

**ЎЗБЕКИСТОН РЕСПУБЛИКАСИ СОҒЛИҚНИ САҚЛАШ
ВАЗИРЛИГИ
АБУ АЛИ ИБН СИНО НОМИДАГИ БУХОРО ДАВЛАТ ТИББИЁТ
ИНСТИТУТИ**

“ТАСДИҚЛАЙМАН”

Соғлиқни сақлаш вазирлиги

Илмий-техник кенгаш раиси

Ш.К. Атаджанов

«_____» _____ 2025 й.

САФАРОВА ГУЛНОЗ АВАЗХОНОВНА

**ПОСТКОВИД СИНДРОМДА РИВОЖЛАНГАН БУЙРАКЛАР
ДИСФУНКЦИЯСИНИ ЭРТА ТАШХИСОТИ ВА ДАВОЛАШГА
ЁНДАШУВЛАР**

(Монография)

Бухоро – 2025

**ЎЗБЕКИСТОН РЕСПУБЛИКАСИ СОҒЛИҚНИ САҚЛАШ
ВАЗИРЛИГИ
АБУ АЛИ ИБН СИНО НОМИДАГИ БУХОРО ДАВЛАТ ТИББИЁТ
ИНСТИТУТИ**

САФАРОВА ГУЛНОЗ АВАЗХОНОВНА

**ПОСТКОВИД СИНДРОМДА РИВОЖЛАНГАН БУЙРАКЛАР
ДИСФУНКЦИЯСИНИ ЭРТА ТАШХИСОТИ ВА ДАВОЛАШГА
ЁНДАШУВЛАР**

Монография

Бухоро- 2025

УДК: 616.24+616.12-008:616.98-036-07:578.834.11

Монография умумий амалиёт шифокори, терапевт ва нефрологлар, шунингдек, тиббиёт олий таълим муассасалари магистр, клиник ординатор ва талабалари учун мўлжалланган.

Муаллиф:

Сафарова Г.А., Бухоро давлат тиббиёт институти факультет ва госпитал терапия кафедраси ассистенти, PhD.

Такризчилар:

1. **Абдуллаев Р.Б.,** Тошкент тиббиёт академияси Урганч филиали ички касалликлар, реабилитология ва халқ таъбири кафедраси профессори, т.ф.д.

2. **Махмудова Л.И.,** Бухоро давлат тиббиёт институти факультет ва госпитал терапия кафедраси доценти, DSc.

Монография Бухоро давлат тиббиёт институти илмий кенгашида тасдиқланган баённома № “__” _____ 2025 й.

Аннотация

Ушбу монографияда COVID-19 билан оғриган ёндош касалликлари бўлмаган беморларда касаллик ўткир давридаги лаборатор-асбобий таҳлил натижалари ва кечишининг оғирлик даражасига асосланиб ковиддан кейинги эрта даврда буйраклар функционал ҳолатини комплекс баҳолаш ва давони такомиллаштириш йўллари келтирилган. Шунингдек, ушбу монографияда бошқа муаллифларнинг коронавирус инфекцияси ва унинг асоратлари, постковид синдром муаммоларига бағишланган илмий ишларининг батафсил шарҳлари ва таҳлили баён қилинган. Монографиядан тиббиёт институтлари талабалари, клиник ординаторлар, магистрлар, терапевт ва нефрологлар учун муҳим қўлланма сифатида амалиётда фойдаланиш мумкин.

Аннотация

В монографии представлены результаты лабораторно-инструментальных исследований в острой фазе заболевания у пациентов с COVID-19 без сопутствующей патологии, а также методы комплексной оценки функционального состояния почек и совершенствования лечения в раннем постковидном периоде с учетом тяжести течения. В монографии также приведены подробные обзоры и анализ научных работ других авторов, посвященных проблемам коронавирусной инфекции и ее осложнений, постковидного синдрома. Монография может быть использована в практической деятельности в качестве важного учебного пособия для студентов медицинских вузов, клинических ординаторов, магистров, терапевтов и гастроэнтерологов.

Abstract

This monograph presents the results of laboratory and instrumental studies during the acute phase of the disease in COVID-19 patients without comorbidities, as well as methods for comprehensively assessing renal function and improving treatment in the early post-COVID period, taking into account the severity of the disease. The monograph also includes detailed reviews and analyses of other authors' research papers on coronavirus infection and its complications, as well as post-COVID syndrome. This monograph can be used in practice as an important teaching tool for medical students, clinical residents, master's students, therapists, and nephrologists.

МУНДАРИЖА

ҚИСҚАРТМА СЎЗЛАР.....	6
КИРИШ.....	7
I БОБ. ПОСТКОВИД СИНДРОМ: МЕХАНИЗМ, ХАВФ ОМИЛЛАРИ ВА ДАВОЛАШГА ЯНГИЧА ҚАРАШЛАР.....	11
§1.1. COVID-19 чўзилиб кечадиган ҳамда аъзоларни тизимли зарарловчи касаллик ва унда оксидланиш стрессининг аҳамияти.....	11
§1.2. COVID-19да буйраклар зарарланиши, унга олиб келувчи омиллар ва унинг патогенези ҳамда клиник намоён бўлиши.....	30
II БОБ. ТАДҚИҚОТ ИШИ МАТЕРИАЛИ ВА УСУЛЛАРИ.....	37
§2.1 Фойдаланилган материаллар тавсифи.....	37
§2.2. Умумий лаборатор – асбобий текшириш усуллари	41
III БОБ. ШАХСИЙ НАТИЖАЛАР ТАҲЛИЛИ.....	47
IV БОБ. COVID-19 ЎТКАЗГАН ВА ЁНДОШ КАСАЛЛИКЛАРИ БЎЛМАГАН БУЙРАК ДИСФУНКЦИЯСИ АНИҚЛАНГАН БЕМОРЛАРНИНГ ДАВОЛАШДАН КЕЙИНГИ ТАҲЛИЛ НАТИЖАЛАРИ.....	57
§ 4.1. COVID-19 ўтказган ва ёндош касалликлари бўлмаган буйраклар дисфункцияси аниқланган беморлар тавсифи.....	57
§ 4.2. COVID-19 ўтказган ва ёндош касалликлари бўлмаган буйраклар дисфункцияси аниқланган беморларда даво муолажалардан олдин ва кейин лаборатор кўрсаткичлар натижалари.	59
§ 4.3. Коронавирус инфекцияси ўтказган турли оғирлик даражадаги беморларда сурункали буйрак касаллиги ривожланишини башоратлаш...	69
ХОТИМА.....	72
ХУЛОСАЛАР.....	91
АМАЛИЙ ТАВСИЯЛАР.....	92
АДАБИЁТЛАР РЎЙХАТИ.....	93

ҚИСҚАРТМА СЎЗЛАР

α-ЎНО	-	α-ўсма некроз омили
ААФ	-	ангиотензин айлантйрувчи фермент
ААФИ	-	ангиотензинни айлантйрувчи фермент ингибиторлари
АРБ	-	ангиотензин II рецепторлари блокаторлари
АТ2	-	ангиотензин -2
ИЛ	-	интерлейкин
КТ	-	компютер томография
МДА	-	малондиалдегид
НАУ	-	нормоальбуминурия
ОЎРС	-	оғир ўткир респиратор синдроми
РАТ	-	ренин-ангиотензин тизими
СБК	-	сурункали буйрак касаллиги
СЮЕ	-	сурункали юрак етишмовчилиги
ЎБЕ	-	ўткир буйрак етишмовчилиги кўринишидаги
ЎЗР	-	Ўзбекистон Республикаси
УТТ	-	ультратовуш текшируви
хКФТ	-	ҳисобланган коптокчалар филтрацияси тезлиги
ЭКГ	-	электрокардиография
ЭхоКГ	-	эхокардиография

КИРИШ

2019 - йилда жахонни ларзага солган COVID-19 инфекцияси ҳамон инсоният учун катта хавф туғдирмоқда. Сўнгги расмий маълумотларга кўра 2022-йилнинг ноябр ойига қадар Ўзбекистонда 244.510 киши касалланиб, улардан 1637 таси вафот этган. Американинг Жон Хопкинс университети ахборотида келтиришича бу кўрсаткичлар жаҳонда мос равишда 630.920.425 ва 6.539.051 кишидан иборат. Жаҳон соғлиқни сақлаш ташкилоти 2023 – йил 3 – март ойида дунёда 758 миллион COVID-19 касаллиги тасдиқланган беморлар мавжудлигини кўрсатган ¹. Аксарият беморлар соғайиб ўзларининг бирламчи ҳолатларига қайтсалар ҳам уларнинг айримларининг саломатликларида муаммолар сақланади ва бу жараён ўткир ковиддан кейинги ҳолат ёки чўзилиб кечаётган COVID деб аталади. Касаллик белгиларининг бирламчи зарарланишдан кейин уч ой ва ундан ортиқ давом этиши ҳамда бошқа сабаблар бўлмаган ҳолда янги белгиларни кузатилишини жаҳон соғлиқни сақлаш ташкилоти узоқ муддатли ковид деб тарифлайди. Юқорида қайд этилган нуфузли ташкилот экспертлари фикри қатор бошқа кузатувларда ҳам ўз исботини топган [World Health Organization (2021) A clinical case definition of post COVID-19 condition by a Delphi consensus. <https://www.who.int/publications-detail-redirect>].

COVID -19 билан оғриган беморларда буйракларни зарарланиши кўп омилли ҳисобланади. Авваламбор вирус буйракларга бевосита цитопатик таъсир кўрсатади. Ушбу таъсир бемор сийдигида вирус парчаларини занжирли полимераз реакция ёрдамида аниқланиши билан исботланган. У бемор хужайраларига кириш учун ангиотензин айлантурувчи фермент (ААФ) 2 рецепторларидан фойдаланади. Инсон тўқималарини секвенерлаш натижасида олинган сўнгги маълумотларда ААФ2 буйракларда ўпкаларга нисбатан 100 маротаба кўплиги тасдиқланган. Айрим маълумотларга кўра вирус бевосита буйрак каналчаларига таъсир кўрсатади ва уни қуйидагилар

¹ Xiaoming Wu. And others. Damage to endothelial barriers and its contribution to long COVID Angiogenesis.- 2024 Feb;27(1):5-22. doi: 10.1007/s10456-023-09878-5. Epub 2023 Apr 27.

тасдиқлайди. Биринчидан вирус таркибий қисмларидан айримларини сийдикда топилиши. Бу уни каналчалар билан ўзаро таъсирда эканлиги ёки унга бевосита таъсир қилишини кўрсатади. Иккинчидан ААФ 2 экспрессиясини проксимал каналчалар билан чегараланганлигидир. Ниҳоят учинчи тасдиқ инфекцияни иккинчи ва учинчи ҳафтаси оралиғида COVID - 19 сийдик билан ажралиши ва бу буйрак каналчаларини вирус зарарлашини ҳақиқатга яқинлигини тасдиқлайди. Электрон микроскоп ёрдамида ўтказилган сўнгги текширувлардан бирида вирус бўлаклари COVID -19 билан оғриган беморларни нефрон капиллярлари эндотелиал хужайраларида топилган. Апоптоз ҳолатида топилган бу бўлакчалар кўшимча равишда коронавирус эндотелиит чақиришини ва беморларда тарқалган эндотелиал дисфункция ривожланишини тасдиқлайди. Коронавирусдан ўлган олти беморлар буйракларининг гистологик текшириш натижалари уларда ўткир тубуляр некроз ва лимфоцитларнинг массив инфильтрацияси мавжудлигини кўрсатди².

Кузатувчиларга кўра узоқ муддатли COVID 10-30% беморларда кузатилади ва бир йилдан ортиқ муддат давом этади³. Лекин ҳозирга қадар узоқ кечувчи COVID нинг ривожланиш механизмларини башоратлаш ўрганилмаган. COVID-19 барча аъзоларни зарарловчи тизимли касаллик эканлиги бизга аён бўлсада ҳозирга қадар ушбу инфекцияга нисбатан соғлом кишиларда ўпкадан бошқа қайси ички аъзолар кўпроқ зарарланиши тўғрисида Ўзбекистонда кузатувлар санокли.

Мамлакатимизда аҳолига сифатли тиббий хизмат кўрсатишни тубдан яхшилаш, жумладан, COVID-19 ўтказган беморларни соғломлаштиришни мувофиқлаштириш ҳамда асоратларни камайтириш борасида кенг қамровли чора-тадбирлар амалга оширилган ва бу жараён давом этмоқда.

² Su H, Yang M, Wan C, Yi L-X, Tang F, Zhu H-Y, et al. Renal histopathological analysis of 26 postmortem findings of patients with COVID-19 in China. *Kidney Int.* 2020;98(1):219–227. <https://doi.org/10.1016/j.kint.2020.04.003>

³ Tran V. T., Porcher R., Pane I., Ravaud P. Course of post COVID-19 disease symptoms over time in the ComPaRe long COVID prospective e-cohort // *Nat. Commun.* – 2022. – Vol. 13. – Article 1812. – DOI: 10.1038/s41467-022-29513-z.

Тадқиқот Ўзбекистон Республикаси Президентининг 2022 йил 28 январдаги ПФ-60-сон “2022-2026 йилларга мўлжалланган янги Ўзбекистоннинг тараққиёт стратегияси тўғрисида”ги ⁴Фармони, 2021 йил 25 майдаги ПҚ- 5124–сон, «Соғлиқни сақлаш соҳасини комплекс ривожлантириш чора-тадбирлар тўғрисидаги»ги ва 2022 йил 25 апрелдаги ПҚ -215-сон “ Бирламчи тиббий – санитария ёрдамни аҳолига яқинлаштириш ва тиббий хизматлар самарадорлигини ошириш бўйича кўшимча чора тадбирлар тўғрисида”ги Қарорлари ҳамда COVID-19га чалинган беморларни даволаш ва инфекция тарқалишини олдини олиш борасидаги селектив йиғилишларидаги кўрсатмаларни, шунингдек, мазкур фаолиятга тегишли бошқа меъёрий-ҳуқуқий ҳужжатларда белгиланган вазифаларни амалга оширишга муайян даражада хизмат қилади.

Муаммонинг ўрганилганлик даражаси. АҚШдаги Джон Хопкинс университети маълумотларида шифохонада даволанган 38906 беморларнинг 77 текширувлари таҳлил қилинган. Унинг мезонларига жавоб берганларнинг 21468 таси АҚШ ва Европа мамлакатлари ва 9740 таси Хитой фуқаролари бўлган. Covid-19да умумий ўлим 20% (18-23%) бўлиб уларнинг 23% (19-27%) АҚШ ва Европада, 11% (7-16%) Хитойда бўлган. Ўлганларнинг 85% ёши 60 ва ундан юқорилиги аниқланган. Улардан 66% эркаклар бўлиб мос равишда 66%, 44%, 39%, 37% ва 27% да артериал гипертензия, чекиш, қандли диабет, юрак ва буйракни сурункали касалликлари қайт этилган. Юрак касалликлари мавжуд бўлганда ўлим хавфи 52% (46-60%) ишонч интервали 95%, ўпканинг сурункали обструктив касаллигида 51% (43-59%), буйракнинг сурункали касаллигида 48% (37-63%), жигарнинг сурункали касалликларида 39%, артериал гипертензияда 28% (23-36%), қандли диабетда 24% (17-33%) аниқланган [Jin M, Tong Q., 2020, Kaiser J. 2020].

Кузатувларда COVID-19 да юқорида санаб ўтилган аъзоларнинг зарарланишида оксидатив ва антиоксидатив тизимидаги ўзгаришлар ҳамда

⁴ Ўзбекистон Республикаси Президентининг 2022 йил 28 январдаги ПФ-60-сон “2022-2026 йилларга мўлжалланган янги Ўзбекистоннинг тараққиёт стратегияси тўғрисида”ги Фармони

оқибатда юзага келадиган оксидланиш стресс ҳолати муҳим аҳамиятга эга эканлиги кўрсатилган. Маълумки, яллиғланиш (шу жумладан COVID-19 оқибатида юзага келадиган) ва оксидланиш стресси бир-бирини ўзаро кучайтиради ҳамда шу сабабли асосий патологик жараёнларни кучайишига ҳисса қўшади. Натижада COVID-19 билан касалланган беморлар аксарият ҳолларда антиоксидант муолажаларга муҳтож бўладилар. Айрим тадқиқотчилар COVID-19 даги ушбу танқислигини бартараф этиш учун юқори дозадаги С витаминидан фойдаланишни тавсия этишган[Vollbracht Claudia , Kraft Karin. 2022].

Мавжуд баъзи адабиётларда турли ички аъзолар, шу жумладан, буйракларда Covid-19 ўтказган кишиларда кузатиладиган ўзгаришлар тўғрисида айрим маълумотлар келтирилган. Кузатувлар беморлар шифохонадан чиқганларидан сўнг учинчи ёки олтинчи ойларида ўтказилган [Ayoubkhani D, Khunti K, 2021].

Лекин Covid-19 ўтказгандан кейин узоқ муддат ўтган беморлар лаборатор асбобий текширувлар таҳлили, шу жумладан оксидланиш стресси маркерлари, хусусан малондиалдегид ўзгариши ва улар орасида буйраклардаги ўзгаришлар тўғрисидаги маълумотлар биз ўрганган адабиётларда ёритилмаган. Ваҳоланки буйраклар фаолиятини мониторингини ўтқозиш ва унинг зарарланганлигини ўз вақтида аниқлаш ҳамда иккиламчи профилактика муолажаларини олиб бориш муҳим амалий аҳамиятга эга.

I БОБ. АДАБИЁТЛАР ШАРҲИ.

§1.1 COVID-19 чўзилиб кечадиган ҳамда аъзоларни тизимли зарарловчи касаллик ва унда оксидланиш стрессининг аҳамияти

Жахон соғлиқни сақлаш ташкилоти маълумотларига кўра бутун дунёда COVID-19 катта тезликда тарқалиб, қатор мамлакатларда унинг иккинчи, учинчи ва ҳатто тўртинчи тўлқини кузатилмоқда [106; 1864–1868-б., 176; 894-904-б., 104].

Ушбу нуфузли ташкилоти 2023 – йил 3 – март ойида дунёда 758 миллион COVID-19 касаллиги тасдиқланган беморлар мавжудлигини кўрсатган [184; 5-22-б.]. Аксарият беморлар соғайиб ўзларининг бирламчи ҳолатларига қайтсалар ҳам уларнинг айримларининг саломатликларида муаммолар сақланади ва бу жараён ўткир ковиддан кейинги ҳолат ёки чўзилиб кечаётган COVID деб аталади. Касаллик белгиларининг бирламчи зарарланишдан кейин уч ой ва ундан ортиқ давом этиши ҳамда бошқа сабаблар бўлмаган ҳолда янги белгиларни кузатилишини жахон соғлиқни сақлаш ташкилоти узоқ муддатли ковид деб тарифлайди [178].

Бу янги инфекция учун нафас олиш тизим асосий нишон бўлса ҳам [31; 20-54-б., 197; 270-273-б., 107; 1517-1520-б.] қон орқали тарқалиши сабабли бошқа аъзолар ҳам зарарланади. Чунки унда инсон организми хужайралари билан ўзаро таъсир учун шароит яратувчи бир нечта трансмембранал гликопротеинлар мавжуд. Covid-19 S протеинлари ўзида қуйидаги иккита суббирликни сақлайди. S_1 – ангиотензинни айлантирувчи 2 ферменти рецепторлари билан боғланишни тامينлайди ва S_2 – хужайра ҳамда вирус мембраналарини бир – бирига қўшилиши учун жавобгар ҳисобланади. Covid-19 билан оғриган беморлардаги қатор омилларни таҳлил қилиш катта ёш, иммун танқислик ва мавжуд коморбид ҳолатларда касаллик оғир кечиши тасдиқланган [154; 8865-8877-б., 186; 989-б.].

Диссертациянинг кириш қисмида келтирилганидек, Covid-19 нафақат респиратор тизимни, балки бошқа аъзоларни ҳам зарарловчи ва оғир

асоратларни юзага келтирувчи тизимли касаллик эканлиги кўплаб кузатувларда ўз исботини топган [7, 4; 49-56-б, 14; 74-82-б., 10; 3-9-б].

Унинг ўпкадан ташқари зарарловчи таъсири ва асоратларига диссеминирланган тромбоз, миокард дисфункцияси, турли хил аритмиялар, ўткир коронар синдром, буйракни ўткир зарарланиши, ошқозон-ичак тизимидаги турли даражадаги ўзгаришлар, гипогликемия, кетоацидоз, невротоксик ва неврологик асоратлар, жумладан миядаги ишемик ҳолат, кўз ҳамда теридаги турли хил реакциялар киради [8; 270-281- б., 29; 450–452-б.]. Маълумки ангиотензин II айлантирувчи фермент рецепторлари (ААФ II) вирусни хужайраларга кириши учун туйнук вазифасини ўтайди. Ушбу рецепторлар барча аъзоларда бўлганлиги сабабли вирус қон орқали тарқалиб унинг токсик таъсири тўқималарни ва турли аъзоларни зарарлаши мумкин [12, 175; 343-348-б.]. Бу ўз навбатида касалликни тизимли тус олишидан далолат беради. Албатта вирусни бевосита таъсири аввало нишон аъзо ҳисобланган нафас йўллари ва биринчи навбатда ўпкада газ алмашинувида қатнашувчи I тип ҳамда сурфактант ишлаб чиқарувчи II тип хужайраларнинг эпителияларида аниқланади. Вирус ўпка паренхимаси II тип хужайраларида аниқланса ҳам аксарият ҳолларда у организмга тушгандан сўнг 2-7 кун белгиларсиз кечади ва ундан кейин катта тезликда барча тизимлар бўйлаб тарқала бошлайди. Беморларда оғир пневмония ва ўткир респиратор дисстресс синдроми ривожланади. Маълумки, пневмония Covid-19 ни оғир асоратларидан бири ҳисобланади. У ривожланган беморлар кўкракдаги оғриқлар, ҳансираш, иситмалаш, ҳолсизликга шикоят билдирадилар. Бу уни бошқа респиратор касалликлардан фарқ қилиш имкониятини берадиган специфик клиник белгилар йўқлигидан далолат беради [163]. Ўпка рентгенограммасида диффуз интерстициал тасвир аниқланади. Инфекция ўпкани бевосита ёки билвосита зарарлаши ва вирусни ангиотензин айлантирувчи фермент 2 ҳамда инсон хужайраларига инвазив бирикиши ва уларда яллиғланиш чақириб ўлимга олиб келиши мумкин.

Сўнгра ёндош мультиаъзолар, хусусан ошқозон ичак тизими, буйрак каналчалари, жигар капиллярлари зарарланиб цитокинлар тўфони кузатилади. Касалликни биринчи босқичлари яширин кечиши вирусни организмни қатор хужайраларда яшириниб сокин репликация резервуарларини ҳосил қилиши билан боғлиқ. Сўлак безлари ва бронхларнинг киприксимон эпителиялари вирусларнинг белгиларсиз инкубаторлари ҳисобланади [81]. Улардан кўп сонли вируслар ажралиб маълум вақтдан сўнг виремия чақиради ва организмда жиддий ўзгаришлар юзага келади. Covid-19да гистопатологик текширишда унинг буйрак, миокард, трахея ва ошқозон-ичак тизими эпителияларида тропизмлик хусусиятга эга эканлигини кўрсатади [125; 150-158-б., 67, 160]. Алохида хужайраларда рибонуклеид кислотаси (РНК) ажралишини ўрганиш бурун бўшлиғи, холангиоцитлар, колоноцитлар, хикилдоқ кератиноцитларида, ичак хужайралари, ошқозон ости беши β хужайраларида, буйрак проксимал каналлари хужайралари эпителияларида ва бош мия нейронларида ААФ II рецепторлари экспрессияси мавжудлиги аниқланган [4; 49-56- б., 76; 1193–1194-б.]. Ушбу маълумотлар вирусни полиорган таъсир этиш қобилятига эга эканлигини қисман тасдиқлайди. Covid-19 кечиш жараёнида яна бир салбий таъсир қилиш механизми томирлар эндотелиясидаги ААФ II экспрессияловчи хужайраларга вируснинг кириши оқибатида протромбоцит муҳитда зарарловчи хусусияти ҳисобланади [196; 1054-1062-б., 6; 25-33- б.]. Вируснинг персистирланиши оқибатидаги таъсир натижасида Виллибрант омили кучайиб ўпка, буйрак, юрак, жигар, ичаклар ва бош мия томирларида эндотелиит ривожланади, шунингдек тромбинни ортиқча ишлаб чиқарилиши бошланади, фибринолизни ингибирлайди, комплементни фаоллаштиради. Буларнинг барчаси ўз навбатида яллиғланиш жараёнларини кучайишига, микроциркулятор ҳолатни бузилишига ва микротромблар ҳосил бўлишига сабаб бўлади [23, 25, 15; 61-66-б., 92; 906-918-б.]. Covid-19 оқибатида реанимация бўлимларида даволанаётган беморларнинг 30% яқинида турли тромботик асоратлар чақариши Хитойда ва Нидерландларда эълон қилинган

[98; 145-147-б.]. Кейинроқ уларда юзага келган кўп сонли тромблар миокард инфарктига, оёқ кўлларнинг ўткир ишемиясига ва инсультга олиб келиши Франция, Италия ва АҚШ шифокорлари мақолаларида келтирилган [32; 2478–80-б.].

Иммун тизимида юзага келган мувозанатнинг бузилиши ва оқибатда кузатиладиган цитокинлар тўфони ҳамда Т-лимфоцитлар камайиши касалликни оғир кечиши билан намоён бўлади [92; 906-918-б.]. Вируснинг катта тезликдаги репликацияси натижасида организмнинг интерферон химоя йўли камал қилинади ва гиперяллиғланиш жараёни, шунингдек, касалликнинг илк даврларида нейтрофиллар, моноцитлар, макрофаглар фаоллашиши юзага келади [40; 529-539-б., 84; 185-194-б.]. Жараённи бундай оғир кечиши ва баъзан ўлимга олиб келишининг предиктори бўлиб С-реактив оксил, ферритин, эритроцитларнинг чўкиш тезлиги, Д-димер, фибриноген, интерлейкин-6 (ИЛ-6) ва лактатдегидрагеназа каби яллиғланиш маркерлари ҳисобланади [128; 1033-1034-б.]. Covid-19 билан оғриган 67-90% беморларда аниқланадиган лимфопения [167; 834-847-б., 83; 497-506-б.], СД4 ва СД8 Т-лимфоцитларни сезиларли камайиши иммунитетни сусайганлигининг кўрсаткичи ҳисобланиб улар ҳам касалликни оғир кечишининг белгиси саналади [141; 762-768-б., 58; 131-134-б.]. Шунингдек, лейкоцитоз (аниқроғи нейтрофиллёз) ва тромбоцитопения (5-36 % ҳолатларда) касалликни негатив кечиши ҳолатидан далолат беради [83; 497-506-б.]. Гиперяллиғланиш жараёнини тасдиқловчи эрта ҳамда аниқ маркерлари Д-димер ва фибриноген кўрсаткичларини ошишидир. Инфекция юққандан кейин тромботик яллиғланишни кучайтирувчи эндотелиитни ёпиқ ҳалқаси эпителиал хужайралар юзасидаги ААФ II кучайиши билан сақлаб турилади [26; 120-128 -б.]. Тахмин қилинишича бу РААТ алоқа йўлини бошқаришни тиклашда сигнал бўлиб хизмат қилади ва унинг ёрдамида кардио ҳамда висцеропротектор механизмлар йўлга қўйилишига ҳаракат қилинади [103; 350-361-б.]. Албатта Covid-19 кечиш тезлиги ва оғирлиги ҳар бир организмнинг индивидуал ҳолати ҳамда қисман яллиғланиш олди ва

иммун фаол цитокинларнинг (ИЛ-1 β , ИЛ-2, ИЛ-6, ИЛ-7, ИЛ-8, α - УНО ва бошқалар) фаоллашиши билан ҳам боғлиқ [57, 128; 1033-1034-б.]. Цитокин генларининг гиперфаоллигида беморларда уларнинг кўплаб ишлаб чиқарилишининг кучайиши қайд этилади. Бундай цитокинлар тўфони ўз ўзини сақлаб турувчи яллиғланиш жараёнларига олиб келади ва бу ҳолат ўз навбатида диссеминирланган эндоваскуляр тромбозга ҳамда фавкулотдаги ҳолатларда эса полиорган етишмовчилик юзага келишига сабаб булади [165; 844-847-б.]. Вирус ААФ II рецепторларига ёпишиб РААТ бошқарилишига аралашади. Маълумки ААФ II рецепторлари кўп миқдорда юрак ва буйрак эпителияларида мавжуд. Covid-19 уларнинг фаолиятига салбий таъсир кўрсатади ва сезиларли ўзгаришларга олиб келади [171; 1653-1659-б.]. Ундан ташқари вирус таъсирида РААТ да ўзгаришлар унинг бошқарувида бўлган барча соҳалар фаолияти бузилишига олиб келиб қатор клиник белгилар билан намоён бўлади [100; 119-128-б., 161; 207-211-б.]. Жумладан, калликреин-кинин тизимининг, хусусан брадикининни яллиғланиш муҳитида ортиқча фаоллашуви оқибатида ўпка шиши ривожланади. Ушбу тизимнинг вирус таъсирида кардиопротектив самараси бузилиши оқибатида беморларда гипокалиемия, қон босимини тушиб кетиши, аритмиялар кузатилади ва бу ҳолатлар ўз навбатида юрак қон томир касалликлари асоратларини юзага келтиради [172].

Covid-19 миокард зарарланишига, ўткир коронар синдромга, кардиомиопатияларга ва алоҳида ҳолларда ўпка артерияси тромбоэмболияси билан кечувчи ўнг қоринчадаги ўзгаришларни юзага келтириши мумкин [48; 1648-1655-б.].

Юқоридаги санаб ўтилганлар вирус сабабли шифохонага ётқизилган беморларнинг 20-30% аниқланади, илгари юрагида муаммо бўлганларда эса бу кўрсаткич 50% га етади. Юрак зарарланиши ва уни тобора кучайиб боришини тасдиқловчи классик маркер тропонин ҳисобланади. Юрак қон томирлари зарарланишининг патофизиологияси касалликнинг бошқа кечишлари каби мультиомилли бўлса ҳам, у юқорида таъкидланганидек ААФ

II рецепторларини юрак тўқимасидаги кардиомиоцитлар ва фибробластлардаги юқори экспрессияси билан боғлиқ. Бу ҳолат вирусни бевосита эндотелиал ва силлиқ мушак хужайраларига ҳамда юракка таъсир қилишини ҳам тасдиқлайди. Миокардит ривожланиши вирусли юклама ва унинг таъсирида тож томирлар ҳамда миокарддаги иммун тизим хужайралари инфекция сабабли яллиғланиши ёки фаоллашиши билан боғлиқ. Шунингдек, касаллик ривожланиб борган сари юрак мушаклари ишемияси ҳам кучайиб, коморбид ҳолатлар мавжуд бўлган беморларда монанд муолажалар қўлланилмаганда миокард инфаркти ривожланиши мумкин [162; 219-227-б, 149; 1861-1862-б.].

Хитой халқ республикасининг Ухан шаҳридаги беморларда ўтказилган бирламчи кузатувда қатор ҳолатларда миокард зарарланиши аниқланган. Ундан фарқли ўлароқ кейинроқ кузатувда бўлган 12% Covid-19 аниқланган, аммо анамнезида юрак-қон томир касалликлари бўлмаган беморлар қонида тропонин юқори бўлган ёки тўсатдан ўлим кузатилган. Уларда юрак зарарланганлиги креатининкиназа ёрдамида аниқланган. Ухан шифохонасида ётқизилган 188 чекувчи эркакларда креатининкиназага сезувчанлик юқори бўлган. Икки хил ферментлар яъни лактатдегидрагеназа ва α -гидроксибутиратдегидрагеназа юқорилиги миокардит ёки миокард инфарктдан далолат беради. Covid-19да 102 беморда ўрганилган эпидемиологик, демографик хусусиятлар, касалликнинг клиник намоён бўлиши, лаборатор биомаркерлар, эхокардиография ва электрокардиография текширишлари С-реактив оқсилнинг юқорилиги (СРО), кекса ёш, ёндош касалликларнинг мавжудлиги ҳамда оғир пневмония беморларда юрак зарарланиши эҳтимолини кескин оширади [88; 819-824-б.].

Ухан (Хитой)да касалланганларнинг таҳлилига кўра сурункали юрак етишмовчилиги (СЮЕ) Covid-19 ташхиси билан шифохонага ётқизилган беморларнинг 1/3да ва ушбу касалликдан вафот этганларнинг ярмидан кўпида аниқланган [44; 715-723-б., 49; 116-121-б.]. SARS-CoV-2 вирусли

агент кардиомиоцитларни бевосита зарарлаш қобилиятига эга бўлиб, СЮЕ декомпенсацияга, шок ва тўсатдан ўлимга олиб келади.

Гарчи Covid-19 манзарасида миокард зарарланиши асосида ётган аниқ патофизиологик механизмлар етарли даражада ўрганилмаган бўлса-да, мавжуд маълумотлар оғир ўткир респиратор синдром (ОЎРС) бўлган 35% беморларнинг миокардида SARS-CoV геноми мавжудлигидан далолат беради. Бу маълумотлар кардиомиоцитларни бевосита зарарланиш эҳтимолини оширади [117; 68-78-б., 144; 840-878-б.].

Covid-19да юқорида қайд этилганидек юрак зарарланишининг аниқ механизмлари мавжуд бўлмаса ҳам қуйидаги турли ҳолатлар тўғрисида фикр юритилади: виремия ва ўпка ҳамда юракнинг бевосита инфекция таъсирида зарарланиши; макрофаглар ва цитокинлар тўғрисида натижасида туғма иммун тизимни жараёнга қўшилиши; унинг адаптив фаоллашиши ва бошқалар. Демак юрак зарарланишида вируснинг бевосита ва билвосита таъсири тўғрисида ўйлаш мумкин.

Ҳақиқатдан ҳам Covid-19 бевосита юракга таъсир этиши ва миокардда яллиғланиш чақириши тўғрисида маълумотлар мавжуд. ААФ 2 юрак мушакларида камайиши унинг фаолиятини бузилишига сабаб бўлади. Ушбу касалликда кузатиладиган миокарддаги апоптоз ёки некроз хужайраларнинг яллиғланиши ҳамда унинг медиаторлари ишлаб чиқарилиши билан боғлиқ ва у миокард инфарктига олиб келади деган ғоялар ҳам илгари сурилган. Ўтказилган ультраструктур текширишда шишган эндотелиал хужайралар, ўлим ҳолатидаги периваскуляр миоцитлар ҳамда уларни дегенерация ҳолати кичик артериолалар, венулалар ва капиллярларда аниқланган. Covid-19 мусбат бўлган беморларнинг гистопатологик текширувларида юракда энг кўп фиброз жараёнлари (100%) ва миоцитлар гипертрофияси (93%) учраши тасдиқланган.

Олинган натижалар Covid-19 билан боғлиқ юрак қон томир касалликлари инфекцияни бевосита таъсири ёки цитокинлар тўғрисида, эндотелиал дисфункция, лейкоцитлар инфилтрацияси ва микромир

тромблари ҳосил бўлиши оқибатидаги билвосита таъсир натижасида юзага келиши мумкин.

АҚШдаги Джон Хопкинс университети маълумотларида шифохонада даволанган 38906 беморларнинг 77 текширувлари таҳлил қилинган. Унинг мезонларига жавоб берганларнинг 21468 таси АҚШ ва Европа мамлакатлари ва 9740 таси Хитой фуқаролари бўлган. Covid-19да умумий ўлим 20% (18-23%) бўлиб уларнинг 23% (19-27%) АҚШ ва Европада, 11% (7-16%) Хитойда бўлган. Ўлганларнинг 85% ёши 60 ва ундан юқорилиги аниқланган. Улардан 66% эркаклар бўлиб мос равишда 66%, 44%, 39%, 37% ва 27% да артериал гипертензия, чекиш, қандли диабет, юрак ва буйракни сурункали касалликлари қайд этилган. Юрак касалликлари мавжуд бўлганда ўлим хавфи 52% (46-60%) ишонч интервали 95%, ўпканинг сурункали обструктив касаллигида 51% (43-59%), буйракнинг сурункали касаллигида 48% (37-63%), жигарнинг сурункали касалликларида 39%, артериал гипертензияда 28% (23-36%), қандли диабетда 24% (17-33%) аниқланган [93; 1618-1620-б., 95, 96 ; 241-263-б., 118, 131].

Ёндош касалликлар таҳлили АҚШ Covid-19 аниқланганларнинг 55% артериал гипертензия, 33% қандли диабет, 17% юрак қон-томир касалликлари мавжудлиги ва улардан 23% чекишини кўрсатди. Бу рақамлар ушбу мамлакат умумий аҳолиси кўрсаткичларига нисбатан юқорилигини тасдиқлайди. Хитойда қайд этилган кўрсаткичлар АҚШ кўрсаткичларига нисбатан пастроқ бўлган [54; 1761-1766-б.].

Ушбу олинган рақамлар қатор бошқа муаллифларнинг маълумотларига ҳам мос келади [196; 1054-1062-б., 147; 2052-2059-б., 135; 732-741-б., 143; 231-б., 198; 76-84-б., 199; 1068-1077-б.].

Келтирилган маълумотлар юрак қон-томир касалликлари мавжуд бўлган беморлар ҳаётига Covid-19 алоҳида хавф солишини тасдиқлайди. Улар мавжуд бўлганда бўлмаганларга нисбатан ўлим кўрсаткичлари ишончи юқорилиги қайд этилган [11; 26-30-б., 12].

Юқори қон босими Covid-19 аниқланган беморларнинг 30% кўпроғида аниқланган [83; 497-506-б.] ва ўлим хавфини икки ва ундан ортиқ марта оширган [182; 1239-1242-б.]. Бошқа қатор тадқиқотчиларнинг маълумотларига кўра артериал гипертензия Covid-19 аниқланган беморларнинг 15-20% [69; 1708-1720-б., 113, 83; 497-506-б., 180, 105; 531-538-б., 111] дан 30-35% [42, 193, 196; 1054-1062-б., 174; 1061-1069-б.] ҳолатларида қайд этилади. Муаллифлар бундай фарқнинг асосий сабабларидан бири беморларнинг ўртача ёшини катталиги билан боғлиқ деб таърифлашади [69; 1708-1720-б., 42, 174; 1061-1069-б., 179]. Артериал гипертензия негизда Covid-19 кечганда бемор ёши (мўйсафид ёш) иммун тизимидаги ўзгаришлар, ААФ-2нинг кўпайиши ёмон оқибатга олиб келувчи хавф омиллари ҳисобланиши кўрсатилган [139].

Шунингдек, ангиотензинни айлантирувчи фермент ингибиторлари (ААФИ) ёки ангиотензин II рецепторлари блокаторлари (АРБ) қабул қилиш Covid-19 кечишини оғирлаштириши тўғрисида мунозарали фикрлар мавжуд [159; 305-307-б., 157, 55; 781-782- б.]. Бунга вирус ААФ-2 билан қўшилиб ҳужайраларга киради деган маълумотлар борлиги асос бўлган [63].

Ўз ичига 1389 беморлар кузатувини қамраб олган бошқа бир тадқиқотда Covid-19 оғир кечган беморлар орасида артериал гипертензия кўпроқ аниқланиши кўрсатилган ва мос равишда 32% ва 15% қайд этилган [140; 780-781-б.].

Хитойда ўтказилган бошқа бир 1590 беморлар кузатувида ҳам артериал гипертензия билан Covid-19 ўртасидаги боғлиқлик келтирилган. Унга кўра хавф муносиблиги 1.58, 95%, ишонч интервали 1.07-2.32 тенг бўлган [130; 759-761-б.]. АҚШ ва Италиядаги кузатувларда ҳам шунга ўхшаш натижалар олинган [102; 2431-2440-б.]. Бошқа айрим фикрларга кўра юқори қон босими Covid-19 оғир кечиши учун хавф ҳисобланмайди [86; 366-372-б.].

Қатор муаллифларнинг фикрига кўра қарши кўрсатмалар бўлмаган тақдирда артериал гипертензия мавжуд беморларда Covid-19 аниқланган ҳолларда улар ААФИ ёки АРБ қабул қилишни давом эттиришлари керак.

Тадқиқодчиларнинг таъкидлашича қайд этилган препаратларни бекор қилиш инфекция кечишини енгиллаштирмайди [108; 825-830-б., 65; 168-177-б., 66; 266-271-б.]. Юқорида келтирганимиздек ушбу гуруҳ препаратларни қабул қилганларда Covid-19 нохуш оқибатлар билан яқунланади деган фикрлар ҳам мавжуд [175; 259-260-б., 61; 21-б.]. Буни уларни қонда ААФ2 даражасини ошириши билан боғлашади [64; 189-196-б., 73; 631-637-б., 78; 30224-30229-б., 90; 970-976-б., 91] Лекин қатор бошқа йирик кузатувларда уларни салбий таъсири тўғрисида маълумотлар келтирилмаган [146; 2441-2448-б., 107; 1517-1520-б., 108; 825-830-б., 65; 168-177-б., 120; 195-203-б., 127; 12658-12664-б., 77; 1503-1511-б.] аксинча улар инфекцияни оғир кечишини енгиллаштиради деган фикрлар мавжуд [132; 661-670-б., 135; 732-741-б., 136]

Хитойда 15504 Covid-19 сабабли шифохонага ётқизилган юқори қон босими мавжуд ҳамда ААФИ ёки АРБ қабул қилган беморларда 28 кунлик муолажалардан сўнг ўлим кўрсаткичлари бошқа гипотензив гуруҳ препаратлари қабул қилганларга нисбатан паст бўлган [190, 118]. Аксинча ушбу гуруҳ препаратлари қабул қилишни тўхтатиш айрим ҳолатларда юрак қон-томир касалликларидан ўлим кўрсаткичларини ошишига сабаб бўлиши мумкинлиги [56, 89] айтилган.

Covid-19да ошқозон ичак тизимини зарарланиши турли туман бўлиб унинг классик кўриниши касалликни илк давридан кейинроқ кузатилиб 12-61% беморларда аниқланади [123; 667-678-б.]. Бу вирус оқибатида ингичка ичак томирлари эндотелийсини диффуз яллиғланиши билан бир қаторда уни бевосита токсик таъсири билан ҳам боғлиқ.

1919 йилда АҚШда кўнгил айланиш, қайт қилиш, кейинги куни диареяга шикоят билан келган 35 ёшли бемор нажасидан биринчи мартаба коронавирус РНКси касалликнинг 7 куни ажратилган [79; 929-936-б.].

Қатор маълумотларга кўра Covid-19 РНКси касалликнинг 5 кунидан бошлаб аниқланади ва унинг юқори чўққиси 11 кунга тўғри келади. Унча кўп бўлмаган беморлар нажасида РНК респиратор белгилар йўқолиб нафас аъзоларидан олинган тегишли синамалар мусбат бўлгандан кейин ҳам

сақланади [183; 1831-1833-б., 194; 386-389-б., 164; 1337-1339-б., 192; 1488-1494-б., 39 ; 294-299-б., 181; 434-435-б., 179; 1260-1263-б.].

Айрим тадқиқотчилар Covid-19 РНК нажасда топилишини инфекцияни ошқозон-ичак тизимида узоқ сақланиши белгиси эмас деб қарашса ҳам бошқа унга қарама-қарши фикрлар ҳам мавжуд. ААФ 2 рецепторларининг юқори экспрессияси нафақат ўпка альвеолалари хужайраларида балки ошқозон, ўн икки бармоқ ҳамда тўғри ичак безсимон эпителиал хужайраларида ҳам кузатилади [119; 565-574-б., 197; 270-273-б., 114; 1141-1143-б., 110; 102-108-б., 109; 450-454-б., 99; 875-879-б.] ва бу ўз навбатида ушбу инфекцияда ошқозон-ичак тизимида белгилар юзага келишига сабаб бўлиши мумкин [181; 434-435-б.].

Қатор кузатувларда Covid-19 мавжуд беморларда гастроэнтерологик шикоятларни учраш даражаси таҳлил қилинган. Хитойда олинган маълумотларга кўра 1099 Covid-19 ташхиси тасдиқланган беморларнинг 5-6% қайт қилиш ва 3-8% да диарея кузатилган [69; 1708-1720-б.]. Covid-19 аниқланган 204 беморларнинг (107-эркаклар ва 27-аёллар ўртача ёши $54,9 \pm 15,4$ йил) клиник манзараси таҳлил қилинганда энг кўп кузатиладиган гастроэнтерологик белги анорексия (83,8%) бўлган. Диарея 29,3%, қайт қилиш 0,8%, қоринда оғриқ 0,4% беморларда кузатилган. Қайт этилган белгилар кузатилган беморлар шифохона шароитида улар бўлмаганларга нисбатан узоқроқ даволанганлар ($P=0,02$). Бунда гастроэнтерологик шикоятлари бўлган беморларнинг 53,4%нинг нажасида Covid-19 вирусини РНКси аниқланган [135; 766-773-б.]. Қоринда оғриқ кўпроқ Covid-19ни оғир кечиш ҳолларида учраган [174; 1061-1069-б.].

Бошқа муаллифларнинг таъкидлашларича Covid-19 билан кузатувда бўлган ва гастроэнтерологик белгилар аниқланган беморларда энг кўп диарея (24,2%), ундан сўнг анорексия (17,9%) ва кўнгил айнаши (17,9%) қайд этилган [115; 997-1001-б.]. Муаллифлар диарея кўпроқ беморлар шифохонага ётқизилганларидан кейин аниқланганлигини, бу эса антибиотиклар қабул қилиш билан боғлиқ бўлиши мумкинлигини кўрсатишган.

Covid-19 аниқланган ва гастроэнтерологик белгилар учраган беморларнинг 52,4% нажасида инфекция РНКси аниқланган, ошқозон-ичак тизимидан шикоятлар бўлмаганларда эса бу кўрсаткич 39,1% тенг бўлган. Кузатувдагиларнинг олтитасида эзофагогастроуденоскопия ўтказилган. Бунда иккита оғир клиник кўринишда кечган беморларнинг қизилўнгачи, ошқозони, 12 бармоқ ва тўғри ичаги шиллик қаватида Covid-19 РНКси, касаллик енгил кечган 4 кишида эса фақат дуоденумнинг шиллик қаватида топилган. Ушбу маълумотларга асосланган ҳолда муаллифлар инфекцияни фекал-орал юқиш йўли коронавирусида муҳим аҳамиятга эга деган хулосага келишган.

Айрим тадқиқотларда диарея Covid-19 клиник намоён бўлишида етакчи ўрин тутиши мумкинлигини кўрсатишган. Хусусан V.Song ва ҳаммуаллифлар [158; 1143-1144-б.]. 22 ёшли шифохонага ётқизилган беморни енгил иситмалаш билан кунда 3-4 марта кузатилган диарея безовта қилинишини ва бошқа шикоятлар бўлмаганлигини ёзишган. Шунга қарамасдан кўкрак қафаси рентгенографиясида унда икки томонлама зотилжам аниқланган ва бурун-томоқ суртмасида Covid-19 РНК топилган. Вирусга қарши ўтказилган муолажалардан кейин диарея билан параллел равишда ўпкадаги ўзгаришлар ҳам йўқолган.

Хитойда ўтказилган кузатув натижалари Covid-19да ошқозон-ичак тизимида ўзгаришлар турли даражада учрашини кўрсатади. Хусусан, диарея 2-35,6%, кўнгил айнаши 1-12%, қайт қилиш 1-6,4%, қоринда оғриқ 6% ҳолатларда кузатилган. Шунингдек, ошқозон-ичак тизимидан шикоятлар Covid-19 билан оғриган беморларда ҳам қайд этилган. Уларда диарея ва қайт қилиш мос равишда 8,8% ва 6,4% ҳолларда учраган. Беморларда (шу жумладан катталарда ҳам) касалликнинг респиратор белгилари гастроэнтерологик белгилардан анча кейин пайдо бўлган ёки умуман кузатилмаган [174; 1061-1069-б., 116].

Айрим тадқиқодчилар томонидан касалликнинг биринчи тўлқинида кўпроқ респиратор зарарланишлар, иккинчи тўлқинида эса ошқозон-ичак

белгилари хос деган ғоялар ҳам олдинга сурилган [135; 732-741-б., 170; 1409-1411-б.].

Covid-19 мавжуд 74 гастроэнтерологик шикоятлар аниқланган беморларда касаллик кечиши баҳоланганда уларда касалликни оғир ва ўта оғир кечиши ишончли кўп учраган (мос равишда 22,97% ва 31,08%). Ошқозон-ичак тизимидан шикоятлар бўлмаганларда бундай кечиш мос равишда 8,14% ва 20,45% тенг бўлган.

Шунингдек гастроэнтерологик шикоятлар етакчи ўринда бўлган беморларда иситмалаш (39,19%), умумий ҳолсизлик (31,08%), ҳаво етишмаслик ҳисси (10,81%), бош оғриғи (21,62%) каби шикоятлар кўпроқ аниқланган [94; 1002-1009-б.].

Эронлик муаллифлар томонидан қизиқарли маълумотлар эълон қилинган. Улар ошқозон-ичак тизимидан шикоят қилган (эпигастрал соҳада оғриқ, қабзият, диарея, кўнгил айниши, қайт қилиш ва бошқалар) ва бундай ҳолларда одатий қўлланиладиган муолажаларга жавоб реакцияси бўлмаган беморларни кузатганлар. Ҳар томонлама мукамал текширишлар, шу жумладан кўкрак қафаси аъзолари компьютер томографияси ва Covid-19 синамалар ўтказилгандан сўнг уларда инфекцияга мусбат синама ҳамда ўпкада турли хил даражадаги ўзгаришлар аниқланган. Лекин кузатувдагиларнинг бирортасида ҳам респиратор тизим зарарланишига хос бўлган белгилар топилмаган. Муолажаларсиз касалликнинг барча белгилари 2-3 ҳафта ўтгач батамом йўқолган ва ўлим ҳолатлари кузатилмаган [80, 102].

Шунингдек, қатор манбааларда ичакнинг сурункали яллиғланиш касалликлари билан Covid-19 орасидаги ўзаро таъсирлар муҳокама қилинган. Уларда ушбу гуруҳ беморларда Covid-19 олиб келувчи хавф омиллари, уларни эндемия шароитида олиб бориш тамойиллари баён қилинган.

Ичакнинг яллиғланиш касалликлари мавжуд ёши улуг, иммунсупрессив муолажалар олаётганлар, қандли диабет, артериал гипертензия мавжуд беморлар ва ҳомиладор аёллар юқори хавф гуруҳига

киритилганлар. Уларга пандемия шароитида умумий ҳолатлари стабил бўлганда одатий терапияни қабул қилишни давом эттириш тавсия этилган.

Covid-19 ошқозон-ичак тизимини зарарланишига бағишланган ва Jili ҳамда ҳаммуаллифлар томонидан эълон қилинган мақола ҳам диққатга сазовор. Унда иситмалаш ва респиратор белгилар билан бир қаторда беморларда ошқозон-ичак тизимида ҳам ўзгаришлар кузатилиши келтирилган [138; 872-874-б.]. Полимер занжир реакциясининг мусбат натижалари қайта транскрипцияси ҳам Covid-19 фекал-орал йўл билан тарқалиши мумкинлигини тасдиқланган [79; 929-936-б.]. Шунингдек, илгари келтирилганидек яқинда ўтказилган кузатувларда кўрсатилишича Covid-19 инфекциясига зарур бўлган ААФ2 рецепторлари нафақат ўпкадаги ангиотензин -2 (АТ2) ҳужайраларида, балки ёнбош ва тўғри ичак абсорбитив энтероцитларида ҳам юқори даражада ишлаб чиқарилади [71; 119-129-б., 168]. Бу маълумотлар яна бир марта ҳазм аъзолари Covid-19 ни юктириш йўли бўлишини тасдиқлайди.

Муаллифлар Хитойдаги Ухан марказий шифохонасида 254 Covid-19 ташхиси клиник тасдиқланган ва 20 декабрь 2019 йилдан 9 февраль 2020 йилгача даволанган беморларни кузатувга олганлар. Унда тиббиёт ходимлари ва бошқа касб эгалари у ёки бу белгилар учрашига қараб алоҳида гуруҳларга бўлиб ўрганилган. Иккала гуруҳда учраган ошқозон-ичак тизими ва унда кузатилган белгилар бир-бири билан солиштирилган. 254 беморларнинг 115-эркаклар ҳамда 139 аёллар ва ўртача ёшлари 50,6 га (15-87 оралиғида) тенг бўлган. Уларнинг 93 тиббиёт ходимлари ва 161 бошқа касб эгалари бўлишган. Тиббиёт ходимларининг кўпчилиги иситмалаш, йўтал ва ошқозон-ичак тизими белгиларига шикоят қилишган. Кузатув охирида 46 беморларга шифохонадан рухсат берилган, 16 ҳолат ўлим билан яқунланган ва 192 муолажаларни давом эттиришган [187, 189; 475-481-б.].

Тиббиёт ходимлари орасида ошқозон-ичак тизими белгилари эркакларга нисбатан аёлларда кўпроқ учраган ва мос равишда 62,8% ва 37,2% ($P=0,033$) тенг бўлган. Шунингдек, ошқозон-ичак тизими белгилари

кузатилган беморларда томоқда оғриқ ($P=0,023$), бош айланиши ($P=0,032$) ва ҳолсизлик ($P=0,012$) каби шикоятлар кўпроқ кузатилган. Ундан ташқари ошқозон-ичак тизимида шикояти бўлганларда бўлмаганларга нисбатан гемоглобин пастлиги (мос равишда 106-127 ва 114-141) қайд этилган.

Кузатувлар ошқозон-ичак тизимидан шикоятлар Covid-19да кўп учрайдиган белгилар эканлигини тасдиқлайди. Тиббиёт ходимларига нисбатан бошқа касб эгаларида ошқозон-ичак тизими белгилари кўпроқ учраб уларда яллиғланиш ҳамда жигар фаолиятини бузилиши кабилар аниқланган. Шу билан бир қаторда тиббиёт ходимлари орасида ошқозон-ичак тизими белгилари билан касаллик клиник кечиши ўртасида ишончли алоқа аниқланмаган [123; 667-678-б.].

Xiao ва ҳаммуаллифлар томонидан нажасида Covid-19 синамаси мусбат бўлган беморларда гастроинтестинал эндоскопия ўтказилиб қизилўнгачдан, ошқозон, ўн икки бармоқ ичак ва йўғон ичак тўқимасидан биопсия олиниб гистологик ҳамда иммунофлюоресцент текширишлар ўтказилган. Гематоксилин ва эозин билан бўялганда қайд этилган аъзоларда катта ўзгаришлар аниқланмаган. Лекин кўпроқ ошқозон, ўн икки бармоқ ва тўғри ичак цитоплазмаси эпителиоцитлари вирус хўжайини ААФ 2 рецепторлари ва вирус нуклеокапсид оқсиллари бўялишлари мусбат бўлган. Бу натижалар вирус ошқозон, ингичка ва йўғон ичак шиллик қаватига кириб кўпаяди деб тахмин қилишга асос бўлади. Текширишлардан иккита муҳим хулоса чиқариш мумкин. Авваламбор коронавирус кучли нордон ошқозон эпителиясида сақланади ва билвосита нейтрал муҳитда хўжайин хужайралари билан қўшилиб кетади.

Иккинчи томондан ёш ошган сари атрофик жараёнлар ва метаплазия кучайиши оқибатида вирусларнинг кўпайишига имконият туғилади.

Ушбу маълумотлардан келиб чиқиб хулоса қилиш мумкинки ёши улуг кишиларда коронавирусни ошқозон кислотасида фаоллиги сўнмайди, аксинча аввал ошқозон, кейин ингичка ва йўғон ичак эпителия хужайраларига кириб боради. Агар ушбу ғоя тўғри бўлса анамнезда H.Pylori

бўлган инсонлар фекал-орал инфекцияга сезувчан бўладилар. Хитойда қилинган маърузаларда “А” қон гуруҳига эга бўлганлар ушбу гуруҳ бўлмаганларга нисбатан кўпроқ коронавирусга мойилликлари борлиги аниқланган.

Covid-19 бевосита жигар хужайраларини зарарланиши мумкин ва буни холангиоцитларда ААФ2 рецепторларини юқори экспрессия аниқланиши ҳам тасдиқлайди [35, 38, 185; 8-36-б.]. Иммуни ўзгаришлар мавжудлиги сабабли жигарнинг диффуз касалликлари мавжуд бўлган беморларда Covid-19 чалиниш хавфи юқори бўлади [33; 259-264 -б.]. Covid-19 ҳам барча тизимли вирусли инфекцияларга ўхшаб аксарият ҳолларда қонда айланиб юрган цитокинлар юқорилиги сабабли трансминазаларнинг ўтиб кетувчи кўтарилиши билан бирга кечади. Трансминазаларни меъерига нисбатан 2 ва ундан ортиқ ошиши (43-57%) Covid-19 аниқланган беморларда кузатилади [59, 62, 41; 507-513-б.].

Джордж Хлопкерил ва ҳаммуаллифлар Covid-19 мавжудлиги тасдиқланган 116 беморларни кузатганлар. Уларни ўртача ёши 50 тенг бўлиб 53,4% эркаклар бўлган. Улардан 65 мукамал лаборатор текширишлар ёрдамида қатор кўрсаткичлар, шу жумладан жигар ферментлари ва билирубин кўрсаткичлари аниқланган. Кузатувдагиларни 40% жигар дисфункцияси ва илгари жигар ферментлари меъерида бўлган 26 бемордан 22 тасида жигар ферментлари юқорилиги қайд этилган [45; 775-777-б.]. Жигар биопсияси гистологик текширилганда кичик томчили ёғ инфильтрацияси ва жигар бўлақларида яққол намоён бўлмаган яллиғланиш аниқланган. Лекин гепатоцитларда вирус инвазияси топилмаган [188; 420-422-б.].

Ҳозирги вақтда жигар ва Covid-19 мавжуд беморларда касалликларни бир-бирига таъсири тўғрисидаги маълумотлар жуда кам ва муаммо чуқур ўрганилмаган [69; 1708-1720-б.]. Шу билан бир қаторда аланин аминотрансферазаларнинг юқорилиги, тромбоцитлар сонини камайиши ва

гипоальбуминурия бўлган жараёнлар ўлим ҳолатлари билан ассоцияланиши кўрсатилган [196; 1054-1062-б.].

Шунингдек, жигарнинг алкогольсиз ёғли касаллиги ва коморбид ҳолатлар (қандли диабет, артериал гипертензия, семизлик) бўлганда Covid-19 юқори хавф гуруҳига кириши қайд этилган [196; 1054-1062-б.].

Тадқиқотимизнинг кириш қисмида таъкидлаганимиздек, COVID-19 да аъзоларнинг зарарланишида оксидатив ва антиоксидатив тизимидаги ўзгаришлар ҳамда оқибатда юзага келадиган оксидланиш стресс ҳолати муҳим аҳамиятга эга эканлиги кўрсатилган. Маълумки, яллиғланиш (шу жумладан COVID-19 оқибатида юзага келадиган) ва оксидланиш стресси бир-бирини ўзаро кучайтиради ҳамда шу сабабли асосий патологик жараёнларни кучайишига хисса қўшади. Натижада COVID-19 билан касалланган беморлар аксарият ҳолларда антиоксидант муолажаларга мухтож бўладилар. Айрим тадқиқотчилар COVID-19 даги ушбу тангқислигини бартараф этиш учун юқори дозадаги С витаминидан фойдаланишни тавсия этишган [173].

COVID-19 вируси организм оқсилларига IFN-I/III жавобидан қочганлиги сабабли “шаршара” кўринишида таъсир этиб, уларни биринининг фаоллашуви, иккинчисининг ҳам фаоллашувига сабаб бўлади ва жараён ушбу кўринишда давом этади [150]. Бунинг натижасида ўпка эпителиал ҳамда томирлар эндотелиал хужайраларида вируснинг узоқ ва кенг кўпайиши кузатилади. Оқибатда, иммунитет хужайралари яллиғланган тўқимага оммавий равишда жалб қилинади ва катта миқдорда кислороднинг фаол шакллари ишлаб чиқарилади. Бу ўз навбатида оксидатив ва антиоксидатив тизим мувозанатининг бузилишига ва оксидланиш стрессини юзага келтиради. Бу Толл-га ўхшаш рецепторлар сигнал узатилиши орқали яллиғланишга қарши цитокин секрециясини юзага келтирадиган ва шу билан оксидланиш-қайтарилишга сезгир транскрипция омили NF-κβ ни фаоллаштирадиган шикастланиш билан боғлиқ молекуляр нақшларга олиб келади. Кислороднинг фаол шакллари ва Толл-га ўхшаш рецепторлар ҳам

нейтрофил хужайралараро тутқичлар шаклланишига туртки бўлади. Цитокинлар (α -ўсма некроз омили, ИЛ-1 β) ва кислороднинг фаол шакллари ишлаб чиқариш ўртасида, шунингдек, цитокинлар ҳамда нейтрофил хужайралараро тутқичлар ҳосил бўлиши орасида бир нечта тескари ишончли алоқалар мавжудлиги сабабли, патоген каскад юзага келади. Бу эса аъзоларнинг шикастланишига, интраваскуляр қон ивишига ва иммуносупрессияга, оқибатда бошқа ички аъзоларнинг зарарланишига олиб келади [150].

Хитой Халқ Ресбулкисадила Jinshen Chu ва ҳаммуаллифлар томонидан ўтказилган тадқиқотда супероксиддисмутаза фаоллиги Омикрон варианты билан касалланган COVID-19 беморларида сезиларли даражада пасайганлиги ва тизимли ўзгаришлар билан кучли боғлиқлиги мавжудлиги кўрсатилган. Ундан COVID-19 клиник йўлини бошқаришда касалликнинг оғирлигини баҳолаш ва ўлим хавфини башорат қилиш учун биомаркер сифатида қўлланилиш тавсия этилган. Бундан ташқари, муаллифларнинг фикрича, ундан оғир COVID-19 билан оғриган беморларни даволашнинг янги потенциал йўналишларида фойдаланиш мумкин [46].

COVID-19 билан касалланган инсонларда липидлар пероксидланишининг якуний маҳсулоти бўлган малондиалдегиднинг қон зардобидаги миқдорини аниқлаш муҳим аҳамиятга эга. Бу касалликнинг патологик механизмидаги аҳамиятини тушунишга ёрдам беради [74; 7124-7128-б.]. Кислороднинг фаол шакллари, жумладан супероксид радикаллари, водород пероксида ва гидроксил радикаллари аэроб организмлар томонидан ишлаб чиқарилади ва физиологик ҳамда зарарли таъсирга эга [75; 155-161-б.]. Улар юқори реактивликка эга бўлиб, захарли, мутаген ёки канцероген бўлиши мумкин. Потенциал зарарларига қарамай, субтоксик концентрациялардаги кислороднинг фаол шакллари биологик тизимларда муҳим физиологик вазифаларни бажаради [97; 239-267-б.]. Носпецифик иммун тизимининг бир қисми бўлган полиморф ядроли нейтрофиллар ва

моноцит/макрофаг хужайралари кўп миқдорда токсик моддаларни, шу жумладан кислороднинг фаол шакллари ва реактив азот турларини ишлаб чиқаради [87; 75-80-б.,37; 66-70 -б.]. Улар, масалан, азот оксиди бактериялар, паразитлар ва ўсма хужайраларига цитотоксик таъсир кўрсатиши мумкин [70; 1932-1937-б.]. Шунингдек, биомолекулаларни парчалаш қобилиятига эга бўлиб, оксидловчи стрессга олиб келади [27; 55-63 -б., 101; 477-487-б., 72; 269-272-б.]. Мембрана липидларининг парчаланиши билан кечадиган уларнинг пероксидли оксидланиши хужайра бутунлиги ва фаолиятини бузиши мумкин. COVID-19 билан касалланган инсонларда липидларнинг пероксидланиш кўрсаткичи бўлган малондиалдегиднинг қон зардобдаги миқдори аниқланган [124; 361-370-б., 153; 10771-10778-б.]. Унинг даражасининг ошиши липидларнинг пероксидли оксидланиши билан боғлиқ бўлиб, турли сурункали касалликлар билан алоқадор [33; 255-280-б., 166; 93-98-б., 121]. Липидларнинг пероксидланишининг якуний маҳсулотлари, жумладан малондиалдегид юқори эукариот организмларда оксидланиш стрессининг кўрсаткичлари сифатида қўлланилади [129; 1-7-б.].

Юқорида баён қилинган хорижлик олимлар томонидан эълон қилинган адабиётлар таҳлили Covid-19 инсон организмни тизимли зарарланишига олиб келувчи касаллик эканлигини ва унда оксидатив ва антиоксидатив тизим, хусусан малондиалдегиднинг беморлар қонида кўпайиши муҳим аҳамиятга эга эканлигини тасдиқлайди. Лекин уларга ўхшаш таҳлил Ўзбекистонда ўтказилмаган. Уни амалга ошириш ушбу инфекцияни ўтказиб соғайгандан сўнг инсон организмида кузатиладиган ўзгаришларни баҳолаш нафақат илмий балки муҳим амалий аҳамиятга эга. Улар орасида буйраклар функционал ҳолатини ва унда малондиалдегид кўрсаткичларини ўрганиш алоҳида аҳамият касб этади. Чунки вирус ААФ II рецепторлари билан бирлашиб ушбу рецепторлар кўп бўлган аъзо буйракларни ҳам аксарият ҳолларда зарарлайди ва бу тўғрисидаги мавжуд маълумотлар мазкур бобнинг 2 параграфида батафсил ёритилган.

§ 1.2 Covid-19да буйраклар зарарланиши, унга олиб келувчи омиллар ва унинг патогенези ҳамда клиник намоён бўлиши.

Covid-19 сабабли шифохонада даволанаётган ёши улуг (70 дан катта) кишиларнинг аксариятида (48%) сурункали буйрак касаллиги (СБК) аниқланган ва ушбу гуруҳ беморларнинг улуши қандли диабетга чалинганларга нисбатан икки баробар кўп бўлган [151; 926-929-б.]. Англияда коронавирус билан касалланганлар орасида ушбу оғир асорат тарқалганлиги 16%га тенглиги қайд этилган [53; 1985-б.]. Wang X ва ҳаммуаллифларнинг фикрига кўра СБК бевосита Covid-19нинг оғирлик даражаси билан боғлиқликда бўлади. Oyelade ва ҳаммуаллифлар ўз кузатувларида бўлган 56 бемордан оғир Covid-19 ташхиси қўйилганларнинг 47 (83,9%) нафарида СБК аниқланганлигини кўрсатишган [133; 80-б.]. Шунингдек, айрим муаллифлар коронавирус инфекция негизида ўткир буйрак етишмовчилиги кўринишидаги (ЎБЕ) буйрак зарарланиши кўпаётганлигини қайд этишган [5; 378-382-б., 9; 64-68-б., 13; 72-75 б., 19, 21; 743-747- б., 24, 812-817-б., 189; 475-481-б.]. Илк бор хитойлик шифокорлар Covid-19 оқибатида ЎБЕ ривожланиши тўғрисида маълумот беришган [83; 497-506-б., 193]. Лекин улар эълон қилган маълумотлар бир-биридан фарқ қилишини таъкидлаш лозим. Италия ва АҚШ мутахассислар кузатувларида коронавирусни оғир шакли аниқланган беморларнинг 20% дан ортигида ЎБЕ ривожланганлигини кўрсатишган [147; 2052-2059-б., 60; 155-б.]. A. Rabb ўз кузатувларида Covid-19 сабабли шифохонага ётқизилган барча беморларнинг 5%, реанимация бўлимида ётқизилиб интенсив даво олаётганларнинг 50% ЎБЕ ривожланганлигини кузатишган [142; 2749–2751-б.].

Rei G ва ҳаммуаллифлар ҳам буйракда ўзгаришлар мавжуд бўлган беморларда ўлим (11,2%) у бўлмаганларга нисбатан юқори (1,2%) эканлигини ($P=0,001$) қайд этишган [137; 1157-1165-б.].

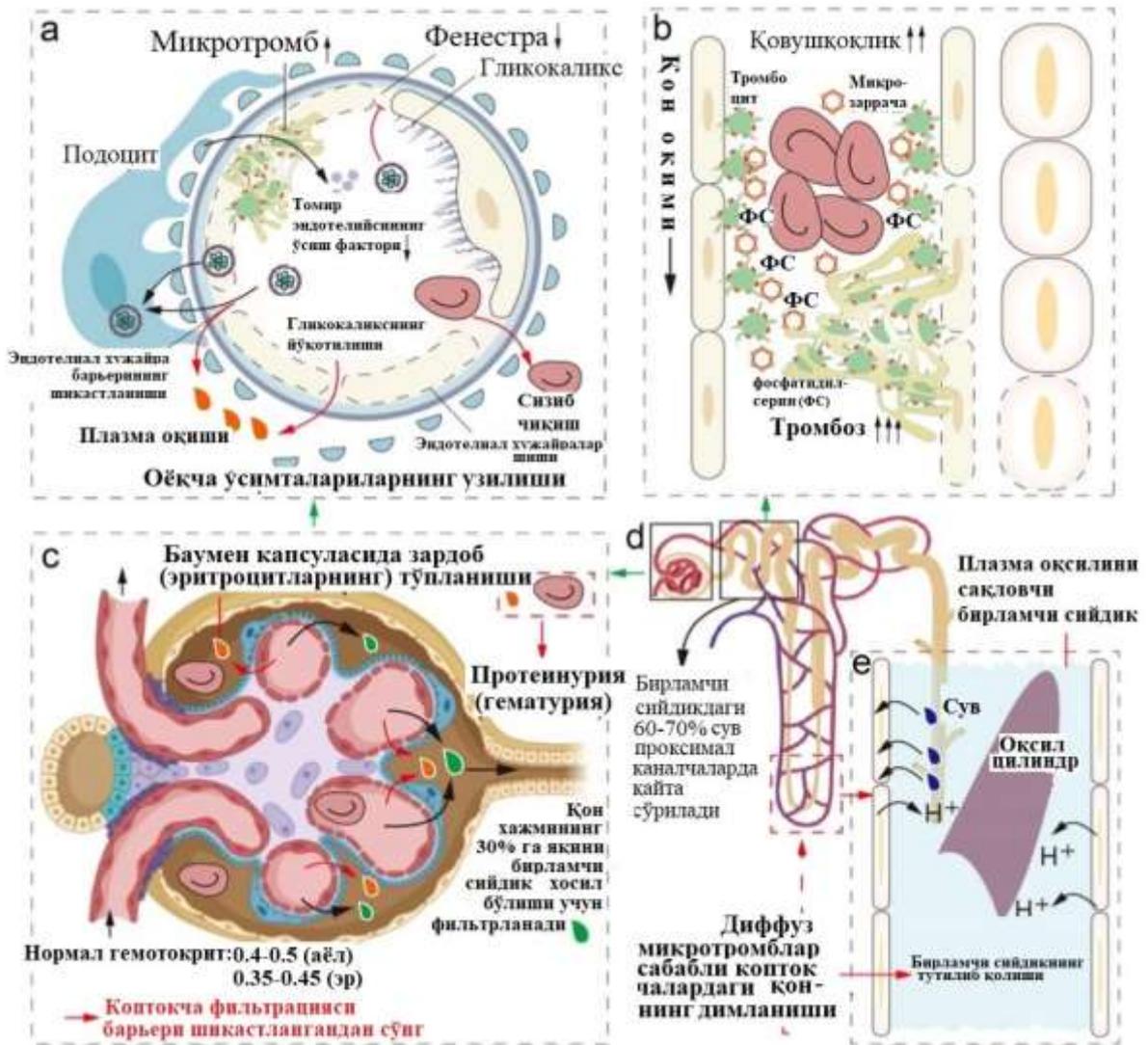
Covid-19 билан оғриган беморларда буйракларни зарарланиши кўп омилли ҳисобланади. Авваламбор вирус ушбу аъзога бевосита цитопатик

таъсир кўрсатади. Ушбу таъсир бемор пешобида вирус парчаларини занжирли полимераз реакция ёрдамида аниқланиши билан исботланган [18; 18-23- б., 83; 497-506-б.]. Юқорида кайд этилганидек у хужайин хужайраларига кириш учун ААФ2 рецепторларидан фойдаланади [43; 829-838-б.]. Инсон тўқималарини секвенерлаш натижасида олинган сўнгги маълумотларда ААФ2 буйракларда ўпкаларга нисбатан 100 мартаба кўплиги тасдиқланган [112].

Айрим маълумотларга кўра вирус бевосита буйрак каналчаларига таъсир кўрсатади ва уни қуйидагилар тасдиқлайди [155; 3275-б.]. Биринчидан вирус таркибий қисмларидан айримларини сийдикда топилиши уни бевосита каналчалар билан ўзаро таъсирда эканлиги ёки уни каналчаларга таъсир қилишини кўрсатади [47; 698-705-б.]. Иккинчидан ААФ 2 экспрессиясини проксимал каналчалар билан чегараланганлигидир [47; 698-705-б., 145; 1610-1616-б., 152; 1451-1454-б., 156; 2687-2697-б.]. Ниҳоят учинчи инфекцияни иккинчи ва учинчи ҳафтаси оралиғида Covid-19 сийдик билан ажралиши [22; 88-92- б., 47; 698-705-б., 52; 622-630-б., 54; 1761-1766-б.] ва бу каналчалар зарарланишини ҳақиқатга яқинлигини тасдиқлайди.

Юқоридагилардан ташқари электрон микроскоп ёрдамида ўтказилган сўнгги текширувлардан бирида вирус бўлаклари Covid-19 билан оғриган беморларни нефрон капилларлари эндотелиал хужайраларида топилган. Апоптоз ҳолатида топилган бу бўлакчалар қўшимча равишда коронавирус эндотелиит чақиришини ва беморларда тарқалган эндотелиал дисфункция ривожланишини тасдиқлайди [200; 185-192-б.]. COVID 19 узоқ кечишида эндотелиал тўсиқнинг ва буйраклар зарарланиши 1 расмда келтирилган.

Эндотелиал барьернинг шикастланиши ва унинг Covid-19нинг узок кечувидаги ўрни



1-расм. Эндотелиал барьернинг шикастланиши ва унинг COVID нинг узок кечишидаги ўрни.

К ороновирусдан ўлган олтита беморлар буйракларининг гистологик текшириш натижалари ўткир тубуляр некроз ва лимфоцитларнинг массив инфильтрацияси мавжудлигини кўрсатди [51]. Шунингдек, Su H. Ва ҳаммуаллифлар рангли микроскопда Covid-19 билан оғриган беморлар буйраклари проксимал каналчалари эпителиоцитларининг вакуолали дегенерацияси ва ҳатто некроз ўчоқларини аниқлашган. Ундан ташқари нефрон каналчаларида гемосидерин доначалари топилган [162; 219-227-б.]. Микропрепаратларни кейинги иммуногистохимёвий текширишлар вирус таъсирида буйраклар зарарланишини яна бир патогенетик йўли борлигини

тасдиқлади. Вирус нуклеокаспид оксили антигенининг in situ экспрессияси ва CD8, CD68, CD56 иммун хужайралари маркерлари ҳамда C56-9 таркибий қисми ҳам антиген SARS-COV-2 NP буйрак каналчаларида йиғилишини исботи ҳисобланади [51]. Демак Covid-19 вируси инфекциясида цитокинларнинг кўп миқдорда қонга отилиб берилиши кузатилади. Бу ўз навбатида макрофаглари фаоллашишига олиб келади ва буйрак паренхимасида лимфоцитлар инфилтрациясини чақиради ҳамда нефрон каналчаларида C5-9 комплементини ўтириб қолишини кучайтиради [191; 3067-3075-б.]. Covid-19 инфекцияни авж олган даврида (цитокинлар тўғонида) филтрлаш босимини ва коптокчалар филтрациясини камайиши ҳамда уларга параллел равишда буйракларда қон оқими жадаллашишини сусайиши юз беради. Натижада беморларда кардиоренал синдром ривожланиши мумкин [17; 513-516- б., 148; 308-310-б.].

Юқорида баён этилганлар вирус буйракларни ўткир зарарлайди ва ундан сўнг ўткир ҳамда сурункали буйрак етишмовчилигига олиб келади дейишга асос бўлади.

Covid-19да СБК етакчи белгиси протеинурия ҳисобланади ва бу ААФ2 эспрессияси оқибатида вирусни бевосита подоцитларни зарарловчи таъсири билан боғлиқ. Martines-Rojas M.A ва ҳаммуаллифларнинг тадқиқотларида ушбу гуруҳ беморларнинг 20% да гематурия мавжудлиги тасдиқланган [126; 1454-1462-б.]. Муаллифлар ушбу жараёни коагулопатиялар ва буйрак таначаларини филтрлаш тўғрисида бузилишига олиб келувчи эндотелиитлар билан боғлашади. Бошқа тадқиқотчилар протеинурия ва гематурияни касалликни ўта оғир босқичга ўтганлигини тасдиқловчи предиктори деб ҳисоблашади [43; 829-838-б.]. Айрим маълумотларга кўра жараёни (протеинурия ва гематурияни) интенсив даво чоралари шароитида касаллик бошлангандан кейин уч ҳафтадан кам бўлмаган муддатда бартараф этиш мумкин [162; 219-227-б.].

Covid-19 ташхиси билан шифохонага ётқизилган 116 беморларда ўтказилган кузатувлар уларнинг 10,8% қисқа муддатли азотемия

бўлганлигини ва 7,2% албуминурия аниқланганлигини кўрсатди. Лекин муаллифлар бирорта беморда ҳам ЎБЕ кузатмаганлар ва барча беморларда буйракнинг махсус муолажаларисиз сийдикдаги ўзгаришлар меъёрига кайтган [175; 343-348-б.]. Wang L. ва ҳаммуаллифлар буйрак фаолиятини бузилиши гипоксия оқибатида юзага келган иккиламчи таъсир билан боғлиқ деб ҳисоблашади. Шунингдек, улар коронавирус инфекцияси негизда СБК мавжуд ва у аниқланмаган беморларда буйракни филтрлаш фаолиятини баҳолаганлар. Унда коптокчалар филтрацияси мос равишда $15,96 \pm 8,72$ ва $127,96 \pm 9,65$ мл дақиқага тенг бўлган [175; 343-348-б.]. Шуниси эътиборга лойиқки, пневмонияни даволаш жараёнида ҳар иккала гуруҳда коптокчалар филтрациясиз динамикасида ўзгаришлар аниқламаганлар.

Шунингдек, Guan W.S ҳам 1099 коронавирус тасдиқланган беморларни даволаш натижаларини эълон қилган. Улардан 752 нафарини буйраклари фаолиятини ўрганиш фақат 12 (1,6%) беморларда креатинин кўрсаткичи $133,0$ мк/моль/л гача юқорилигини кўрсатган [68].

Аммо L.Z ва ҳаммуаллифлар томонидан қарама-қарши натижалар эълон қилинган. Улар Covid-19 билан касалланган 59 беморлар буйраклари функциясини ўрганишган. Уларнинг 63% да протеинурия аниқланган ва 19% ҳамда 27% мос равишда қонда креатинин ва мочевина кўрсаткичлари юқори бўлган [112].

Ундан ташқари компьютер томографиясида 100% беморлар буйраклар паренхимасида зичлашиш жараёнлари аниқланган. Ушбу ўзгаришлардан келиб чиқиб буйрак етишмовчилиги Covid-19да кўп учрайдиган асоратлардан бири ва у полиорган етишмовчилик ҳамда пировард оқибатда ўлимнинг асосий сабабчиси бўлиши мумкин деган қарорга келишган.

Vang X ва ҳаммуаллифлар тадқиқотлари натижаси ЎБЕ кўпроқ коронавирус касаллиги оқибатида оғир ҳолатда бўлган беморларда учрашини кўрсатган [133; 80-б.].

Бошқа муаллифлар маълумотларига кўра интенсив терапия бўлимида ётган беморларда энг кўп ўпкадан ташқарида учрайдиган асорат ЎБЕ бўлиб

хар учта бемордан биттасида кузатилган. Ундан ташқари улар ушбу оғир асорат юрак ва жигар касалликлари мавжуд бўлганларда кўп (хар иккала ҳолатда 23%дан) аниқлаганлар. ЎБЕ мавжуд тўртта бемордан биттаси мунтазам гемодиализга муҳтож бўлган ва улардан 12 шифохонага тушганнинг биринчи ҳафтасида ҳаётдан кўз юмганлар [189; 475-481-б.].

Ухан шифохонасида Covid-19 билан тушган 701 беморда ўтказилган клиник кузатувлар уларнинг 5,1%да ЎБЕ ривожланганлигини кўрсатган. Шифохонага ётқизилган вақтда уларнинг 43% да протеинурия, 26,7% гематурия, 13-14% қонда креатинин кўрсаткичларининг юқорилиги ва коптокчалар филтрациясини бир дақиқада 60 мл пастлиги аниқланган. Беморларни 33,7% шифохонада оламдан ўтган ва бу кўрсаткич қонда креатинин меъёрида бўлганларга нисбатан сезиларли юқори бўлган. Муаллифлар ушбу ҳолатни беморларни юқори дозаларда кортикостероидларни қабул қилишлари билан боғлашган [43; 829-838-б.].

Мавжуд баъзи адабиётларда турли ички аъзолар, шу жумладан, буйрақларда Covid-19 ўтказган «нисбий соғлом» кишиларда кузатиладиган ўзгаришлар тўғрисида айрим маълумотлар эълон қилинмаган. Ўрганилган адабиётлар буйрак касалликлари Covid-19 билан зарарланишнинг хавф омили эканлигини тасдиқлайди ва бунга нефроннинг турли қисмларидан ААФ2 юқори даражада ишлаб чиқарилиши сабаб бўлади. СБК коронавирус инфекциясида аксарият ҳолларда кузатиладиган коморбид ҳолат ҳисобланиб учраш даражаси бўйича юрак қон-томир касалликлари билан бир қаторда туради. Шу билан бирга буйрак касалликлари Covid-19 кўп учрайдиган ва ўлимга олиб келиш эҳтимоли юқори бўлган унинг асорати ҳисобланади. Юқорида келтирилганидек коронавирусдан ўлган беморлар буйрақлари эндотелиал хужайраларида вирус қисмларини топилиши ва гистологик текширишларда ўткир тубуляр некротизация аниқланиши жараёни узок кечишидан далолат беради. Шунинг учун ҳам уни ўтказган беморларда буйрақлар функциясини мониторинг қилиб бориш муҳим илмий ҳамда амалий аҳамиятга эга [30; 693-б., 28; 259-264 -б., 50; 1-5-б., 82; 220-232-б.].

Лекин Covid-19 ўтказгандан кейин узок муддат ўтган беморлар буйракларидаги ўзгаришлар тўғрисидаги маълумотлар биз ўрганган адабиётларда ёритилмаган. Ваҳоланки ушбу аъзо фаолиятини мониторингини амалга ошириш ва унинг зарарланганлигини ўз вақтида аниқлаш иккиламчи профилактика муолажаларини ўтказишда муҳим амалий аҳамиятга эга. Ушбу нуқтаи назардан биз 400 та касаллик тарихини ретроспектив таҳлилинини ўтказиб Covid-19 ўткир даврида турли аъзолари зарарланган ва буйрак касалликлари белгилари аниқланган 121 нафар беморларда буйраклар функционал ҳолатини ўрганишни олдимизга мақсад қилиб қўйдик. Унда биз илмий ишнинг кириш қисмида келтирилганимиздек Xiaoming Wu. And others. Damage to endothelial barriers and its contribution to long COVID Angiogenesis ва “Жаҳон соғлиқни сақлаш ташкилоти томонидан 6 октябр 2021 йилда тавсия этилган Клиническое определение случая состояния после COVID 19 методом делфийского консунсуса” тавсияларидан фойдаландик.

II-БОБ. ТАДҚИҚОТ МАТЕРИАЛЛАРИ ВА ТЕКШИРИШ УСУЛЛАРИ

§ 2.1. Фойдаланилган материаллар тавсифи

Тадқиқотимизнинг биринчи босқичида Бухоро вилоят юқумли касалликлар ва Бухоро вилоят кўп тармоқли тиббиёт марказида Covid-19 билан даволанган ва ундан сўнг кузатувга олинган, коморбид касалликлари бўлмаган 400 нафар (18-45 ёш оралиғида, 200 та эркаклар ва 200 аёллар) беморларда касалликнинг ўткир даврида ўтказилган лаборатор-асбобий текширувлар ҳамда комплекс муолажалар ретроспектив таҳлил қилинди ҳамда олинган натижалар баҳоланди. Беморлар Covid-19 клиник кечишига кўра 3 та гуруҳга (енгил, ўрта оғир ва оғир) ажратилдилар ва ўзаро солиштирма таҳлил қилинди. Улар тўғрисидаги маълумотлар 2.1-жадвалда келтирилган.

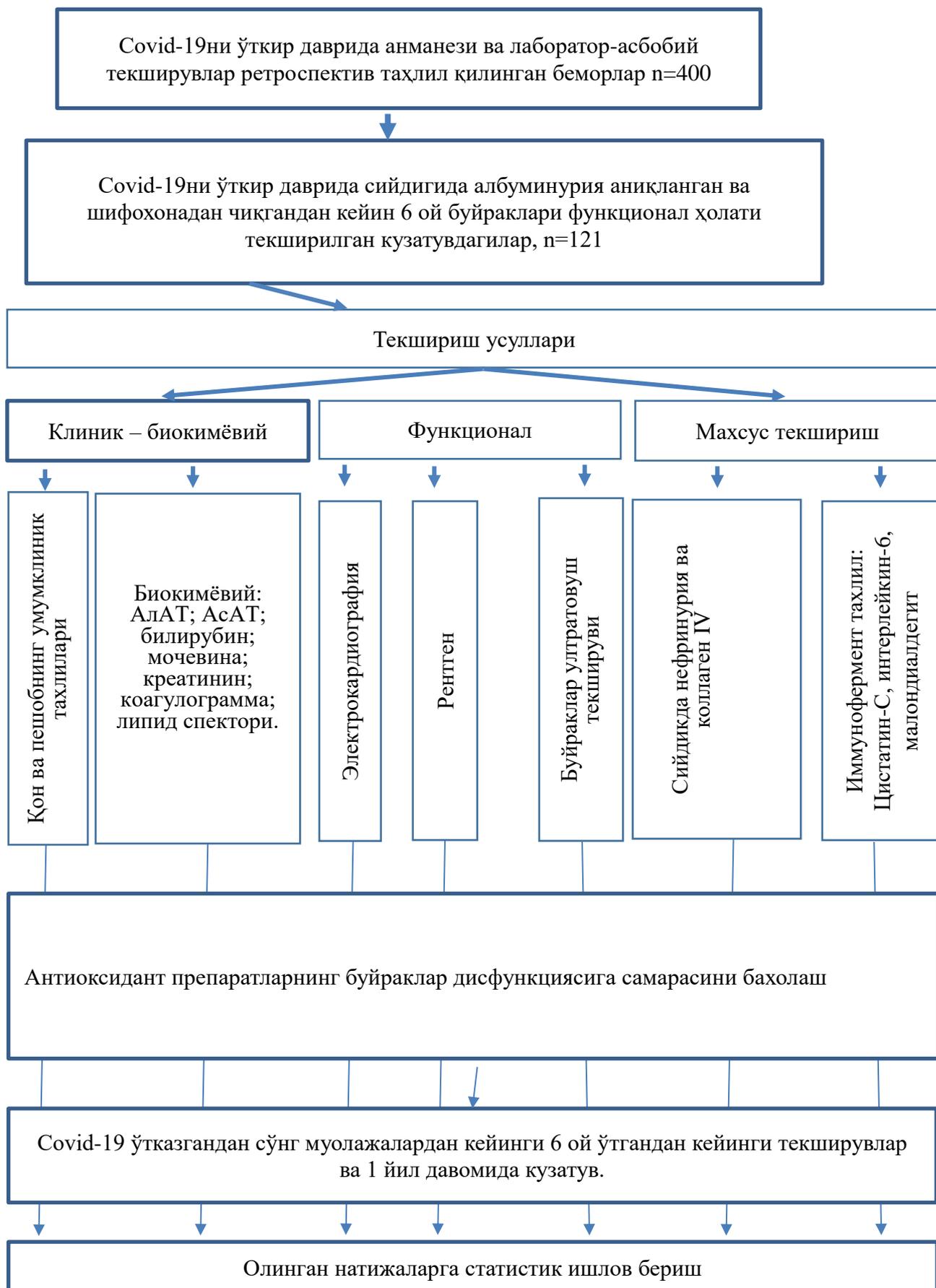
2.1 – жадвал
Covid-19 ўтказган ва кузатувга олинган беморларнинг тавсифи.

Кўрсаткичлар	Covid-19 билан касалланганлар сони, n=400		
	Енгил даража, n=102	Ўрта оғир даража, n=100	Оғир даража, n=198
Ўртача ёш, (йил)	32.7±2.15	34.7±2.05	34.5±2.9
Аёллар, (сони)	48 (47%)	49 (49%)	103 (52%)
Эркаклар, (сони)	54 (53%)	51 (51%)	95 (48%)
Тана вазни индекси, кг/м ²	25.7±4.4	26.2±4.5	29.4±5.4
Тамаки чекиши, %	24%	35%	39%
Систолик қон босими, мм.сим.уст.	128.2±6.7	126±8.2	130.2±9.6
Диастолик қон босими, мм.сим.уст.	78,2±2,4	84,5±2,6	88,7±2,7

Илмий изланишимизнинг иккинчи босқичида ретроспектив таҳлил натижасида Covid-19 ўтказган учала гуруҳдаги сийдигида микро ва макроалбуминурия (30 мг/л дан юқори) аниқланган 121 нафар

кузатувдагилар алоҳида ажратиб олинди. Уларнинг ўртача ёши $33.1 \pm 0,8$ ёш, 65 нафар эркак ва 56 нафар аёллардан иборат бўлди. Уларнинг 7 нафарини енгил, 27 нафарини ўрта оғир ва 87 нафарини оғир даражадаги COVID-19 ўтказган беморлар ташкил этдилар. Коронавируснинг енгил шакли билан касалланган беморлар назорат гуруҳи сифатида кузатувга олинди ва уларга антиоксидант даво муолажалари ўтказилмади. Бунга ушбу гуруҳ беморларда оксидатив стресс натижасида кузатиладиган малондиалдегит даражасини референс кўрсаткичларига яқин бўлганлиги асос қилиб олинди.

Илмий ишда олдимизга қўйилган мақсад ва вазифаларга мос равишда кузатувга олинганлар қатор текширувдан ўтказилдилар. Уларда лаборатор-асбобий ва функционал текширувлар 2.1-расмда келтирилганидек шифохонадан чиқгандан сўнг олти ой ўтганидан кейин ҳамда нефропротектив антиоксидант муолажалардан сўнг қайта текширилди.



2.1. – расм. Ўтказилган тадқиқотнинг умумий тавсифи

Дастлаб Covid-19 нинг ўткир даврида 400 та беморларнинг шикояти, анамнези ўрганилиб, умумий пешоб тахлили, қоннинг умумклиник, биокимёвий ва қон ивиш тизими тахлиллари, коагулограмма ҳамда компютер томография (КТ) хулосалари тахлил қилинди. Улар ичидан сийдигида албуминурия аниқланган 121 нафари ажратиб олиниб шифохонадан чиқгандан сўнг 6 ой ўтгач иммунофермент тахлил усулида қон зардобдаги цистатин-С, интерлейкин-6, малондиалдигит миқдорий кўрсаткичлари, сийдикда нефринурия ва коллаген IV антиоксидант нефропротектив муолажлардан олдин ва кейин аниқланди. Шунингдек, беморларнинг барчасида ЭКГ, рентген, буйрақлар УТТ текшируви ўтказилди.

Беморларга антиоксидант ва нефропротектор даво сифатида кверсетин дори препарати 500 мг дан капсула шаклида 2 маҳал, 3 ой муддатда буюрилди. Ушбу препарат антиоксидант ва нефропротектив таъсири билан бир қаторда арахидон кислотасини липооксигеназа йўли орқали метаболизмини блоклаб, лейкотриенлар, серотонин ва бошқа яллиғланиш медиаторлари синтезини сусайтиради [20; 5-20-б.].

Кузатувга олиш меъзонлари: COVID-19 ўтказган ёндош касалликлари бўлмаган 18-45 ёш оралиғидаги беморлар.

Тадқиқотдан истисно қилишга асос бўлган мезонлар: COVID-19 ўткир даври билан касалланган ва коронавирустан соғайган, лекин ёндош касалликлари мавжуд, ўткир миокард инфаркти ва ностабил стенокардия, артериал гипотония, оғир аритмиялар, II-III даражали атриовентрикуляр блокадалар, туғма юрак нуқсонлари, бош миёда қон айланишини ўткир бузилиши, аутоиммун ва бириктирувчи тўқиманинг диффуз касалликлари, ўткир ва сурункали яллиғланиш касалликларини авж олиш даври, жигар етишмовчилиги билан кечувчи жигар касалликлари, буйрақ касалликлари, бронхиал астма ва ўпканинг сурункали обструктив касаллиги, оғир даражадаги нафас етишмовчилиги, руҳий хасталиклар, онкологик касалликлар, алкоголизм ва бошқа қатор оғир ёндош касалликлари мавжуд бўлган беморлар.

Тадқиқотда олинган натижаларга статистик солиштирма ишлов берилиб, гуруҳлардаги ўзаро ҳамжиҳатлик ва боғлиқликлар ҳамда фарк аниқланиб, хулосавий маълумот ва амалий тавсия ишлаб чиқилди.

§2.2. Умумий лаборатор – асбобий текшириш усуллари

Текширув режаси ўз ичига қуйдагиларни олди:

- ✓ Беморлар шикоят, анамнези, объектив кўрик;
- ✓ 2.1. - расмда келтирилган умумқабул қилинган клиник, лаборатор-асбобий ва махсус биокимёвий текширувлар.

Лаборатор текширувлар

Умумий қон таҳлили “Mindry BA-88” (Швейцария) гематологик анализаторида амалга оширилди. Гемоглобин миқдори, эритроцитлар, лейкоцитлар, тромбоцитлар, гемотакрит кўрсаткич-лари аниқланди. Лейкоцитар формула қон суртмасини Романовский-Гимза усулида бўялиб “BAUSCH-LOMB” (Россия) микроскопида саналди. Эритроцитлар чўкиш тезлиги Панченко аппаратида 100 мм ли найчада қонни 5% ли натрий цитрат эритмаси билан аралаштирилган ҳолатда аниқланди.

Қоннинг биокимёвий кўрсаткичлари - қон зардобдаги аланинамин - трансфераза (АлАТ), аспартатаминтрансфераза (АсАТ), билирубин, глюкоза, мочевино, креатинин, умумий оксил, калий, натрий, коагулограмма қоннинг липид спектри таҳлили “Human” (Германия) фирмаси реактивларидан фойдаланилган ҳолда “Mindry BA-88” биокимёвий анализаторида бажарилди.

Иммунофермент таҳлиллар Бухоро вилояти кўп тармоқли клиникаси лабораториясида Cobas - 6000 (Roche, Германия) асбоби ёрдамида бажарилди.

Қон зардобдаги цистатин С иммунотурбидиметрик синама билан DiaSys (Германия) ташхислаш тўплами ёрдамида аниқланди. 0,58–1,02 мг/мл (Ноек, 2003) меъёрий кўрсаткичлар деб қабул қилинди. Унинг ёрдамида беморларда коптокчалар фильтрацияси тезлиги цистатин С ёрдамида

аниқланди. Унинг учун қон олинганидан сўнг беморлар эрталаб 8.00-8.30 оралиғида 1 кг тана вазнига 1 г миқдорда 10-15 дақиқа давомида туз аралаштирилмаган тухум оқини (бироз қайнатилган ёки хом) истеъмол қилдилар. Ундан сўнг 1,5 соат ўтгач қайта веноз қон олинди ва ҳар иккаласида цистатин С миқдори аниқланди. Аниқланган кўрсаткич ёрдамида оқсил юкламасигача ва ундан кейинги ҳисобланган коптокчалар филтрацияси тезлиги (хКФТ) баҳоланди. Бунинг учун юкламадан кейинги хКФТдан юкламагача бўлгани олиниб чиққан сон юкламагача бўлган хКФТга бўлинди ва 100% кўпайтирилди.

Коптокчалар филтрацияси тезлигини ҳисоблаш.

хКФТ тезлигини қондаги цистатин-С даражаси бўйича Ноек ва ҳаммуаллифлар тавсия этган формула аниқланди: $\text{хКФТ} [\text{мл/дақиқа}/1,73 \text{ м}^2] = (80,35 / \text{цистатин-С} [\text{мг/мл}]) - 4,32$. Коптокчалар филтрацияси инфузия ёки суюқликларни меъридан ортиқ ичилганда, оқсил миқдори юқори маҳсулотлар истеъмол қилганда ортишини ва жисмоний зўриқиш ҳамда салбий эмоциялар таъсирида камайишини ҳисоб олган ҳолда, ушбу кўрсаткични тўғри баҳолаш учун беморларни юқорида санаб ўтилган омиллардан холи қилдик. Сурункали буйрак касаллиги босқичлари замонавий тавсияларга мувофиқ аниқланди. 1-босқич – буйрак зарарланиши маркерлари мавжуд ва хКФТ меърида ёки $u \geq 90 \text{ мл/мин}/1,73 \text{ м}^2$ бўлганда. 2-босқич - буйрак зарарланиши маркерлари мавжуд ва хКФТ 60-89 мл/мин/1,73 м² бўлганда. 3а ва 3б босқичлар – хКФТ мутаносиб равишда 45-59 ва 30-44 мл/дақиқа/1,73 м² пасайганда. 4 ва 5-босқичлар – хКФТ мутаносиб равишда 15-29 ва <15 мл/мин/1,73 м² пасайганда.

Интерлейкин-6 яллиғланиш олди цитокини “БЕСТ” 0 вектор набор синамаси ёрдамида аниқланди. “Интерлейкин-6 ИФА-БЕСТ” интерлейкин-6 концентрациясини қон зардобиди ва сийдикда каттиқ фазада имунфермент таҳлил ёрдамида аниқлашга мўлжалланган. Интерлейкин-6 молекуляр оғирлиги 21-28 кДа бўлган плейтроп цитокин ҳисобланади. У кенг фаолликдаги биологик таъсирга эга бўлиб лимфоид ва лимфоид бўлмаган

хужайралар томонидан ишлаб чиқарилади ва қатор, шу жумладан яллиғланишга реакция билан жавоб қайтаради. Интерлейкин-6 сон кўрсаткичларини аниқлаб даволаш самарадорлигини баҳолаш ҳамда касаллик кечишини башорат қилиш мумкин. Қон зардобдаги унинг миқдорий кўрсаткичлари “eBioscience (Bender Med Systems)” реагентларидан фойдаланилган ҳолда қаттиқ фазали иммунофермент текшируви ёрдамида аниқланди. Текширув сезгирлиги – 0,13-0,3 нг/мл. Референс кўрсаткич 1,7 (1,4; 4,8) нг/мл ни ташкил этди.

Сийдикда IV тип коллаген даражаси қуйидагича аниқланди. Эрталабки сийдикнинг ўрта порцияси стерил контейнерда асептик йиғилиши лозим. Намунани центрифугаланганидан сўнг қаттиқ микрокисмлари олиб ташланади. Намунани ўша заҳоти текшириш керак ёки аликвотланиб $\leq -20^{\circ}\text{C}$ да сақланиши керак. Текширув ўтказилишидан олдин намуналар хона ҳароратига келтирилиши керак (қайта музлатиш ва эритишдан сақланиш керак).

Стандартни суюлтириш учун 1.0 мл буферга эритиб 10 дақиқа хона ҳароратида сақланади ва эҳтиётлик билан аралаштирилади. Сток-эритма концентрацияси 500 нг/мл. 0.5 мл дан стандарт суюлтирувчи сақлаган ва концентрацияси қанчалиги пастда кўрсатилган 7 та пробиркалар тайёрланади. Аралаштиргич учларни кейинги қўшишдан олдин яхшилаб аралаштирилиши лозим. Қуйидаги 7 пунктда стандарт суюлтириб тайёрланади: 500 нг/мл, 250 нг/мл, 125 нг/мл, 62.5 нг/мл, 31.2 нг/мл, 15.6 нг/мл, 7.8 нг/мл охириги эпиндорф пробиркадаги стандарт 0 нг/мл концентрацияда бўлиши керак.

Таҳлил ўтказиш босқичлари: 1. Зарур бўлган текширув учун ячейкалар, стандарт, бланк ва намуналар олинади. Стандартни суюлтириш учун 7 та бланк учун 1 та ячейка олинади. Муқобил ячейкаларга мос равишда стандарт, бланк ва текширув намунаси 100 мкл дан солинади. 1 соат 37°K да инкубация қилинади.

2. Барча ячейкалардан суёқлик тўкилади лекин ювилмайди.

3. Детектрловчи реагент А эритмасидан ҳар бир ячейкага 100 мклдан солинади, қопқоғи ёпилиб 1 соат 37°С да инкубация қилинади.

4. Эритмани аспирация қилиб ҳар бир лунка 100 мл 1х ювиш учун эритма билан ювилади ва 1-2 минутга қолдирилади. Қолган суюқликни пробиркаларни абсорбловчи қоғоз устига қойиб тўлиқ қуритилади. 3 марта ювилади.

5. Охирги ювишдан кейин ювиш учун буферни аспирация ёки декантирлаш орқали тўлиқ олиниб, пластинкани гигроскопик қоғоз устига ўгириб қойинг.

6. Детектрловчи реагент Б ни ҳар бир ячейкага 100 мкл дан солинади, ячейкалар герметикли планшет билан ёпилади ва 37 °С да 30 минут инкубация қилинади.

7. Ювиш/аспирация жараёни 5 марта такрорланади.

8. Субстрат эритмасидан 90 мкл дан ҳар бир ячейкага солиб чиқилади. Янги герметикли пластинка билан ёпилади. 37 °С да 15-25 минут (30 минутдан кўп эмас). Ёруғликдан ҳимоя қилинади. Субстрат эритмаси кўшилгач эритма кўк рангга киради.

9. Ҳар бир ячейкага 50 мкл дан стоп-эритма солинади. Бунда ячейкадаги эритма ранги сариқ рангга бўялади. Ячейкадаги эритма эҳтиётлик билан аралаштирилади. Ячейкадаги эритма ранги монотон бўлгунча аралаштирилади.

10. Микропланшет тубидан ҳар қандай суюқлик томчиси ва бармоқ излари артилади ва ячейкаларда ҳаво пуфақлари йўқлигига эътабор қаратиш лозим. Шундан сўнг 450 нм микропланшер ридер билан зудлик билан текширув амалга оширилади.

Ўлчанадиган кўрсаткичлар диапазони: 7.8-500 нг/мл. ишлатиладиган стандартлар 500 нг/мл, 250 нг/мл, 125 нг/мл, 62.5 нг/мл, 31.2 нг/мл, 15.6 нг/мл, 7.8 нг/мл концентрацияда калибрли эгриликка киритилади.

Сийдикда нефрин кўрсаткичлари (нефринурия)ни аниқлашда DiMediTec Diagnostic (Германия) фирмаси реактиви ёрдамида ИФА усулидан

фойдаланилди. Биоматериал сифатида, эрталабки сийдикнинг ўрта порцияси олинди, центрифуга килиниб, чўкма устидаги қисмдан зарур миқдорда олинди. Таҳлил жараёни қуйидаги босқичларда амалга оширилди:

- Таҳлил учун зарур бўлган ячейкалар, эритмалар, бланка ва намуналар аниқ миқдори тайёрланади. 7 ячейка стандарт, 1 та ячейка бланка тайёрлаш учун олинади. Муқобил ячейкаларга 100 мкл дан суюлтириш учун стандарт, бланка ва текшириладиган намуна солинади. Микропланшет ёпилади. 37°C да 2 соат инкубация қилинди.

- Ҳар бир ячейкага детектрловчи реагент А дан 100 мкл дан солинади. Микропланшет ёпилади. 37°C да 1 соат инкубация қилинди.

- Ячейкалардаги суюқлик аспирация қилинади ва 350 мкл дан ювиш учун тайёр буфер ҳар бир ячейкага ювиш учун идишдан кўп каналли пипетка ёрдамида солиниб 1-2 минут қолдирилди. Шундан сўнг ячейкалардаги суюқлик тўкилиб ва фильтр қоғоз ёрдамида қуритилди.. Ушбу жараён 3 марта такрорланди. Охириги ювишдан сўнг ҳамма ячейкалардан суюқлик бутунлай аспирация қилинди.

- Ҳар бир ячейкага ишчи детектрловчи реагент Б дан 100 мкл дан солинди ва микропланшет ёпилди. 37°C да 30 минут инкубация қилинади.

- Аспирация/ювиш жараёни 5 марта такрорланади ва ҳар бир ячейкага ТМБ субстрат эритмасидан 90 мкл дан ҳар бир ячейкага солиб чиқилди ва 37°C да 15-25 минут ёруғлик тушмайдиган жойда инкубация қилинди. Субстрат эритмаси солингандан сўнг суюқлик ранги ҳаворангга бўялиши керак.

- Ҳар бир ячейкага 50 мкл дан стоп-эритма солинди ва 450 нм да микропланшер ридер воситасида оптик зичлик аниқланди.

Малондиалдегит (МДА) оксидатив стресс маркери ҳисобланиб, унинг концентрацияси қон зардобидида ва сийдикда иммунфермент таҳлил ёрдамида аниқланади. Қон зардобидидаги унинг миқдорий кўрсаткичлари “FineTest” реагентларидан фойдаланилган ҳолда қаттиқ фазали иммунофермент

текшируви ёрдамида аниқланди. Текширув сезгирлиги – 4.688 ng/ml. Референс кўрсаткич 7.813-500 ng/ml ни ташкил этди.

Электрокардиография.

Барча беморларга даволашдан олдин ва даволаш жараёнида ҳамда ҳар бир ташрифида 12 уланишли “SHILLERCardiovit AT 1” электро-кардиограф аппаратида ЭКГ олинди.

Кўкрак қафаси рентгенографияси

Кўкрак қафаси рентгенографияси рақамли рентген аппаратида ўтказилиб, ўпкалардаги патологик ўзгаришлар аниқланди.

Буйраклар УТТ текшируви рақамли рентген аппаратида ўтказилиб, ўпкалардаги патологик ўзгаришлар аниқланди.

Барча лаборатор иммунофермент ва асбобий текширувлар Бухоро вилоят кўп тармоқли шифохонаси лабораториясида амалга оширилди.

Рақам кўрсаткичларини статистик таҳлили

Тадқиқотда олинган маълумотларга статистик ишлов беришда MS Excel (2021) пакетли компьютер дастуридан ва SPSS for Windows (SPSS, 25.0) фойдаланилди. Барча жадвалларда келтирилган кўрсаткичларнинг ўртача арифметик ва стандарт оғишлари ($M \pm m$) ҳисобланилди. Гуруҳлар ўртасидаги тафовутлар ишонч-лилиги Студент мезонларини тоқ ва жуфт фарқларини қўллаш орқали аниқланди. Корреляцион таҳлил Пирсон корреляцион коэффицентини қўллаш ва унинг аҳамиятини ишончлилиқ жадваллари асосида аниқлаш орқали ўтказилди.

III БОБ. ШАХСИЙ ТЕКШИРИШ НАТИЖАЛАРИ.

Мазкур бобда кузатувга олинган 400 нафар COVID-19 ўтказган ва ёндош касалликлари бўлмаган беморларнинг анамнестик, лаборатор-асбобий текширувлар натижаларининг солиштирма таҳлили баён қилинган. Қуйидаги 3.1-жадвалда тадқиқотга жалб этилган беморлар тавсифи келтирилган.

3.1-жадвал

COVID-19 ўтказган ва ёндош касалликлари бўлмаган беморларнинг ёши, жинси ва айрим кўрсаткичларининг солиштирма таҳлили.

Кўрсаткичлар	Covid-19 билан касалланганлар сони, n=400			P (гурuhlар ўртасида фарклар ишончилиги)
	Енгил даража, n=102	Ўрта оғир даража, n=100	Оғир даража, n=198	
Ўртача ёш, (йил)	32.7±2.15	34.7±2.05	34.5±2.9	$p_{1-2-3}>0,05$
Аёллар, (сони)	48 (47%)	49 (49%)	103 (52%)	$p_{1-2-3}>0,05$
Эркаклар, (сони)	54 (53%)	51 (51%)	95 (48%)	$p_{1-2-3}>0,05$
Тана вазни индекси, кг/м ²	25.7±4.4	26.2±4.5	29.4±5.4	$p_{1-2-3}>0,05$
Тамаки чекиши, %	24%	35%	39%	$\chi^2_{1-3}=5.2, p<0.05$
Систолик қон босими, мм.сим.уст.	128.2±6.7	126±8.2	130.2±9.6	$p_{1-2-3}>0,05$
Диастолик қон босими, мм.сим.уст.	78,2±2,4	84,5±2,6	88,7±2,7	$p_{1-2-3}>0,05$

Юқорида иккинчи бобда баён қилганимиздек, ретроспектив таҳлил қилинган 400 нафар беморларнинг 102 таси COVID-19 нинг енгил, 100 таси ўрта оғир ва 198 таси оғир шакллари билан касалланган. Уларнинг ўртача ёши ўрганилганда гуруҳлар ўртасида мос равишда 32.7±2.15, 34.7±2.05 ва 34.5±2.9 ни ташкил этди ҳамда улар орасида ишончли фарқ қайд этилмади ($p>0,05$). Коронавируснинг енгил шакли билан касалланган беморларнинг 47% аёллар ва 53 % эркаклар ташкил қилди. Ўрта оғир даражада аёллар ва

эркаклар мос равишда 49% ва 51 % дан иборат эди. Оғир даражада эса 52 % ва 48% га тенг бўлди. Гуруҳлар ўртасида жинс кўрсаткичлари ўзаро солиштирма ўрганилганда уларда ишончли фарқ кузатилмади ($p>0,05$). Тана вазни индекси кўрсаткичи учалар гуруҳда мос равишда 25.7 ± 4.4 кг/м², 26.2 ± 4.5 ва 29.4 ± 5.4 кг/м² ни ташкил этди. Гарчи коронавируснинг оғир шакли билан касалланган гуруҳда тана вазни индекси сезиларли юқори бўлган бўлса ҳам улар ўзаро солиштирма ўрганилганда ишончли фарқ аниқланмади ($p>0,05$). Зарарли одатлардан асосан тамаки чекишга эътибор берилди. Ушбу кўрсаткич биринчи гуруҳда 24 %, иккинчи ва учинчи гуруҳда мос равишда 35% ҳамда 39% га тенг бўлди. Олинган натижалар ўзаро солиштирилганда биринчи ва учинчи гуруҳлар орасида ишончли фарқ қайд этилди ($p<0,05$). Систолик қон босими COVID-19 нинг энгил даражаси билан касалланганларда 128.2 ± 6.7 мм.сим.уст., ўрта даражада 126 ± 8.2 мм.сим.уст. ва оғир даражада 130.2 ± 9.6 мм.сим.уст. га тенг бўлди. Диастолик қон босими кўрсаткичлари гуруҳлар ўртасида мос равишда $78,2\pm 2,4$, $84,5\pm 2,6$ ва $88,7\pm 2,7$ мм.сим.уст. ни ташкил этди. Барча гуруҳларда систолик ва диастолик қон босими кўрсаткичлари ўзаро солиштирма ўрганилганда ишончли ($p>0,05$) фарқ кузатилмаган бўлса ҳам учинчи гуруҳдаги беморларда қон босими юқори эканлигига эътиборни қаратиш лозим. Чунки унинг юқорилиги коронавирус инфекциясини ўтказган беморларда буйрак зарарланишининг етакчи сабабларидан бири бўлиши мумкин.

Шу билан бир қаторда COVID-19 ўтказган беморлар ретроспектив таҳлил натижалари касаллик кечишининг оғирлик даражаси, уларнинг ёши, жинси, тана вазни индексига боғлиқ эмаслигини, лекин унинг энгил ва оғир даражада кечишига тамаки чекишнинг сабий таъсири мавжудлиги қайд этилди.

Шунингдек, кузутувдаги беморларда қоннинг умумий ва биокимёвий кўрсаткичлари ҳам ўзаро солиштирма таҳлил қилинди. Қуйидаги 3.2-жадвалда олинган натижалар келтирилган.

3.2-жадвал

COVID-19 ўтказган ва ёндош касалликлари бўлмаган беморларнинг қондаги биокимёвий кўрсаткичларининг солиштирма таҳлили.

Кўрсаткичлар	Covid-19 билан касалланганлар сони, n=400			P (гурuhlар ўртасида фарқлар ишончилиги)
	Енгил даража, n=102	Ўрта оғир даража, n=100	Оғир даража, n=198	
Гемоглобин, г/л	134±2.1	132±2.4	125±2.6	p ₁₋₂ >0,05 p ₁₋₃ >0,05 p ₂₋₃ >0,05
Қонда лейкоцитлар, 10 ⁹	5.9±0.6	6.2±0.9	8.8±1.1	p ₁₋₂ >0,05 p ₁₋₃ <0,001 p ₂₋₃ >0,05
Лимфоцитлар, 10 ⁹	1.2±0.04	1.2±0.08	0.8±0.04	p ₁₋₂ >0,05 p ₁₋₃ <0,001 p ₂₋₃ <0,001
Тробоцитлар, 10 ⁹	200±10.2	213±11.2	232±11.6	p ₁₋₂ >0,05 p ₁₋₃ <0,05 p ₂₋₃ >0,05
Аланинаминотрансфераза, Е/л,	30.0±1.2	31.2±1.1	33.5±1.4	p ₁₋₂ >0,05 p ₁₋₃ <0,05 p ₂₋₃ >0,05
Аспартатаминотрансфераза, Е/л	39.1±1.8	38.5±1.4	43.6±2.2	p ₁₋₂ >0,05 p ₁₋₃ >0,05 p ₂₋₃ <0,05
Умумий билрубин, мкмоль/л	13.2±0.6	14.7±0.4	17.2±0.7	p ₁₋₂ >0,05 p ₁₋₃ <0,001 p ₂₋₃ <0,05
Қонда қанд миқдори, ммол/л	5.3±0.8	5.6±1.4	6.6±1.3	p ₁₋₂₋₃ >0,05
Албумин, г/л	37.2±1.8	36.5±1.2	32.2±1.4	p ₁₋₂ >0,05 p ₁₋₃ <0,05 p ₂₋₃ <0,05
Д-димер, нг/мл	325.4±40.5	367.2±42.5	445.6±50.2	p ₁₋₂ >0,05 p ₁₋₃ <0,05 p ₂₋₃ >0,05
Ферритин, нг/мл	460.2±38.	482.6±44.	587.7±47.	p ₁₋₂ >0,05

	1	3	2	$p_{1-3}<0,05$ $p_{2-3}>0,05$
Фибриноген, г/л	4.1±0.04	5.2±0.04	6.2±0.06	$p_{1-2}<0,001$ $p_{1-3}<0,001$ $p_{2-3}<0,001$
Прокальцитонин, нг/мл	0.4 (0.05;0.8)	0.8 (0.1;1.76)	1.8 (0.6;3.4)	$p_{1-2}<0,05$ $p_{1-3}<0,05$ $p_{2-3}>0,05$
Малондиалдегид, нг/мл	8.4±1.5	27.3±2.5	42.4±3.8	$p_{1-2}<0,001$ $p_{1-3}<0,001$ $p_{2-3}>0,001$

Жадвалда келтирилганидек, қондаги гемоглобин миқдори COVID-19 нинг енгил шакли билан касалланганларда 134 ± 2.1 г/л, ўрта оғир шаклида 132 ± 2.4 г/л ва оғир шаклида 125 ± 2.6 г/л ни ташкил этди. Улар гуруҳлар ўртасида ўзаро солиштирма ўрганилганда барча ҳолатда ишончли фарқ қайд этилмади ($p>0,05$). Қондаги лейкоцитлар сони гуруҳлар ўртасида мос равишда $5.9\pm 0.6\cdot 10^9$, $6.2\pm 0.9\cdot 10^9$ ва $8.8\pm 1.1\cdot 10^9$ га тенг бўлди. Олинган натижалар ўзаро солиштирма ўрганилганда касалликнинг енгил ва оғир даражаларида лейкоцитлар сони ўртасида юқори ишончли фарқ аниқланди ($p<0,001$). Лимфоцитлар сони касаллик енгил кечишида $1.2\pm 0.04\cdot 10^9$, ўрта оғир кечганларда $1.2\pm 0.08\cdot 10^9$ ва оғир кечганларда $0.8\pm 0.04\cdot 10^9$ ни ташкил этди. Улар ўзаро солиштирма ўрганилганда учинчи гуруҳда қолган икки гуруҳга нисбатан лимфоцитлар сони юқори ишончли камайганлиги кузатилди ($p<0,001$). Тромбоцитлар сони гуруҳлар ўртасида мос равишда $200\pm 10.2\cdot 10^9$, $213\pm 11.2\cdot 10^9$ ва $232\pm 11.6\cdot 10^9$ га тенг бўлди. Улар ўзаро солиштирма ўрганилганда биринчи ва учинчи гуруҳлар ўртасида ишончли фарқ аниқланди ($p<0,05$).

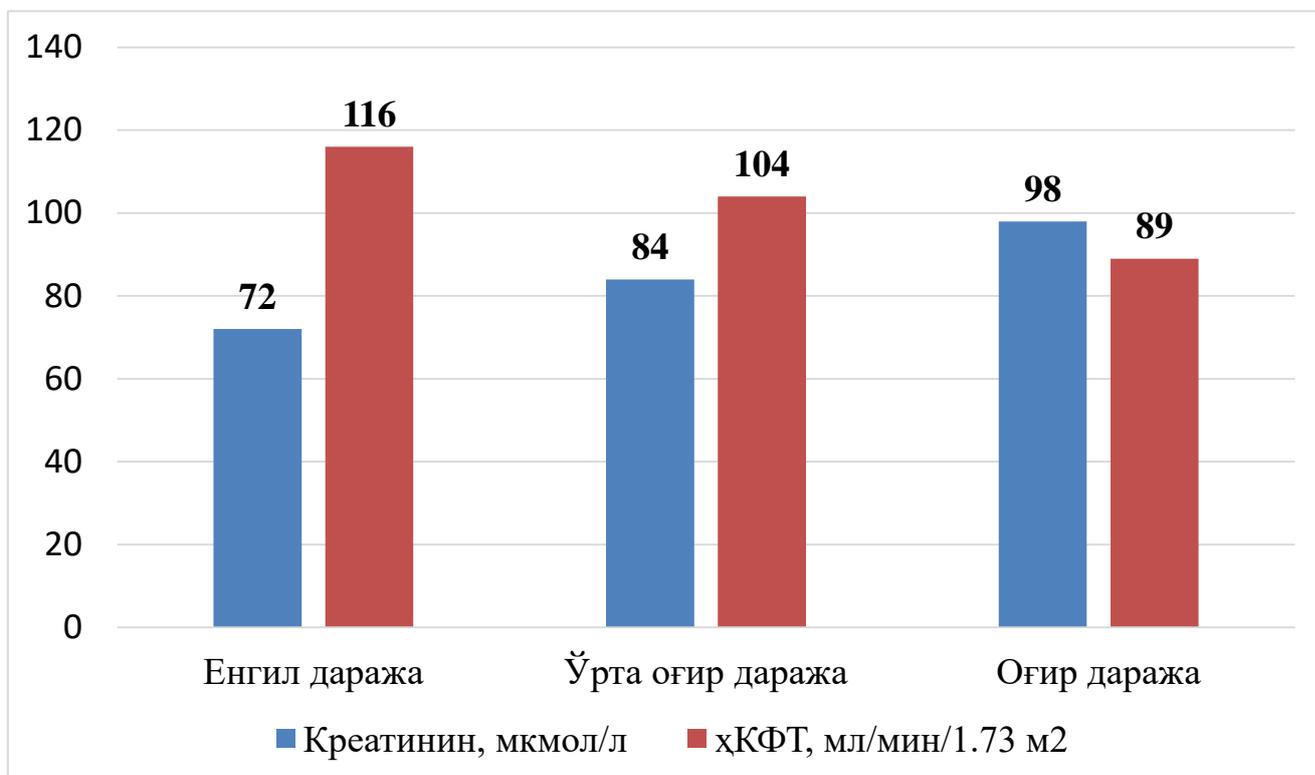
Аниқланган ушбу ўзгаришлар коронавирус инфекцияси ўтказилгандан кейин ҳам яллиғланиш жараёнлари ва гиперкоагуляция ҳолатини узоқ муддат давом этишини кўрсатади. Биз олган натижалар Xiaoming Wu. And others. Damage to endothelial barriers and its contribution to long COVID Angiogenesis

ва “Жахон соғлиқни сақлаш ташкилоти томонидан 6 октябр 2021 йилда тавсия этилган Клиническое определение случая состояния после COVID 19 методом делфийского консунсуса” да келтирилган маълумотларга мос келади [184; 5-22-б., 178].

Қоннинг биокимёвий кўрсаткичларидан аланинаминотрансфераза (АЛТ) ва аспартат аминотрансфераза (АСТ) ўзаро таҳлил қилинганда касаллик енгил кечган беморларда мос равишда 30.0 ± 1.2 ва 39.1 ± 1.8 Е/л ни ташкил этди. Касаллик ўрта оғир кечган беморларда мос равишда 31.2 ± 1.1 ва 38.5 ± 1.4 Е/л га тенг бўлди. Коронавируснинг оғир кечишида эса мос равишда 33.5 ± 1.4 ва 43.6 ± 2.2 Е/л ни ташкил этди. Умумий билирубин миқдори касалликнинг кечишига мос равишда 13.2 ± 0.6 мкмоль/л, 14.7 ± 0.4 мкмоль/л ва 17.2 ± 0.7 мкмоль/л га тенг бўлиб, инфекциянинг оғир шакли билан касалланганларда ишончли ошганлиги аниқланди ($p < 0,05$). Қон зардобдаги альбумин миқдори гуруҳлар ўртасида мос равишда 37.2 ± 1.8 , 36.5 ± 1.2 ва 32.2 ± 1.4 г/л ни ташкил этди. Улар ўзаро солиштирма ўрганилганда учинчи гуруҳда қолган икки гуруҳга нисбатан албумин миқдорининг ишончли камайганлиги кузатилди ($p < 0,05$). Аниқланган кўрсаткичларнинг бирмунча ошиши жигарнинг инфекцияга қарши реакцияси сақланиб қолганлигидан далолат беради. Қондаги қанд миқдори биринчи гуруҳда 5.3 ± 0.8 ммол/л, иккинчи ва учинчида мос равишда 5.6 ± 1.4 ва 6.6 ± 1.3 ммол/л га тенг бўлди. Ўзаро солиштирилганда кўрсаткичлар фарқи ишончсизлиги аниқланди. Қайд этилган кўрсаткичларнинг касалликнинг оғир шаклида бирмунча ошиши жигар ва ошқозон ости безининг инфекцияга қарши реакцияси сақланиб қолганлигидан далолат беради.

Оксидатив стресснинг асосий маркерларидан бири ҳисобланган малондиалдегит кўрсаткичлари коронавируснинг енгил, ўрта оғир ва оғир даражаси билан касалланганларда мос равишда 8.4 ± 1.5 , 27.3 ± 2.5 , 42.4 ± 3.8 нг/мл га тенг бўлди. Улар ўзаро солиштирма ўрганилганда юқори ишончли ($p < 0,001$) фарқлар аниқланди.

Шунингдек, беморларда буйрак фаолиятини баҳолаш мақсадида қон зардобидаги креатинин кўрсаткичларини ўргандик. Унинг кўрсаткичлари асосида барча гуруҳларда қоптокчалар филтрацияси тезлигини баҳоладик. Қуйидаги 3.1 расмда олинган натижалар келтирилган.



3.1-расм.

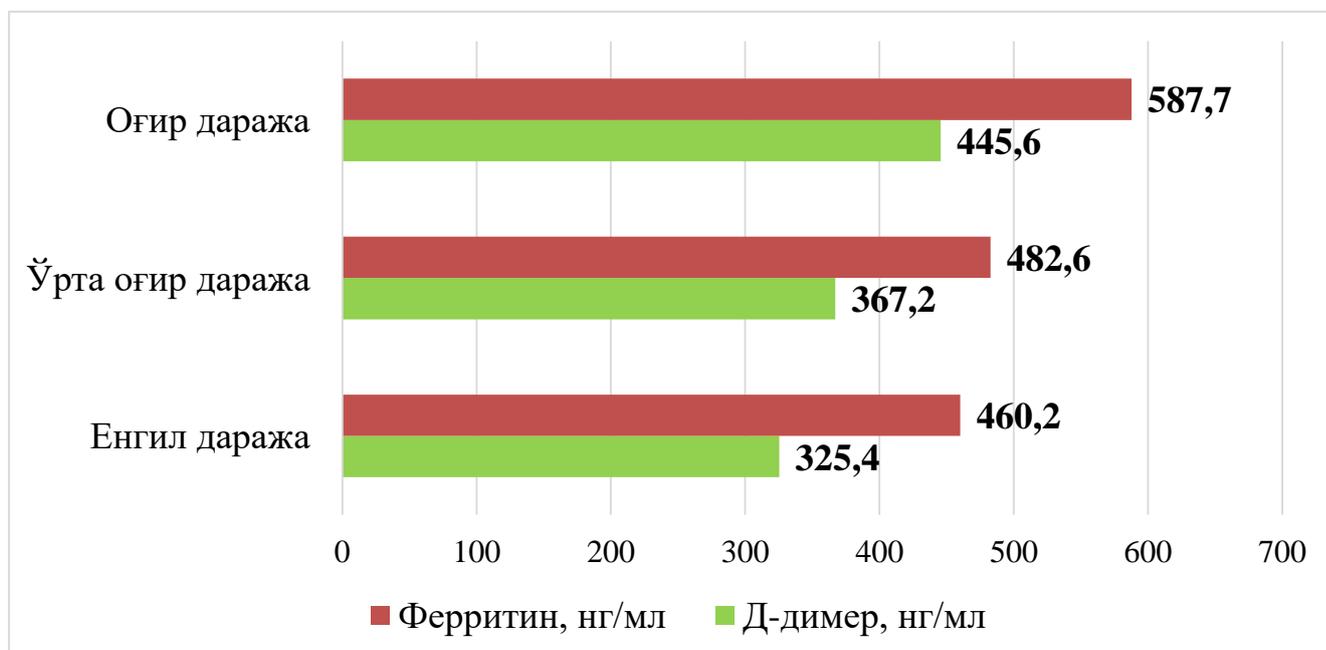
COVID-19 ўтказган ва ёндош касалликлари бўлмаган турли оғирлик даражадаги беморларда креатинин ва у орқали ҳисобланган қоптокчалар филтрацияси тезлигининг солиштирма таҳлили.

Covid-19 енгил даражаси билан касалланган беморларда қон зардобидаги креатинин миқдори ўртача 72 ± 2.4 мкмол/л га, ўрта оғир даражада 84 ± 3.5 мкмол/л га тенг бўлди. Иккала гуруҳдаги кўрсаткичлар ўзаро солиштирилганда ишончли фарқ қайд этилди ($p < 0,01$). Учинчи гуруҳда креатинин миқдори 98 ± 4.6 мкмол/л ни ташкил этди. Ушбу гуруҳда олинган натижалар касалликнинг енгил ва оғир даражаларидаги кўрсаткичлар билан ўзаро солиштирма ўрганилганда юқори ишончли ($p < 0,001$) фарқ аниқланди.

Креатинин ёрдамида ҳисобланган коптокчалар филтрацияси тезлиги (хКФТ) касаллик енгил, ўрта оғир, оғир кечган беморларда мос равишда 1.73 м² тана сатҳига 1 дақиқада 116±5.2 мл, 104±4.8 мл ва 89±4.7 мл га тенг бўлди. Олинган натижалар ўзаро солиштирма ўрганилганда биринчи ва иккинчи гуруҳ орасида ишончли ($p<0,05$) ҳамда биринчи ва учинчи гуруҳлар ўртасида юқори ишончли ($p<0,001$) фарқ аниқланди. Иккинчи ва учинчи гуруҳ да хКФТ кўрсаткичларида ишончли фарқ қайд этилмади.

Биз олган натижалар Al-Aly Z, Xie Y ва ҳаммуаллифлар ҳамда қатор бошқа тадқиқотчилар томонидан коронавирусдан ўлган беморлар буйраклари эндотелиал хужайраларида вирус қисмларини топилиши ва гистологик текширишларда ўткир тубуляр некрозни аниқланиши жараёни узоқ кечишидан далолат беради деган фикрларига мос келади [28; 259-264 - б., 50; 1-5-б., 82; 220-232-б.]. Шунинг учун ҳам уни ўтказган беморларда буйрақлар функциясини мониторинг қилиб бориш муҳим илмий ҳамда амалий аҳамиятга эга. Лекин Республикамизда Covid-19 билан касаллангандан кейин узоқ муддат ўтган беморлар буйрақларидаги ўзгаришлар тўғрисидаги маълумотлар биз ўрганган адабиётларда ёритилмаган.

Маълумки, Covid-19 инфекцияси таъсирида организмда кучли яллиғланиш жараёнлари юз беради. Касалликнинг оғир шаклини ўтказган беморларда қатор кўрсаткичлар, шу жумладан, Д-димер ферритин ва фибриноген даражалари узоқ муддат меъеридан юқори бўлиши айрим тадқиқотларда келтирилган. Шунинг эътиборга олиб биз кузатувимиздаги беморларда қайд этилган кўрсаткичларни солиштирма ўргандик ва у 3.2-расмда келтирилган.



3.2- расм.

COVID-19 ўтказган ва ёндош касалликлари бўлмаган беморларда Д-димер ва ферритин кўрсаткичларининг солиштирма таҳлили.

Расмда келтирилганидек, Covid-19 нинг енгил даражаси билан касалланган беморларда Д-димер кўрсаткичлари 325.4 ± 40.5 нг/мл, ўрта оғир ва оғир даражада мос равишда 367.2 ± 42.5 нг/мл ҳамда 445.6 ± 50.2 нг/мл ни ташкил этди. Олинган натижалар ўзаро солиштирма ўрганилганда биринчи ва учини гуруҳ орасида ишончли фарқ аниқланди ($p < 0,05$). Қон зардобидаги ферритин кўрсаткичлари гуруҳлар ўртасида мос равишда 460.2 ± 38.1 , 482.6 ± 44.3 ва 587.7 ± 47.2 нг/мл га тенг бўлди. Улар ўзаро солиштирма ўрганилганда ушбу ҳолатда ҳам биринчи ва учунчи гуруҳда ишончли фарқ қайд этилди ($p < 0,05$).

Фибриноген миқдори касалликнинг оғирлик даражаларига кўра мос равишда ошиб бориши кузатилди (мос равишда 4.1 ± 0.04 , 5.2 ± 0.04 ва 6.2 ± 0.06 г/л). Унинг кўрсаткичлари барча гуруҳларда бир бирига нисабатан солиштирилганда юқори ишончли фарқ қайд этилди ($p < 0,001$).

Шунингдек, Covid-19 да башоратлаш аҳамиятга эга бўлган прокальцитонин кўрсаткичларини ҳам солиштирма баҳоланди. Унинг кўрсаткичлари касалликнинг енгил кечишида $0.4 (0.05; 0.8)$ нг/мл, ўрта оғир

кечишида 0.8 (0.1:1.76) нг/мл ва оғир кечишида 1.8 (0.6:3.4) нг/мл ни ташкил этди. Улар ўзаро солиштирма ўрганилганда учинчи гуруҳда қолган икки гуруҳга нисбатан юқори ишончли фарқ аниқланди ($p < 0,001$).

Учинчи гуруҳда Д-димер, ферритин, фибриноген ва прокальцитонин кўрсаткичларининг ишончли юқорилиги, ушбу беморлар узок кузатув мониторингига мухтожликларини тасдиқлайди. Олинган натижалар узок хорижда ўтказилган кузатувлар натижаларига мос келади [177; 92-б.].

Ретроспектив таҳлилнинг кейинги босқичида беморлардан олинган сийдик таҳлили протеинурия натижаларидан келиб чиқиб бир кеча кундузлик пешобдаги пешобдаги оқсил миқдори аниқланди. Бунда COVID-19 ўтказган ва ёндош касалликлари бўлмаганларда пешобдаги албуминурия даражасидан келиб чиқиб беморлар гуруҳларга ажратилди. Биринчи гуруҳга сийдикда албуминурия аниқланмаган ёки нормаалбуминурия даражасида бўлган беморлар (<30, мг/л), иккинчи гуруҳга микроалбуминурия аниқланганлар (30-300, мг/л) ва учинчи гуруҳга макроалбуминурия аниқланганлар (>300, мг/л) киритилди. Қуйидаги 3.3-расмда барча кузатувдаги беморлар ва уларнинг 121 тасида бир кеча кундузлик протеинурия даражалари кўрсатилган.



3.3-расм. COVID-19 ўтказган ва ёндош касалликлари бўлмаган беморларда бир кеча кундузлик албуминурия даражаси.

Расмда келтирилганидек, Covid-19 нинг енгил даражаси билан оғриган беморларнинг 93.1% да альбуминурия аниқланмаган, 6.9 % ҳолатда у микроальбуминурия кўринишида намоён бўлган. Ушбу гуруҳ беморларда макроалбуминурия кузатилмаган. Covid-19 нинг ўрта оғир даражаси билан касалланганларда нормоальбуминурия 73%, микро ва макроальбуминурия мос равишда 24 % ва 3 % беморларда кузатилган. Коронавируснинг оғир шакли билан касалланганларнинг 56 % да нормоальбуминурия аниқланган бўлса, 37.8% да микроалбуминурия ва 6.2% да макроальбуминурия қайд этилган.

Олинган натижалар коронавирус инфекциясининг буйраклар коптокчаларига зарарли таъсир қилишини тасдиқлайди. Вируснинг буйракларни зарарлаш даражаси нафақат, касаллик кечишининг оғирлик даражасига, балки даволашда қўлланилган препаратларнинг ҳам таъсири билан боғлиқ деб баҳолаш мумкин [22].

Ушбу бобга яқунлар эканмиз ўрганилган 400 та илгари касалликлар аниқланмаган беморларнинг касаллик тарихлари таҳлили уларнинг 121 тасида турли даражадаги протеинуриялар мавжудлигини тасдиқлади. Биз протеинурия даражасига беморларни 3 та гуруҳга ажратиб кейинги кузатувларга олишни мақсадга мувофиқ деб ҳисобладик. Уларни гуруҳларга ажратишда умумқабул қилинган протеинурия даражалари (нормоалбуминурия- <30 , мг/л, микроалбуминурия-30-300 ва макроалбуминурия $->300$, мг/л) ни асос қилиб олдик. Ўтказган ретроспектив таҳлилимиз 31.75 % илгари соғлом бўлган коронавирус билан касалланган беморларда турли даражадаги буйраклар дисфункцияси мавжудлигини тасдиқлади. Бу инфекция ўтказган беморларда, нафақат динамик кузатувлар, балки нефропротектив муолажалар олиб бориш зарурлигини кўрсатади. Шунини эътиборга олиб юқорида қайд этилган 121 нафар беморларни нефропротектив даво негизида кузатувга олдик.

IV БОБ. COVID-19 ЎТКАЗГАН ВА ЁНДОШ КАСАЛЛИКЛАРИ БЎЛМАГАН БУЙРАК ДИСФУНКЦИЯСИ АНИҚЛАНГАН БЕМОРЛАРНИНГ ДАВОЛАШДАН КЕЙИНГИ ТАҲЛИЛ НАТИЖАЛАРИ.

§ 4.1. COVID-19 ўтказган ва ёндош касалликлари бўлмаган буйрақлар дисфункцияси аниқланган беморлар тавсифи.

Тадқиқотимизнинг иккинчи босқичига ретроспектив таҳлил қилинган COVID-19 нинг енгил, ўрта оғир ва оғир даражаси билан касалланган 400 нафар беморлар орасидан 121 буйрақ дисфункцияси аниқланганлар жалб қилинди. Уларнинг 7 нафарини енгил, 27 нафарини ўрта оғир ва 87 нафарини оғир даражадаги COVID-19 ўтказган беморлар ташкил этдилар. Коронавируснинг енгил шакли билан касалланган беморлар назорат гуруҳи сифатида кузатувга олинди ва уларга антиоксидант даво муолажалари ўтказилмади. Бунга ушбу гуруҳ беморларда оксидатив стресс натижасида кузатиладиган малондиалдегит даражасини референс кўрсаткичларига яқин бўлганлиги асос қилиб олинди.

Проспектив кузатувга олинган беморлар олти ой давомида доимий назоратда бўлдилар. Диссертациямизнинг иккинчи бобида келтириб ўтилган лаборатор ва асбобий текширишлар тадқиқотнинг дастлабки биринчи ҳафтасида ва олти ойдан сўнг ўтказилди. Ушбу гуруҳ беморларга буйрақлар дисфункциясини бартараф этиш мақсадида кверцетин препарати 500 мг капсула шаклида кунда 2 мартаба берилди ва олинган натижалар ўзаро солиштирма таҳлил қилинди.

Қуйидаги 4.1-жадвалда тадқиқотга жалб қилинган беморларнинг тавсифи келтирилган.

4.1-жадвал

COVID-19 ўтказган ва ёндош касалликлари бўлмаган буйрақлар дисфункцияси аниқланган беморлар тавсифи.

Кўрсаткичлар	Буйрақлар дисфункцияси аниқланганлар сони, n=121	Р (гуруҳлар ўртасида)
---------------------	---	------------------------------

	COVID-19, енгил даража, назорат гурухи, n=7	COVID-19, ўрта оғир даража, n=27	COVID-19, оғир даража, n=87	фарқлар ишончилиги)
Ўртача ёш, (йил)	33.2±3.0	33.7±4.2	34.1±5.5	p ₁₋₂₋₃ >0,05
Аёллар, (сони)	3 (43%)	15 (55.5%)	38 (43.7%)	p ₁₋₂₋₃ >0,05
Эркаклар, (сони)	4 (57%)	12 (44.5%)	49 (56.3%)	p ₁₋₂₋₃ >0,05
Тана вазни индекси, кг/м ²	26.2±3.4	28.4±4.1	30.5±5.2	p ₁₋₂₋₃ >0,05
Тамаки чекиши, %	2 (28.5%)	8 (29.6%)	24 (27.5%)	p ₁₋₂₋₃ >0,05
Систолик қон босими, мм.сим.уст.	128.5±7.5	130.2±7.5	136.4±7.6	p ₁₋₂₋₃ >0,05
Диастолик қон босими, мм.сим.уст.	76,2±5,5	85,3±5,8	87,9±6,7	p ₁₋₂₋₃ >0,05

Жадвалда келтирилганидек, гуруҳлар орасида ўртача ёш мос равишда 33.2±3.0, 33.7±4.2 ва 34.1±5.5 ёшни ташкил этди ҳамда улар бир биридан ишончли фарқ қилмади. Жинс кўрсаткичлари бўйича солиштирилганда биринчи, яъни назорат гуруҳда аёллар 43 % ва эркаклар 57 % ни ташкил этди. Иккинчи гуруҳда аксинча аёллар эркакларга нисбатан кўп эканлиги аниқланди (мос равишда 55.5 % га 44.5%). Учинчи гуруҳда эса аёллар 43.7% ва эркаклар 56.3 % га тенг бўлди. Тана вазни индекси биринчи ва иккинчи гуруҳда мос равишда 26.2±3.4 ва 28.4±4.1 кг/м² бўлиб тадқиқотга олинганларда семизлик аниқланмади. Учинчи гуруҳда тана вазни индекси ўртача 30.5±5.2 кг/м² ни ташкил этди ва уларда семизлик мувжудлиги қайд этилди. Барча гуруҳларда тана вазни индекси солиштира ўрганилганда ишончли фарқ кузатилмади (p>0,05). Тамаки чекувчилар сони барча гуруҳларда мос равишда 2 (28.5%), 8 (29.6%) ва 24 (27.5%) га тенг бўлди ҳамда улар орасида фарқлар ишончли бўлмади (p>0,05). Систолик қон босими биринчи гуруҳда 128.5±7.5 мм.сим.уст., иккинчи гуруҳда 130.2±7.5 мм.сим.уст. ва учинчи гуруҳда 136.4±7.6 мм.сим.уст. ни ташкил этди. Улар

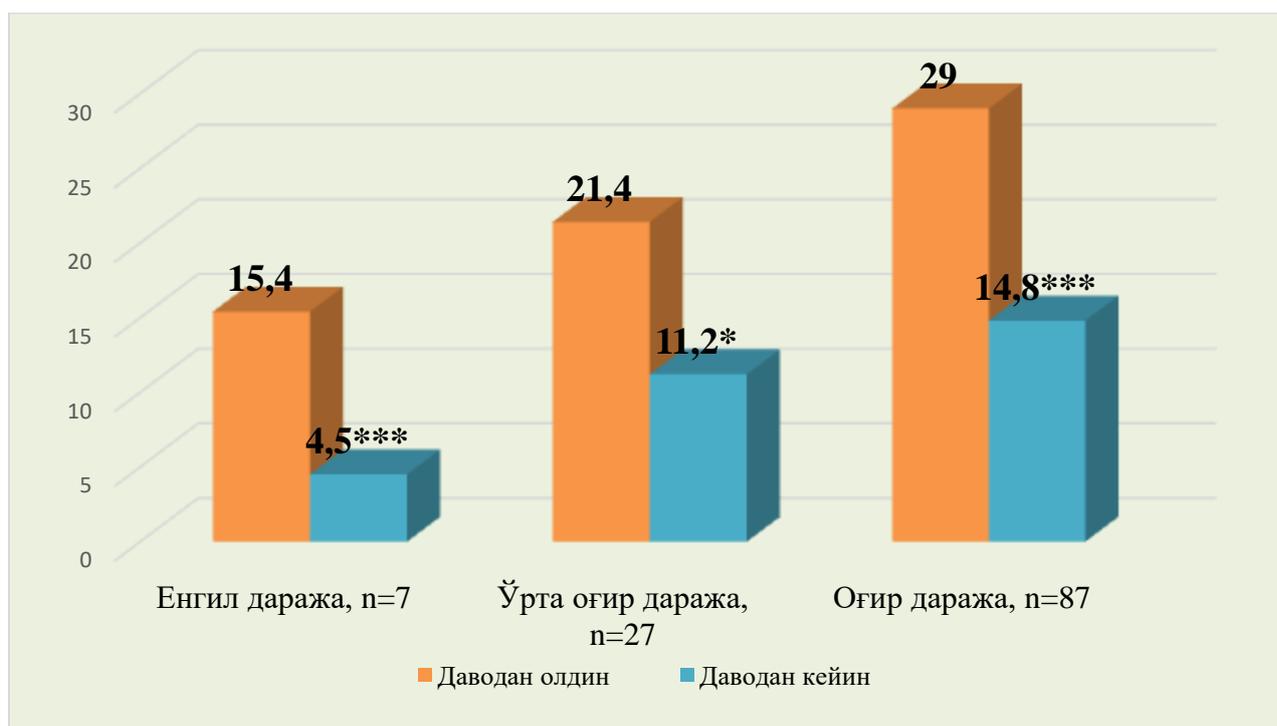
ўзаро солиштирилганда ишончли фарқ қайд этилмади ($p>0,05$). Диастолик қон босими ўртача кўрсаткичи гуруҳлар ўртасида мос равишда $76,2\pm 5,5$, $85,3\pm 5,8$ ва $87,9\pm 6,7$ мм.с.м.уст. дан иборат бўлди ($p>0,05$).

Ушбу параграфда ўрганилган солиштирма таҳлил уччала гуруҳдаги кўрсаткичлар бир биридан ишончли фарқ қилмаслигини кўрсатди.

§ 4.2. COVID-19 ўтказган ва ёндош касалликлари бўлмаган буйраклар дисфункцияси аниқланган беморларда даво муолажалардан олдин ва кейин лаборатор кўрсаткичлар натижалари.

Проспектив кузатувга олинган беморларда тадқиқотимизнинг мақсад ва вазифаларидан келиб чиқиб даво муолажасидан олдин ва олти ойдан кейин стандарт умумклиник таҳлиллардан ташқари махсус текширувлар ўтказдик.

Маълумки, коронавирус инфекцияси оғирлик даражасидан қатъий назар бемор организмида тизимли яллиғланиш жараёнлари ривожланади. Сўнги йилларда ўтказилган тадқиқотларда ушбу жараёнлар организмда беморлар соғайганларидан кейин ҳам узок муддат давом этиши исботланган [125; 150-158-б., 85]. Юқоридагиларни инобатга олиб биз асосий яллиғланиш маркерларидан бири бўлган интерлейкин-6 ни кузатувимиздаги беморларда даволашдан олдин ва кейин баҳоладик. Қуйидаги 4.1-расмда олинган натижалар келтирилган.



4.1-расм.

COVID-19 ўтказган ва ёндош касалликлари бўлмаган турли даражадаги буйрақлар дисфункцияси аниқланган беморларда интерлейкин-6 кўрсаткичларининг даводан олдин ва кейинги ўзгариши (пг/мл).

- фарқлар даводан олдинги кўрсаткичларига нисбатан аҳамиятли (- $P < 0,05$, ** - $P < 0,01$, *** - $P < 0,001$).

Расмда келтирилганидек, даво муолажаларидан олдин интерлейкин-6 кўрсаткичлари гуруҳлар ўртасида мос равишда $15,4 \pm 1,2$, $21,4 \pm 2,7$ ва $29,0 \pm 2,8$ пг/мл га тенг бўлди. Улар ўзаро солиштирма ўрганилганда биринчи гуруҳ билан иккинчи гуруҳ орасида ишончли ($p < 0,05$) ва учинчи гуруҳ орасида юқори ишончли ($p < 0,001$) фарқ аниқланди. Иккинчи ва учинчи гуруҳ кўрсаткичлари орасида ишончли фарқ қайд этилмади ($p > 0,05$).

Ўтказилган даво муолажаларидан сўнг назорат гуруҳида интерлейкин-6 кўрсаткичи $15,4 \pm 1,2$ пг/мл дан $4,5 \pm 0,8$ пг/мл га 3.42 мартаба камайди ва юқори ишончли фарқ ($p < 0,001$) кузатилди. Касалликнинг ўрта оғир шакли билан оғриганларда унинг миқдори даводан олдин $21,4 \pm 2,7$ пг/мл ва кейин $11,2 \pm 2,6$ пг/мл ни ташкил этиб, 1.91 мартаба яхшиланди ҳамда ишончли ($p < 0,05$) фарқ аниқланди. Оғир даражадаги коронавирус билан

касаланганларда интерлейкин-6 миқдори $29,0 \pm 2,8$ пг/мл дан $14,8 \pm 2,5$ пг/мл га 1.97 мартаба яхшиланди ва юқори ишончли ($p < 0,001$) фарқ бўлди.

Маълумки, узок йиллардан бери буйраклар дисфункциясини баҳолашда асосий маркер сифатида креатининдан фойдаланиб келинади. Лекин унинг кўрсаткичларининг турли сабабларга кўра организмда тез ўзгариши буйраклар дисфункциясини баҳолашда қатор ноаниқликларга эга. Шу сабабли сўнги йилларда буйраклар дисфункциясини баҳолашда креатинига нисбатан ишончли бўлган маркер цистатин С дан фойдаланиш тавсия қилинган.

Биз тадқиқотимизга жалб қилган беморларда буйраклар дисфункциясини креатинин ва цистатин С ёрдамида даводан олдин ҳамда олти ойдан кейин ўргандик ва олинган натижаларни ўзаро солиштирма баҳоладик. Қуйидаги 4.2-жадвалда унинг натижалари келтирилган.

4.2-жадвал.

Тадқиқотга жалб қилинган беморларда буйраклар дисфункциясини даво муолажаларидан олдинги ва кейинги кўрсаткичлари.

Кўрсаткичлар	Буйраклар дисфункцияси аниқланганлар сони, n=121						P (гурuhlар ўртасида фарқлар ишончилиги)
	COVID-19, энгил даража, назорат гуруҳи, n=7		COVID-19, ўрта оғир даража, n=27		COVID-19, оғир даража, n=87		
	Даводан олдин	Даводан кейин	Даводан олдин	Даводан кейин	Даводан олдин	Даводан кейин	
Креатинин, $\mu\text{mol/L}$	70.2 ± 3.4	$60.2 \pm 2.1^*$	90.4 ± 4.2	$73.6 \pm 3.4^{**}$	101.6 ± 6.4	$88.3 \pm 4.5^{**}$	$p_{1-2-3} < 0,001$
Креатинин бўйича ҳисобланган коптокчалар филтрацияси тезлиги, $\text{мл/мин}/1.73 \text{ м}^2$	120 ± 2.8	126 ± 3.1	99 ± 2.5	$118 \pm 2.8^{***}$	86 ± 2.1	$102 \pm 3.5^{***}$	$p_{1-2-3} < 0,001$
Цистатин С, мг/л	0.95 ± 0.05	0.86 ± 0.02	1.1 ± 0.05	$0.97 \pm 0.04^*$	1.28 ± 0.06	1.05 ± 0	$p_{2-3} < 0,05$

						.02**	p ₁₋₂ < 0,05 p ₁₋₃ <0,001
Цистатин С бўйича ҳисобланган коптокчалар филтрацияси тезлиги, мл/мин/1.73 м ²	93±3.1	106±4.8*	76±3.6	90±3.4* *	62±4.9	81±4.1 **	p ₁₋₂ <0,01 p ₁₋₃ <0,001 p ₂₋₃ <0,05

- фарқлар даводан олдинги ва кейинги кўрсаткичлар орасидаги фарқлар ишончилиги (- P<0,05, ** - P<0,01, *** - P<0,001).

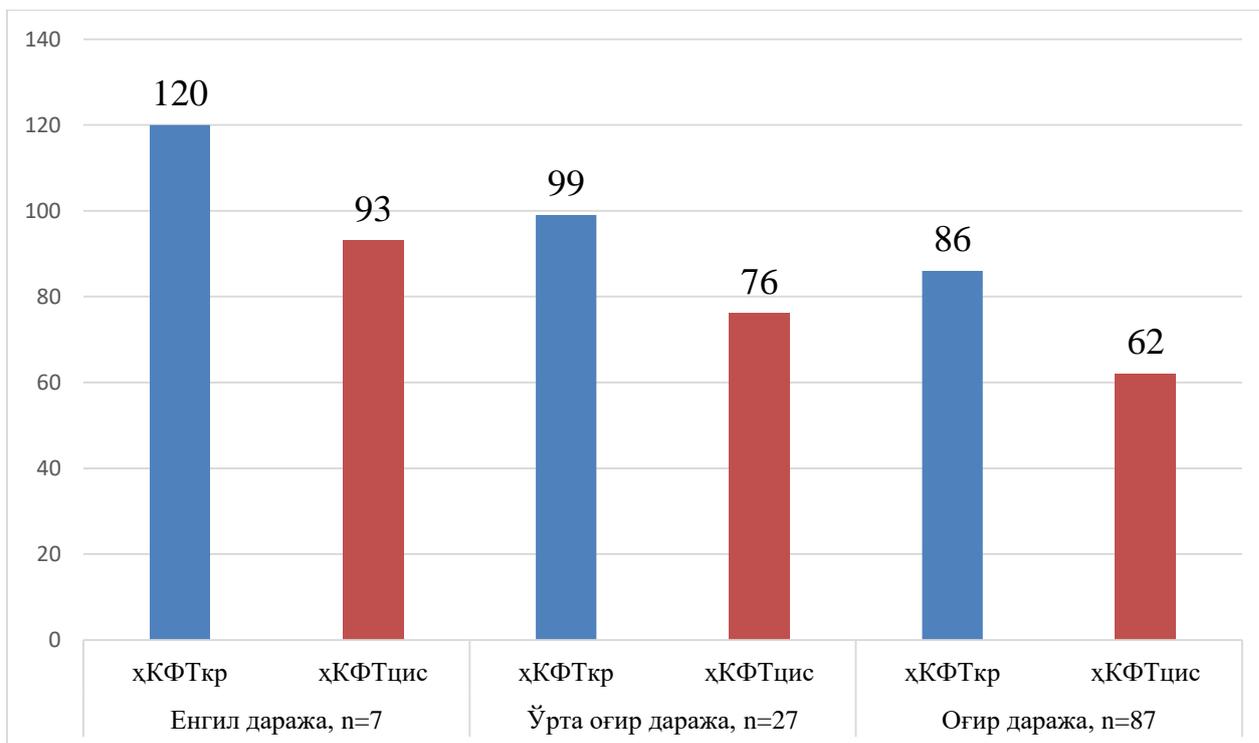
Юқоридаги жадвалда келтирилганидек, дастлаб беморларда буйрақлар функционал ҳолати креатинин ёрдамида даводан олдин ва кейин баҳоланди. Креатинин кўрсаткичи COVID -19 нинг энгил даражаси билан касалланганларда 70.2±3.4 μmol/L, ўрта оғир даражасида 90.4±4.2 μmol/L ва оғир даражасида 101.6±6.4 μmol/L га тенг бўлди. Улар ўзаро солиштирилганда барча гуруҳларда бир бирига нисбатан даводан олдин юқори ишончли фарқ қайд этилди (p₁₋₂₋₃<0,001). Ўтказилган нефропротектив даво муолажасидан сўнг биринчи гуруҳда 70.2±3.4 дан 60.2±2.1 μmol/L га ўзгарди ва ишончли фарқ аниқланди (P<0,05). COVID -19 нинг ўрта оғир даражаси билан оғриганларда даводан кейин 90.4±4.2 дан 73.6±3.4 μmol/L га 1.22 мартаба камайди ва ишончли фарқ кузатилди (P<0,01). Учинчи гуруҳда даводан олдин ва кейин 101.6±6.4 дан 88.3±4.5 μmol/L га яхшиланди ва фарқлар ишончли бўлди (P<0,01).

Креатинин ёрдамида ҳКФТ даво муолажаларидан олдин гуруҳлар ўртасида мос равишда 1.73 м² тана сатҳига 1 дақиқада 120±2.8 мл, 99±2.5 мл ва 86±2.1 мл га тенг бўлди. Олинган натижалар гуруҳлар орасида ўзаро солиштирилганда юқори ишончли фарқ қайд этилди (p₁₋₂₋₃<0,001). ҳКФТ кўрсаткичлари даво муолажаларидан сўнг COVID -19 нинг энгил, ўрта оғир ва оғир даражаси билан касалланганларда мос равишда 1.73 м² тана сатҳига 1 дақиқада 126±3.1 мл, 118±2.8 мл ва 102±3.5 мл га ошди. Муолажадан олдинги кўрсаткичлар билан солиштирма ўрганилганда биринчи гуруҳда фарқлар

ишончли бўлмади ($p>0,05$), иккинчи ва учинчи гуруҳда юқори ишончли ($p<0,001$) фарқ қайд этилди.

Цистатин С кўрсаткичлари COVID -19 нинг енгил, ўрта оғир ва оғир даражаси билан оғриганларда даводан олдин мос равишда 0.95 ± 0.05 мг/л, 1.1 ± 0.05 мг/л ва 1.28 ± 0.06 мг/л ни ташкил этди. Ушбу олинган кўрсаткичлар бир биридан ишончли ($p<0,05$) фарқ қилди. Ўтказилган даво муолажасидан олти ойдан сўнг биринчи гуруҳда 0.95 ± 0.05 дан 0.86 ± 0.02 мг/лга яхшиланган бўлса ҳам фарқлар ишончли бўлмади. Иккинчи гуруҳда 1.1 ± 0.05 дан 0.97 ± 0.04 мг/л га 1.14 мартаба камайди ва ишончли фарқ аниқланди ($p<0,05$). Коронавируснинг оғир даражаси билан касалланганларда даводан кейин 1.28 ± 0.06 дан 1.05 ± 0.02 мг/л га 1.22 мартаба яхшиланди ва ишончли ($p<0,01$) фарқ қайд этилди.

хКФТ кўрсаткичлари даводан олдин ва кейин цистатин С ёрдамида ҳисобланганда гуруҳлар ўртасида мос равишда 1.73 м² тана сатҳига 1 дақиқада 93 ± 3.1 мл, 76 ± 3.6 мл ва 62 ± 4.9 мл га тенг бўлди. Ушбу олинган натижалар мос равишда креатинин ёрдамида ҳисобланган хКФТ билан солиштирилганда барча гуруҳларда юқори ишончли ($p<0,001$) фарқ аниқланди. Бинобарин шундай экан COVID-19 ўтказган аммо нисбатан соғлом ҳисобланган беморларда буйрак дисфункциясини аниқлаш мақсадида цистатин С дан фойдаланиш мақсадга мувофиқ ҳисобланади. У мавжуд яширин кечаётган буйрак етишмовчилигини аниқлашда креатининга нисбатан ишончилиги билан фарқ қилади. Ушбу фарқлар 4.2-расмда келтирилган.



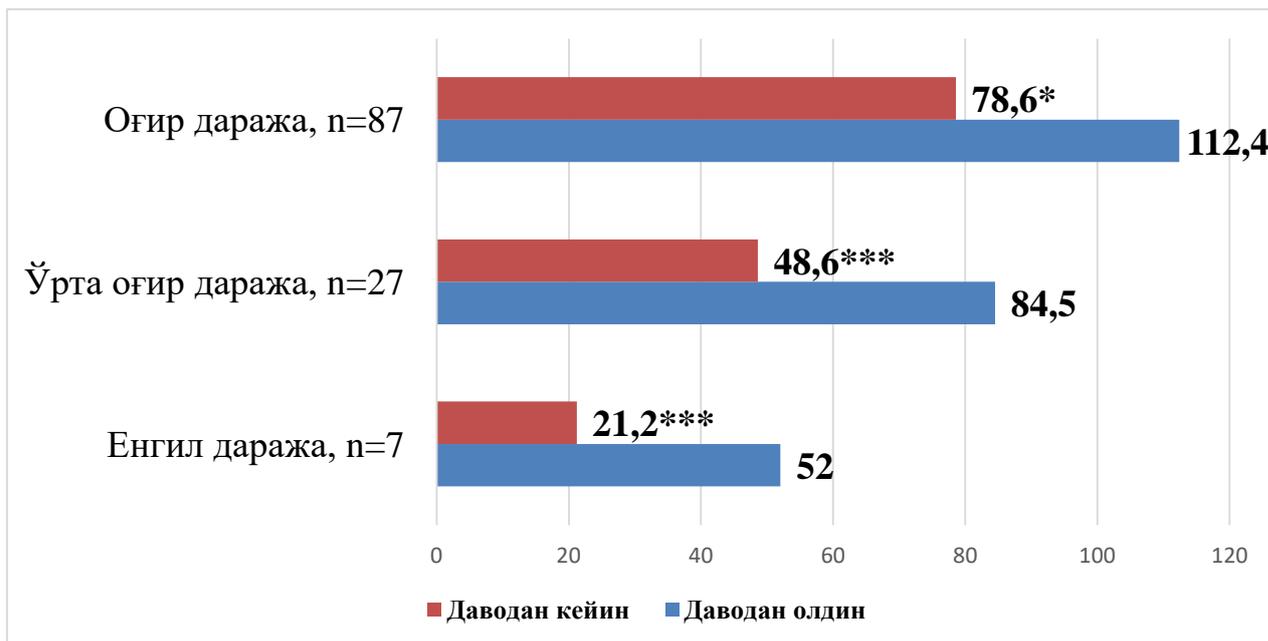
4.2-расм. Тадқиқотга жалб қилинган беморларда 1.73 м² тана сатҳида 1 дақиқадаги ҳисобланган коптокчалар филтрацияси тезлиги даражасини креатинин ва цистатин С ёрдамида аниқланган кўрсаткичлари (мл).

Илова: xКФТкр- креатинин ёрдамида ҳисобланган коптокчалар филтрацияси тезлиги; xКФТцис-цистатин С ёрдамида ҳисобланган коптокчалар филтрацияси тезлиги.

Олти ойлик кузатув ва даво муолажасидан сўнг назорат гуруҳида 1.73 м² тана сатҳида 1 дақиқага ҳисобланган КФТ 93±3.1 мл дан 106±4.8 га ошди ва ишончли (p<0,05) фарқ кузатилди. Ўрта оғир шаклида олти ойдан сўнг 76±3.6 дан 90±3.4 мл га ошди ва ишончли фарқ (p<0,01) қайд этилди. Касалликнинг оғир шакли билан хасталанганларда КФТ даводан олдин 62±4.9 мл ва кейин 81±4.1 мл ни ташкил этиб фарқлар ишончли (p<0,01) бўлди.

Шунингдек, COVID-19 натижасида яллиғланиш жараёнларининг организмда узоқ вақт давомида сақланиб туриши, буйрак дисфункцияси ривожланган беморларда ушбу аъзода фиброз жараёнлари ривожланишига сабаб бўлади. Шунини инобатга олиб биз тадқиқотимизга жалб қилинган беморларда асосий фиброз маркерларидан бири бўлган IV тип коллагенни

даводан олдин ва кейин ўргандик. Олинган натижалар 4.3-расмда келтирилган.



4.3-расм.

COVID-19 ўтказган ва ёндош касалликлари бўлмаган турли даражадаги буйраклар дисфункцияси аниқланган беморларда IV тип коллаген кўрсаткичларининг даводан олдин ва кейинги солиштирма таҳлили (нг/мл).

- фарқлар даводан олдинги кўрсаткичларига нисбатан аҳамиятли (- $P < 0,05$, ** - $P < 0,01$, *** - $P < 0,001$).

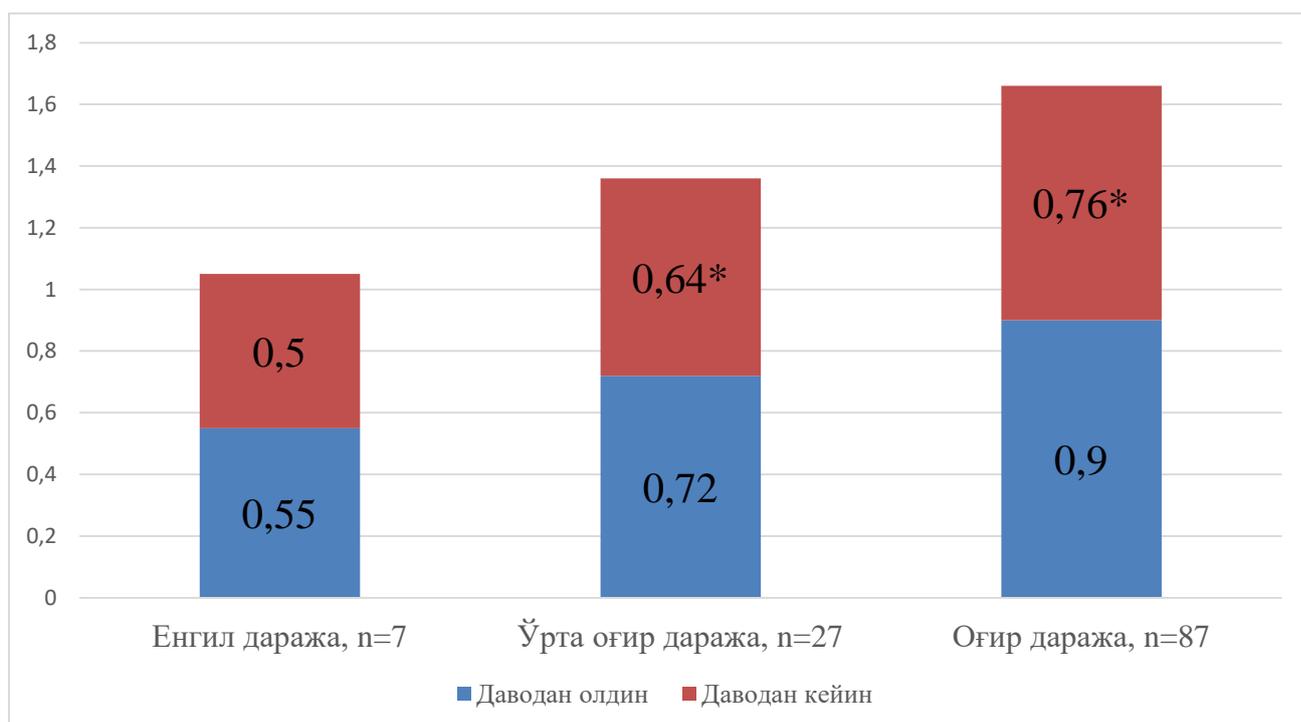
Расмда келтирилганидек, даво муолажаларидан олдин IV тип коллаген кўрсаткичлари COVID-19 нинг енгил, ўрта оғир, оғир даражаси билан хасталанганларда мос равишда $52,0 \pm 4,5$, $84,5 \pm 7,6$ ва $112,4 \pm 10,2$ нг/мл га тенг бўлди. Улар ўзаро солиштирма ўрганилганда биринчи гуруҳ билан қолган икки гуруҳ орасида юқори ишончли ($p < 0,001$) фарқ аниқланди. Иккинчи ва учинчи гуруҳ кўрсаткичлари орасида ишончли фарқ қайд этилмади ($p < 0,05$).

Ўтказилган даво муолажаларидан сўнг COVID-19 нинг енгил даражаси билан касалланганларда IV тип коллаген кўрсаткичи $52,0 \pm 4,5$ нг/мл дан $21,2 \pm 4,8$ нг/мл га 2.45 мартаба камайди ва юқори ишончли фарқ ($p < 0,001$)

кузатилди. Касалликнинг ўрта оғир шакли билан оғриганларда унинг миқдори даводан олдин $84,5 \pm 7,6$ нг/мл ва кейин $48,5 \pm 6,4$ нг/мл ни ташкил этиб, 1.74 мартаба яхшиланди ҳамда ишончли ($p < 0,05$) фарқ аниқланди. Оғир даражадаги коронавирус билан касалланганларда IV тип коллаген миқдори $112,4 \pm 10,2$ нг/мл дан $78,6 \pm 8,4$ пг/мл га 1.43 мартаба яхшиланди ва ишончли ($p < 0,05$) фарқ кузатилди.

Ушбу параграфда ўтказилган таҳлил коронавирус ўтказган беморларда ҳам буйрак дисфункциясини эрта аниқлаш мақсадида цистатин С дан фойдаланиш мақсадга мувофиқ эканлигини тасдиқлади. Кузатувга олинган беморларда ўтказилган нефропротектив муолажалар коптокчалар филтрацияси тезлиги ҳамда фиброз маркери IV тип коллаген кўрсаткичларига ижобий таъсир этиши ҳамда буйрак дисфункциясини камайтиришини кўрсатди.

Сўнги йилларда ўтказилган тадқиқотларда турли касалликлар натижасида буйраклардаги ўзгаришлар дастлаб подоцитларда зарарланишидан бошланиши аниқланган. Шу сабабли биз тадқиқотга жалб қилинган беморларда подоцитлар оқсили ҳисобланган нефринурия даражасини ўргандик. Қуйидаги 4.4-расмда олинган натижалар келтирилган.



4.4-расм.

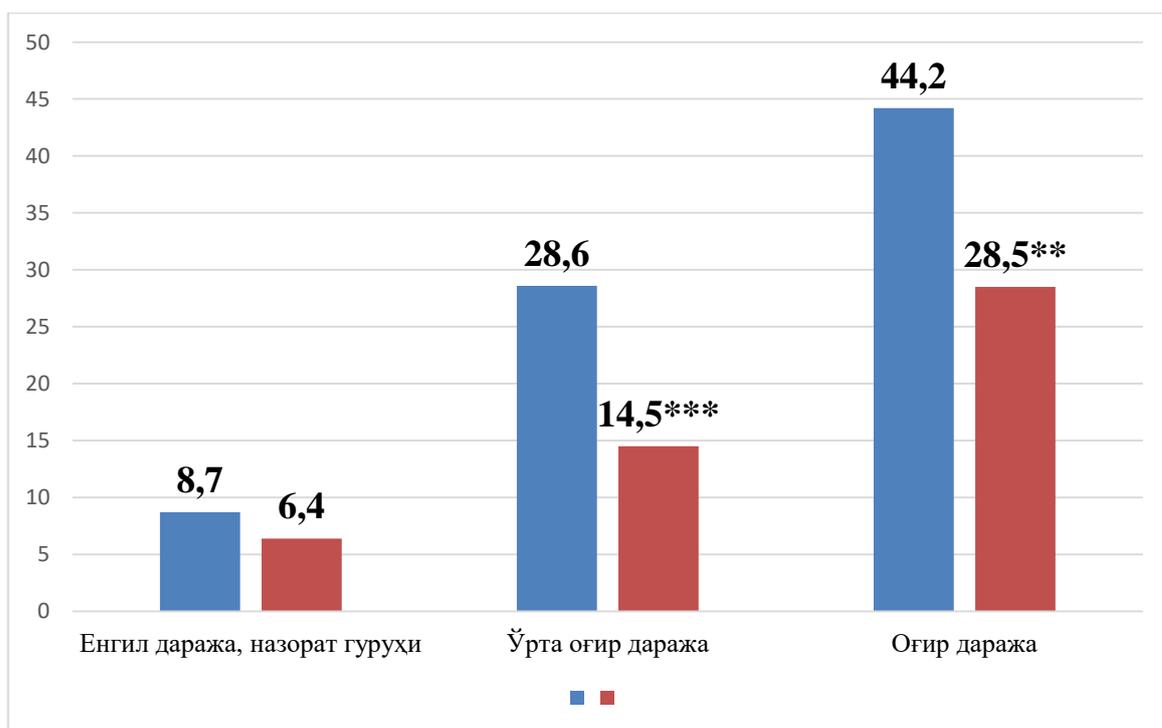
COVID-19 ўтказган ва ёндош касалликлари бўлмаган турли даражадаги буйраклар дисфункцияси аниқланган беморларда нефринурия кўрсаткичларининг даводан олдин ва кейинги солиштира таҳлили (нг/мл)

- фарқлар даводан олдинги кўрсаткичларига нисбатан аҳамиятли (- $P<0,05$, ** - $P<0,01$, *** - $P<0,001$).

Расмда келтирилганидек, даво муолажаларидан олдин сийдикда нефрин кўрсаткичлари COVID-19 нинг енгил, ўрта оғир, оғир даражаси билан хасталанганларда мос равишда 0.55 ± 0.03 , 0.72 ± 0.03 ва 0.9 ± 0.04 нг/мл га тенг бўлди. Улар ўзаро солиштира ўрганилганда гуруҳлар орасида юқори ишончли ($p<0,001$) фарқ аниқланди.

Ўтказилган даво муолажаларидан сўнг COVID-19 нинг енгил даражаси билан касалланганларда нефринурия кўрсаткичи 0.55 ± 0.03 нг/мл дан 0.5 ± 0.02 нг/мл га камайди ишончли фарқ ($p>0,05$) аниқланмади. Касалликнинг ўрта оғир шакли билан оғриганларда унинг миқдори даводан олдин 0.72 ± 0.03 нг/мл ва кейин 0.64 ± 0.02 нг/мл ни ташкил этиб, ишончли ($p<0,05$) фарқ қайд этилди. Оғир даражадаги коронавирус билан касалланганларда сийдикда нефрин миқдори 0.9 ± 0.04 нг/мл дан 0.76 ± 0.03 пг/мл га 1.18 мартаба яхшиланди ва ишончли ($p<0,01$) фарқ кузатилди.

Шунингдек, кузатувимиздаги беморларда ўтазилган даво муолажаларидан сўнг оксидатив стерсснинг асосий маркерларидан бири бўлган малондиалдегит кўрсаткичларини ҳам солиштира ўргандик. Қуйидаги 4.5 расмда олинган натижалар келтирилган.



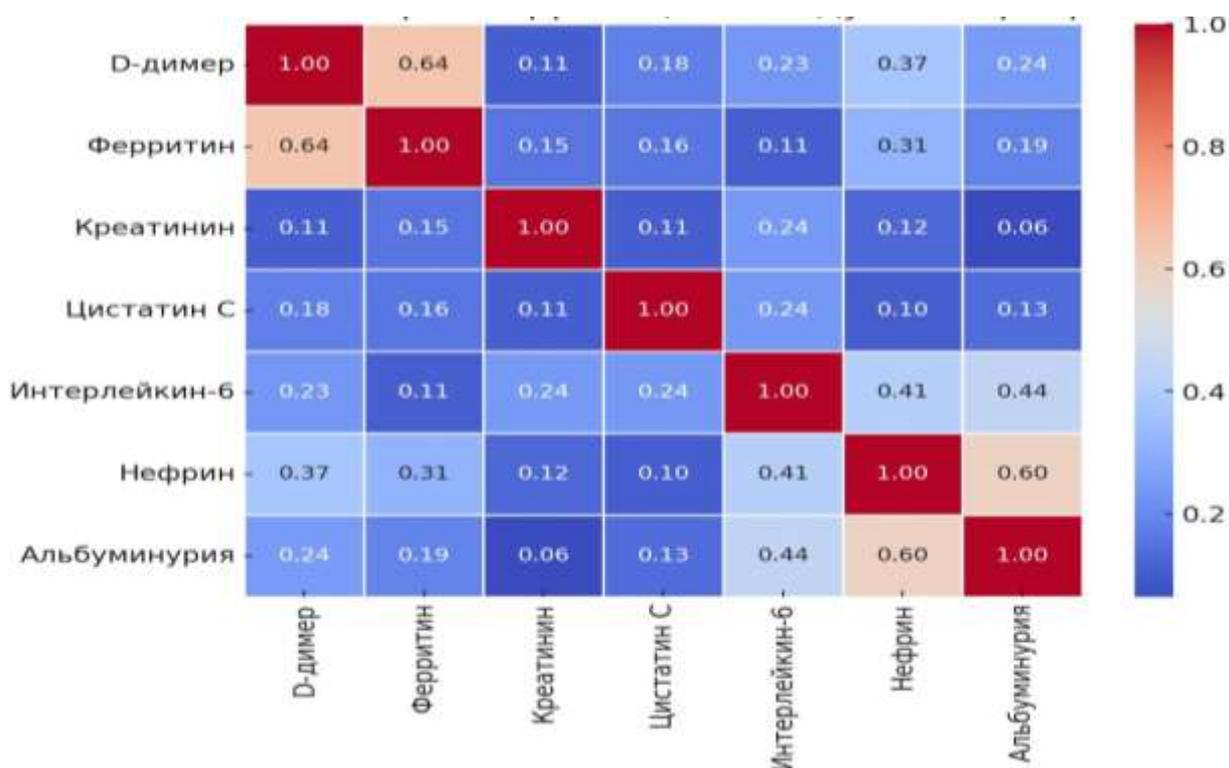
4.5-расм.

COVID-19 ўтказган ва ёндош касалликлари бўлмаган турли даражадаги буйраклар дисфункцияси аниқланган беморларда малондиалдегит кўрсаткичларининг даводан олдин ва кейинги солиштирма таҳлили (нг/мл)

Малондиалдегит кўрсаткичлари назорат гуруҳи сафатида кузатувга олинган коронавируснинг энгил даражаси билан касалланган беморларда муолажалардан олдин ва кейин $8,7 \pm 1,6$ нг/мл дан $6,4 \pm 1,7$ нг/мл га ($p > 0,05$) камайди. Инфекциянинг ўрта оғир даражаси билан касалланган гуруҳда даводан олдин ҳамда кейин мос равишда $28,6 \pm 2,7$ ва $14,5 \pm 2,8$ нг/мл ни ташкил этиб, 1,97 мартаба юқори ишончли ($p < 0,001$) камайди. COVID-19 нинг оғир даражаси билан касалланган беморларда малондиалдегит кўрсаткичлари муолажадан олдин $44,2 \pm 4,2$ нг/мл ва кейин $28,5 \pm 3,4$ нг/мл ни ташкил этиб, 1.5 мартаба ($p < 0,01$) камайди.

§4.3. Коронавирус инфекцияси ўтказган турли оғирлик даражадаги беморларда сурункали буйрак касаллиги ривожланишини башоратлаш.

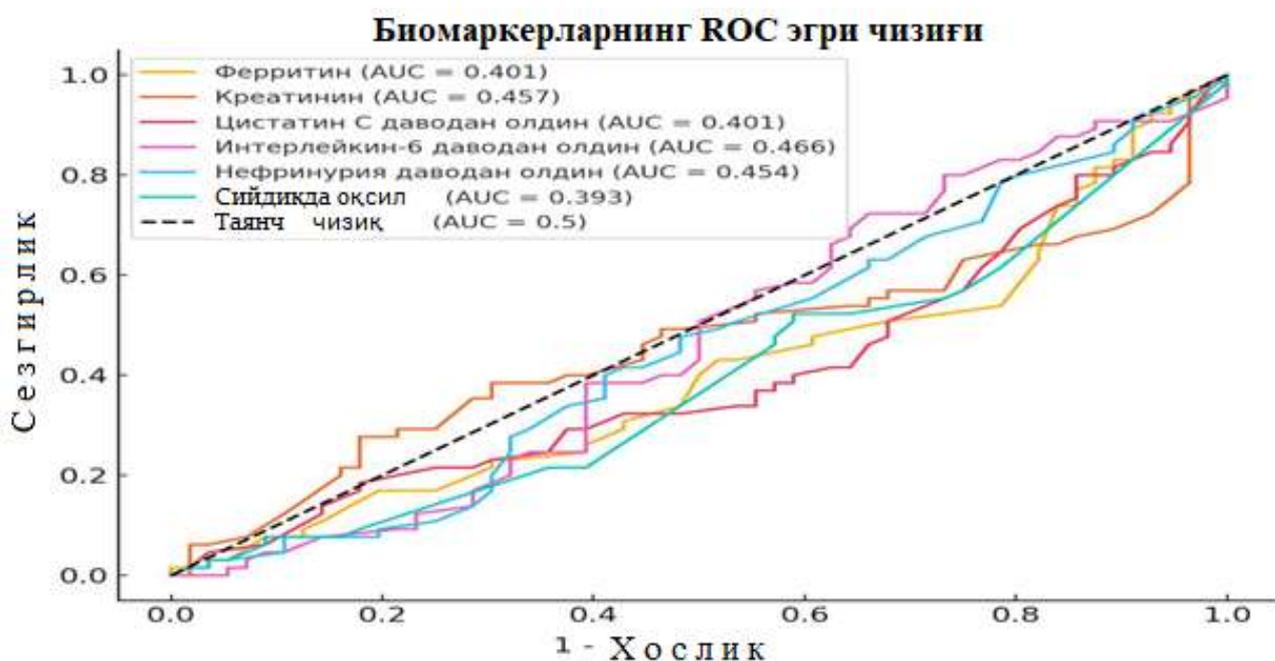
Башоратлаш моделларини ўрганишдан олдин кузатувимиздаги 121 нафар беморларда турли биомаркерларнинг ўзаро корреляцион боғлиқлик даражасини ўргандик. Олинган натижалар 4.5-расмда келтирилган.



4.5-расм. Аниқланган биомаркерлар орасида ўзаро корреляцион боғлиқлик даражалари.

Ўтказилган корреляцион таҳлил, нефрин ва альбуминурия ўртасида ўртача кучли ($r=0.6$, $p<0.05$), интерлейкин-6 ва нефрин ўртасида кучсиз ($r=0.41$, $p<0.05$), альбуминурия ва интерлейкин-6 ўртасида кучсиз ($r=0.44$, $p<0.05$) ва нефрин билан Д-димер орасида кучсиз ($r=0.31$, $p>0.05$) корреляцион боғлиқликлар аниқланди

Олинган натижаларга асосланган ҳолда кейинги босқичда кузатувга жалб қилинган енгил, ўрта оғир ва оғир даражадаги 121 нафар буйрак дисфункцияси аниқланган беморларда сурункали буйрак касаллигини башоратлашда турли маркерларнинг таъсир даражаси ROC эгри чизиғи ёрдамида ўрганилди. Олинган натижалар 4.6-рамда келтирилган.



4.6-расм. Кузатувимиздаги беморларда аниқланган ROC эгри чизиғи биомаркерлари.

Расмда келтирилганидек, ушбу тоифа беморларда сурункали буйрак касаллиги ривожланиш эҳтимолига энг юқори таъсир кўрсатувчи омиллар нефринурия (AUC=0.454), интерлейкин-6 (AUC=0.466), креатинин (AUC=0.457) ва цистатин С (AUC=0.401) ҳисобланади. Ёндош касалликлари бўлмаган нисбий соғлом кишиларда ушбу қайд этилган маркерларнинг меъеридан бирмунча юқорилиги ҳам келажакда беморларда сурункали буйрак касаллиги ривожланиш эҳтимоли мавжудлигидан далолат беради. Ҳақиқатдан ҳам адабиётлар шарҳида таъкидлаганимиздек коронавирусдан оламдан ўтган беморлар буйраклари, шу жумладан подоцитларда вирус парчаларининг топилиши, биз аниқлаган натижаларнинг тасдиғи ҳисобалади. Ушбу гуруҳ беморларда ҳар қандай ёндош касалликларнинг кўшилиши буйракдаги жараённи жадаллаштиради ва сурункали буйрак касаллиги ривожланишига туртки бўлиб хизмат қилади. Шу сабабли юқорида қайд этилган маркерларни касаллик ўткир даврида аниқланиши уларда динамикада буйрак функционал ҳолатини кузатиб боришни ва нефропротектив терапия ўтказишни тақазо этади.

ROC таҳлили билан бир қаторда кузатувимиздаги беморларда логистик регрессион таҳлил ўтказдик. Унинг натижалари 4.3-жадвалда келтирилган.

4.3-жадвал

Кузатувдаги беморларда ўтказилган логистик регрессион таҳлил натижалари.

Биомаркерлар	Кoeffициент (логистик регрессия)
Цистатин С	-0.295
Нефрин	0.276
Албуминурия	-0.226
Интерлейкин-6	0.004
Креатинин	0.003
Д-Димер	-0.001
Ферритин	0.001

Ушбу модел беморларда касаллик кечишини башоратлаш учун фойдаланиладиган таҳлиллардан бири ҳисобланади. Олинган натижалар 50% дан юқори бўлган ҳолларда ишончли деб саналади. Биз ўтказган логистик регрессион таҳлилда нефрин (0.276), цистатин С (-0.295) ва альбуминурия (-0.226) каби маркерлар сурункали буйрак касаллиги ривожланиш эҳтимоли юқорилигини тасдиқлади. Биз олган натижалар 68% га тенг бўлди ва ўртача ишончлилиқни ташкил этди.

Шу ўринда ўтказилган ROC ва логистик регрессион таҳлиллар бир бирини инкор этувчи эмас балки ўзаро тўлдирувчи хусусиятга эга эканлигини алоҳида таъкидламоқчимиз. Ҳар иккала усулдан фойдаланиш кузатувдаги беморларда сурункали буйрак касаллиги ривожланиш эҳтимолини аниқлашни янада кучайтиради.

ХОТИМА

2019 - йилда жахонни ларзага солган Covid-19 инфекцияси ҳамон инсоният учун катта хавф туғдирмоқда. Сўнгги расмий маълумотларга кўра 2022-йилнинг ноябр ойига қадар Ўзбекистонда 244.510 киши касалланиб, улардан 1637 таси вафот этган. Американинг Жон Хопкинс университети ахборотида келтиришича бу кўрсаткичлар жаҳонда мос равишда 630.920.425 ва 6.539.051 кишидан иборат. Жаҳон соғлиқни сақлаш ташкилоти 2023 – йил 3 – март ойида дунёда 758 миллион COVID-19 касаллиги тасдиқланган беморлар мавжудлигини кўрсатган [184; 5-22-б.]. Аксарият беморлар соғайиб ўзларининг бирламчи ҳолатларига қайтсалар ҳам уларнинг айримларининг саломатликларида муаммолар сақланади ва бу жараён ўткир ковиддан кейинги ҳолат ёки чўзилиб кечаётган COVID деб аталади. Касаллик белгиларининг бирламчи зарарланишдан кейин уч ой ва ундан ортиқ давом этиши ҳамда бошқа сабаблар бўлмаган ҳолда янги белгиларни кузатилишини жаҳон соғлиқни сақлаш ташкилоти узоқ муддатли ковид деб тарифлайди. Юқорида қайд этилган нуфузли ташкилот экспертлари фикри қатор бошқа кузатувларда ҳам ўз исботини топган [178, 85; 6925-б.].

Базан доимий белгилар кам симптомли инфекциядан кейин ҳам кузатилиши мумкин Кузатувчиларга кўра узоқ муддатли COVID 10-30% беморларда аниқланади ва бир йилдан ортиқ муддат давом этади [34; 1607–1613-б., 169; 1812-б., 36; 603-605-б.]. Лекин ҳозирги қадар узоқ кечувчи COVID нинг ривожланиш механизмлари башоратлаш ўрганилмаган.

Коронавирус учун респиратор тизим асосий нишон бўлса ҳам вирус қон орқали тарқалиши сабабли бошқа аъзолар ҳам зарарланади. Чунки унда инсон организми хужайралари билан ўзаро таъсир учун шароит яратувчи бир нечта трансмембранал гликопротеинлар мавжуд. Шу сабабли, бугунги кунда Covid-19 нафақат нафас, балки бошқа тизимларни ҳам зарарловчи ва оғир асоратларни юзага келтирувчи тизимли касаллик эканлиги кўплаб кузатувларда ўз исботини топган [14; 74-82-б., 10; 3-9-б.].

Унинг ўпкадан ташқари зарарловчи таъсири ва асоратларига диссеминирланган тромбоз, миокард дисфункцияси, турли хил аритмиялар, ўткир коронар синдром, буйракни ўткир зарарланиши, ошқозон-ичак тизимидаги турли даражадаги ўзгаришлар, гипогликемия, кетоацидоз, невротоксик ҳамда неврологик асоратлар, жумладан миёдаги ишемик ҳолат, кўз ҳамда теридаги турли хил реакциялар киради Ушбу маълумотлар COVID-19 барча аъзоларни зарарловчи тизимли касаллик эканлигини тасдиқлайди. Лекин хозирга қадар ушбу инфекцияда нисбатан соғлом кишиларда ўпкадан бошқа қайси ички аъзолар кўпроқ зарарланиши тўғрисида Республикамизда кузатувлар олиб борилмаган.

Вирус ААФ II рецепторлари билан бирлашиб ушбу рецепторлар кўп бўлган аъзолар шу жумладан буйракларни ҳам аксарият ҳолларда зарарлайди. Шифохонада даволанаётган ёши улуг (70 дан катта) кишиларнинг аксариятида (48%) сурункали буйрак касаллиги (СБК) аниқланган ва ушбу гуруҳ беморларнинг улуши қандли диабетга чалинганларга нисбатан икки баробар кўп бўлган [151; 926-929-б.]. Англияда коронавирус билан касалланганлар орасида ушбу оғир асорат тарқалганлиги 16%га тенглиги қайд этилган [53; 1985-б.]. Wang X ва ҳаммуаллифларнинг фикрига кўра СБК бевосита Covid-19нинг оғирлик даражаси билан боғлиқликда бўлади. Oyelade ва ҳаммуаллифлар ўз кузатувларида бўлган 56 бемордан оғир Covid-19 ташхиси қўйилганларнинг 47 (83,9%) нафарида СБК аниқланганлигини кўрсатишган [133; 80-б.]. Шунингдек, айрим муаллифлар коронавирус инфекция негизида кўринишидаги буйрак зарарланиши кўпаётганлигини қайд этишган [189; 475-481-б.]. Илк бор хитойлик шифокорлар COVID-19 оқибатида ЎБЕ ривожланишини кўрсатишган [83; 497-506-б., 193] Лекин улар эълон қилган маълумотлар бир-биридан фарқ қилишини таъкидлаш лозим. Италия ва АҚШ мутахассислар кузатувларида коронавирусни оғир шакли аниқланган беморларнинг 20% дан ортиғида ЎБЕ ривожланганлигини кўрсатишган [147; 2052-2059-б., 60; 155-б.]. A. Rabb ўз кузатувларида Covid-19 сабабли шифохонага ётқизилган барча беморларнинг

5%, реанимация бўлимида интенсив даво олаётганларнинг 50% ЎБЕ ривожланганлигини кузатишган [142].

Rei G ва ҳаммуаллифлар ҳам буйракда ўзгаришлар мавжуд бўлган беморларда ўлим (11,2%) у бўлмаганларга нисбатан юқори (1,2%) эканлигини ($P=0,001$) қайд этишган [137; 1157-1165-б.].

COVID-19 билан оғриган беморларда буйракларни зарарланиши кўп омилли ҳисобланади. Авваламбор вирус буйракларга бевосита цитопатик таъсир кўрсатади. Ушбу таъсир бемор сийдигида вирус парчаларини занжирли полимераз реакция ёрдамида аниқланиши билан исботланган [83; 497-506-б.]. Юқорида қайд этилганидек у хужайин хужайраларига кириш учун ААФ2 рецепторларидан фойдаланади [43; 829-838-б.]. Инсон тўқималарини секвенерлаш натижасида олинган сўнгги маълумотларда ААФ2 буйракларда ўпкаларга нисбатан 100 маротаба кўплиги тасдиқланган [112].

Айрим маълумотларга кўра вирус бевосита буйрак каналчаларига таъсир кўрсатади ва уни қуйидагилар тасдиқлайди [155; 3275-б.]. Биринчидан вирус таркибий қисмларидан айримларини сийдикда топилиши. Бу уни каналчалар билан ўзаро таъсирда эканлиги ёки унга бевосита таъсир қилишини кўрсатади [47; 698-705-б.]. Иккинчидан ААФ 2 экспрессиясини проксимал каналчалар билан чегараланганлигидир [47; 698-705-б., 145; 1610-1616-б., 152; 1451-1454-б., 156]. Ниҳоят учинчи тасдиқ инфекцияни иккинчи ва учинчи ҳафтаси оралиғида COVID-19 сийдик билан ажралиши [47; 698-705-б., 52; 622-630-б., 54; 1761-1766-б.] ва бу буйрак каналчаларини вирус зарарлашини ҳақиқатга яқинлигини тасдиқлайди.

Юқоридагилардан ташқари электрон микроскоп ёрдамида ўтказилган сўнгги текширувлардан бирида вирус бўлаклари Covid-19 билан оғриган беморларни нефрон капилларлари эндотелиал хужайраларида топилган. Апоптоз ҳолатида топилган бу бўлакчалар қўшимча равишда коронавирус эндотелит чақиришини ва беморларда тарқалган эндотелиал дисфункция ривожланишини тасдиқлайди [200; 185-192-б.].

Коронавирусдан ўлган олти беморлар буйракларининг гистологик текшириш натижалари уларда ўткир тубуляр некроз ва лимфоцитларнинг массив инфильтрацияси мавжудлигини кўрсатди. Шунингдек, Su H. ва ҳаммуаллифлар рангли микроскопда Covid-19 билан оғриган беморлар буйраклари проксимал каналчалари эпителиоцитларининг вакуолали дегенерацияси ва ҳатто некроз ўчоқларини аниқлашган. Ундан ташқари нефрон каналчаларида гемосидерин доначалари топилган [162; 219-227-б.]. Кейинги микропрепаратларни иммуногистохимёвий текширишлар вирус таъсирида буйраклар зарарланишини яна бир патогенетик йўли борлигини тасдиқлайди. Вирус нуклеокаспид оксиди антигенининг *in situ* экспрессияси ва CD8, CD68, CD56 иммун хужайралари маркерлари ҳамда C56-9 таркибий қисми ҳам антиген SARS-COV-2 NP буйрак каналчаларида йиғилишини исботи ҳисобланади. Демак Covid-19 вирусининг инфекциясида цитокинларнинг кўп миқдорда қонга отилиб берилиши кузатилади. Бу ўз навбатида макрофагларни фаоллашишига олиб келади ва буйрак паренхимасида лимфоцитлар инфильтрациясини чақиради ҳамда нефрон каналчаларида C5-9 комплементини ўтириб қолишини кучайтиради. Covid-19 инфекцияни авж олган даврида (цитокинлар тўфонида) филтрлаш босимини ва коптокчалар филтрациясини камайиши ҳамда уларга параллел равишда буйракларда қон оқимини сусайиши юз беради. Натижада беморларда кардиоренал синдром ривожланиши мумкин [191; 3067-3075-б., 148; 308-310-б.].

Юқорида баён этилганлар вирус буйракларни ўткир зарарлайди ва ундан сўнг ўткир ҳамда сурункали буйрак етишмовчилигига олиб келади дейишга асос бўлади. Ўрганилган маълумотлар буйрак касалликлари Covid-19 билан зарарланишнинг хавф омили эканлигини тасдиқлайди ва бунга нефроннинг турли қисмларидан ААФ2 юқори даражада ишлаб чиқарилиши сабаб бўлади. СБК коронавирус инфекциясида аксарият ҳолларда кузатиладиган коморбид ҳолат ҳисобланиб учраш даражаси бўйича юрак қон-томир касалликлари билан бир қаторда туради.

Мавжуд баъзи адабиётларда турли ички аъзолар, шу жумладан, буйракларда Covid-19 ўтказган кишиларда кузатиладиган ўзгаришлар тўғрисида айрим маълумотлар келтирилган. Кузатувлар беморлар шифохонадан чиқганларидан сўнг учинчи ёки олтинчи ойларида ўтказилган [30; 693-б., 28; 259-264 -б., 50; 1-5-б., 82; 220-232-б.]. Лекин Covid-19 ўтказгандан кейин узок муддат ўтган беморлар лобаратор асбобий текширувлар таҳлили ва улар орасида буйракларидаги ўзгаришлар тўғрисидаги маълумотлар биз ўрганган адабиётларда ёритилмаган. Ваҳоланки буйраклар фаолиятини мониторингини ўтказиш ва унинг зарарланганлигини ўз вақтида аниқлаш ҳамда иккиламчи профилактика муолажаларини олиб бориш муҳим амалий аҳамиятга эга.

Тадқиқотимизнинг биринчи босқичида Бухоро вилоят юқумли касалликлар ва Бухоро вилоят кўп тармоқли тиббиёт марказида Covid-19 билан даволанган ва ундан сўнг кузатувга олинган, коморбид касалликлари бўлмаган 400 нафар (18-45 ёш оралиғида, 200 та эркеклар ва 200 аёллар) беморларда касалликнинг ўткир даврида ўтказилган лаборатор-асбобий текширувлар ҳамда комплекс муолажалар ретроспектив таҳлил қилинди ҳамда олинган натижалар баҳоланди. Улар COVID-19 клиник кечишига кўра 3 та гуруҳга (енгил, ўрта оғир ва оғир) ажратилдилар ва ўзаро солиштирма таҳлил қилиндилар.

Илмий изланишимизнинг иккинчи босқичида ретроспектив таҳлил натижасида Covid-19 ўтказган учала гуруҳдаги сийдигида микро ва макроалбуминурия (30 мг/л дан юқори) аниқланган 121 нафар кузатувдагилар алоҳида ажратиб олинди. Уларнинг ўртача ёши $33.1 \pm 0,8$ ёш, 65 нафар эркек ва 56 нафар аёллардан иборат бўлди.

Дастлаб COVID-19 нинг ўткир даврида 400 та беморларнинг шикоят, анамнези ўрганилиб, умумий пешоб таҳлили, қоннинг умумклиник, биокимёвий ва қон ивиш тизими таҳлиллари, коагулограмма ҳамда компьютер томография (КТ) хулосалари таҳлил қилинди. Улар ичидан сийдигида албуминурия аниқланган 121 нафари ажратиб олиниб шифохонадан

чиқгандан сўнг 6 ой ўтгач иммунофермент таҳлил усулида қон зардобдаги цистатин-С, интерлейкин-6 миқдорий кўрсаткичлари, сийдикда нефринурия ва коллаген IV антиоксидант нефропротектив муолажлардан олдин ва кейин аниқланди. Шунингдек, беморларнинг барчасида ЭКГ, рентген, буйрақлар УТТ текшируви ўтказилди.

Беморларга антиоксидант ва нефропротектор даво сифатида кверсетин дори препарати 500 мг дан капсула шаклида 2 маҳал буюрилди. Ушбу препарат антиоксидант ва нефропротектив таъари билан бир қаторда арахидон кислотасини липооксигеназа йўли орқали метаболизмни блоклаб, лейкотриенлар, серотонин ва бошқа яллиғланиш медиаторлари синтезини сусайтиради.

Ретроспектив таҳлил қилинган 400 нафар беморларнинг 102 таси COVID-19 нинг енгил, 100 таси ўрта оғир ва 198 таси оғир шакллари билан касалланган. Уларнинг ўртача ёши ўрганилганда гуруҳлар ўртасида мос равишда 32.7 ± 2.15 , 34.7 ± 2.05 ва 34.5 ± 2.9 ни ташкил этди ҳамда улар орасида ишончли фарқ қайд этилмади ($p > 0,05$). Коронавируснинг енгил шакли билан касалланган беморларнинг 47% аёллар ва 53 % эркеклар ташкил қилди. Ўрта оғир даражада аёллар ва эркеклар мос равишда 49% ва 51 % дан иборат эди. Оғир даражада эса 52 % ва 48% га тенг бўлди. Гуруҳлар ўртасида жинс кўрсаткичлари ўзаро солиштирма ўрганилганда уларда ишончли фарқ кузатилмади ($p > 0,05$). Тана вазни индекси кўрсаткичи учалар гуруҳда мос равишда 25.7 ± 4.4 кг/м², 26.2 ± 4.5 ва 29.4 ± 5.4 кг/м² ни ташкил этди. Гарчи коронавируснинг оғир шакли билан касалланган гуруҳда тана вазни индекси сезиларли юқори бўлган бўлса ҳам улар ўзаро солиштирма ўрганилганда ишончли фарқ аниқланмади ($p > 0,05$). Зарарли одатлардан асосан тамаки чекишга эътибор берилди. Ушбу кўрсаткич биринчи гуруҳда 24 %, иккинчи ва учинчи гуруҳда мос равишда 35% ҳамда 39% га тенг бўлди. Олинган натижалар ўзаро солиштирилганда биринчи ва учинчи гуруҳлар орасида ишончли фарқ қайд этилди ($p < 0,05$). Систолик қон босими COVID-19 нинг енгил даражаси билан касалланганларда 128.2 ± 6.7 мм.сим.уст., ўрта

даражада 126 ± 8.2 мм.сим.уст. ва оғир даражада 130.2 ± 9.6 мм.сим.уст. га тенг бўлди. Диастолик қон босими кўрсаткичлари гуруҳлар ўртасида мос равишда $78,2 \pm 2,4$, $84,5 \pm 2,6$ ва $88,7 \pm 2,7$ мм.сим.уст. ни ташкил этди. Барча гуруҳларда систолик ва диастолик қон босими кўрсаткичлари ўзаро солиштирма ўрганилганда ишончли ($p > 0,05$) фарқ кузатилмаган бўлса ҳам учинчи гуруҳдаги беморларда қон босими юқори эканлигига эътиборни қаратиш лозим. Чунки унинг юқорилиги коронавирус инфекциясини ўтказган беморларда буйрак зарарланишининг етакчи сабабларидан бири бўлиши мумкин.

Шу билан бир қаторда COVID-19 ўтказган беморлар ретроспектив таҳлил натижалари касаллик кечишининг оғирлик даражаси, уларнинг ёши, жинси, тана вазни индексига боғлиқ эмаслигини, лекин унинг енгил ва оғир даражада кечишига тамаки чекишнинг сабий таъсири мавжудлиги қайд этилди.

Шунингдек, кузутувдаги беморларда қоннинг умумий ва биокимёвий кўрсаткичлари ҳам ўзаро солиштирма таҳлил қилинди. Унда қондаги гемоглобин миқдори COVID-19 нинг енгил шакли билан касалланганларда 134 ± 2.1 г/л, ўрта оғир шаклида 132 ± 2.4 г/л ва оғир шаклида 125 ± 2.6 г/л ни ташкил этди. Улар гуруҳлар ўртасида ўзаро солиштирма ўрганилганда барча ҳолатда ишончли фарқ қайд этилмади ($p > 0,05$). Қондаги лейкоцитлар сони гуруҳлар ўртасида мос равишда $5.9 \pm 0.6 \cdot 10^9$, $6.2 \pm 0.9 \cdot 10^9$ ва $8.8 \pm 1.1 \cdot 10^9$ га тенг бўлди. Олинган натижалар ўзаро солиштирма ўрганилганда касалликнинг енгил ва оғир даражаларида лейкоцитлар сони ўртасида юқори ишончли фарқ аниқланди ($p < 0,001$). Лимфоцитлар сони касаллик енгил кечишида $1.2 \pm 0.04 \cdot 10^9$, ўрта оғир кечганларда $1.2 \pm 0.08 \cdot 10^9$ ва оғир кечганларда $0.8 \pm 0.04 \cdot 10^9$ ни ташкил этди. Улар ўзаро солиштирма ўрганилганда учинчи гуруҳда қолган икки гуруҳга нисбатан лимфоцитлар сони юқори ишончли камайганлиги кузатилди ($p < 0,001$). Тромбоцитлар сони гуруҳлар ўртасида мос равишда $200 \pm 10.2 \cdot 10^9$, $213 \pm 11.2 \cdot 10^9$ ва $232 \pm 11.6 \cdot 10^9$

га тенг бўлди. Улар ўзаро солиштирма ўрганилганда биринчи ва учинчи гуруҳлар ўртасида ишончли фарқ аниқланди ($p < 0,05$).

Аниқланган ушбу ўзгаришлар коронавирус инфекцияси ўтказилгандан кейин ҳам яллиғланиш жараёнлари ва гиперкоагуляция ҳолатини узоқ муддат давом этишини кўрсатади. Биз олган натижалар Xiaoming Wu. And others. Damage to endothelial barriers and its contribution to long COVID Angiogenesis ва “Жахон соғлиқни сақлаш ташкилоти томонидан 6 октябр 2021 йилда тавсия этилган Клиническое определение случая состояния после COVID 19 методом делфийского консунсуса” да келтирилган маълумотларга мос келади [184; 5-22-б., 178].

Қоннинг биокимёвий кўрсаткичларидан АЛТ ва АСТ ўзаро таҳлил қилинганда касаллик енгил кечган беморларда мос равишда 30.0 ± 1.2 ва 39.1 ± 1.8 Е/л ни ташкил этди. Касаллик ўрта оғир кечган беморларда мос равишда 31.2 ± 1.1 ва 38.5 ± 1.4 Е/л га тенг бўлди. Коронавируснинг оғир кечишида эса мос равишда 33.5 ± 1.4 ва 43.6 ± 2.2 Е/л ни ташкил этди. Умумий билирубин миқдори касалликнинг кечишига мос равишда 13.2 ± 0.6 мкмоль/л, 14.7 ± 0.4 мкмоль/л ва 17.2 ± 0.7 мкмоль/л га тенг бўлиб, инфекциянинг оғир шакли билан касалланганларда ишончли ошганлиги аниқланди ($p < 0,05$). Қон зардобидаги албумин миқдори гуруҳлар ўртасида мос равишда 37.2 ± 1.8 , 36.5 ± 1.2 ва 32.2 ± 1.4 г/л ни ташкил этди. Улар ўзаро солиштирма ўрганилганда учинчи гуруҳда қолган икки гуруҳга нисбатан албумин миқдорининг ишончли камайганлиги кузатилди ($p < 0.05$). Аниқланган кўрсаткичларнинг бирмунча ошиши жигарнинг инфекцияга қарши реакцияси сақланиб қолганлигидан далолат беради. Қондаги қанд миқдори биринчи гуруҳда 5.3 ± 0.8 ммол/л, иккинчи ва учинчида мос равишда 5.6 ± 1.4 ва 6.6 ± 1.3 ммол/л га тенг бўлди. Ўзаро солиштирилганда кўрсаткичлар фарқи ишончсизлиги аниқланди. Қайд этилган кўрсаткичларнинг касалликнинг оғир шаклида бирмунча ошиши жигар ва ошқозон ости безининг инфекцияга қарши реакцияси сақланиб қолганлигидан далолат беради.

Шунингдек, беморларда буйрак фаолиятини баҳолаш мақсадида қон зардобдаги креатинин кўрсаткичларини ўргандик. COVID-19 энгил даражаси билан касалланган беморларда қон зардобдаги креатинин миқдори ўртача 72 ± 2.4 мкмол/л га, ўрта оғир даражада 84 ± 3.5 мкмол/л га тенг бўлди. Иккала гуруҳдаги кўрсаткичлар ўзаро солиштирилганда ишончли фарқ қайд этилди ($p < 0,01$). Учинчи гуруҳда креатинин миқдори 98 ± 4.6 мкмол/л ни ташкил этди. Ушбу гуруҳда олинган натижалар касалликнинг энгил ва оғир даражаларидаги кўрсаткичлар билан ўзаро солиштира ўрганилганда юқори ишончли ($p < 0,001$) фарқ аниқланди.

Креатинин ёрдамида ҳисобланган коптокчалар филтрацияси тезлиги (хКФТ) касаллик энгил, ўрта оғир, оғир кечган беморларда мос равишда 1.73 м^2 тана сатҳига 1 дақиқада 116 ± 5.2 мл, 104 ± 4.8 мл ва 89 ± 4.7 мл га тенг бўлди. Олинган натижалар ўзаро солиштира ўрганилганда биринчи ва иккинчи гуруҳ орасида ишончли ($p < 0,05$) ҳамда биринчи ва учинчи гуруҳлар ўртасида юқори ишончли ($p < 0,001$) фарқ аниқланди. Иккинчи ва учинчи гуруҳ да хКФТ кўрсаткичларида ишончли фарқ қайд этилмади.

Биз олган натижалар Al-Aly Z, Xie Y ва ҳаммуаллифлар ҳамда қатор бошқа тадқиқотчилар томонидан коронавирустан ўлган беморлар буйраклари эндотелиал хужайраларида вирус қисмларини топилиши ва гистологик текширишларда ўткир тубуляр некрозни аниқланиши жараёни узоқ кечишидан далолат беради деган фикрларига мос келади [28; 259-264 - б., 50; 1-5-б., 82; 220-232-б.]. Шунинг учун ҳам уни ўтказган беморларда буйраklar функциясини мониторинг қилиб бориш муҳим илмий ҳамда амалий аҳамиятга эга. Лекин Республикамизда Covid-19 билан касаллангандан кейин узоқ муддат ўтган беморлар буйракларидаги ўзгаришлар тўғрисидаги маълумотлар биз ўрганган адабиётларда ёритилмаган.

Маълумки, Covid-19 инфекцияси таъсирида организмда кучли яллиғланиш жараёнлари юз беради. Касалликнинг оғир шаклини ўтказган беморларда қатор кўрсаткичлар, шу жумладан, Д-димер ферритин ва

фибриноген даражалари узоқ муддат меъеридан юқори бўлиши айрим тадқиқотларда келтирилган. COVID-19 нинг энгил даражаси билан касалланган беморларда Д-димер кўрсаткичлари 325.4 ± 40.5 нг/мл, ўрта оғир ва оғир даражада мос равишда 367.2 ± 42.5 нг/мл ҳамда 445.6 ± 50.2 нг/мл ни ташкил этди. Олинган натижалар ўзаро солиштирма ўрганилганда биринчи ва учини гуруҳ орасида ишончли фарқ аниқланди ($p < 0,05$). Қон зардобидаги ферритин кўрсаткичлари гуруҳлар ўртасида мос равишда 460.2 ± 38.1 , 482.6 ± 44.3 ва 587.7 ± 47.2 нг/мл га тенг бўлди. Улар ўзаро солиштирма ўрганилганда ушбу ҳолатда ҳам биринчи ва учинчи гуруҳда ишончли фарқ қайд этилди ($p < 0,05$). Фибриноген миқдори касалликнинг оғирлик даражаларига кўра мос равишда ошиб бориши кузатилди (мос равишда 4.1 ± 0.04 , 5.2 ± 0.04 ва 6.2 ± 0.06 г/л). Унинг кўрсаткичлари барча гуруҳларда бир бирига нисбатан солиштирилганда юқори ишончли фарқ қайд этилди ($p < 0,001$).

Шунингдек, Covid-19 да башоратлаш аҳамиятга эга бўлган прокальцитонин кўрсаткичларини ҳам солиштирма баҳоланди. Унинг кўрсаткичлари касалликнинг энгил кечишида $0.4 (0.05; 0.8)$ нг/мл, ўрта оғир кечишида $0.8 (0.1; 1.76)$ нг/мл ва оғир кечишида $1.8 (0.6; 3.4)$ нг/мл ни ташкил этди. Улар ўзаро солиштирма ўрганилганда учинчи гуруҳда қолган икки гуруҳга нисбатан юқори ишончли фарқ аниқланди ($p < 0,001$).

Учинчи гуруҳда Д-димер, ферритин, фибриноген ва прокальцитонин кўрсаткичларининг ишончли юқорилиги, ушбу беморлар узоқ кузатув мониторингига мухтожликларини тасдиқлайди. Олинган натижалар узоқ хорижда ўтказилган кузатувлар натижаларига мос келади [177; 92-б.].

Оксидатив стресснинг асосий маркерларидан бири ҳисобланган малондиалдегит кўрсаткичлари коронавируснинг энгил, ўрта оғир ва оғир даражаси билан касалланганларда мос равишда 8.4 ± 1.5 , 27.3 ± 2.5 , 42.4 ± 3.8 нг/мл га тенг бўлди. Улар ўзаро солиштирма ўрганилганда юқори ишончли ($p < 0,001$) фарқлар аниқланди.

Ретроспектив таҳлилнинг кейинги босқичида беморлардан олинган сийдик таҳлили натижаларини ўргандик. Бунда COVID-19 ўтказган ва ёндош касалликлари бўлмаганларда пешобдаги албуминурия даражаси баҳоланди. Биринчи гуруҳга сийдикда албуминурия аниқланмаган ёки нормоалбуминурия даражасида бўлган беморлар (<30, мг/л), иккинчи гуруҳга микроалбуминурия аниқланганлар (30-300, мг/л) ва учинчи гуруҳга макроалбуминурия аниқланганлар (>300, мг/л) киритилди.

COVID-19 нинг енгил даражаси билан оғриган беморларнинг 93.1% да альбуминурия аниқланмаган, 6.9 % ҳолатда у микроальбуминурия кўринишида намоён бўлган. Ушбу гуруҳ беморларда макроалбуминурия кузатилмаган. Covid-19 нинг ўрта оғир даражаси билан касалланганларда нормоальбуминурия 73%, микро ва макроальбуминурия мос равишда 24 % ва 3 % беморларда кузатилган. Коронавируснинг оғир шакли билан касалланганларнинг 56 % да нормоальбуминурия аниқланган бўлса, 37.8% да микроалбуминурия ва 6.2% да макроальбуминурия қайд этилган.

Олинган натижалар коронавирус инфекциясининг буйрақлар коптокчаларига зарарли таъсир қилишини тасдиқлайди. Вируснинг буйрақларни зарарлаш даражаси нафақат, касаллик кечишининг оғирлик даражасига, балки даволашда қўлланилган препаратларнинг ҳам таъсири билан боғлиқ деб баҳолаш мумкин [16].

Ўрганилган 400 та илгари касалликлар аниқланмаган беморларнинг касаллик тарихлари таҳлили уларнинг 121 тасида турли даражадаги протеинуриялар мавжудлигини тасдиқлади. Биз протеинурия даражасига беморларни 3 та гуруҳга ажратиб кейинги кузатувларга олишни мақсадга мувофиқ деб ҳисобладик. Уларни гуруҳларга ажратишда умумқабул қилинган протеинурия даражалари (нормоалбуминурия-<30, мг/л, микроалбуминурия-30-300 ва макроалбуминурия ->300, мг/л) ни асос қилиб олдик. Ўтказган ретроспектив таҳлилимиз 31.75 % илгари соғлом бўлган коронавирус билан касалланган беморларда турли даражадаги буйрақлар дисфункцияси мавжудлигини тасдиқлади. Бу инфекция ўтказган беморларда,

нафақат динамик кузатувлар, балки нефропротектив муолажалар олиб бориш зарурлигини кўрсатади.

Тадқиқотимизнинг иккинчи босқичига ретроспектив таҳлил қилинган COVID-19 нинг енгил, ўрта оғир ва оғир даражаси билан касалланган 400 нафар беморлар орасидан 121 буйрак дисфункцияси аниқланганлар жалб қилинди. Уларнинг 7 нафарини енгил, 27 нафарини ўрта оғир ва 87 нафарини оғир даражадаги COVID-19 ўтказган беморлар ташкил этдилар. Коронавируснинг енгил шакли билан касалланган беморлар назорат гуруҳи сифатида кузатувга олинди ва уларга антиоксидант даво муолажалари ўтказилмади. Бунга ушбу гуруҳ беморларда оксидатив стресс натижасида кузатиладиган малондиалдегит даражасини референс кўрсаткичларига яқин бўлганлиги асос қилиб олинди.

Проспектив кузатувга олинган беморлар олти ой давомида доимий назоратда бўлдилар. Диссертациямизнинг иккинчи бобида келтириб ўтилган лаборатор ва асбобий текширишлар тадқиқотнинг дастлабки биринчи ҳафтасида ва олти ойдан сўнг ўтказилди. Ушбу гуруҳ беморларга буйраклар дисфункциясини бартараф этиш мақсадида кверцетин препарати 500 мг капсула шаклида кунда 2 мартаба берилди ва олинган натижалар ўзаро солиштирма таҳлил қилинди.

Беморлар гуруҳларида ўртача ёш мос равишда 33.2 ± 3.0 , 33.7 ± 4.2 ва 34.1 ± 5.5 ёшни ташкил этди ҳамда улар бир биридан ишончли фарқ қилмади. Жинс кўрсаткичлари бўйича солиштирилганда биринчи, яъни назорат гуруҳда аёллар 43 % ва эркеклар 57 % ни ташкил этди. Иккинчи гуруҳда аксинча аёллар эркекларга нисбатан кўп эканлиги аниқланди (мос равишда 55.5 % га 44.5%). Учинчи гуруҳда эса аёллар 43.7% ва эркеклар 56.3 % га тенг бўлди. Тана вазни индекси биринчи ва иккинчи гуруҳда мос равишда 26.2 ± 3.4 ва 28.4 ± 4.1 кг/м² бўлиб тадқиқотга олинганларда семизлик аниқланмади. Учинчи гуруҳда тана вазни индекси ўртача 30.5 ± 5.2 кг/м² ни ташкил этди ва уларда семизлик мувжудлиги қайд этилди. Барча гуруҳларда тана вазни индекси солиштирма ўрганилганда ишончли фарқ кузатилмади

($p>0,05$). Тамаки чекувчилар сони барча гуруҳларда мос равишда 2 (28.5%), 8 (29.6%) ва 24 (27.5%) га тенг бўлди ҳамда улар орасида фарқлар ишончли бўлмади ($p>0,05$). Систолик қон босими биринчи гуруҳда 128.5 ± 7.5 мм.сим.уст., иккинчи гуруҳда 130.2 ± 7.5 мм.сим.уст. ва учинчи гуруҳда 136.4 ± 7.6 мм.сим.уст. ни ташкил этди. Улар ўзаро солиштирилганда ишончли фарқ қайд этилмади ($p>0,05$). Диастолик қон босими ўртача кўрсаткичи гуруҳлар ўртасида мос равишда $76,2\pm 5,5$, $85,3\pm 5,8$ ва $87,9\pm 6,7$ мм.сим.уст. дан иборат бўлди ($p>0,05$).

Проспектив кузатувга олинган беморларда тадқиқотимизнинг мақсад ва вазифаларидан келиб чиқиб даво муолажасидан олдин ва олти ойдан кейин стандарт умумклиник таҳлиллардан ташқари махсус текширувлар ўтказдик.

Маълумки, коронавирус инфекцияси оғирлик даражасидан қатъий назар бемор организмида тизимли яллиғланиш жараёнлари ривожланади. Сўнги йилларда ўтказилган тадқиқотларда ушбу жараёнлар организмда беморлар соғайганларидан кейин ҳам узок муддат давом этиши исботланган [125; 150-158-б., 85; 6925-б.]. Юқоридагиларни инобатга олиб биз асосий яллиғланиш маркерларидан бири бўлган интерлейкин-6 ни кузатувимиздаги беморларда даволашдан олдин ва кейин баҳоладик. Даво муолажаларидан олдин интерлейкин-6 кўрсаткичлари гуруҳлар ўртасида мос равишда $15,4\pm 1,2$, $21,4\pm 2,7$ ва $29,0\pm 2,8$ пг/мл га тенг бўлди. Улар ўзаро солиштира ўрганилганда биринчи гуруҳ билан иккинчи гуруҳ орасида ишончли ($p<0,05$) ва учинчи гуруҳ орасида юқори ишончли ($p<0,001$) фарқ аниқланди. Иккинчи ва учинчи гуруҳ кўрсаткичлари орасида ишончли фарқ қайд этилмади ($p>0,05$).

Ўтказилган даво муолажаларидан сўнг назорат гуруҳида интерлейкин-6 кўрсаткичи $15,4\pm 1,2$ пг/мл дан $4.5\pm 0,8$ пг/мл га 3.42 маротаба камайди ва юқори ишончли фарқ ($p<0,001$) кузатилди. Касалликнинг ўрта оғир шакли билан оғриганларда унинг миқдори даводан олдин $21,4\pm 2,7$ пг/мл ва кейин $11.2\pm 2,6$ пг/мл ни ташкил этиб, 1.91 маротаба яхшиланди ҳамда ишончли

($p < 0,05$) фарқ аниқланди. Оғир даражадаги коронавирус билан касалланганларда интерлейкин-6 миқдори $29,0 \pm 2,8$ пг/мл дан $14,8 \pm 2,5$ пг/мл га 1.97 мартаба яхшиланди ва юқори ишончли ($p < 0,001$) фарқ бўлди.

Маълумки, узок йиллардан бери буйраклар дисфункциясини баҳолашда асосий маркер сифатида креатининдан фойдаланиб келинади. Лекин унинг кўрсаткичларининг турли сабабларга кўра организмда тез ўзгариши буйраклар дисфункциясини баҳолашда қатор ноаниқликларга эга. Шу сабабли сўнги йилларда буйраклар дисфункциясини баҳолашда креатинига нисбатан ишончли бўлган маркер цистатин С дан фойдаланиш тавсия қилинган.

Биз тадқиқотимизга жалб қилган беморларда буйраклар дисфункциясини креатинин ва цистатин С ёрдамида даводан олдин ҳамда олти ойдан кейин ўргандик ва олинган натижаларни ўзаро солиштирма баҳоладик. Дастлаб беморларда буйраклар функционал ҳолати креатинин ёрдамида даводан олдин ва кейин баҳоланди. Креатинин кўрсаткичи COVID - 19 нинг енгил даражаси билан касалланганларда 70.2 ± 3.4 $\mu\text{mol/L}$, ўрта оғир даражасида 90.4 ± 4.2 $\mu\text{mol/L}$ ва оғир даражасида 101.6 ± 6.4 $\mu\text{mol/L}$ га тенг бўлди. Улар ўзаро солиштирилганда барча гуруҳларда бир бирига нисбатан даводан олдин юқори ишончли фарқ қайд этилди ($p_{1-2-3} < 0,001$). Ўтказилган нефропротектив даво муолажасидан сўнг биринчи гуруҳда 70.2 ± 3.4 дан 60.2 ± 2.1 $\mu\text{mol/L}$ га ўзгарди ва ишончли фарқ аниқланди ($P < 0,05$). COVID - 19 нинг ўрта оғир даражаси билан оғриганларда даводан кейин 90.4 ± 4.2 дан 73.6 ± 3.4 $\mu\text{mol/L}$ га 1.22 мартаба камайди ва ишончли фарқ кузатилди ($P < 0,01$). Учинчи гуруҳда даводан олдин ва кейин 101.6 ± 6.4 дан 88.3 ± 4.5 $\mu\text{mol/L}$ га яхшиланди ва фарқлар ишончли бўлди ($P < 0,01$).

Креатинин ёрдамида ҳКФТ даво муолажаларидан олдин гуруҳлар ўртасида мос равишда 1.73 м² тана сатҳига 1 дақиқада 120 ± 2.8 мл, 99 ± 2.5 мл ва 86 ± 2.1 мл га тенг бўлди. Олинган натижалар гуруҳлар орасида ўзаро солиштирилганда юқори ишончли фарқ қайд этилди ($p_{1-2-3} < 0,001$). ҳКФТ кўрсаткичлари даво муолажаларидан сўнг COVID - 19 нинг енгил, ўрта оғир

ва оғир даражаси билан касалланганларда мос равишда 1.73 м^2 тана сатҳига 1 дақиқада 126 ± 3.1 мл, 118 ± 2.8 мл ва 102 ± 3.5 мл га ошди. Муолажадан олдинги кўрсаткичлар билан солиштирма ўрганилганда биринчи гуруҳда фарқлар ишончли бўлмади ($p > 0,05$), иккинчи ва учинчи гуруҳда юқори ишончли ($p < 0,001$) фарқ қайд этилди.

Цистатин С кўрсаткичлари COVID -19 нинг энгил, ўрта оғир ва оғир даражаси билан оғриганларда даводан олдин мос равишда 0.95 ± 0.05 мг/л, 1.1 ± 0.05 мг/л ва 1.28 ± 0.06 мг/л ни ташкил этди. Ушбу олинган кўрсаткичлар бир биридан ишончли ($p < 0,05$) фарқ қилди. Ўтказилган даво муолажасидан олти ойдан сўнг биринчи гуруҳда 0.95 ± 0.05 дан 0.86 ± 0.02 мг/лга яхшиланган бўлса ҳам фарқлар ишончли бўлмади. Иккинчи гуруҳда 1.1 ± 0.05 дан 0.97 ± 0.04 мг/л га 1.14 маротаба камайди ва ишончли фарқ аниқланди ($p < 0,05$). Коронавируснинг оғир даражаси билан касалланганларда даводан кейин 1.28 ± 0.06 дан 1.05 ± 0.02 мг/л га 1.22 маротаба яхшиланди ва ишончли ($p < 0,01$) фарқ қайд этилди.

хКФТ кўрсаткичлари даводан олдин ва кейин цистатин С ёрдамида ҳисобланганда гуруҳлар ўртасида мос равишда 1.73 м^2 тана сатҳига 1 дақиқада 93 ± 3.1 мл, 76 ± 3.6 мл ва 62 ± 4.9 мл га тенг бўлди. Ушбу олинган натижалар мос равишда креатинин ёрдамида ҳисобланган хКФТ билан солиштирилганда барча гуруҳларда юқори ишончли ($p < 0,001$) фарқ аниқланди. Бинобарин шундай экан COVID-19 ўтказган аммо нисбатан соғлом ҳисобланган беморларда буйрак дисфункциясини аниқлаш мақсадида цистатин С дан фойдаланиш мақсадга мувофиқ ҳисобланади. У мавжуд яширин кечаётган буйрак етишмовчилигини аниқлашда креатининга нисбатан ишончилиги билан фарқ қилади.

Олти ойлик кузатув ва даво муолажасидан сўнг COVID -19 нинг энгил шакли билан хасталанган беморларда 1.73 м^2 тана сатҳида 1 дақиқага ҳисобланган КФТ 93 ± 3.1 мл дан 106 ± 4.8 га ошди ва ишончли ($p < 0,05$) фарқ кузатилди. Ўрта оғир шаклида олти ойдан сўнг 76 ± 3.6 дан 90 ± 3.4 мл га ошди ва ишончли фарқ ($p < 0,01$) қайд этилди. Касалликнинг оғир шакли билан

хасталанганларда хКФТ даводан олдин 62 ± 4.9 мл ва кейин 81 ± 4.1 мл ни ташкил этиб фарқлар ишончли ($p < 0,01$) бўлди.

Шунингдек, COVID-19 натижасида яллиғланиш жараёнларининг организмда узоқ вақт давомида сақланиб туриши, буйрак дисфункцияси ривожланган беморларда ушбу аъзода фиброз жараёнлари ривожланишига сабаб бўлади. Шунини инобатга олиб биз тадқиқотимизга жалб қилинган беморларда асосий фиброз маркерларидан бири бўлган IV тип коллагенни даводан олдин ва кейин ўргандик. Даво муолажаларидан олдин IV тип коллаген кўрсаткичлари COVID-19 нинг енгил, ўрта оғир, оғир даражаси билан хасталанганларда мос равишда $52.0 \pm 4,5$, $84,5 \pm 7.6$ ва $112.4 \pm 10,2$ нг/мл га тенг бўлди. Улар ўзаро солиштирма ўрганилганда биринчи гуруҳ билан қолган икки гуруҳ орасида юқори ишончли ($p < 0,001$) фарқ аниқланди. Иккинчи ва учинчи гуруҳ кўрсаткичлари орасида ишончли фарқ қайд этилмади ($p < 0,05$).

Ўтказилган даво муолажаларидан сўнг COVID-19 нинг енгил даражаси билан касалланганларда IV тип коллаген кўрсаткичи $52.0 \pm 4,5$ нг/мл дан $21.2 \pm 4,8$ нг/мл га 2.45 маротаба камайди ва юқори ишончли фарқ ($p < 0,001$) кузатилди. Касалликнинг ўрта оғир шакли билан оғриганларда унинг миқдори даводан олдин $84,5 \pm 7.6$ нг/мл ва кейин 48.5 ± 6.4 нг/мл ни ташкил этиб, 1.74 маротаба яхшиланди ҳамда ишончли ($p < 0,05$) фарқ аниқланди. Оғир даражадаги коронавирус билан касалланганларда IV тип коллаген миқдори $112.4 \pm 10,2$ нг/мл дан $78,6 \pm 8,4$ пг/мл га 1.43 маротаба яхшиланди ва ишончли ($p < 0,05$) фарқ кузатилди.

Ўтказилган таҳлил коронавирус ўтказган беморларда ҳам буйрак дисфункциясини эрта аниқлаш мақсадида цистатин С дан фойдаланиш мақсадга мувофиқ эканлигини тасдиқлади. Кузатувга олинган беморларда ўтказилган нефропротектив муолажалар коптокчалар филтрацияси тезлиги ҳамда фиброз маркери IV тип коллаген кўрсаткичларига ижобий таъсир этиши ҳамда буйрак дисфункциясини камайтиришини кўрсатди.

Сўнги йилларда ўтказилган тадқиқотларда турли касалликлар натижасида буйраклардаги ўзгаришлар дастлаб подоцитларда зарарланишидан бошланиши аниқланган. Шу сабабли биз тадқиқотга жалб қилинган беморларда подоцитлар оқсили ҳисобланган нефринурия даражасини ўргандик. Даво муолажаларидан олдин сийдикда нефрин кўрсаткичлари COVID-19 нинг энгил, ўрта оғир, оғир даражаси билан хасталанганларда мос равишда 0.55 ± 0.03 , 0.72 ± 0.03 ва 0.9 ± 0.04 нг/мл га тенг бўлди. Улар ўзаро солиштирма ўрганилганда гуруҳлар орасида юқори ишончли ($p < 0,001$) фарқ аниқланди.

Ўтказилган даво муолажаларидан сўнг COVID-19 нинг энгил даражаси билан касалланганларда нефринурия кўрсаткичи 0.55 ± 0.03 нг/мл дан 0.5 ± 0.02 нг/мл га камайди ишончли фарқ ($p > 0,05$) аниқланмади. Касалликнинг ўрта оғир шакли билан оғриганларда унинг миқдори даводан олдин 0.72 ± 0.03 нг/мл ва кейин 0.64 ± 0.02 нг/мл ни ташкил этиб, ишончли ($p < 0,05$) фарқ қайд этилди. Оғир даражадаги коронавирус билан касалланганларда сийдикда нефрин миқдори 0.9 ± 0.04 нг/мл дан 0.76 ± 0.03 нг/мл га 1.18 маротаба яхшиланди ва ишончли ($p < 0,01$) фарқ кузатилди.

Шунингдек, кузатувимиздаги беморларда ўтказилган даво муолажаларидан сўнг оксидатив стерсснинг асосий маркерларидан бири бўлган малондиалдегит кўрсаткичларини ҳам солиштирма ўргандик. Малондиалдегит кўрсаткичлари назорат гуруҳи сафатида кузатувга олинган коковановируснинг энгил даражаси билан касалланган беморларда муолажалардан олдин ва кейин $8,7 \pm 1,6$ нг/мл дан $6,4 \pm 1,7$ нг/мл га ($p > 0,05$) камайди. Инфекциянинг ўрта оғир даражаси билан касалланган гуруҳда даводан олдин ҳамда кейин мос равишда $28,6 \pm 2,7$ ва $14,5 \pm 2,8$ нг/мл ни ташкил этиб, 1,97 маротаба юқори ишончли ($p < 0,001$) камайди. COVID-19 нинг оғир даражаси билан касалланган беморларда малондиалдегит кўрсаткичлари муолажадан олдин $44,2 \pm 4,2$ нг/мл ва кейин $28,5 \pm 3,4$ нг/мл ни ташкил этиб, 1.5 маротаба ($p < 0,01$) камайди. Олинган натижалар антиоксидант муолажанинг оксидатив стресснинг ишончли маркерларидан

бири бўлган малондиалдегит кўрсаткичларига ижобий таъсир этганлигини тасдиқлайди. Препаратнинг самарали антиоксидант таъсири қатор бошқа муаллифлар томонидан ҳам кўрсатилган [20; 5-20-б.].

Башоратлаш моделларини ўрганишдан олдин кузатувимиздаги 121 нафар беморларда турли биомаркерларнинг ўзаро корреляцион боғлиқлик даражасини ўргандик. Ўтказилган корреляцион таҳлил, нефрин ва албуминурия ўртасида ўртача кучли ($r=0.6$, $p<0.05$), интерлейкин-6 ва нефрин ўртасида кучсиз ($r=0.41$, $p<0.05$), альбуминурия ва интерлейкин-6 ўртасида кучсиз ($r=0.44$, $p<0.05$) ва нефрин билан Д-димер орасида кучсиз ($r=0.31$, $p>0.05$) корреляцион боғлиқликлар аниқланди

Олинган натижаларга асосланган ҳолда кейинги босқичда кузатувга жалб қилинган енгил, ўрта оғир ва оғир даражадаги 121 нафар буйрак дисфункцияси аниқланган беморларда сурункали буйрак касаллигини башоратлашда турли маркерларнинг таъсир даражаси ROC эгри чизиғи ёрдамида ўрганилди.

Ушбу тоифа беморларда сурункали буйрак касаллиги ривожланиш эҳтимолига энг юқори таъсир кўрсатувчи омиллар нефринурия ($AUC=0.454$), интерлейкин-6 ($AUC=0.466$), креатинин ($AUC=0.457$) ва цистатин С ($AUC=0.401$) ҳисобланади. Ёндош касалликлари бўлмаган нисбий соғлом кишиларда ушбу қайд этилган маркерларнинг меъёридан бирмунча юқорилиги ҳам келажакда беморларда сурункали буйрак касаллиги ривожланиш эҳтимоли мавжудлигидан далолат беради. Ҳақиқатдан ҳам адабиётлар шарҳида таъкидлаганимиздек коронавирусдан оламдан ўтган беморлар буйраклари, шу жумладан подоцитларда вирус парчаларининг топилиши, биз аниқлаган натижаларнинг тасдиғи ҳисобалади. Ушбу гуруҳ беморларда ҳар қандай ёндош касалликларнинг қўшилиши буйракдаги жараёни жадаллаштиради ва сурункали буйрак касаллиги ривожланишига туртки бўлиб хизмат қилади. Шу сабабли юқорида қайд этилган маркерларни касаллик ўткир даврида аниқланиши уларда динамикада буйрак функционал

ҳолатини кузатиб боришни ва нефропротектив терапия ўтказишни тақозо этади.

Ушбу модел беморларда касаллик кечишини башоратлаш учун фойдаланиладиган таҳлиллардан бири ҳисобланади. Олинган натижалар 50% дан юқори бўлган ҳолларда ишончли деб саналади. Биз ўтказган логистик регрессион таҳлилда нефрин (0.276), цистатин С (-0.295) ва альбуминурия (-0.226) каби маркерлар сурункали буйрак касаллиги ривожланиш эҳтимоли юқорилигини тасдиқлади. Биз олган натижалар 68% га тенг бўлди ва ўртача ишончилиликни ташкил этди.

Шу ўринда ўтказилган ROC ва логистик регрессион таҳлиллар бир бирини инкор этувчи эмас балки ўзаро тўлдирувчи хусусиятга эга эканлигини алоҳида таъкидламоқчимиз. Ҳар иккала усулдан фойдаланиш кузатувдаги беморларда сурункали буйрак касаллиги ривожланиш эҳтимолини аниқлашни янада кучайтиради.

ХУЛОСАЛАР

1. COVID-19 инфекцияси билан шифохона шароитида даволанган ва ёндош касалликлари бўлмаган 400 нафар беморнинг клиник ва лаборатор маълумотларини таҳлил қилиш натижасида 121 нафар беморда енгил (7), ўрта оғир (27) ва оғир (87) даражадаги нефропатия аниқланди.
2. ROC таҳлилида нефринурия (AUC=0.454), интерлейкин-6 (AUC=0.466), креатинин (AUC=0.457) ва цистатин С (AUC=0.401) кўрсаткичлари етарлича фарқланмаслиги қайд этилди. Логистик регрессия таҳлилида нефрин (0.276), цистатин С (-0.295) ва альбуминурия (-0.226) ХБП ривожланиш хавфини башорат қилувчи маркерлар сифатида тасдиқланди.
3. Нефропатия бўлган беморларда антиоксидант даводан сўнг интерлейкин-6 ва малондиалдегид даражаларида аҳамиятли пасайиш қайд этилди ($p < 0,001$ ва $p < 0,01$), бу эса антиоксидант терапиянинг самарадорлигини кўрсатади.
4. ХКФТ кўрсаткичи креатинин ва цистатин С асосида баҳоланганда, ҳар уч гуруҳда ҳам цистатин С орқали ҳисобланган кўрсаткичлар юқори ишончли фарқлар билан аниқланди ($p < 0,001$). Бу цистатин С ни эрта буйрак етишмовчилигини аниқлашда самарали маркер сифатида тавсия этиш имконини беради.
5. Антиоксидант терапиядан кейин сийдикдаги IV тип коллаген ва нефринурия даражаларида ишончли пасайиш кузатилди ($p < 0,05$), бу эса гломеруляр базал мембрана жароҳатларининг барқарорлашувини кўрсатади.

АМАЛИЙ ТАВСИЯЛАР

1. COVID-19 ўтказган барча беморларда буйрак дисфункциясини эрта аниқлаш мақсадида цистатин С ва нефринуриядан дан фойдаланиш тавсия этилади;
2. Турли оғирликдаги COVID-19 ўтказган ва буйрак дисфункцияси аниқланган барча беморларда 1000 мг дозада кверцетин тавсия этиш буйрак функционал ҳолатини тикланишига ижобий таъсири кўрсатади.

Фойдаланилган адабиётлар рўйхати

1. Ўзбекистон Республикаси Президентининг 2022 йил 28 январдаги ПФ-60-сон “2022-2026 йилларга мўлжалланган янги Ўзбекистоннинг тараққиёт стратегияси тўғрисида”ги Фармони.
2. 2021 йил 25 майдаги ПҚ- 5124–сон, «Соғлиқни сақлаш соҳасини комплекс ривожлантириш чора-тадбирлар тўғрисидаги»ги қарори
3. 2022 йил 25 апрелдаги ПҚ -215-сон “Бирламчи тиббий – санитария ёрдамни аҳолига яқинлаштириш ва тиббий хизматлар самарадорлигини ошириш бўйича қўшимча чора тадбирлар тўғрисида”ги қарори
4. Александрова С.Г., Бычкова Л.В., Александрова М.Р., Политидис Р.Р. Исходы коронавирусной пневмонии COVID-19 с поражением почек // Патологическая физиология и Экспериментальная Терапия. – 2024. – Т. 68, № 2. – С. 49–56.
5. Амонов М.К. Острое повреждение почек при коронавирусной болезни (обзорная статья) // *Central Asian Journal of Medical and Natural Science*. – 2021. – С. 378–382.
6. Ахмеджанова Н.И., Ахмеджанов И.А., Исмаилова З.А., Гаппарова Г.Н. Оценка функционального состояния почек при ренальных осложнениях у детей в период пандемии COVID-19: обсервационное когортное ретроспективное клиническое исследование // *Medical Journal of Uzbekistan*. – 2023. – Т. 30, № 3. – С. 25–33. DOI: 10.25207/1608-6228-2023-30-3-25-33.
7. Ахмедова Н.Ш, Ахмедова М.Р. Распространённость и характеристики состояния после COVID-19 среди взрослых // Таълим инновацияси ва интеграцияси. – 2022. – № 3.

8. Бекмуродова У.Р., Жабборов А.А., Султонов Н.Н. Особенности течения хронической болезни почек у больных, перенесших COVID-19 // *Oriens*. – 2022. – С. 270–281.
9. Выхристенко Л.Р., Счастливенко А.И., Бондарева Л.И., Сидоренко Е.В., Музыка О.Г. Поражение почек при инфекции COVID-19 // *Вестник ВГМУ*. – 2021. – № 1. – С. 64–68.
10. Грановская М. В., Заславская К. Я. COVID-19 – набор симптомов или системная патология? Клиническая лекция. Часть 1. Особенности полиорганных нарушений // *Инфекц. болезни: новости, мнения, обучение*. – 2020. – Т. 9, № 3. – С. 3–9. – DOI: <https://doi.org/10.33029/2305-3496-2020-9-3S-3-9>.
11. Гриневич В. Б., Губонина И. В., Дощицин В. Л., Котовская Ю. В., Кравчук Ю. А., Педь В. И., Сас Е. И., Сыров А. В., Тарасов А. В., Тарзиманова А. И., Ткачева О. Н., Трухан Д. И. Особенности ведения коморбидных пациентов в период пандемии новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Национальный консенсус 2020 // *Кардиоваск. терапия и профилактика*. – 2020. – Т. 19, № 4. – С. 26–30.
12. Ибадов Р.А., Юнусов А.А. Особенности лечения COVID-19 у пациентов с коморбидными заболеваниями: влияние на лёгкие и почки (обзор) // *Узбекский медицинский журнал*. – 2023. – Т. 5, № 4. – URL: <https://www.tadqiqot.uz/index.php/medical/article/view/10777>
13. Исмоилова З.А., Тажиева З.Б., Ражабова Н.Т. COVID-19 ўтказган болаларда ўткир буйрак шикастланишини қиёсий баҳолаш // *Доктор ахборотномаси*. – 2024. – № 1 (113). – С. 72–75.
14. Кульченко Н. Г. Эпидемиология болезней почек у пациентов с COVID-19 // *Исслед. и практ. в медицине*. – 2020. – Т. 7, № 3. – С. 74–82. – DOI: <https://doi.org/10.17709/2409-2231-2020-7-3-7>.
15. Михайлова Л.В., Шелег Д.О., Богачев Р.С. COVID-19 и поражение почек // *Клиническая нефрология*. – 2021. – № 4. – С. 61–66. DOI: [10.18565/nephrology.2021.4.61-66](https://doi.org/10.18565/nephrology.2021.4.61-66).

16. Нуруллина Г.И., Халфина Т.Н., Исламова Г.М., Сагитова А.С., Краснова Л.А. Клинический случай острого повреждения почек у пациента с COVID-19 // *Практическая медицина*. – 2022. – Т. 20, № 1.
17. Рахманова С.С. Постковидное состояние больных с заболеваниями почек // *Central Asian Journal of Medical and Natural Science*. – 2023. – Т. 4, № 2. – С. 513–516.
18. Сивков А.В., Корякин А.В., Синягин А.А., Аполихин О.И., Каприн А.Д. Мочеполовая система и COVID-19: некоторые аспекты // *Экспериментальная и клиническая урология*. – 2020. – № 2. – С. 18–23.
19. Трухан Д. И. Новая коронавирусная инфекция (COVID-19) и заболевания / патологические состояния почек и мочевых путей // *Клинич. разбор в общей медицине*. – 2022. – № 1.
20. Чиряпкин А. С., Золотых Д. С., Поздняков Д. И. Обзор биологической активности флавоноидов: кверцетина и кемпферола // *Juvenis scientia*. – 2023. – Т. 9, № 2. – С. 5–20. – DOI: 10.32415/jscientia_2023_9_2_5-20.
21. Щепалина А.А., Чеботарева Н.В., Китбальян А.А., Потапов П.П., Нартова А.А., Акулкина Л.А., Бровко М.Ю., Шоломова В.И., Моисеев С.В. Факторы риска повреждения почек у пациентов с острой коронавирусной инфекцией COVID-19 // *Терапевтический архив*. – 2022. – Т. 94, № 6. – С. 743–747. – DOI: 10.26442/00403660.2022.06.201568.
22. Юнусова Л.Р., Халманов Б.А., Алланазаров О.Т., Рузметова З.Б. Контраст индуцированные нефропатии у пациентов, перенесших COVID-19 // *Вестник современной клинической медицины*. – 2023. – Т. 16, Прил. 2. – С. 88–92.
23. Rakhmanova S.S., Khaytboyev J., Zargarova N., Otajonova D., Kazakov K. Kidney complications after COVID-19 // *International Journal of Health Sciences*. – 2023. – Vol. 5, No 3. –URL: sciencescholar.us
24. Rakhmanova S.S., Abdullaeva D.A., Tojibaeva M.M. Kidney complications after COVID-19 // *International Journal of Health Sciences*. – 2023.

25. Sarkisian D.K., Avetisian A.O., Karapetian G.K., Stepanyan A.A. Risk factors for kidney damage in ICU patients with COVID-19 // Russian Open Medical Journal (ROMJ). – 2021. – T. 10, № 2. – Article e0203. – DOI: 10.15275/rusomj.2021.0203.

26. Ackermann M., Verleden S. E., Kuehnel M., et al. Pulmonary vascular endothelialitis, thrombosis, and angiogenesis in Covid-19 // N. Engl. J. Med. – 2020. – Vol. 383. – P. 120–128. – DOI: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2015432>.

27. Ahmed R. G. Is there a balance between oxidative stress and antioxidant defense system during development? // Med. J. Islam World Acad. Sci. – 2005. – Vol. 15, No. 2. – P. 55–63.

28. Al-Aly Z., Xie Y., Bowe B. High-dimensional characterization of post-acute sequelae of COVID-19 // Nature. – 2021. – Vol. 594, No. 7862. – P. 259–264. – DOI: 10.1038/s41586-021-03553-9.

29. Andersen K. G., Rambaut A., Lipkin W. I., et al. The proximal origin of SARS-CoV-2 // Nat. Med. – 2020. – Vol. 26, No. 4. – P. 450–452. – DOI: <https://doi.org/10.1038/s41591-020-0820-9>.

30. Ayoubkhani D., Khunti K., Nafilyan V., et al. Post-covid syndrome in individuals admitted to hospital with covid-19: retrospective cohort study // BMJ. – 2021. – Vol. 372. – Article: n693. – DOI: 10.1136/bmj.n693.

31. Bakowitz M., Bruns B., McCunn M. Acute lung injury and the acute respiratory distress syndrome in the injured patient // Scand. J. Trauma Resusc. Emerg. Med. – 2012. – Vol. 20. – P. 54. – DOI: <https://doi.org/10.1186/1757-7241-20-54>.

32. Bangalore S., Sharma A., Slotwiner A., et al. ST-segment elevation in patients with Covid-19 – a case series // N. Engl. J. Med. – 2020. – Vol. 382, No. 25. – P. 2478–2480. – DOI: <https://doi.org/10.1056/NEJMc2009020>.

33. Bland J. S. Oxidants and Antioxidants in Clinical Medicine: Past, Present and Future Potential // *J. Nutr. Environ. Med.* – 1995. – Vol. 5, No. 3. – P. 255–280.
34. Blomberg B., Mohn K. G., Brokstad K. A., et al. Long COVID in a prospective cohort of home-isolated patients // *Nat. Med.* – 2021. – Vol. 27, No. 9. – P. 1607–1613. – DOI: [10.1038/s41591-021-01433-3](https://doi.org/10.1038/s41591-021-01433-3).
35. Cao Y., Li L., Feng Z., et al. Comparative genetic analysis of the novel coronavirus (2019-nCoV/SARS-CoV-2) receptor ACE2 in different populations // *Cell Discov.* – 2020. – Vol. 6, No. 1. – P. 11. – DOI: [10.1038/s41421-020-0147-1](https://doi.org/10.1038/s41421-020-0147-1).
36. Carfi A., Bernabei R., Landi F. Persistent symptoms in patients after acute COVID-19 // *JAMA.* – 2022. – Vol. 324. – P. 603–605. – DOI: [10.1001/jama.2020.12603](https://doi.org/10.1001/jama.2020.12603).
37. Ceballos-Picot I., Trivier J. M., Nicole A., et al. Age-correlated modifications of copper–zinc superoxide dismutase and glutathione-related enzyme activities in human erythrocytes // *Clin. Chem.* – 1992. – Vol. 38, No. 1. – P. 66–70.
38. Chai X., Hu L., Zhang Y., et al. Specific ACE2 Expression in cholangiocytes COVID-19 may cause liver damage after 2019-nCoV infection // *bioRxiv.* – 2020. – DOI: <https://doi.org/10.1101/2020.02.03.931766>.
39. Chan K. H., Poon L. L., Cheng V. C., et al. Detection of SARS coronavirus in patients with suspected SARS // *Emerg. Infect. Dis.* – 2004. – Vol. 10, No. 2. – P. 294–299. – DOI: <https://doi.org/10.3201/eid1002.030610>.
40. Channappanavar R., Perlman S. Pathogenic human coronavirus infections: causes and consequences of cytokine storm and immunopathology // *Semin. Immunopathol.* – 2017. – Vol. 39, No. 5. – P. 529–539. – DOI: <https://doi.org/10.1007/s00281-017-0629-x>.
41. Chen N., Zhou M., Dong X., et al. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China:

a descriptive study // *Lancet*. – 2020. – Vol. 395, No. 10223. – P. 507–513. – DOI: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30211-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30211-7).

42. Chen T., Wu D., Chen H., et al. Clinical characteristics of 113 deceased patients with coronavirus disease 2019: retrospective study // *BMJ*. – 2020. – Vol. 368. – Article: m1091.

43. Cheng Y., Luo R., Wang K., et al. Kidney disease is associated with in-hospital death of patients with COVID-19 // *Kidney Int*. – 2020. – Vol. 97, No. 5. – P. 829–838. – DOI: <https://doi.org/10.1016/j.kint.2020.03.005>.

44. Choi K. W., Chau T. N., Tsang O., et al. Outcomes and prognostic factors in 267 patients with severe acute respiratory syndrome in Hong Kong // *Ann. Intern. Med*. – 2003. – Vol. 139. – P. 715–723.

45. Cholankeril G., Podboy A., Aivaliotis V. I., et al. High Prevalence of Concurrent Gastrointestinal Manifestations in Patients With Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2: Early Experience From California // *Gastroenterology*. – 2020. – Vol. 159, No. 2. – P. 775–777. – DOI: 10.1053/j.gastro.2020.04.008.

46. Chu J., Hua L., Liu X., Xiong H., Jiang F., Zhou W., Wang L., Xue G. Superoxide dismutase alterations in COVID-19: implications for disease severity and mortality prediction in the context of omicron variant infection // *Front. Immunol*. – 2024. – Vol. 15. – Article: 1362102. – DOI: 10.3389/fimmu.2024.1362102.

47. Chu K. H., Tsang W. K., Tang C. S., et al. Acute renal impairment in coronavirus-associated severe acute respiratory syndrome // *Kidney Int*. – 2005. – Vol. 67. – P. 698–705. – DOI: 10.1111/j.1523-1755.2005.67130.x.

48. Clerkin K. J., Fried J. A., Raikhelkar J., Sayer G., et al. COVID-19 and cardiovascular disease // *Circulation*. – 2020. – Vol. 141, No. 20. – P. 1648–1655. – DOI: <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.120.046941>.

49. Deng Q., Hu B., Zhang Y., Wang H., Zhou X., et al. Suspected myocardial injury in patients with COVID-19: Evidence from front-line clinical

observation in Wuhan, China // *Int. J. Cardiol.* – 2020. – Vol. 311. – P. 116–121. – DOI: 10.1016/j.ijcard.2020.03.087.

50. Di Toro A., Bozzani A., Tavazzi G., et al. Long COVID: long-term effects? // *Eur. Heart J. Suppl.* – 2021. – Vol. 23, Suppl E. – P. E1–E5. – DOI: 10.1093/eurheartj/suab080.

51. Diao B., Wang C., Wang R., Feng Z., Tan Y., et al. Human Kidney is a Target for Novel Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2) Infection // *medRxiv.* – 2020. – DOI: <https://doi.org/10.1101/2020.03.04.20031120>.

52. Ding Y., He L., Zhang Q., et al. Organ distribution of severe acute respiratory syndrome (SARS) associated coronavirus (SARS-CoV) in SARS patients: Implications for pathogenesis and virus transmission pathways // *J. Pathol.* – 2004. – Vol. 203, No. 2. – P. 622–630. – DOI: 10.1002/path.1560.

53. Docherty A. B., Harrison E. M., Green C. A., et al. Features of 20 133 UK patients in hospital with covid-19 using the ISARIC WHO Clinical Characterisation Protocol: prospective observational cohort study // *BMJ.* – 2020. – Vol. 369. – Article: m1985. – DOI: <https://doi.org/10.1136/bmj.m1985>.

54. Donnelly C. A., Ghani A. C., Leung G. M., et al. Epidemiological determinants of spread of causal agent of severe acute respiratory syndrome in Hong Kong // *Lancet.* – 2003. – Vol. 361. – P. 1761–1766. – DOI: 10.1016/s0140-6736(03)13410-1.

55. Esler M., Esler D. Can angiotensin receptor-blocking drugs perhaps be harmful in the COVID-19 pandemic? // *J. Hypertens.* – 2020. – Vol. 38, No. 5. – P. 781–782.

56. European Society of Hypertension. ESH Statement on COVID-19. – URL: <https://www.eshonline.org/spotlights/esh-statement-on-covid-19/> (accessed: 18.03.2020).

57. Fagone P., Ciurleo R., Lombardo S. D., Iacobello C., et al. Transcriptional landscape of SARS-CoV-2 infection dismantles pathogenic pathways activated by the virus, proposes unique sex-specific differences and

predicts tailored therapeutic strategies // *Autoimmun. Rev.* – 2020. – Vol. 19, No. 7. – Article: 102571. – DOI: <https://doi.org/10.1016/j.autrev.2020.102571>.

58. Fan B. E., Chong V. C. L., Chan S. S. W., Lim G. H., et al. Hematologic parameters in patients with COVID-19 infection // *Am. J. Hematol.* – 2020. – Vol. 95, No. 6. – P. E131–E134. – DOI: <https://doi.org/10.1002/ajh.25774>.

59. Fan Z., Chen L., Li J., Tian C., Zhang Y., et al. Clinical Features of COVID-19-Related Liver Damage // *SSRN.* – 2020. – DOI: <https://doi.org/10.2139/ssrn.3546077>.

60. Fanelli V., Fiorentino M., Cantaluppi V., et al. Acute kidney injury in SARS-CoV-2 infected patients // *Crit. Care.* – 2020. – Vol. 24, No. 1. – Article: 155. – DOI: <https://doi.org/10.1186/s13054-020-02872-z>.

61. Fang L., Karakiulakis G., Roth M. Are patients with hypertension and diabetes mellitus at increased risk for COVID-19 infection? // *Lancet Respir. Med.* – 2020. – Vol. 8, No. 4. – P. e21. – DOI: 10.1016/S2213-2600(20)30116-8.

62. Feng Z., Diao B., Wang R., et al. The novel severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) directly decimates human spleens and lymph nodes // *medRxiv.* – 2020. – DOI: 10.1101/2020.03.27.20045427.

63. Ferrario C. M., Jessup J., Chappell M. C., et al. Effect of angiotensin-converting enzyme inhibition and angiotensin II receptor blockers on cardiac angiotensin-converting enzyme 2 // *Circulation.* – 2005. – Vol. 111. – P. 2605.

64. Ferrario C. M., Jessup J., Gallagher P. E., et al. Effects of renin-angiotensin system blockage on renal angiotensin-(1-7) forming enzymes and receptors // *Kidney Int.* – 2005. – Vol. 68. – P. 2189–2196. – DOI: <https://doi.org/10.1111/j.1523-1755.2005.00675.x>.

65. Fosbøl E. L., Butt J. H., Østergaard L., et al. Association of Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitor or Angiotensin Receptor Blocker Use With COVID-19 Diagnosis and Mortality // *JAMA.* – 2020. – Vol. 324, No. 2. – P. 168–177. – DOI: 10.1001/jama.2020.11301.

66. Fu Y., Cheng Y., Wu Y. Understanding SARS-CoV-2-mediated inflammatory responses: from mechanisms to potential therapeutic tools // *Virologica Sinica*. – 2020. – Vol. 35, No. 3. – P. 266–271. – DOI: 10.1007/s12250-020-00207-4.
67. Giacosa A., Barrile G. C., Gasparri C., Perna S., Rondanelli M. Positive effect of lecithin-based delivery form of Curcuma and Boswellia extracts on irritable bowel syndrome after COVID-19 infection // *Nutrients*. – 2025. – Vol. 17, No. 4. – Article: 723. – DOI: 10.3390/nu17040723.
68. Guan W., Ni Z., Hu Y., Liang W., Ou C., He J., et al. Clinical characteristics of 2019 novel coronavirus infection in China // *medRxiv*. – 2020. – Preprint. – DOI: <https://doi.org/10.1101/2020.02.06.20020974>.
69. Guan W.-J., Ni Z.-Y., Hu Y., Liang W. H., Ou C. Q., He J. X., et al. Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China // *N. Engl. J. Med.* – 2020. – Vol. 382, No. 18. – P. 1708–1720. – DOI: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2002032>.
70. Guemouri L., Artur Y., Herbeth B., Jeandel C., Cuny G., Siest G. Biological variability of superoxide dismutase, glutathione peroxidase, and catalase in blood // *Clin. Chem.* – 1991. – Vol. 37, No. 11. – P. 1932–1937.
71. Gui M., Song W., Zhou H., Xu J., Chen S., Xiang Y., Wang X. Cryo-electron microscopy structures of the SARS-CoV spike glycoprotein reveal a prerequisite conformational state for receptor binding // *Cell Res.* – 2017. – Vol. 27, No. 1. – P. 119–129. – DOI: 10.1038/cr.2016.152.
72. Hagihara M., Nishigaki I., Maseki M., Yagi K. Age-dependent changes in lipid peroxide levels in the lipoprotein fractions of human serum // *J. Gerontol.* – 1984. – Vol. 39, No. 3. – P. 269–272.
73. Hamming I., Timens W., Bulthuis M. L. C., Lely A. T., Navis G. J., van Goor H. Tissue distribution of ACE2 protein, the functional receptor for SARS coronavirus. A first step in understanding SARS pathogenesis // *J. Pathol.* – 2004. – Vol. 203, No. 2. – P. 631–637. – DOI: 10.1002/path.1570.
74. Harman D. The aging process // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* – 1981. – Vol. 78, No. 11. – P. 7124–7128.

75. Harman D. Free radicals in aging // *Mol. Cell. Biochem.* – 1988. – Vol. 84, No. 2. – P. 155–161.

76. Henry B. M., Lippi G. Chronic kidney disease is associated with severe coronavirus disease 2019 (COVID-19) infection // *Int. Urol. Nephrol.* – 2020. – Vol. 52, No. 6. – P. 1193–1194. – DOI: <https://doi.org/10.1007/s11255-020-02451-9>.

77. Hippisley-Cox J., Young D., Coupland C., et al. Risk of severe COVID-19 disease with ACE inhibitors and angiotensin receptor blockers: cohort study including 8.3 million people // *Heart.* – 2020. – Vol. 106, No. 19. – P. 1503–1511. – DOI: 10.1136/heartjnl-2020-317393.

78. Hoffmann M., Kleine-Weber H., Schroeder S., et al. SARS-CoV-2 cell entry depends on ACE2 and TMPRSS2 and is blocked by a clinically proven protease inhibitor // *Cell.* – 2020. – Vol. 181. – P. 271–280.e8. – DOI: 10.1016/j.cell.2020.02.052.

79. Holshue M. L., DeBolt C., Lindquist S., et al. First case of 2019 novel coronavirus in the United States // *N. Engl. J. Med.* – 2020. – Vol. 382, No. 10. – P. 929–936. – DOI: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2001191>.

80. Hormati A., Shahhamzeh A., Afifian M., Khodadust F., Ahmadpour S. Can COVID-19 present unusual GI symptoms? // *J. Microbiol. Immunol. Infect.* – 2020. – DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jmii.2020.03.020>.

81. Hu L., Chen S., Fu Y., Gao Z., Long H., Wang J.-M., et al. Risk Factors Associated with Clinical Outcomes in 323 COVID-19 Hospitalized Patients in Wuhan, China // *Clin. Infect. Dis.* – 2020. – DOI: <https://doi.org/10.1101/2020.03.25.20037721>.

82. Huang C., Huang L., Wang Y., et al. 6-month consequences of COVID-19 in patients discharged from hospital: a cohort study // *Lancet.* – 2021. – Vol. 397, No. 10270. – P. 220–232. – DOI: 10.1016/S0140-6736(20)32656-8.

83. Huang C., Wang Y., Li X., et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China // *Lancet.* – 2020. – Vol. 395, No. 10223. – P. 497–506. – DOI: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30183-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30183-5).

84. Huang K. J., Su I. J., Theron M., et al. An interferon-gamma-related cytokine storm in SARS patients // *J. Med. Virol.* – 2005. – Vol. 75, No. 2. – P. 185–194. – DOI: <https://doi.org/10.1002/jmv.20255>.

85. Hurme A., Viinanen A., Teräsjarvi J., et al. Post-COVID-19 condition in prospective inpatient and outpatient cohorts // *Sci. Rep.* – 2025. – Vol. 15, No. 1. – Article: 6925. – DOI: 10.1038/s41598-025-90819-1.

86. Iaccarino G., Grassi G., Borghi C., Ferri C., Salvetti M., Volpe M.; SARS-RAS Investigators. Age and multimorbidity predict death among COVID-19 patients: results of the SARS-RAS Study of the Italian Society of Hypertension // *Hypertension.* – 2020. – Vol. 76, No. 2. – P. 366–372. – DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.120.15324.

87. Inal M. E., Kanbak G., Sunal E. Antioxidant enzyme activities and malondialdehyde levels related to aging // *Clin. Chim. Acta.* – 2001. – Vol. 305, No. 1. – P. 75–80; Ceballos-Picot I., Trivier J. M., Nicole A., Sinet P. M., Thevenin M. Age-related changes in antioxidant enzymes and lipid peroxidation in human erythrocytes. – 1992.

88. Inciardi R. M., Lupi L., Zacccone G., et al. Cardiac involvement in a patient with coronavirus disease 2019 (COVID-19) // *JAMA Cardiol.* – 2020. – Vol. 5, No. 7. – P. 819–824. – DOI: 10.1001/jamacardio.2020.1096.

89. International Society of Hypertension. A statement from the International Society of Hypertension on COVID-19. – URL: <https://ish-world.com/news/a/A-statement-from-the-International-Society-of-Hypertension-on-COVID-19/> (дата обращения: 18.03.2020).

90. Ishiyama Y., Gallagher P. E., Averill D. B., et al. Upregulation of angiotensin-converting enzyme 2 after myocardial infarction by blockade of angiotensin II receptors // *Hypertension.* – 2004. – Vol. 43, No. 5. – P. 970–976. – DOI: 10.1161/01.HYP.0000124667.34652.1a.

91. Iwata-Yoshikawa N., Okamura T., Shimizu Y., et al. Acute respiratory infection in human dipeptidyl peptidase 4-transgenic mice infected with Middle

East Respiratory Syndrome Coronavirus // *J. Virol.* – 2019. – Vol. 93, No. 6. – Article: e01818-18. – DOI: 10.1128/JVI.01818-18.

92. Jackson S. P., Darbousset R., Schoenwaelder S. M. Thromboinflammation: challenges of therapeutically targeting coagulation and other host defense mechanisms // *Blood.* – 2019. – Vol. 133, No. 9. – P. 906–918. – DOI: <https://doi.org/10.1182/blood2018-11-882993>.

93. Jin M., Tong Q. Rhabdomyolysis as potential late complication associated with COVID-19 // *Emerg. Infect. Dis.* – 2020. – Vol. 26. – P. 1618–1620. – DOI: 10.3201/eid2607.200445.

94. Jin X., Lian J.-S., Hu J.-H., et al. Epidemiological, clinical and virological characteristics of 74 cases of coronavirus-infected disease 2019 (COVID-19) with gastrointestinal symptoms // *Gut.* – 2020. – Vol. 69, No. 6. – P. 1002–1009. – DOI: <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2020-320926>.

95. Kaiser J. How sick will the coronavirus make you? The answer may be in your genes // *Science.* – 2020. – Vol. 368. – DOI: 10.1126/science.abb9192.

96. Kenney A. D., Dowdle J. A., Bozzacco L., et al. Human genetic determinants of viral diseases // *Annu. Rev. Genet.* – 2017. – Vol. 51. – P. 241–263. – DOI: 10.1146/annurev-genet-120116-023425.

97. Klauning J. E., Kamendulis L. M. The role of oxidative stress in carcinogenesis // *Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol.* – 2004. – Vol. 44. – P. 239–267.

98. Klok F. A., Kruip M. J. H. A., van der Meer N. J. M., et al. Incidence of thrombotic complications in critically ill ICU patients with COVID-19 // *Thromb. Res.* – 2020. – Vol. 191. – P. 145–147. – DOI: <https://doi.org/10.1016/j.thromres.2020.04.013>.

99. Kuba K., Imai Y., Rao S., et al. A crucial role of angiotensin converting enzyme 2 (ACE2) in SARS coronavirus-induced lung injury // *Nat. Med.* – 2005. – Vol. 11. – P. 875–879. – DOI: 10.1038/nm1267.

100. Kuba K., Imai Y., Ohto-Nakanishi T., Penninger J. M. Trilogy of ACE2: a peptidase in the renin-angiotensin system, a SARS receptor, and a partner

for amino acid transporters // *Pharmacol. Ther.* – 2010. – Vol. 128, No. 1. – P. 119–128. – DOI: <https://doi.org/10.1016/j.pharmthera.2010.06.003>.

101. Kurata M., Suzuki M., Agar N. S. Antioxidant systems and erythrocyte lifespan in mammals // *Comp. Biochem. Physiol.* – 1993. – Vol. 106, No. 3. – P. 477–487.

102. Laurence J., Mulvey J. J., Seshadri M., et al. Anti-complement C5 therapy with eculizumab in three cases of critical COVID-19 // *Clin. Immunol.* – 2020. – Vol. 219. – Article: 108555. – DOI: 10.1016/j.clim.2020.108555.

103. Lax S. F., Skok K., Zechner P., et al. Pulmonary arterial thrombosis in COVID-19 with fatal outcome: results from a prospective, single-center, clinicopathologic case series // *Ann. Intern. Med.* – 2020. – Vol. 173, No. 5. – P. 350–361. – DOI: <https://doi.org/10.7326/m20-2566>.

104. Lei C., Qian K., Li T., et al. Neutralization of SARS-CoV-2 spike pseudotyped virus by recombinant ACE2-Ig // *Nat. Commun.* – 2020. – Vol. 11, No. 1. – Article: 2070. – DOI: <https://doi.org/10.1038/s41467-020-16048-4>.

105. Li B., Yang J., Zhao F., et al. Prevalence and impact of cardiovascular metabolic diseases on COVID-19 in China // *Clin. Res. Cardiol.* – 2020. – Vol. 109, No. 5. – P. 531–538.

106. Li F., Li W., Farzan M., Harrison S. C. Structure of SARS coronavirus spike receptor-binding domain complexed with receptor // *Science.* – 2005. – Vol. 309. – P. 1864–1868. – DOI: <https://doi.org/10.1126/science.1116480>.

107. Li H., Liu L., Zhang D., Xu J., et al. SARS-CoV-2 and viral sepsis: observations and hypotheses // *Lancet.* – 2020. – Vol. 395, No. 10235. – P. 1517–1520. – DOI: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30920-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30920-X).

108. Li J., Wang X., Chen J., Zhang H., Deng A. Association of renin-angiotensin system inhibitors with severity or risk of death in patients with hypertension hospitalized for coronavirus disease 2019 (COVID-19) infection in Wuhan, China // *JAMA Cardiol.* – 2020. – Vol. 5, No. 7. – P. 825–830. – DOI: 10.1001/jamacardio.2020.1624.

109. Li W., Moore M. J., Vasilieva N., et al. Angiotensin-converting enzyme 2 is a functional receptor for the SARS coronavirus // *Nature*. – 2003. – Vol. 426, No. 6965. – P. 450–454. – DOI: 10.1038/nature02145.
110. Li X., Geng M., Peng Y., Meng L., Lu S. Molecular immune pathogenesis and diagnosis of COVID-19 // *J. Pharm. Anal.* – 2020. – Vol. 10, No. 2. – P. 102–108. – DOI: 10.1016/j.jpha.2020.03.001.
111. Li X., Hu C., Su F., Dai J. Hypokalemia and clinical implications in patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19) // *medRxiv*. – 2020. – DOI: 10.1101/2020.02.27.20028530.
112. Li Z., Wu M., Guo J., et al. Caution on kidney dysfunctions of 2019-nCoV patients // *medRxiv*. – 2020. – DOI: 10.1101/2020.02.08.20021212.
113. Lian J., Jin X., Hao S., et al. Analysis of epidemiological and clinical features in older patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19) out of Wuhan // *Clin. Infect. Dis.* – 2020.
114. Liang W., Feng Z., Rao S., et al. Diarrhoea may be underestimated: a missing link in 2019 novel coronavirus // *Gut*. – 2020. – Vol. 69, No. 6. – P. 1141–1143. – DOI: <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2020-320832>.
115. Lin L., Jiang X., Zhang Z., et al. Gastrointestinal symptoms of 95 cases with SARS-CoV-2 infection // *Gut*. – 2020. – Vol. 69, No. 6. – P. 997–1001. – DOI: <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2020-321013>.
116. Liu J., Li S., Liu J., et al. Longitudinal characteristics of lymphocyte responses and cytokine profiles in the peripheral blood of SARS-CoV-2 infected patients // *medRxiv*. – 2020.
117. Liu P. P., Blet A., Smyth D., Li H. The science underlying COVID-19: implications for the cardiovascular system // *Circulation*. – 2020. – Vol. 142, No. 1. – P. 68–78. – DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.120.047549.
118. Lu H., Ai J., Shen Y., et al. A descriptive study of the impact of diseases control and prevention on the epidemics dynamics and clinical features of SARS-CoV-2 outbreak in Shanghai // *medRxiv*. – 2020.

119. Lu R., Zhao X., Li J., et al. Genomic characterization and epidemiology of 2019 novel coronavirus: implications for virus origins and receptor binding // *Lancet*. – 2020. – Vol. 395, No. 10224. – P. 565–574. – DOI: 10.1016/S0140-6736(20)30251-8.
120. Mackey K., King V. J., Gurley S., et al. Risks and impact of angiotensin-converting enzyme inhibitors or angiotensin-receptor blockers on SARS-CoV-2 infection in adults: a living systematic review // *Ann. Intern. Med.* – 2020. – Vol. 173, No. 3. – P. 195–203. – DOI: 10.7326/M20-1515.
121. Makpol S., Durani L. W., Chua K. H., et al. Tocotrienol-rich fraction prevents cell cycle arrest and elongates telomere length in senescent human diploid fibroblasts // *J. Biomed. Biotechnol.* – 2011. – Article ID: 506171.
122. Mancia G., Rea F., Ludergnani M., et al. Renin-angiotensin-aldosterone system blockers and the risk of Covid-19 // *N. Engl. J. Med.* – 2020. – Vol. 382, No. 25. – P. 2431–2440. – DOI: 10.1056/NEJMoa2006923.
123. Mao R., Qiu Y., He J. S., et al. Manifestations and prognosis of gastrointestinal and liver involvement in patients with COVID-19: a systematic review and meta-analysis // *Lancet Gastroenterol. Hepatol.* – 2020. – Vol. 5, No. 7. – P. 667–678. – DOI: [https://doi.org/10.1016/S2468-1253\(20\)30126-6](https://doi.org/10.1016/S2468-1253(20)30126-6).
124. Marnett L. J. Oxyradicals and DNA damage // *Carcinogenesis*. – 2000. – Vol. 21, No. 3. – P. 361–370.
125. Marques da Silva B., Gameiro J., Teixeira J. L., et al. Long-term outcomes after AKI in hospitalized patients with COVID-19 // *Nefrologia (Engl. Ed.)*. – 2025. – Vol. 45, No. 2. – P. 150–158. – DOI: 10.1016/j.nefro.2025.01.009.
126. Martinez-Rojas M. A., Vega-Vega O., Bobadilla N. A. Is the kidney a target of SARS-CoV-2? // *Am. J. Physiol. Renal Physiol.* – 2020. – Vol. 318, No. 6. – P. F1454–F1462. – DOI: <https://doi.org/10.1152/ajprenal.00160.2020>.
127. Matsuyama S., Nagata N., Shirato K., Kawase M., Takeda M., Taguchi F. Efficient activation of the severe acute respiratory syndrome coronavirus spike protein by the transmembrane protease TMPRSS2 // *J. Virol.* – 2010. – Vol. 84, No. 24. – P. 12658–12664. – DOI: 10.1128/JVI.01542-10.

128. Mehta P., McAuley D. F., Brown M., Sanchez E., et al. COVID-19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression // *Lancet*. – 2020. – Vol. 395, No. 10229. – P. 1033–1034. – DOI: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30628-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30628-0).
129. Mohd Yusof Y. A., Md Saad S., Makpol S., Shamaan N. A., Wan Ngah W. Z. Hot water extract of *Chlorella vulgaris* induced DNA damage and apoptosis // *Clinics*. – 2010. – Vol. 65, No. 12. – P. 1–7.
130. Nasr S. H., Kopp J. B. COVID-19-associated collapsing glomerulopathy: an emerging entity // *Kidney Int. Rep.* – 2020. – Vol. 5, No. 6. – P. 759–761. – DOI: [10.1016/j.ekir.2020.04.030](https://doi.org/10.1016/j.ekir.2020.04.030).
131. National Health Commission of China. New coronavirus pneumonia prevention and control program. Seventh ed. – 2020. – March 2020. – URL: <http://www.nhc.gov.cn/yzygj/s7653p/202003/46c9294a7dfe4cef80dc7f5912eb19>.
132. Nistala R., Savin V. Diabetes, hypertension, and chronic kidney disease progression: role of DPP4 // *Am. J. Physiol. Renal Physiol.* – 2017. – Vol. 312. – P. F661–F670. – DOI: [10.1152/ajprenal.00316.2016](https://doi.org/10.1152/ajprenal.00316.2016).
133. Oyelade T., Alqahtani J., Canciani G. Prognosis of COVID-19 in patients with liver and kidney diseases: an early systematic review and meta-analysis // *Trop. Med. Infect. Dis.* – 2020. – Vol. 5, No. 2. – Article 80. – DOI: <https://doi.org/10.3390/tropicalmed5020080>.
134. Pan L., Mu M., Ren H. G., Yang P., Sun Y., Wang R., et al. Clinical characteristics of COVID-19 patients with digestive symptoms in Hubei, China: a descriptive, cross-sectional, multicenter study // *Am. J. Gastroenterol.* – 2020. – Vol. 115, No. 5. – P. 766–773. – DOI: <https://doi.org/10.14309/ajg.0000000000000620>.
135. Pan W., Zhang J., Wang M., et al. Clinical features of COVID-19 in patients with essential hypertension and the impacts of renin-angiotensin-aldosterone system inhibitors on the prognosis of COVID-19 patients // *Hypertension*. – 2020. – Vol. 76, No. 3. – P. 732–741. – PMID: 32654555.

136. Panitchote A., Mehkri O., Hastings A., et al. Factors associated with acute kidney injury in acute respiratory distress syndrome // *Ann. Intensive Care.* – 2019. – Vol. 9. – Article 74. – DOI: 10.1186/s13613-019-0552-5.
137. Pei G., Zhang Z., Peng J., Liu L., Zhang C., Yu C., et al. Renal involvement and early prognosis in patients with COVID-19 pneumonia // *J. Am. Soc. Nephrol.* – 2020. – Vol. 31, No. 6. – P. 1157–1165. – DOI: <https://doi.org/10.1681/ASN.2020030276>.
138. Phan L. T., Nguyen T. V., Luong Q. C., Nguyen T. V., Nguyen H. T., Le H. Q., Nguyen T. T., Cao T. M., Pham Q. D. Importation and human-to-human transmission of a novel coronavirus in Vietnam // *N. Engl. J. Med.* – 2020. – Vol. 382, No. 9. – P. 872–874. – DOI: 10.1056/NEJMc2001272.
139. Pranata R., Lim M. A., Huang I., et al. Hypertension is associated with increased mortality and severity of disease in COVID-19 pneumonia: a systematic review, meta-analysis and meta-regression // *J. Renin Angiotensin Aldosterone Syst.* – 2020. – Vol. 21, No. 2. – Article 1470320320926899. – DOI: <https://doi.org/10.1177/1470320320926899>.
140. Predecki M., Clarke C., Cairns T., Cook T., Roufousse C., Thomas D., Willicombe M., Pusey C. D., McAdoo S. P. Anti-glomerular basement membrane disease during the COVID-19 pandemic // *Kidney Int.* – 2020. – Vol. 98, No. 3. – P. 780–781. – DOI: 10.1016/j.kint.2020.06.009.
141. Qin C., Zhou L., Hu Z., et al. Dysregulation of immune response in patients with coronavirus 2019 (COVID-19) in Wuhan, China // *Clin. Infect. Dis.* – 2020. – Vol. 71, No. 15. – P. 762–768. – DOI: <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa248>.
142. Rabb H. Kidney diseases in the time of COVID-19: major challenges to patient care // *J. Clin. Invest.* – 2020. – Vol. 130, No. 6. – P. 2749–2751. – DOI: <https://doi.org/10.1172/JCI138871>.
143. Rabi F. A., Al Zoubi M. S., Kasasbeh G. A., Salameh D. M., Al-Nasser A. D. SARS-CoV-2 and coronavirus disease 2019: what we know so far // *Pathogens.* – 2020. – Vol. 9, No. 3. – Article 231. – DOI: 10.3390/pathogens9030231.

144. Rangaswami J., Bhalla V., Blair J. E., et al. Cardiorenal syndrome: classification, pathophysiology, diagnosis, and treatment strategies: a scientific statement from the American Heart Association // *Circulation*. – 2019. – Vol. 139. – P. e840–e878.

145. Reich H. N., Oudit G. Y., Penninger J. M., Scholey J. W., Herzenberg A. M. Decreased glomerular and tubular expression of ACE2 in patients with type 2 diabetes and kidney disease // *Kidney Int*. – 2008. – Vol. 74. – P. 1610–1616. – DOI: 10.1038/ki.2008.497.

146. Reynolds H. R., Adhikari S., Pulgarin C., et al. Renin-Angiotensin-Aldosterone System inhibitors and risk of Covid-19 // *N. Engl. J. Med*. – 2020. – Vol. 382, No. 25. – P. 2441–2448.

147. Richardson S., Hirsch J. S., Narasimhan M., Crawford J. M., McGinn T., Davidson K. W., et al. Presenting characteristics, comorbidities, and outcomes among 5700 patients hospitalized with COVID-19 in the New York City area // *JAMA*. – 2020. – Vol. 323, No. 20. – P. 2052–2059. – DOI: <https://doi.org/10.1001/jama.2020.6775>.

148. Ronco C., Reis T. Kidney involvement in COVID-19 and rationale for extracorporeal therapies // *Nat. Rev. Nephrol*. – 2020. – Vol. 16, No. 6. – P. 308–310. – DOI: <https://doi.org/10.1038/s41581-020-0284-7>.

149. Sala S., Peretto G., Gramegna M., Palmisano A., et al. Acute myocarditis presenting as a reverse Tako-Tsubo syndrome in a patient with SARS-CoV-2 respiratory infection // *Eur. Heart J*. – 2020. – Vol. 41, No. 19. – P. 1861–1862. – DOI: <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehaa286>.

150. Schönrich G., Raftery M. J., Samstag Y. Devilishly Radical NETwork in COVID-19: oxidative stress, neutrophil extracellular traps (NETs), and T cell suppression // *Adv. Biol. Regul*. – 2020. – Vol. 77. – Article 100741. – DOI: 10.1016/j.jbior.2020.100741.

151. Shahid Z., Kalayanamitra R., McClafferty B., Kepko D., Ramgobin D., Patel R., et al. COVID-19 and older adults: what we know // *J. Am. Geriatr*.

Soc. – 2020. – Vol. 68, No. 5. – P. 926–929. – DOI: <https://doi.org/10.1111/jgs.16472>.

152. Shi Y., Wang Y., Shao C., et al. COVID-19 infection: the perspectives on immune responses // *Cell Death Differ.* – 2020. – Vol. 27. – P. 1451–1454. – DOI: 10.1038/s41418-020-0530-3.

153. Shigenaga M. K., Hagen T. M., Ames B. N. Oxidative damage and mitochondrial decay in aging // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* – 1994. – Vol. 91, No. 23. – P. 10771–10778.

154. Siu K. L., Yuen K. S., Castaño-Rodríguez C., Ye Z. W., et al. Severe acute respiratory syndrome coronavirus ORF3a protein activates the NLRP3 inflammasome by promoting TRAF3-dependent ubiquitination of ASC // *FASEB J.* – 2019. – Vol. 33, No. 8. – P. 8865–8877. – DOI: <https://doi.org/10.1096/fj.201802418R>.

155. Soleimani M. Acute kidney injury in SARS-CoV-2 infection: direct effect of virus on kidney proximal tubule cells // *International Journal of Molecular Sciences.* – 2020. – T. 21, № 9. – P. 3275. – DOI: 10.3390/ijms21093275.

156. Soler M. J., Wysocki J., Batlle D. ACE2 alterations in kidney disease // *Nephrol. Dial. Transpl.* – 2013. – Vol. 28. – P. 2687–2697. – DOI: 10.1093/ndt/gft320.

157. Sommerstein R., Gräni C. Preventing a COVID-19 pandemic: ACE inhibitors as a potential risk factor for fatal COVID-19 // *BMJ.* – 2020. – Vol. 368. – Article m810.

158. Song Y., Liu P., Shi X. L., Chu J. L., Zhang J., Xia J., et al. SARS-CoV-2 induced diarrhea as onset symptom in patient with COVID-19 // *Gut.* – 2020. – Vol. 69, No. 6. – P. 1143–1144. – DOI: <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2020-320891>.

159. South A. M., Tomlinson L., Edmonston D., Hiremath S., Sparks M. A. Controversies of renin–angiotensin system inhibition during the COVID-19 pandemic // *Nat. Rev. Nephrol.* – 2020. – Vol. 16, No. 6. – P. 305–307.

160. Stefania M. N., Toma C., Bondor C. I., Maria R. V., Florin P., Adina M. M. Long COVID and lung involvement: a one-year longitudinal, real-life study // *Medicina (Kaunas)*. – 2025. – Vol. 61, No. 2. – Article 304. – DOI: 10.3390/medicina61020304.
161. Strawn W. B., Ferrario C. M., Tallant E. A. Angiotensin-(1-7) reduces smooth muscle growth after vascular injury // *Hypertension*. – 1999. – Vol. 33. – P. 207–211. – DOI: <https://doi.org/10.1161/01.hyp.33.1.207>.
162. Su H., Yang M., Wan C., Yi L. X., et al. Renal histopathological analysis of 26 postmortem findings of patients with COVID-19 in China // *Kidney Int*. – 2020. – Vol. 98, No. 1. – P. 219–227. – DOI: <https://doi.org/10.1016/j.kint.2020.04.003>.
163. Mokhtari T., Hassani F., Ghaffari N., Ebrahimi B., Yarahmadi A., Hassanzadeh G. COVID-19 and multiorgan failure: a narrative review on potential mechanisms // *J. Mol. Histol.* – 2020. – DOI: <https://doi.org/10.1007/s10735-020-09915-3>.
164. Tang A., Tong Z. D., Wang H. L., Dai Y. X., Li K. F., Liu J. N., et al. Detection of novel coronavirus by RT-PCR in stool specimen from asymptomatic child, China // *Emerg. Infect. Dis.* – 2020. – Vol. 26, No. 6. – P. 1337–1339. – DOI: <https://doi.org/10.3201/eid2606.200301>.
165. Tang N., Li D., Wang X., Sun Z. Abnormal coagulation parameters are associated with poor prognosis in patients with novel coronavirus pneumonia // *J. Thromb. Haemost.* – 2020. – Vol. 18, No. 4. – P. 844–847. – DOI: <https://doi.org/10.1111/jth.14768>.
166. Taridi N. M., Yahaya M. F., Teoh S. L., Latiff A. A., Wan Ngah W. Z., Das S., et al. Tocotrienol rich fraction (TRF) supplementation protects against oxidative DNA damage and improves cognitive function in Wistar rats // *Clin. Ter.* – 2011. – Vol. 162, No. 2. – P. 93–98.
167. Terpos E., Ntanasis-Stathopoulos I., Elalamy I., Kastritis E., et al. Hematological findings and complications of COVID-19 // *Am. J. Hematol.* – 2020. – Vol. 95, No. 7. – P. 834–847. – DOI: <https://doi.org/10.1002/ajh.25829>.

168. Zhang T., Kang Z., Gong H., Xu D., Wang J., Li Z., Cui X., Xiao J., Meng T., Zhou W., Liu J., Xu H. The digestive system is a potential route of 2019-nCov infection: a bioinformatics analysis based on single-cell transcriptomes // bioRxiv. – 2020. – Article 2020.01.30.927806. – DOI: <https://doi.org/10.1101/2020.01.30.927806>.

169. Tran V. T., Porcher R., Pane I., Ravaud P. Course of post COVID-19 disease symptoms over time in the ComPaRe long COVID prospective e-cohort // Nat. Commun. – 2022. – Vol. 13. – Article 1812. – DOI: [10.1038/s41467-022-29513-z](https://doi.org/10.1038/s41467-022-29513-z).

170. Ungaro R. C., Sullivan T., Colombel J.-F., Patel G. What should gastroenterologists and patients know about COVID-19? // Clin. Gastroenterol. Hepatol. – 2020. – Vol. 18, No. 7. – P. 1409–1411. – DOI: <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2020.03.02>.

171. Vaduganathan M., Vardeny O., Michel T., McMurray J. J. V., et al. Renin-angiotensin-aldosterone system inhibitors in patients with Covid-19 // N. Engl. J. Med. – 2020. – Vol. 382, No. 17. – P. 1653–1659. – DOI: <https://doi.org/10.1056/NEJMsr2005760>.

172. van de Veerdonk F., Netea M. G., van Deuren M., et al. Kinins and cytokines in COVID-19: a comprehensive pathophysiological approach // Preprints. – 2020. – Article 2020040023. – DOI: <https://doi.org/10.20944/preprints202004.0023.v1>.

173. Vollbracht C., Kraft K. Oxidative stress and hyper-inflammation as major drivers of severe COVID-19 and long COVID: implications for the benefit of high-dose intravenous vitamin C // Front. Pharmacol. – 2022. – Vol. 13.

174. Wang D., Hu B., Hu C., Zhu F., Liu X., Zhang J., et al. Clinical characteristics of 138 hospitalized patients with 2019 novel coronavirus-infected pneumonia in Wuhan, China // JAMA. – 2020. – Vol. 323, No. 11. – P. 1061–1069. – DOI: <https://doi.org/10.1001/jama.2020.1585>.

175. Wang L., Li X., Chen H., Yan S., Li D., Li Y., et al. Coronavirus disease 19 infection does not result in acute kidney injury: an analysis of 116

hospitalized patients from Wuhan, China // *Am. J. Nephrol.* – 2020. – Vol. 51, No. 5. – P. 343–348. – DOI: <https://doi.org/10.1159/000507471>.

176. Wang Q., Zhang Y., Wu L., Niu S., et al. Structural and functional basis of SARS-CoV-2 entry by using human ACE2 // *Cell.* – 2020. – Vol. 181, No. 4. – P. 894–904.e9. – DOI: <https://doi.org/10.1016/j.cell.2020.03.045>.

177. Wei S., Wang L., Lin L., et al. Predictive values of procalcitonin for coinfections in patients with COVID-19: a systematic review and meta-analysis // *Virol. J.* – 2023. – Vol. 20. – Article 92. – DOI: <https://doi.org/10.1186/s12985-023-02042-x>.

178. World Health Organization. A clinical case definition of post COVID-19 condition by a Delphi consensus // WHO. – 2021. – URL: <https://www.who.int/publications-detail-redirect>

179. Wrapp D., Wang N., Corbett K. S., et al. Cryo-EM structure of the 2019-nCoV spike in the prefusion conformation // *Science.* – 2020. – Vol. 367, No. 6483. – P. 1260–1263. – DOI: 10.1126/science.abb2507.

180. Wu C., Chen X., Cai Y., et al. Risk factors associated with acute respiratory distress syndrome and death in patients with coronavirus disease 2019 pneumonia in Wuhan, China // *JAMA Intern. Med.* – 2020.

181. Wu Y., Guo C., Tang L., Hong Z., Zhou J., Dong X., et al. Prolonged presence of SARS-CoV-2 viral RNA in faecal samples // *Lancet Gastroenterol. Hepatol.* – 2020. – Vol. 5, No. 5. – P. 434–435. – DOI: [https://doi.org/10.1016/S2468-1253\(20\)30083-2](https://doi.org/10.1016/S2468-1253(20)30083-2).

182. Wu Z., McGoogan J. M. Characteristics of and important lessons from the coronavirus disease 2019 (COVID-19) outbreak in China: summary of a report of 72 314 cases from the Chinese Center for Disease Control and Prevention // *JAMA.* – 2020. – Vol. 323, No. 13. – P. 1239–1242. – DOI: 10.1001/jama.2020.2648.

183. Xiao F., Tang M., Zheng X., Liu Y., Li X., Shan H. Evidence for gastrointestinal infection of SARS-CoV-2 // *Gastroenterology.* – 2020. – Vol. 158, No. 6. – P. 1831–1833. – DOI: <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2020.02.055>.

184. Wu X., et al. Damage to endothelial barriers and its contribution to long COVID // *Angiogenesis*. – 2024. – Vol. 27, No. 1. – P. 5–22. – DOI: 10.1007/s10456-023-09878-5.
185. Xu J., Helfand B. Genetic risk score linked with younger age diagnosis of prostate cancer // *Oncology Times*. – 2020. – Vol. 42, No. 6. – P. 8, 36. – DOI: <https://doi.org/10.1097/01.cot.0000658832.18056.12>.
186. Xu J., Li Y., Gan F., Du Y., Yao Y. Salivary glands: potential reservoirs for COVID-19 asymptomatic infection // *J. Dent. Res.* – 2020. – Vol. 99, No. 8. – P. 989. – DOI: <https://doi.org/10.1177/0022034520918518>.
187. Xu Y., Xu Z., Liu X., et al. Clinical findings in critically ill patients infected with SARS-CoV-2 in Guangdong Province, China: a multi-center, retrospective, observational study // *medRxiv*. – 2020.
188. Xu Z., Shi L., Wang Y., Zhang J., Huang L., Zhang C., et al. Pathological findings of COVID-19 associated with acute respiratory distress syndrome // *Lancet Respir. Med.* – 2020. – Vol. 8, No. 4. – P. 420–422. – DOI: [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(20\)30076-X](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(20)30076-X).
189. Yang X., Yu Y., Xu J., Shu H., Xia J., Liu H., et al. Clinical course and outcomes of critically ill patients with SARS-CoV-2 pneumonia in Wuhan, China: a single-centered, retrospective, observational study // *Lancet Respir. Med.* – 2020. – Vol. 8, No. 5. – P. 475–481. – DOI: [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(20\)30079-5](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(20)30079-5).
190. Yang Y., Peng F., Wang R., Yang M., Guan K., Jiang T., Xu G., Sun J., Chang C. The deadly coronaviruses: the 2003 SARS pandemic and the 2020 novel coronavirus epidemic in China // *J. Autoimmun.* – 2020. – Vol. 109. – Article 102434. – DOI: 10.1016/j.jaut.2020.102434.
191. Ye M., Wysocki J., William J., Soler M. J., Cokic I., Battle D. Glomerular localization and expression of angiotensin-converting enzyme 2 and angiotensin-converting enzyme: implications for albuminuria in diabetes // *J. Am. Soc. Nephrol.* – 2006. – Vol. 17, No. 11. – P. 3067–3075. – DOI: <https://doi.org/10.1681/ASN.2006050423>.

192. Young B. E., Ong S. W. X., Kalimuddin S., Low J. G., Tan S. J., Loh J., et al. Epidemiologic features and clinical course of patients infected with SARS-CoV-2 in Singapore // *JAMA*. – 2020. – Vol. 323, No. 15. – P. 1488–1494. – DOI: <https://doi.org/10.1001/jama.2020.3204>.
193. Zhang G., Hu C., Luo L., Fang F., Chen Y., Li J., et al. Clinical features and short-term outcomes of 221 patients with COVID-19 in Wuhan, China // *J. Clin. Virol.* – 2020. – Vol. 127. – Article 104364. – DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jcv.2020.104364>.
194. Zhang W., Du R. H., Li B., Xu D., Wang J., Li Z., Lin J. Molecular and serological investigation of 2019-nCoV infected patients: implication of multiple shedding routes // *Emerg. Microbes Infect.* – 2020. – Vol. 9, No. 1. – P. 386–389. – DOI: <https://doi.org/10.1080/22221751.2020.1729071>.
195. Zheng Y. Y., Ma Y. T., Zhang J. Y., Xie X. COVID-19 and the cardiovascular system // *Nat. Rev. Cardiol.* – 2020. – Vol. 17, No. 5. – P. 259–260. – DOI: 10.1038/s41569-020-0360-5.
196. Zhou F., Yu T., Du R., Fan G., Liu Y., Liu Z., et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study // *Lancet*. – 2020. – Vol. 395, No. 10229. – P. 1054–1062. – DOI: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30566-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30566-3).
197. Zhou P., Yang X. L., Wang X. G., Hu B., et al. A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin // *Nature*. – 2020. – Vol. 579, No. 7798. – P. 270–273. – DOI: <https://doi.org/10.1038/s41586-020-2012-7>.
198. Zhou Y., Vedantham P., Lu K., et al. Protease inhibitors targeting coronavirus and filovirus entry // *Antiviral Res.* – 2015. – Vol. 116. – P. 76–84. – DOI: 10.1016/j.antiviral.2015.01.011.
199. Zhu L., She Z. G., Cheng X., et al. Association of blood glucose control and outcomes in patients with COVID-19 and pre-existing type 2 diabetes // *Cell Metab.* – 2020. – Vol. 31, No. 6. – P. 1068–1077.e3. – DOI: 10.1016/j.cmet.2020.04.021.

200. Zou X., Chen K., Zou J., Han P., Hao J., Han Z. Single-cell RNA-seq data analysis on the receptor ACE2 expression reveals the potential risk of different human organs vulnerable to 2019-nCoV infection // Front. Med. – 2020. – Vol. 14, No. 2. – P. 185–192. – DOI: <https://doi.org/10.1007/s11684-020-0754-0>.