да ТИМПларнинг бу функцияси айниқса муҳим бўлади, чунки гипер яллиғланиш билан бирга бўлган ММПларнинг фаоллашувининг кучайиши ХТМнинг ҳаддан ташқари йўқ қилинишига олиб келиши мумкин, бу эса ўз навбатида миокарддаги таркибий ўзгаришларни келтириб чиқаради ва миокардит ривожланиш хавфини оширади. [Brancatella A.,2020].

Бундан ташқари, ТИМПлар ҳужайра пролиферацияси, апоптоз ва ангиогенезни тартибга солиш билан боғлиқ турли хил ҳимоя механизмларида иштирок этади. Масалан, ТИМП-3 апоптозни рағбатлантириш қобилятига эга, бу яллиғланиш жараёнини назорат қилиш ва зарарланган ҳужайраларни олиб ташлаш учун муҳим бўлиши мумкин. Бу функция, айниқса, ортиқча яллиғланиш реакцияси ҳужайра ва тўқималарнинг кенг тарқалган шикастланишига олиб келадиган COVID-19 каби вирусли инфекцияларда долзарбдир. Яллиғланиш зонасида ТИМП даражасини сақлаб туриш апоптозни тартибга солиш ва яллиғланиш реакцияларини камайтириш орқали зарарни чеклашга ёрдам беради.

Шу нуқтаи назардан, матрикс металлопротеиназа (ММП) ва тўқима ингибитори (ТИМП) генларидаги полиморфизмлар каби генетик мойилликлар ушбу яллиғланиш шароитларининг сезувчанлиги ва зўравонлигини аниқлашда муҳим рол ўйнайди ва уларни тадқиқотнинг асосий йўналишига айлантиради. Тадқиқот шуни кўрсатдики, ММП генларидаги полиморф ўзгаришлар, хусусан, ММП-9 генидаги -8202 А>G полиморфизми (rs11697325) хужайрадан ташқари матрикснинг қайта тузилиши ва деградацияси учун масъул бўлган ферментларнинг фаоллигига таъсир қилади. А аллели ва гомозигот АА генотиби билан боғлиқ ММП фаоллигининг ошиши миокардда яллиғланиш ва фибротик ўзгаришларга олиб келадиган матрикс деградацияси жараёнларининг кучайишига ёрдам беради ва бу полиморфизмларни COVID-19 да миокардит ривожланиши учун муҳим предпозиция қилувчи омилларга айлантиради. Юқори ММП фаоллиги бузғунчи жараёнлар билан боғлиқ бўлиб, бу нафақат бизнинг тадқиқотимиз, балки ушбу ферментларнинг ортикча фаоллиги коллаген тузилмаларини йўқ қилишга олиб келиши, шароитларда яллиғланиш ва фиброз хавфини оширишини кўрсатадиган бир қатор бошқа тадқиқотлар билан тасдиқланган. вирус юки хисобланади.

ММП ва ТИМП полиморфизмларини COVID-19 га индивидуал сезгирлик контекстида жиддий ўрганиш алоҳида қизиқиш уйғотади. ММП ва ТИМП генларида маълум полиморфизмга эга бўлган беморлар кўпроқ агрессив яллиғланиш реакцияларига ва номутаносиб тўқималарни қайта қуришга мойил бўлиши мумкин, бу эса асоратлар хавфини оширади. Ушбу маълумотлардан COVID-19да миокардит ва бошқа юрак-қон томир касалликларининг ривожланиш эҳтимолини башорат қилиш учун генетик тестларни ишлаб чиқиш, шунингдек, миокардни ҳимоя қилиш ва яллиғланишни назорат қилишга қаратилган индивидуал терапевтик стратегияларни яратиш учун фойдаланиш мумкин.

ММП ва ТИМП ген полиморфизмлари муҳим генетик белгилар бўлиб, улар COVID-19 сабаб бўлган миокардит ва миоперикардитнинг оғир

шакллари ривожланиш хавфини башорат қила олади. ММП ва ТИМП генларининг маълум полиморфизмлари бўлган беморларда ММП фаоллигининг ошиши ва уларнинг ингибиторлари функциясининг етарли эмаслиги туфайли янада оғирроқ яллиғланишга мойил бўлади. Ушбу генетик мойилликлар нима учун COVID-19 билан касалланган баъзи беморлар миокардит ва миоперикардитнинг оғирроқ шакллари бошдан кечиришини тушунтириши мумкин, чунки ММП ва ТИМП фаоллиги ўртасидаги номутаносиблик фибрознинг ривожланишига ва юрак етишмовчилигининг ривожланишига олиб келади.

Шундай қилиб, ММП ва ТИМП генларининг полиморф вариантлари COVID-19 каби юқумли касалликларда юрак-қон томир асоратлари хавфининг муҳим омили ҳисобланади. Улар яллиғланиш реакциясининг интенсивлигини, тўқималарнинг шикастланиш даражасини ва фиброзга мойиллигини аниқлайди, бу уларни келажакдаги тадқиқотлар ва потенциал терапевтик ёндашувлар учун истiqболли мақсадларга айлантиради. ММП нинг хужайрадан ташқари матриксга ҳалокатли таъсирини чеклаш орқали ҳимоя функцияларини бажарадиган ТИМП-1 каби металлопротеиназаларнинг тўқима ингибиторларининг ролини тушуниш тулик муҳимдир.

Топилмалар COVID-19да юрак-қон томир асоратлари ривожланиш хавфи юқори бўлган беморларни аниқлашда генетик тест муҳимлигини таъкидлайди. ММП9 генининг А аллели ва АА генотиби каби предпозиция қилувчи аллеллар ва генотипларни аниқлаш миокард яллиғланиш жараёнларининг олдини олишга ва жиддий оқибатлар хавфини камайитиришга қаратилган шахсийлаштирилган даволаш стратегияларини ишлаб чиқишга ёрдам беради. Генетик профилга асосланган индивидуал ёндашув асоратларни олдини олиш учун кўпроқ интенсив мониторинг ва эрта аралашувни талаб қилиши мумкин бўлган беморларни аниқроқ аниқлайди ва генетик маълумотларни клиник амалиётга интеграция қилиш муҳимлигини таъкидлайди.

Келажадаги тадқиқотлар ирсий мойиллик ва SARS-CoV-2 каби юқумли омиллар ўртасидаги ўзаро таъсирни чуқур ўрганишга қаратилган бўлиши керак, бу эса COVID-19да яллиғланиш реакцияси ва фибрознинг кучайиши механизмини яхшироқ тушуниши керак. ММП ва ТИМП генларининг полиморфизмларини аниқлашга қаратилган янада самарали диагностика усуллари ишлаб чиқиш зарур, бу эса COVID-19 билан касалланган беморларда миокардит ва миоперикардитнинг олдини олиш ва даволашга ёндашувни шахсийлаштиради. Бундан ташқари, юрак-қон томир асоратлари хавфи юқори бўлган шахсларни аниқлаш учун генетик скрининг имкониятларини ўрганиш, шунингдек, ММП фаолиятини тартибга солиш ва ТИМПларнинг ҳимоя функциясини оширишга қаратилган мақсадли терапевтик стратегияларни ишлаб чиқиш тавсия этилади.

Бундан ташқари кейинги тадқиқотлар ММП ва ТИМП фаоллигини тартибга солувчи генетик ва эпигенетик омиллар ўртасидаги ўзаро таъсир механизмини, шунингдек уларнинг COVID-19 да яллиғланиш реакцияларига таъсирини чуқур ўрганишга қаратилган бўлиши керак. Вирусли инфекция пайтида яллиғланиш реакциясини модуляция қила оладиган ММП ва ТИМП генларидаги бошқа полиморфизмларни, шунингдек, цитокинлар ва бошқа яллиғланишга қарши молекулаларнинг экспрессиясига таъсирини ўрганиш айниқса муҳимдир. Ушбу механизмларни яхши тушуниш ортқча ММП фаоллигини бостиришга ёки ТИМП нинг ҳимоя таъсирини кучайтиришга қаратилган янги терапевтик стратегияларни ишлаб чиқишга ёрдам беради, бу юрак тўқималарида оғир яллиғланиш жараёнларини ривожланиш эҳтимолини сезиларли даражада камайтиради.

Маълумотларимиз шуни тасдиқлайдики, ирсий омиллар COVID-19да юрак-қон томир асоратларига мойилликни аниқлашда ҳал қилувчи рол ўйнайди. ММП-9 генидаги полиморф вариантлари, айниқса А аллелининг ва гомозигот АА генотипининг мавжудлиги миокардит ва миоперикардит хавфининг ошиши билан боғлиқ бўлиб, бу асоратларнинг патогенезида уларнинг аҳамиятини тасдиқлайди. Ушбу топилмаларнинг юқори долзарблиги

ва клиник аҳамиятини ҳисобга олган ҳолда, ММП-9 полиморф вариантлари учун генетик тест COVID-19 билан касалланган беморларда хавфни баҳолаш ва профилактика чораларини ишлаб чиқиш учун муҳим диагностика воситасига айланиши мумкин. Ушбу комплекс ёндашув, жумладан, генетик тест, яллиғланиш биомаркерларининг мониторинги ва юрак назорати профилактика ва даволаш самарадорлигини ошириши, беморларнинг прогнози ва ҳаёт сифатини яхшилаши мумкин.

Ушбу натижалар муҳим клиник таъсирга эга бўлиб, COVID-19да юрак-қон томир асоратлари хавфини башорат қилиш учун генетик тестдан фойдаланиш муҳимлигини таъкидлайди. Миокардит ривожланиш хавфи юқори бўлган беморларни генетик профилига қараб аниқлаш, кўпроқ мақсадли мониторинг ва ўз вақтида аралашувни осонлаштириши мумкин. Генотипик тестларни клиник амалиётга интеграциялашуви асоратларни даволаш ва олдини олиш учун индивидуал стратегияларни ишлаб чиқиш имконини беради, бу шахсийлаштирилган тиббиёт йўлидаги муҳим қадамдир.

Бундан ташқари, генетик ассоциацияларнинг ушбу топилмалари COVID-19 да яллиғланиш реакцияларини кучайтирадиган ёки сусайтирадиган кўшимча генетик омилларни аниқлашга қаратилган кейинги тадқиқотлар зарурлигини таъкидлайди. ММП ва ТИМП генларининг яллиғланиш жараёнлари билан ўзаро таъсири остида ётган молекуляр механизмларни ўрганиш ушбу оқсилларнинг фаоллигини модуляция қилиш ва шу билан беморларнинг клиник натижаларини яхшилашга қодир бўлган инновацион терапевтик стратегияларни ишлаб чиқишга олиб келиши мумкин.

ХУЛОСАЛАР

1. COVID-19 билан боғлиқ миокардит ва миоперикардит турли клиник кўринишлар, жумладан тахикардия, нафас қисилиши ва кўкрак қафасидаги оғриқлар, шунингдек, яллиғланиш ва миокард шикастланишининг биокимёвий белгиларининг (масалан, тропонин, С-реактив оксил, креатинкиназа) кўтарилиши билан тавсифланди. ЭКГ ва эхокардиография каби инструментал тадқиқотлар ушбу шартларга хос бўлган ўзгаришларни аниқлаши мумкин.

2. Гипертензия, қандли диабет ва семизлик каби хамрох касалликларнинг учраши COVID-19 билан боғлиқ миокардит ва миоперикардит билан оғриган беморларда сезиларли даражада юқори бўлган, бу эса ушбу касалликларнинг ривожланиш хавфини оширишда мумкин бўлган ролни кўрсатади.

3. ММП-9 ва ТИМП-1 генларининг полиморф вариантлари таҳлили шуни кўрсатдики, ушбу генларнинг айрим аллеллари ва генотиплари COVID-19 билан касалланган беморларда миокардит ва миоперикардит ривожланиш хавфининг ошиши билан боғлиқ. Бу ишда Айниқса, ММП-9 генини 8202 A/G (rs11697325) полиморфизмининг AA генотипи ($OR = 2,661$; 95% СИ: $1,352 > 2,661 > 5,236$; $\chi^2 = 8,256$ ($p = 0,004061$) ортиши ва юрак тўқималарининг шикастланишида муҳим аҳамиятга эга эканлиги аниқланган. ТИМП-1 гени 536 C/T (rs11551797) аллеллари ва COVID-19 ўртасида миокардит хавфи билан боғлиқлик аниқланмаган. ММП-9 генининг GG ва AG генотипларида (rs11697325) G аллел вариантыда COVID-19 билан касалланган беморларда миокардит ва миоперикардит ривожланишида ҳимоя таъсири кузатилади, бу эса ушбу полиморфизмни потенциал генетик маркер сифатида кўриб чиқишга ҳамда SARS-CoV-2 инфекцияси билан боғлиқ юрак асоратлари ривожланиш хавфини башорат қилиши аниқланди.

4. Клиник ва лаборатория хусусиятлари, хамрох касалликлар мавжудлиги ва ирсий мойилликни ҳисобга олган ҳолда, COVID-19 дан кейинги миокардит ва миоперикардит билан оғриган беморларни даволаш

алгоритми ишлаб чиқилди. ММП-9 ва ТИМП-1 полиморфизмларининг генетик таҳлили, шу жумладан ММП-9 (rs11697325) генининг GG ва AG генотипларининг ҳимоя таъсири юрак асоратлари ривожланиш хавфини башорат қилиш учун ишлатилиши мумкин. Ушбу маълумотлар COVID-19 билан касалланган беморларда миокардит ва миоперикардитни эрта аниқлаш ва олдини олишга қаратилган диагностика ва даволашнинг шахсийлаштирилган ёндашувларини яратиш имконини беради.

АМАЛИЙ ТАВСИЯЛАР:

1. Гипертензия, қандли диабет ва семизлик билан оғриган беморлар, шунингдек миокардитга генетик мойиллиги бўлган беморлар юрак асоратлари ривожланишининг олдини олиш учун мунтазам тиббий назорат остида бўлишлари керак, бунда биокимёвий белгиларни кузатиш ва ЭКГ, Экокардиография каби инструментал тадқиқотлар ўтказиш муҳим ҳисобланади

2. ММП-9 генининг 8202 A/G (rs11697325) полиморфизмидан COVID-19 билан касалланган беморларда миокардит ва миоперикардит ривожланиш хавфини башорат қилиш учун генетик маркер сифатида фойдаланиш тавсия этилади, бу эса юқори хавф остида бўлган беморларни ўз вақтида аниқлаш ва индивидуал равишда даволаш имконини беради.

АДАБИЁТЛАР РЎЙХАТИ

1. Анаев Э.Х, Княжеская Н.П. Коагулопатия при COVID-19: фокус на антикоагулянтную терапию. // Журнал-Практическая пульмонология. 2020;(1): С3–13.
2. Алёхин МН, Иванов СИ, Степанова АИ. Клиническое значение эхокардиографии у больных с COVID-19: систематический обзор. // Журнал-Медицинский алфавит. 2021;(32): С8–13.
3. Андрологические аспекты новой коронавирусной инфекции COVID-19. Ахвледиани Н. Д., Рева И.А, Чернушенко А.С, и др. // Журнал: Урология. 2021; 6:130–5с.
4. Белых А.Д., Двоерядкина И.В, и Дудедро Д.С. Исследование изменений спирометрических показателей у лиц, перенесших новую коронавирусную инфекцию (COVID-19) // Журнал Медицина будущего II Дальневосточная конференция молодых ученых, Владивосток, 24–27 апреля 2023 г: 2023.339с
5. Диагностика неравномерности легочной вентиляции методом вымывания азота при множественном дыхании у больных, перенесших COVID-19. Крюков Е. В, Савушкина О.И, Черняк А.В, и др. // Журнал Пульмонология. 2021;31(1):30–6 с.
6. Диагностика и лечение миокардитов. Жиров И.В., Масенко В.П., Терещенко С.Н. и др. Клинические рекомендации Рабочая группа по подготовке текста рекомендаций Москва 2019г.1-47с.
7. Кардиомиопатии и миокардиты: руководство / В. С. Моисеев, Г. К. Киякбаев, П. В. Лазарев.М. и др. Библиотека врача-специалиста: кардиология. ГЭОТАР-Медиа, 2020. - 512 с.
8. Миокардитли беморларни олиб бориш бўйича миллий клиник протокол. Сирожидинова Н.З., Низамов У.И., Фозилов Х.Г. ва бошк. Ўзб. Рес. ССВ Тошкент – 2021.11.30.(273) 840-882с.

9. Миокардиты у взрослых. Арутюнов Г. П., Палеев Ф. Н., Моисеева О.М. и др. Клинические рекомендации Российский кардиологический журнал 2021;26(11):4790.1-47с.

10. Новая коронавирусная инфекция (COVID-19): этиология, эпидемиология, клиника, диагностика, лечение и профилактика. Никифоров В.В, Колобухина Л.В, Сметанина С.В, и др. // Учебное методическое пособие 2020; С1-70.

11. «Одобрено на заседании Научно-практического совета Министерства здравоохранения Российской Федерации (заседание от 16.10.2020г. протокол №38/2-3-4)»1-113с.

12. Патогенез Covid-19. Абатуров АЕ., Агафонова Е. А., Кривуша Е.Л. и др. //Журнал-Здоровье ребенка. 2020;15(2):133–44с.

13. Перикардиты. Утвержден протоколом заседания Экспертной комиссии по вопросам развития здравоохранения МЗ РК № 13 от 28.06.2013 года.1-46с.

14. Применение спирографии для оценки аппарата внешнего дыхания у пациентов, перенесших Covid-19 (обзор клинического случая). Малюгин Д.А, Ключкин А.А, Таратута Р.В. и др // Молодежный инновационный вестник Учредители: Воронежский государственный медицинский университет имени. 2021;10(S1): 57–9с.

15. Рентгенологическая семиотика изменений в легких, связанных с новой коронавирусной инфекцией (COVID-19). Гаврилов П. В, Лукина О.В, Смольникова У.А, и др. // Журнал.-Лучевая диагностика и терапия. 2020;11(2):29–36.

16. Сеницын В.Е., Тюрин И. Е, Митьков В.В. Временные согласительные методические рекомендации Российского общества рентгенологов и радиологов (РОРР) и Российской ассоциации специалистов ультразвуковой диагностики в медицине (РАСУДМ)" Методы лучевой диагностики пневмонии при новой коронавирусной инфекции COVID-19"

(версия 2). // Научный журнал Вестник рентгенологии и радиологии. 2020;101(2): С72–89.

17. Сравнение клинических и эхокардиографических показателей пациентов, перенесших пневмонию COVID-19, через три месяца и через год после выписки. Ярославская Е.И, Криночкин Д.В, Широков Н. Е, и др. // Журнал-Кардиология. 2022;62(1): С13.

18. Сравнительная эффективность и безопасность применения препаратов моноклональных антител к ИЛ-6 у пациентов с новой коронавирусной инфекцией COVID-19 тяжелого течения. Салтанова А. И, Бобкова С. С, Жуков А.А, и др. // Вестник интенсивной терапии имени. Ретроспективное когортное исследование. 2021;(1): 69–76с.

19. COVID-19 и репродуктивное здоровье мужчин (обзор литературы). Адамян Л.В, Киселева Ю.Ю, Елагин В.В, и др. // Журнал: [Проблемы репродукции](#). 2020;26(5): 17-21.

20. COVID-19: этиология, клиника, лечение. Щелканов М.Ю, Колобухина Л.В, Бургасова О. А, и др. // Журнал-Инфекция и иммунитет. 2020; Vol .10(3): С42–45.

21. Функция почек и изменения цитокинового профиля при COVID-19. Муркамилов И.Т, Айтбаев К. А, Фомин В. В, и др. // Журнал Клиническая нефрология. 2020;12(3):22–30с.

22. Шарвадзе Г.Г, Мамедов М.Н. Группы риска во время эпидемии COVID-19: фокус на почки и репродуктивную систему. // Журнал: Профилактическая медицина 2020;23(7): 165-178с.

23. Эхокардиографические показатели перенесших COVID-19 пневмонию через три месяца после выписки из стационара. Ярославская Е.И, Криночкин Д.В, Широков Н.Е. и др. //Российский кардиологический журнал. 2021;(8): С65–75.

24. Эффективность тоцилизумаба у пациентов с COVID-19, госпитализированных в ОРИТ: Моисеев С. В, Авдеев С.Н, Тао Е.А, и др. // Журнал Клиническая фармакология и терапия. 2020;29(4):17–25с.

25. A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin. Zhou P, Yang X, Wang X, et al. // Internet. Nature 2020; 579:270-301.
26. A new coronavirus associated with human respiratory disease in China. Wu F, Zhao S, Yu B, et al. // Internet. Nature 2020; 579:265-9.
27. A major outbreak of severe acute respiratory syndrome in Hong Kong. Lee N, I lui D, Wu A, et al. // Journal. N Engl J Med 2003; 348:1986-9194.
28. Association of cardiac injury with mortality in hospitalized patients with COVID-19 in Wuhan, China. Shi S, Qin M, Shen B, et al. // Journal. JAMA Cardiol. 2020;5(7):802-810.
29. Analysis of heart injury laboratory parameters in 273 COVID-19 patients in one hospital in Wuhan, China. Han H, Xie L, Liu R, et al. // Journal Med Virol. 2020;92(7):819-823.
30. A Multicenter Phase 2 Randomized Controlled Study on the Efficacy and Safety of Reparixin in the Treatment of Hospitalized Patients with COVID-19 Pneumonia. G.Landoni, L.Piemont,A.D.Monforte et al. // Journal. PMCID: Available at Accessed 6 March PMC91353832020. 1276-1288s.
31. Anormal pulmonary function and residual CT abnormalities in rehabilitating COVID-19 patients after discharge. J. You, Tú J, Zhang L, et al. // Journal of Infection. 2020 Jun 5;81(2): e150–e152.
32. ACE2 Expression in Pancreas May Cause Pancreatic Damage After SARS-CoV-2 Infection. 2020,18,2128-2130.e2. Liu, E; Long, X.; Zhang, B.; et al. // Journal. Clin. Gastroenterol. Hepatol. 2020 Aug;18(9):2128-2130c.
33. Adrenal insufficiency in coronavirus disease 2019: A case report. Heidarpour, M.; Vakhshoori M.; Abbasi, S.; et al. // Journal. Med. Case. Rep. 2020 Aug 24;14(1):134.
34. A coronavirus disease 2019 (COVID-19) patient with bilateral orchitis. Bridwell, R.E.; Merrill, D.R.; Griffith, S.A.; et al. // Am. Journal. Emerg. Med. 2021 Apr: (3)42: 263-269c.
35. Coronavirus genomics and bioinformatics analysis. Woo P.C, Huang Y, Lau S.K, et al. // Journals: Viruses 2020;2(2):1804-1820c.

36. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. Huang C, Wang Y, Li X, et al. // Journal: The Lancet 2020;395.5(7): 497-506c.

37. Clinical characteristics of 138 hospitalized patients with 2019 novel coronavirus-infected pneumonia in Wuhan, China. Wang D, Hu B, Hu C, et al. // Journal: JAMA 2020;323:4(2):1061-1069.

38. Clinical characteristics of novel coronavirus cases in tertiary hospitals in Hubei Province. Liu K, Fang YY, Deng Y, et al. // Journal: Chin Med J (Engl) 2020;133:5(1):1025-1031c.

39. CT Imaging of the 2019 Novel Coronavirus (2019-nCoV) Pneumonia Lei J, Li J, Li X, et al. // Journal. Radiology 2020 Apr; 295(1):18c.

40. Clinical characteristics of 138 hospitalized patients with 2019 novel coronavirus-infected pneumonia in Wuhan, China. Wang D, Hu B, Hu C, et al. // Journal. JAMA. 2020;323(11): 1061-1069.

41. China Medical Treatment Expert Group for Covid-19. Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China. Guan WJ, Ni ZY, Hu Y, et al. // Journal. N Engl J Med. 2020;382(18): 1708-1720.

42. Comorbidity and its impact on 1590 patients with Covid-19 in China: a nationwide analysis. Guan W. J, Liang W.H, [Y.Zhao](#) et al. // Eur Respir Journal. 2020;55:(5) 532-547.

43. Characteristics and outcomes of 21 critically ill patients with COVID-19 in Washington State. Matt Arentz, Yim E, Klatt L, et al. Journal. JAMA. 2020,323 (16): 1612-1614.

44. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. Zhou F, Yu T, Du R, et al. // Journal. Lancet. 2020;395(10229): 1054-1062. 2020 Mar 28;395(10229):1054-1062.

45. Cardiovascular Implications of Fatal Outcomes of Patients With Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Guo T, Fan Y, Chen M, et al. //

JOURNAL.JAMA Cardiol Observational Study. 2020;5(7):811-818. 2020 Jul1;5(7):811-818.

46. Chen C, Zhou Y, Wang DW. SARS-CoV-2: a potential novel etiology of fulminant myocarditis. // Journal Herz. 2020;45(3):230-232.

47. Clinical characteristics of fatal and recovered cases of coronavirus disease 2019 (COVID-19) in Wuhan, China: a retrospective study. Deng Y, Liu W, Liu K, et al. // Journal. Chin Med J (Engl). 2020; 133(11):1261-1267.

48. Cheng H, Wang Y, Wang G.Q. Organ-protective effect of angiotensin converting enzyme 2 and its effect on the prognosis of COVID-19. // Journal Med Virol. 2020;92(7):726-730.

49. Clinical characteristics of 113 deceased patients with coronavirus disease 2019: retrospective study. Chen T, Wu D, Chen H, et al. // Cite this as: BMJ Journal. 31.03.2020;368:m1091.

50. Comparison of heart failure and 2019 novel coronavirus pneumonia in chest CT features and clinical characteristics. Zhu ZW, Tang JJ, Chai XP, et al. // Journal Zhonghua Xin Xue Guan BingZa Zhi. 2020; 48:5(4):735-739.

51. Coronavirus fulminant myocarditis saved with glucocorticoid and human immunoglobulin. Hu H, Ma F, Wei X., et al. // Journal.Eur Heart J. 2021 Jan 7;42(2):206.

52. Cardiovascular considerations for patients, health care workers, and health systems during the coronavirus disease 2019 (COVID-19) pandemic. Driggin E, Madhavan M.V, Bikdeli B, et al. // Journal J Am Coll Cardiol. 2020; May 12 75 (18):2352-2371.

53. Can we use interleukin-6 (IL-6) blockade for coronavirus disease 2019 (COVID-19)-induced cytokine release syndrome (CRS). Liu B, Li M, Zhou Z, et al. // Journal. Autoimmun. 2020: Jul.111: 1024-1052

54. Clinical status and lung function 10 weeks after severe SARS-CoV-2 infection. Smet J, Stylemans D, Hanon S, et al. // Journal Respiratory Medicine. 2021 Jan:176: 1062-1076.

55. CD8⁺ T cell-mediated injury in vivo progresses in the absence of effector T cells. Small B.A, Dressel S.A, Lawrence C.W, et al. // The Journal of experimental medicine. 2021 Dec 17;194(12):1835-1846.
56. COVID-19 and Respiratory System Disorders: Current Knowledge, Future Clinical and Translational Research Questions. Arterioscler. Thromb. Brosnahan, S.B.; Jonkman, A.H.; Kugler, M.C.; et al. // Journal. Vase. Biol. 2020,40,2586-2597.
57. Chigr, E; Merzouki, M.; Najimi, M. Autonomic Brain Centers and Pathophysiology of COVID-19. // Journal. ACS Chem. Neurosci. 2020, Jun.3.11, (11)1520-1522.
58. COVID-19-associated Acute Hemorrhagic Necrotizing Encephalopathy: Imaging Features. Poyiadji, N.; Shahin, G.; Noujaim, D.; et al. // Journal Radiology 2020 Aug;296(2): E119-E120.
59. Detection of 2019 novel coronavirus (2019-nCoV) by real-time RT-PCR. Corman VM, Landt O, Kaiser M, et al. // Journal. Euro Surveill 2020;25(2)45.
60. Detection of SARS-COV-2 receptor ACE-2 mRNA in thyroid cells: A clue for COVID-19-related subacute thyroiditis. Rotondi, M.; Coperchini, E; Ricci, G.; et al. // Journal. Endocrinol. Investig. 2021, May;44(5):1085-1090.
61. de Sa, T.C.; Soares, C.; Rocha, M. Acute pancreatitis and COVID-19: A literature review. // Journal. Gastrointest. Surg. 2021 Jun 27;13(6):574-584.
62. Dutta, S.; Sengupta, P. SARS-CoV-2 and Male Infertility: Possible Multifaceted Pathology. // Journal. Reprod. Sci. 2021 Jan;28(1):23-26.
63. Early transmission dynamics in Wuhan, China, of novel coronavirus-infected pneumonia. Li Q, Guan X, Wu P, et al. // The NEW ENGLAND JOURNAL of Medicine 2020;382:3(4):1199-1207c.
64. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. Chen N, Zhou M, Dong X, et al. // Journal: The Lancet 2020;395:2(3) 507-13c.

65. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. Chen N, Zhou M, Dong X, et al. // Journal. The Lancet. 2020;395(10.22):507-513.

66. Evaluation of impairment/disability secondary to respiratory disorders. American Thoracic Society. Abramson M, Burdon J, Field G. et al. // Journal PMID: 3509148 133(6):2020. Jun1205-1209.

67. Expression of the SARS-CoV-2 cell receptor gene ACE2 in a wide variety of human tissues. Li, M.Y.; Li, L.; Zhang, Y; et al. // Journal Infect. Dis. Poverty 2020, 9 Apr 28;9(1):45.

68. Expression of elevated levels of pro-inflammatory cytokines in SARS-CoV-infected ACE2+ cells in SARS patients: Relation to the acute lung injury and pathogenesis of SARS. He, L.; Ding, Y.; Zhang, Q.; et al. // Journal. Pathol. 2016 Nov;210(3):288-297c.

69. Fu Y, Cheng Y, Wu Y. Understanding SARS-CoV-2-Mediated Inflammatory Responses: From Mechanisms to Potential Therapeutic Tools. // Journal. Virol Sin. 2020; Jun;35(3):266-2712020.

70. Follow-up study of the pulmonary function and related physiological characteristics of COVID-19 survivors three months after recovery. Zhao Y, Shang Y, Song W, et al. // Journal Clinical Medicine. 2020.Aug;25:100463.

71. Four-Month Clinical Status of a Cohort of Patients After Hospitalization for COVID19. Morin L, Savale L, Pham T, et al. // Journal of the American Medical Association. JAMA. 2021 Apr 325(15): 1525-1534.

72. Genomic characterisation and epidemiology of 2019 novel coronavirus: implications for virus origins and receptor binding. Lu R, Zhao X, Li J, et al. // Journal. The Lancet 2020; 395: 565-574c.

73. Genomic characterization of the 2019 novel human-pathogenic coronavirus isolated from a patient with atypical pneumonia after visiting Wuhan. Chan J.F, Kok K.H, Zhu Z, et al. // Journal. Emerg Microbes Infect. 2020 Jan 28;9(1):221-236.

74. Human Betacoronavirus 2c EMC/2012–related Viruses in Bats, Ghana and Europe A, Baldwin 11 J, Corman VM, et al. // Journal. Emerg Infect Dis 2013; 19:456.
75. High prevalence of pulmonary sequelae at 3 months after hospital discharge in mechanically ventilated survivors of COVID-19. Van Gassel R, Bels J, Raafs A, van Bussel B, et al. // American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine. 2021; Feb.1:203(3): 371-374.
76. Hashim, M.; Athar, S.; Gaba, W.H. New onset adrenal insufficiency in a patient with COVID-19. // JOURNAL BMJ Case Rep. CP 2021 Jan 18;14(1): e2376-2390.
77. Importation and human-to-human transmission of a novel coronavirus in Vietnam. Phan LT, Nguyen TV, Luong QC, et al. // Journal. N Engl J Med. 2020 Feb 27;382(9):872-874.
78. Impact of coronavirus disease 2019 on pulmonary function in early convalescence phase. Huang Y, Tan C, Wu J, et al. // Journal Respiratory Research. 2020 Jun 29;21(1):163.
79. Is Subacute Thyroiditis an Underestimated Manifestation of SARS-CoV-2 Infection? Insights from a Case Series. Brancatella A.; Ricci, D.; Cappellani, D. et al. // Journal. Clin. Endocrinol. Metab. 2020 Oct 1;105(10): dgaa537c.
80. Lippi G, Lavie C.J, Sanchis-Gomar F. Cardiac troponin I in patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19): Evidence from a meta-analysis. // Journal. Prog Cardiovasc Dis. 2020; May-Jun 63(3) :390-391.
81. Madabhavi Irappa, Malay Sarkar, Nagaveni Kadakol. COVID-19: a review //Monaldi Archives for Chest Disease. – 2020. – T. 90.c
82. Mateu-Salat, M.; Urgell, E.; Chico, A. SARS-COV-2 as a trigger for autoimmune disease: Report of two cases of Graves' disease after COVID-19. // Journal. Endocrinol. Investig. 2020 Oct;43(10):1527-1528c.
83. Molecular epidemiology, evolution and phylogeny of SARS coronavirus. Luk I.K, Li X, Fung J, et al. // Journal Infect Genet Evol 2019;7(1):21-30c.

84. Prevalence and impact of cardiovascular metabolic diseases on COVID-19 in China. Li B, Yang J, Zhao F, et al. // JOURNAL Clin Res. Cardiol. 2020;109(5):531-538.

85. Potential effects of coronaviruses on the cardiovascular system: a review. Madjid M, Safavi-Naeini P, Solomon SD, et al. Journal. JAMA Cardiol. 2020 Jul 1;5(7):831-840.

86. Pathological findings of COVID-19 associated with acute respiratory distress syndrome Xu Z, Shi L, Wang Y, et al. // Journal Lancet Respir Med. 2020;8(4):420-422.

87. Pathological findings of COVID-19 associated with acute respiratory distress syndrome. Xu Z, Shi L, Wang Y, et al. // Journal The Lancet respiratory medicine. 2020 Apr 1;8(4):420-422.

88. Pulmonary pathology of early-phase 2019 novel coronavirus (COVID-19) pneumonia in two patients with lung cancer. Tian S, Hu W, Niu L, et al. // Journal of thoracic oncology. 2020 May 1;15(5):700-704p.

89. Perforin-dependent CD4⁺ T-cell cytotoxicity contributes to control a murine poxvirus infection. Fang M, Siciliano NA, Hersperger AR, et al. // Journal Proceedings of the National Academy of Sciences. 2022 Jun 19;109(25):9983-9988p.

90. Post-COVID-19 Associated Decline in Long-Term Male Fertility and Embryo Quality during Assisted Reproductive Technology. Mannur, S.; Jabeen, T.; Khader, M.A.; et al. // Journal. QJM 2021 Feb. 9;(2).1345-1376p.

91. Receptor Recognition by the Novel Coronavirus from Wuhan: an Analysis Based on Decade-Long Structural Studies of SARS Coronavirus. Wan Y, Shang J, Graham R, et al. // Journal. Virol 2020 Mar 17;94(7): e00127-136p.

92. Receptor Recognition by the Novel Coronavirus from Wuhan: an Analysis Based on Decade-Long Structural Studies of SARS Coronavirus. Wan Y, Shang J, Graham R, et al. // Journal. Virol 2020 Mar 17;94(7): -20.p.

93. Russell CD, Millar JE, Baillie JK. Clinical evidence does not support corticosteroid treatment for 2019-nCoV lung injury. // Journal. The Lancet. 2020; Feb.395 (10223):473-475.

94. Role of interleukin 6 in myocardial dysfunction of meningococcal septic shock. Pathan N, Hemingway CA, Alizadeh AA, et al. // Journal. The Lancet. 2024; Jan.363(9404):203-209.

95. Severe acute respiratory syndrome (SARS) coronavirus-induced lung epithelial cytokines exacerbate SARS pathogenesis by modulating intrinsic functions of monocyte-derived macrophages and dendritic cells. Yoshikawa T, Hill T, Li K. et al. // Journal of virology. 2009 Apr 1;83(7):3039-3048.

96. SARS-CoV-2 Cell Entry Depends on ACE2 and TMPRSS2 and Is Blocked by a Clinically Proven Protease Inhibitor. Hoffmann, M.; Kleine-Weber, H.; Schroeder, S.; et al. Cell 2020 Apr.16;181(2):271-280.e8.

97. Sars-Cov-2: Underestimated damage to nervous system. Zhou, L.; Zhang, M.; Wang, J.; et al. // Journal.Travel Med. Infect Dis. 2020, 2020 Jul-Aug;36:101642.

98. Subacute Thyroiditis After Sars-COV-2 Infection. Brancatella, A.; Ricci, D.; Viola, N.; et al. // Journal. Clin. Endocrinol. Metab. 2020, Jul 1;105(7): dgaa276.

99. Subacute thyroiditis as a presenting manifestation of COVID-19: A report of an exceedingly rare clinical entity. Chakraborty, U.; Ghosh, S.; Chandra, A.; et al. // Journal. BMJ Case Rep. CP 2020 Dec 18;13(12): e239-295c.

100. Selek, A.; Guclu, M.; Bolu, S.E. COVID-19 pandemic: What about the gonads? // Journal. Hormones Athens 2021, Jun;20(2):259-268.

101. Seymen, C.M. The other side of COVID-19 pandemic: Effects on male fertility. // Journal. Med. Virol. 2021, Mar; 93(3):1396-1402c.

102. Safety and Efficacy of the BNT162b2 mRNA COVID-19 Vaccine. Polack, F.P.; Thomas, S.J.; Kitchin, N.; et al. // Journal. N Engl J Med. 2020 Dec 31;383(27):2603-2615.

103. Takotsubo cardiomyopathy triggered by influenza A virus. Buzon J, Roinot O, Lemoine S, et al. // Journal Intern Med. 2015;54(16):2017-2019.

104. The ACE2 expression in human heart indicates new potential mechanism of heart injury among patients infected with SARS-CoV-2. Chen L, Li X, Chen M, Feng Y, Xiong C. et al. // Journal Cardiovasc Res. 2020; 116(6):1097-1100.

105. The spectrum of cardiac manifestations in Coronavirus disease 2019 (COVID-19) - a systematic echocardiographic study. Szekely Y, Lichter Y, Taieb P, et al. // Journal. Circulation. 2020 Jul 28;142(4):342-353.

106. Three-month Follow-up Study of Survivors of Coronavirus Disease 2019 after Discharge. Liang L, Yang B, Jiang N., et al. // Journal of Korean Medical Science.2020; Nov.25;35(47): e418.

107. Thyrotoxicosis in patients with COVID-19: The THYRCOV study. Lania, A.; Sandri, M.T.; Cellini, M.; et al. // J. Endocrinol.2020 Oct;183(4):381-387c. (93)

108. The Adrenal Cortex, an Underestimated Site of SARS-CoV-2 Infection. Mao Y.; Xu, B.; Guan, W.; et al. // Journal. Front. Endocrinol. 2021 Jan 8;11:593179.

109. Testosterone Therapy in Men with Hypogonadism: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. Bhasin, S.; Brito, J.P.; Cunningham, G.R.; et al. // Journal. Clin. Endocrinol. Metab. May1.103, (5)1715-1744. 2018.

110. Tschope C, Van Linthout S, Klein O, Mairinger T, Krackhardt F, Potapov E, Schmidt G, Burkhoff D, Pieske B, Spillmann F. Mechanical unloading by fulminant myocarditis: LV-IMPELLA, ECMELLA, BI-PELLA and PROPELLA concepts. J Cardiovasc Transl Res 2018. doi: 10.1007/s12265-018-9820-2

111. Use of chest CT in combination with negative RT-PCR assay for the 2019 novel coronavirus but high clinical suspicion. Huang P, Liu T, Huang L, et al. // Journal. Radiology 2020 Apr;295(1):22-23c.

112. WHO. Coronavirus disease 2019 (COVID-19) Situation Report 40. // Accessed on: 2 April 2020. 124-142c.

113. Wu J.T, Leung K, Leung G.M. Now casting and forecasting the potential domestic and international spread of the 2019-nCoV outbreak originating

in Wuhan, China: A modelling study. // Journal Lancet 2020;3952(6):689-697c.
(27)

114. Yanping Zhang. The epidemiological characteristics of an outbreak of 2019 novel coronavirus diseases (COVID-19) in China. // Journal.China CDC Wkly 2020 Feb 21;2(8):113–122.2020;41:145-151c.