

**ТОШКЕНТ ТИББИЁТ АКАДЕМИЯСИ УРГАНЧ ФИЛИАЛИ
ҲУЗУРИДАГИ ИЛМИЙ ДАРАЖАЛАР БЕРУВЧИ
PhD.04/30.09.2020.Tib.123.01
РАҚАМЛИ ИЛМИЙ КЕНГАШ**

**АБУ АЛИ ИБН СИНО НОМИДАГИ БУХОРО ДАВЛАТ ТИББИЁТ
ИНСТИТУТИ**

САФАРОВА ГУЛНОЗ АВАЗХОНОВНА

**ПОСТКОВИД СИНДРОМДА КУЗАТИЛАДИГАН
НЕФРОПАТИЯЛАР ВА УЛАРНИ ДАВОЛАШГА ЁНДАШУВЛАР**

14.00.05 – Ички касалликлар

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

Урганч-2025

Фалсафа доктори (PhD) диссертацияси автореферати мундарижаси

Оглавление автореферата диссертации доктора философии (PhD)

Contents of dissertation abstract of doctor of philosophy (PhD)

Сафарова Гулноз Авазхоновна

Постковид синдромда кузатиладиган нефропатиялар ва уларни даволашга ёндашувлар.....3

Сафарова Гулноз Авазхоновна

Нефропатии, наблюдаемые при постковидном синдроме, и подходы к их лечению.....23

Safarova Gulnoz Avazkhonovna

Nephropathies observed in post-COVID syndrome and approaches to their treatment43

Эълон қилинган ишлар рўйхати

Список опубликованных работ

List of published work.....49

**ТОШКЕНТ ТИББИЁТ АКАДЕМИЯСИ УРГАНЧ ФИЛИАЛИ
ҲУЗУРИДАГИ ИЛМИЙ ДАРАЖАЛАР БЕРУВЧИ
PhD.04/30.09.2020.Tib.123.01
РАҚАМЛИ ИЛМИЙ КЕНГАШ**

**АБУ АЛИ ИБН СИНО НОМИДАГИ БУХОРО ДАВЛАТ ТИББИЁТ
ИНСТИТУТИ**

САФАРОВА ГУЛНОЗ АВАЗХОНОВНА

**ПОСТКОВИД СИНДРОМДА КУЗАТИЛАДИГАН
НЕФРОПАТИЯЛАР ВА УЛАРНИ ДАВОЛАШГА ЁНДАШУВЛАР**

14.00.05 – Ички касалликлар

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

Урганч-2025

Фалсафа доктори (PhD) диссертацияси мавзуси Ўзбекистон Республикаси Вазирлар Маҳкамаси ҳузуридаги Олий аттестация комиссиясида В2023.1.PhD/Tib3303 рақам билан рўйхатга олинган.

Диссертация Абу Али ибн Сино Номидаги Бухоро давлат тиббиёт институтида бажарилган. Диссертация автореферати уч тилда (ўзбек, рус, инглиз (резюме)) Илмий кенгашнинг веб-Саҳифасида (www.urgfiltma.uz) ва «ZiyoNet» ахборот-таълим порталида (www.ziynet.uz) жойлаштирилган.

Илмий раҳбар:

Гадаев Абдигаффар Гадаевич
тиббиёт фанлари доктори, профессор

Расмий оппонентлар:

Якубова Азада Батировна
тиббиёт фанлари номзоди, доцент

Тўрақулов Рустам Исматуллаевич
тиббиёт фанлари доктори, профессор

Етакчи ташкилот:

Анджон давлат тиббиёт институти.

Диссертация ҳимояси Тошкент тиббиёт академияси Урганч филиали ҳузуридаги PhD.04/30.09.2020.Tib.123.01 рақамли Илмий кенгашининг 2025 йил «_____» _____ соат _____даги мажлисида бўлиб ўтади. Манзил: Хоразм вилояти, Урганч шаҳар, Ал-Хоразмий кўчаси-28 уй. Тел./факс: +99862 224-84-84.

Диссертация билан Тошкент тиббиёт академияси Урганч филиали Ахборот-ресурс марказида танишиш мумкин (____рақам билан рўйхатга олинган). Манзил: Хоразм вилояти, Урганч шаҳар.Ал-Хоразмий кўчаси-28уй. Тел./факс: +99862 224-84-84).

Диссертация автореферати 2025 йил «_» _____куни тарқатилди. (2025йил «__» _____даги _____рақамли реестр баённомаси).

Р.Ю. Рузибаев

Илмий даражалар берувчи илмий кенгаш раиси, тиббиёт фанлари доктори

З.Ф. Джуманиязова

Илмий даражалар берувчи илмий кенгаш илмий котиби, тиббиёт фанлари номзоди, доцент

Р.Б.Абдуллаев

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

КИРИШ (фалсафа доктори (PhD) диссертацияси аннотацияси)

Диссертация мавзусининг долзарблиги ва зарурияти. Дунёда 2019 - йилда авж олган 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-19 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 узок муддатли ковид деб тарифлайди. Базан доимий белгилар кам симптомли инфекциядан кейин ҳам кузатилиши мумкин. 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.

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 айлантирувчи 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 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 капилларлари эндотелиал хужайраларида топилган. Апоптоз ҳолатида топилган бу бўлакчалар қўшимча равишда

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.

коронавирус эндотелиит чақирини ва беморларда тарқалган эндотелиал дисфункция ривожланишини тасдиқлайди. Коронавирусдан ўлган олтита беморлар буйракларининг гистологик текшириш натижалари уларда ўткир тубуляр некроз ва лимфоцитларнинг массив инфильтрацияси мавжудлигини кўрсатди².

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

Хозирга қадар узоқ кечувчи COVID нинг ривожланиш механизмларини башоратлаш ўрганилмаган. COVID-19 барча аъзоларни зарарловчи тизимли касаллик эканлиги бизга аён бўлсада хозирга қадар ушбу инфекцияга нисбатан соғлом кишиларда ўпкадан бошқа қайси ички аъзолар кўпроқ зарарланиши тўғрисида Ўзбекистонда кузатувлар санокли.

Ушбу диссертация тадқиқоти Ўзбекистон Республикаси Президентининг 2022 йил 28 январдаги ПФ-60-сон “2022-2026 йилларга мўлжалланган янги Ўзбекистоннинг тараққиёт стратегияси тўғрисида”ги³ Фармони, 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 ёрдами аҳолига яқинлаштириш ва тиббий хизматлар самарадорлигини ошириш бўйича қўшимча чора тадбирлар тўғрисида”ги Қарорлари ҳамда COVID - 19 га чалинган беморларни даволаш ва инфекция тарқалишини олдини олиш борасидаги селектир йиғилишларидаги кўрсатмаларини, шунингдек, мазкур фаолиятга тегишли бошқа меърий-ҳуқуқий ҳужжатларда белгиланган вазифаларни амалга оширишда муайян даражада хизмат қилади.³

Тадқиқотнинг республика фан ва технологиялари ривожланишининг устувор йўналишларига мослиги. Мазкур тадқиқот республика фан ва технологиялар ривожланишининг VI. «Тиббиёт ва фармакология» устувор йўналишига мувофиқ бажарилган.

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% эркалар 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%),

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

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 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 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 узок муддат ўтган беморлар лаборатор асбобий текширувлар таҳлили ва улар орасида буйракларидаги ўзгаришлар тўғрисидаги маълумотлар ўрганган адабиётларда ёритилмаган. Ваҳоланки буйраклар фаолиятини мониторингини ўтказиш ва унинг зарарланганлигини ўз вақтида аниқлаш ҳамда иккиламчи профилактика муолажаларини олиб бориш муҳим амалий аҳамиятга эга.

Диссертация мавзусининг у бажарилаётган олий таълим муассасасининг илмий-тадқиқот ишлари режалари билан боғлиқлиги. Диссертация иши Бухоро давлат тиббиёт институти илмий-тадқиқот ишлари режасига асосан (22/26.05.2022) «COVID – 19 дан кейинги даврда Бухоро минтақаси аҳолиси саломатлигига таъсир этувчи патологик омилларни эрта аниқлаш, ташхислаш ҳамда янги даволаш профилактика усуллари ишлаб чиқиш» мавзуси доирасида ишланган (2022-2026 йй.).

Тадқиқотнинг мақсади

COVID-19 билан оғриган ёндош касалликлари бўлмаган беморларда касаллик ўткир давридаги лаборатор-асбобий таҳлил натижалари ва кечишининг оғирлик даражасига асосланиб ковиддан кейинги эрта даврда (6 ой) буйраклар функционал ҳолатини комплекс баҳолаш ва давони такомиллаштиришдан иборат.

Тадқиқотнинг вазифалари:

COVID-19 га чалинган ва шифохона шароитида даволанган 400 нафар ёндош касалликлари бўлмаган беморларнинг касалликнинг ўткир давридаги шикоятлари ҳамда ўтказилган лаборатор асбобий текширувлар ва комплекс муолажаларни ретроспектив таҳлил қилиш;

COVID-19 инфекцияси ўтказган беморларда сурункали буйрак касаллиги ривожланишини ROC ва логистик регрессион таҳлиллар ёрдамида башоратлаш.

COVID-19 ўткир даврида нефропатия аниқланган беморларда интерлейкин-6, малондиалдегид кўрсаткичини антиоксидант терапиядан олдин ва 6 ойдан кейин аниқлаш;

COVID-19 ўткир даврида даврида буйрак дисфункцияси аниқланган беморларда антиоксидант терапиядан олдин ва 6 ойдан кейин ҳисобланган коптокчалар филтрациясини креатинин ҳамда цистатин-С ёрдамида ўрганиш;

COVID-19 ўткир даврида даврида нефропатия аниқланган беморларда сийдикда IV тип коллаген ва нефрин ёрдамида буйракдаги фиброз жараёнларни антиоксидант терапиядан олдин ва 6 ойдан кейин баҳолаш.

Тадқиқотнинг объекти сифатида биринчи босқичда коронавирусуга чалинган ва шифохона шароитида даволанган 400 беморларнинг касалликнинг ўткир давридаги шикоятлари ҳамда ўтказилган лаборатор асбобий текширувлари ва комплекс муолажалари ретроспектив таҳлил қилинган. Улардан буйракларида ўзгаришлар аниқланган 121 нафар беморлар ажратиб олинди ва тадқиқотга жалб қилинган.

Тадқиқотнинг предмети сифатида беморлар веноз қони ва унинг зардоби иммунологик ва биокимёвий таҳлиллар учун олинган.

Тадқиқотнинг усуллари. Диссертация ишида клиник, биокимёвий (ферритин, Д-димер, қондаги антитаначалари иммунофермент усулида, интерлейкин-6 ва IV тип коллаген, нефринурия), асбобий (ЭКГ, ЭхоКГ) ва статистик усуллардан фойдаланилган.

Тадқиқотнинг илмий янгилиги қуйидагилардан иборат:

COVID-19 ўтказган беморларда нефропатия ривожланишида подоцитар дисфункция баҳоланиб, малондиалдегид ва яллиғланиш цитокинлари кўрсаткичларига мос равишда нефринурия даражаси ошиб бориши ва ушбу оқсилни подоцитлардан ажралиши касаллик оғирлик даражаси билан тўғри корреляцияси асосланган;

нефринурия ва малондиалдегид ошиб бориши билан қонда систатин-С ва сийдикда IV тип коллаген ҳам параллел равишда кўпайиши, буйракда склеротик жараёнлар ривожланиши ҳамда унда подоцитлар дисфункциясининг ўрни баҳоланган;

патологик жараён оғир кечиши, буйракдаги ўзгаришларнинг узок муддат сақланиб қолиши сабаби оксидланиш стресс маркери ҳисобланган малондиалдегид кўрсаткичларининг меъёридан юқорилиги эканлиги исботланган;

кверцетиннинг антиоксидант таъсир қилиши натижасида нефринурия даражаси, буйраклар функционал ҳолатида ижобий ўзгаришлар кузатилиши ва даво самарадорлиги исботланган.

Тадқиқотнинг амалий натижаси қуйидагилардан иборат:

COVID-19 ўтказган беморларда буйраклар дисфункциясини эрта аниқлаш маркерлари тавсия этилган.

Подоцитлар оқсили нефринурия ва унга параллел цистатин-С ва сийдикда IV тип коллаген ошиб бориши билан боғлиқ интерстициал склеротик жараёнлари ривожланиши исботланган.

COVID-19 нинг ўрта оғир ва оғир кечишида буйракдаги патологик жараёнлар узок муддат сақланиб қолиши ҳамда ушбу гуруҳ беморлар узок

вақт кузатувга ва нефропротектив муолажаларга муҳтожликлари аниқланган. Антиоксидант препаратларнинг малондиалдегид кўрсаткичлари, подоцитлар дисфункцияси, нефринурия ҳамда сийдикда IV тип коллаген кўрсаткичларига таъсири натижасида буйракдаги ўзгаришларни барқарорлаштириб ижобий таъсир кўрсатиши аниқланган.

Тадқиқот натижаларининг ишончлилиги илмий ишда фойдаланилган ёндашувлар ва усуллар, илмий маълумотларнинг олинган натижалар билан муштараклиги, ўтказилган текширувларда услубий ёндашишнинг монандлиги, тадқиқотда жалб этилган беморлар сонининг етарлилиги, замонавий статистик текширишлар ёрдамида таҳлил қилинганлиги, олинган натижаларни жаҳон ва мамлакатимиздаги маълумотлар билан солиштирма ўрганилганлиги, хулоса ҳамда натижаларнинг имтиёзли ишланмалар томонидан тасдиқлангани билан асосланади.

Тадқиқот натижаларининг илмий ва амалий аҳамияти.

Тадқиқот натижаларининг илмий аҳамияти шундан иборатки COVID-19 инфекцияси ўтказган беморларда нефринурия, интерлейкин-6, цистатин С ва альбуминурия сурункали буйрак касаллиги ривожлантириш эҳтимоли юқорилигини башоратловчи маркерлар эканлиги исботланганлиги билан изоҳланади.

Тадқиқот натижаларининг амалий аҳамияти олинган маълумотлар COVID-19 ўтказган ёндош касалликлари бўлмаган беморларда буйрак дисфункциясини баҳолашда креатининга нисбатан цистатин С ва нефринуриянинг юқори ишончли сезгирлиги аниқланган ҳамда уни даволашда антиоксидант терапиянинг самараси исботланганлиги билан изоҳланади.

Тадқиқот натижаларининг жорий қилиниши.

“COVID-19 ўтказган кишиларнинг буйрақлар дисфункциясини турли даврларда ўрганиш” мавзусида олиб борилган тадқиқот натижалари асосида:

биринчи илмий янгилик: COVID -19 ўтказган беморларда нефропатия ривожланишида подоцитар дисфункция баҳоланиб, малондиалдегид ва яллиғланиш цитокинлари кўрсаткичларига мос равишда нефринурия даражаси ошиб бориши ва ушбу оксилни подоцитлардан ажралиши касаллик оғирлик даражаси билан тўғри корелляцияси асосланганлиги бўйича “COVID -19 билан касалланган беморларда касалликдан кейинги эрта ва кечки даврларида буйрак фаолиятини баҳолаш прогностик тамойиллари” услубий тавсиянома тасдиқланган (Соғлиқни сақлаш вазирлигининг 2022 йил 25 июл ойдаги 8н-р/825-сон баённомаси). Илмий янгиликнинг ижтимоий самарадорлиги: Мазкур услубий тавсиянома COVID -19 ўтказган беморларда нефропатия ривожланишини эрта аниқлаш ва нефринурия даражасининг касаллик авж олиши ва асоратланишини башоратловчи клиник – лаборатор маркер сифатида аҳамиятини ўрганиш асосида кейинчалик ривожланиш эҳтимоллиги бўлган сурункали буйрак касаллигини олдини олиш имконини берди ва эрта таъхисот натижасида касаллик оғирлик даражасини олдиндан баҳолашга эришилган. Илмий янгиликнинг иқтисодий самарадорлиги: COVID -19 ўтказган беморларда нефропатия ривожланишида подоцитар дисфункция баҳолаш натижасида беморларнинг амбулатор муурожаатлари

қисқариши ва тез ёрдамга муҳтожлик, стационар даволаниш кўрсатмаси йўқлиги ҳисобидан ҳар бир нафар бемор учун сарфланадиган харажатларини 114 300 сўмга иқтисод қилишга эришилган. Хулоса: COVID -19 ўтказган беморларда нефропатия ривожланишида подоцитар дисфункция баҳолаш, яллиғланиш цитокинлари кўрсаткичларига мос равишда нефринурия даражаси ошиб боришини аниқлаш натижасида бемор учун сарфланадиган амбулатор ва стационар харажатлардан ҳар бир нафар бемор учун бюджет ҳисобидан 48800 сўм, бюджетдан ташқари маблағлардан эса 65500 сўм иқтисод қилиш имконини берган.

иккинчи илмий янгилик: нефринурия ва малондиалдегид ошиб бориши билан қонда цистатин-С ва сийдикда IV тип коллаген ҳам параллел равишда кўпайиши, буйракда склеротик жараёнлар ривожланиши ҳамда унда подоцитлар дисфункциясининг ўрни баҳоланганлиги бўйича таклифлар “ COVID -19 билан касалланган беморларда касалликдан кейинги эрта ва кечки даврларида буйрак фаолиятини баҳолаш прогностик тамойиллари” номли услубий тавсиянома мазмунига киритилган. (Соғлиқни сақлаш вазирлигининг 2022 йил 25 июл ойдаги 8н-р/825-сон баённомаси). Мазкур таклифлар Бухоро вилояти Бухоро шаҳар тиббиёт бирлашмаси терапия бўлими ва Когон шаҳар тиббиёт бирлашмаси терапия бўлимларида (Бухоро вилояти Когон шаҳар тиббиёт бирлашмаси терапия бўлими ва Бухоро шаҳар тиббиёт бирлашмаси бош шифокорларининг 2025 йил 12 мартдаги 699-2-208-ТБ/2025-сонли ва 13 февралдаги 228-2-42-ТБ/2025-сонли буйруқлари билан) амалиётга жорий қилинган. Ижтимоий самарадорлиги: COVID -19 ўтказган ёндош касалликлари бўлмаган беморларда буйрак дисфункциясини баҳолашда креатининга нисбатан цистатин С, сийдикда IV тип коллаген ва нефринуриянинг юқори ишончли сезгирлиги аниқланган бўлиб, улар сурункали буйрак касаллигини олдиндан башоратловчи кўрсаткич сифатида қабул қилиниши бирламчи тиббий бўғиндан оғир ва қайтмас асоратларни олдини олишга қаратилган. Иқтисодий самарадорлиги: постковид синдромда буйракда склеротик жараёнлар ривожланишини эрта ташхислаш беморларнинг амбулатор мурожаати 2 мартага камайди, мутахассис кўриги ва стандарт бўйича бажариладиган бошқа лаборатор таҳлиллар сони 2 мартага қисқариши, асоратланишни 2 мартага камайиши ҳисобидан ҳар 1 нафар беморга бир йилда бюджет ҳисобидан 74280 сўм, бюджетдан ташқари 70200 сўм миқдордаги харажат иқтисод қилинган. Хулоса: Нефринурия ошиб бориши билан қонда цистатин-С ва сийдикда IV тип коллаген ҳам параллел равишда кўпайиши, буйракда склеротик жараёнлар ривожланиши ҳамда унда подоцитлар дисфункциясининг ўрни аниқланганлиги асосида ишлаб чиқилган лаборатор мезонлардан фойдаланиб эрта ташхислаш ҳисобидан ҳар 1 нафар бемордан 144480 сўмга иқтисод қилиш имконини берган.

учинчи илмий янгилик: патологик жараён оғир кечиши, буйракдаги ўзгаришларнинг узок муддат сақланиб қолиши сабаби оксидланиш стресси маркери ҳисобланган малондиалдегид кўрсаткичларининг меъёридан юқорилиги эканлиги исботлангани бўйича таклифлар “ COVID -19 билан касалланган беморларда касалликдан кейинги эрта ва кечки даврларида буйрак фаолиятини баҳолаш прогностик тамойиллари” номли услубий

тавсиянома мазмунига киритилган. (Соғлиқни сақлаш вазирлигининг 2022 йил 25 июл ойдаги 8н-р/825-сон баённомаси). Мазкур таклифлар Бухоро вилояти Бухоро шаҳар тиббиёт бирлашмаси терапия бўлими ва Когон шаҳар тиббиёт бирлашмаси терапия бўлимларида (Бухоро вилояти Когон шаҳар тиббиёт бирлашмаси терапия бўлими ва Бухоро шаҳар тиббиёт бирлашмаси бош шифокорларининг 2025 йил 12 мартдаги 699-2-208-ТБ/2025-сонли ва 13 февралдаги 228-2-42-ТБ/2025-сонли буйруқлари билан) амалиётга жорий қилинган. Ижтимоий самарадорлиги: COVID -19 натижасида яллиғланиш жараёнларининг организмда узоқ вақт давомида сақланиб туриши, буйрак дисфункцияси ривожланган беморларда ушбу аъзода фиброз жараёнлари ривожланишига сабаб бўлади. Аниқланган янгилик орқали эса ўз навбатида, беморни диализга ўтказиш ва бутун умр инсонни ногиронликка олиб келувчи муолажаларга еҳтиёжини камайтириши мумкин. Иқтисодий самарадорлиги: COVID -19 оғир кечган ҳолларда буйракдаги ўзгаришлар узоқ муддат сақланиб қолишини аниқлаш асоратланишни олдини олиш орқали беморларнинг амбулатор муружаати 2 мартага камаяди, мутахассис кўриги ва стандарт бўйича бажариладиган бошқа лаборатор таҳлиллар сони 3 мартага қисқариши, асоратланишни 4 мартага камайиши ҳисобидан ҳар 1 нафар беморга бир йилда бюджет ҳисобидан 104420 сўм, бюджетдан ташқари 84400 сўм миқдордаги харажат иқтисод қилинган. Хулоса: COVID -19 оғир кечган ҳолларда буйракдаги ўзгаришлар узоқ муддат сақланиб қолиши асосида фиброз ривожланишини эрта босқичларида ташхислаш натижасида бемор учун сарфланадиган амбулатор ва стационар харажатлардан ҳар бир нафар бемор учун 188820 сўм маблағни иқтисод қилиш имконини берган.

тўртинчи илмий янгилик: кверцетиннинг антиоксидант таъсир қилиши натижасида нефринурия даражаси ва буйраклар функционал ҳолатида ижобий ўзгаришлар кузатилиши ва даво самарадорлиги исботланганлиги бўйича таклифлар “ COVID -19 билан касалланган беморларда касалликдан кейинги эрта ва кечки даврларида буйрак фаолиятини баҳолаш прогностик тамоийллари” номли услубий тавсиянома мазмунига киритилган. (Соғлиқни сақлаш вазирлигининг 2022 йил 25 июл ойдаги 8н-р/825-сон баённомаси). Мазкур таклифлар Бухоро вилояти Бухоро шаҳар тиббиёт бирлашмаси терапия бўлими ва Когон шаҳар тиббиёт бирлашмаси терапия бўлимларида (Бухоро вилояти Когон шаҳар тиббиёт бирлашмаси терапия бўлими ва Бухоро шаҳар тиббиёт бирлашмаси бош шифокорларининг 2025 йил 12 мартдаги 699-2-208-ТБ/2025-сонли ва 13 февралдаги 228-2-42-ТБ/2025-сонли буйруқлари билан) амалиётга жорий қилинган. Ижтимоий самарадорлиги: Коронавирус инфекцияси ўтказган ва буйрак дисфункцияси ривожланган беморларда ўтказилган антиоксидант даво муолажасидан сўнг динамикада унинг фаолияти ижобий томонга ўзгарди. Танланган даво негизида беморларнинг меҳнатга лаёқатизлик муддатини қисқаришини ҳисоблаш орқали даволаш усули самараси аниқланди. Иқтисодий самарадорлиги: COVID -19 ўтказган беморларда нефропатия ривожланишида антиоксидант препарат - кверцетин кўллаш орқали даволаш самарадорлигини оширилиши ҳисобига стационар даволаниш кўрсатмаси йўқлиги, такрорий кўриклар

қисқарганлиги ҳисобидан ҳар бир нафар бемор учун сарфланадиган харажатларини 102400 сўмга иқтисод қилишга эришилган. Хулоса: Постковид синдромда нефропротекция мақсадида антиоксидант препарат қўллаш натижасида бемор учун сарфланадиган амбулатор ва стационар харажатлардан ҳар бир нафар бемор учун бюджет ҳисобидан 50400 сўм, бюджетдан ташқари маблағлардан еса 52000 сўм иқтисод қилиш имконини берган.

Хулоса: Олинган натижаларнинг амалиётга тадбиқ этилиши аҳоли ўртасида постковид синдромда юзага келадиган нефропатияларни эрта даврларда аниқлаш, антиоксидант терапияни бошлаш ҳамда даво самарасини ошириш имконини берган.

Олиб борилган илмий-тадқиқот натижаларининг амалиётга тадбиғи бўйича Ўзбекистон Республикаси Соғлиқни сақлаш вазирлиги ҳузуридаги Илмий техник кенгашнинг 2025 йил 22-майдаги 18-сонли йиғилиш баённомасига асосан хулоса олинган.

Тадқиқот натижаларининг апробацияси. Мазкур тадқиқот натижалари 4 та илмий-анжуманларда, жумладан 2 та халқаро ва 2 та республика илмий-амалий анжуманларда муҳокамадан ўтказилган.

Тадқиқот натижаларининг эълон қилинганлиги. Диссертация мавзуси бўйича жами 17 та илмий иш, шулардан, Ўзбекистон Республикаси Олий аттестация комиссиясининг докторлик диссертациялари асосий илмий натижаларини чоп этиш тавсия этилган илмий нашрларда 7 та мақола, жумладан, 6 таси республика ва 1 таси хорижий журналларда нашр этилган.

Диссертациянинг тузилиши ва ҳажми. Диссертация таркиби кириш, тўртта боб, хулоса ва фойдаланилган адабиётлар рўйхатидан иборат. Диссертация ҳажми 114 саҳифани ташкил этади.

ДИССЕРТАЦИЯНИНГ АСОСИЙ МАЗМУНИ

Кириш қисмида ўтказилган тадқиқотнинг долзарблиги ва ушбу ишга талаб асослаб берилган, унинг мақсади, вазифалари, объекти ҳамда предмети тавсифланган, мазкур тадқиқотнинг Ўзбекистон республикаси фан ва технологияларининг устивор йўналишларига мослиги кўрсатилган, илмий янгилиги, олинган натижаларнинг илмий ва амалий аҳамияти, тадқиқот натижаларининг амалиётга тадбиқ этилиши, чоп этилган ишлар ҳамда диссертация тузилиши бўйича маълумотлар келтирилган.

Диссертациянинг биринчи **адабиётлар шарҳи** бобида фойдаланилган адабиётлар таҳлили келтирилган. Муаммонинг замонавий ҳолати бўйича маҳаллий ва хорижий адабиёт маълумотлари таҳлил қилинган. Бу бобда улардаги маълумотлар умумлаштирилган ва муаммонинг долзарблиги асосланган.

Диссертациянинг «**Материал ва усуллар**» деб номланган иккинчи бобида объект, предметлар ва тадқиқот ҳамда унда қўлланилган статистик усуллар келтирилган. 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 қилинган ҳамда олинган натижалар баҳоланган. Беморлар COVID-19 клиник кечишига кўра 3 та гуруҳга (енгил, ўрта оғир ва оғир) ажратилдилар ва ўзаро солиштирма таҳлил қилинган.

Илмий изланишнинг 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 олинган. Уларнинг ўртача ёши $33.1 \pm 0,8$ ёш, 65 нафар эркак ва 56 нафар аёллардан иборат бўлган. 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 қилинган. Улар ичидан сийдигида албуминурия аниқланган 121 нафари ажратиб олиниб шифохонадан чиққандан сўнг 6 ой ўтгач иммунофермент таҳлил усулида қон зардобидидаги цистатин-С, интерлейкин-6, малондиалдегид микдорий кўрсаткичлари, сийдикда нефринурия ва коллаген IV антиоксидант нефропротектив муолажалардан олдин ва кейин аниқланган. Шунингдек, беморларнинг барчасида ЭКГ, рентген, буйрақлар УТТ текшируви ўтказилган.

Беморларнинг 7 нафарини енгил, 27 нафарини ўрта оғир ва 87 нафарини оғир даражадаги COVID-19 ўтказган беморлар ташкил этган. Коронавируснинг енгил шакли билан касалланган беморлар назорат гуруҳи сифатида кузатувга олинган ва уларга антиоксидант даво муолажалари ўтказилмаган. Бунга ушбу гуруҳ беморларда оксидатив стресс натижасида кузатиладиган малондиалдегит даражасини референс кўрсаткичларига яқин бўлганлиги асос қилиб олинган.

Тадқиқотда олинган маълумотларга статистик ишлов беришда MS Excel (2021) пакетли компьютер дастуридан ва SPSS for Windows (SPSS, 25.0) фойдаланилган.

Диссертациянинг **учинчи боби** “Шахсий натижалар таҳлили” деб номланиб, ретроспектив таҳлил натижалари келтирилган.

Мазкур бобда кузатувга олинган 400 нафар COVID-19 ўтказган ва ёндош касалликлари бўлмаган беморларнинг анамнестик, лаборатор-асбобий текширувлар натижаларининг солиштирма таҳлили баён қилинган. Қуйидаги 1-жадвалда тадқиқотга жалб этилган беморлар тавсифи келтирилган.

1-жадвал

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

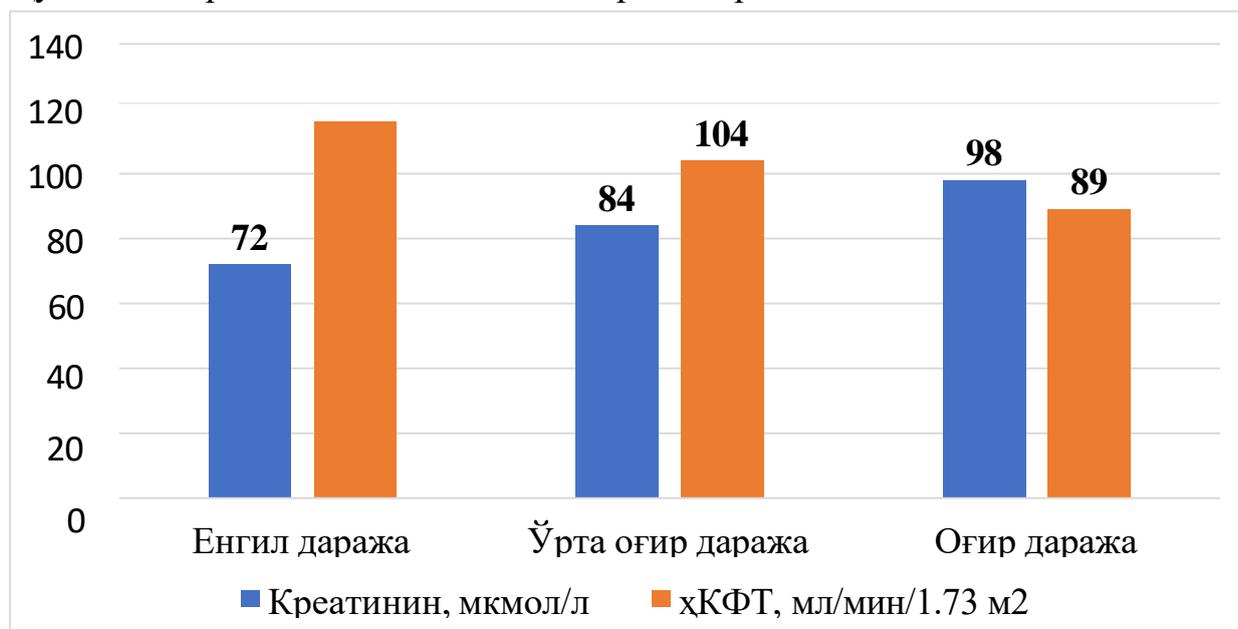
Кўрсаткичлар	COVID-19 билан касалланганлар сони, n=400	P (гуруҳлар ўртасида фарқлар)
--------------	---	-------------------------------

	Енгил даража, n=102	Ўрта оғир даража, n=100	Оғир даража, n=198	ишончилиги)
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	$p_{1-2-3}>0,05$

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 этилган.

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 бўлган. Улар ўзаро солиштира ўрганилганда юқори ишончли ($p<0,001$) фарқлар аниқланган.

Шунингдек, беморларда буйрак фаолиятини баҳолаш мақсадида қон зардобдаги креатинин кўрсаткичлари ўрганилган. Унинг кўрсаткичлари асосида барча гуруҳларда коптокчалар фильтрацияси тезлигини баҳоланган. Қуйидаги 1-расмда олинган натижалар келтирилган.



1- расм. COVID-19 ўтказган ва ёндош касалликлари бўлмаган турли оғирлик даражадаги беморларда креатинин ва у орқали ҳисобланган коптокчалар фильтрацияси тезлигининг солиштира таҳлили

COVID-19 енгил ва ўрта оғир даражаси билан касалланган беморларда

қон зардобидаги креатинин миқдори ўзаро солиштирилганда ишончли фарқ ($p < 0,01$) учинчи гуруҳдаги беморларда эса дастлабки иккала гуруҳдагиларга нисбатан юқори ишончли ($p < 0,001$) фарқ қайд этилди.

Креатинин ёрдамида ҳисобланган коптокчалар филтрацияси тезлиги (хКФТ) гуруҳлар ўртасида ўзаро солиштира ўрганилганда биринчи ва иккинчи гуруҳ орасида ишончли ($p < 0,05$) ҳамда биринчи ва учинчи гуруҳлар ўртасида юқори ишончли ($p < 0,001$) фарқ аниқланган. Иккинчи ва учинчи гуруҳ да хКФТ кўрсаткичларида ишончли фарқ қайд этилмаган.

Ретроспектив таҳлилнинг кейинги босқичида беморлардан олинган сийдик таҳлили протеинурия натижаларидан келиб чиқиб бир кеча кундузлик пешобдаги пешобдаги оксил миқдори аниқланди ва албуминурия даражасидан келиб чиқиб беморлар гуруҳларга ажратилган. 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) киритилган. Қуйидаги 2-расмда барча кузатувдаги беморлар ва уларнинг 121 тасида бир кеча кундузлик протеинурия даражалари кўрсатилган.



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

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

Ўтказилган ретроспектив таҳлил 31.75 % илгари соғлом бўлган коронавирус билан касалланган беморларда турли даражадаги буйраклар дисфункцияси мавжудлигини тасдиқлаган. Бу инфекция ўтказган беморларда, нафақат динамик кузатувлар, балки нефропротектив муолажалар олиб бориш зарурлигини кўрсатган. Шулар эътиборга олиниб юқорида қайд этилган 121 нафар бемор нефропротектив даво негизида кузатувга олинган.

Диссертациянинг **тўртинчи боби** “COVID-19 ўтказган ва ёндош касалликлари бўлмаган буйрак дисфункцияси аниқланган беморларнинг

даволашдан кейинги таҳлил натижалари”га бағишланган.

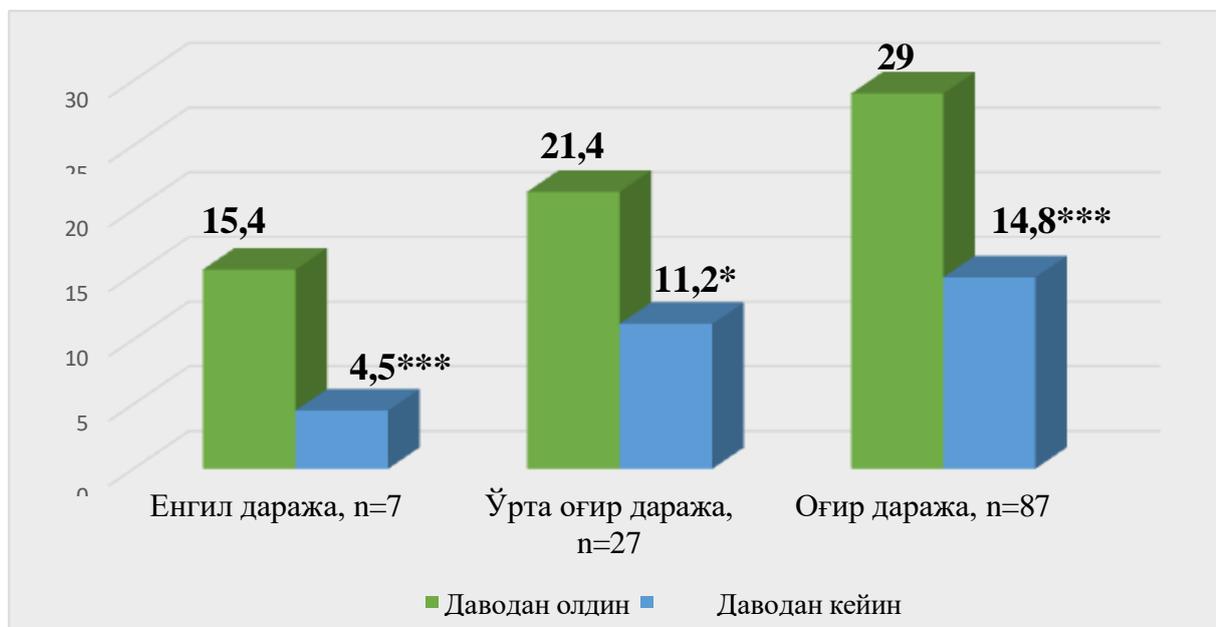
Тадқиқотининг иккинчи босқичига ретроспектив таҳлил қилинган COVID-19 нинг энгил, ўрта оғир ва оғир даражаси билан касалланган 400 нафар беморлар орасидан 121 буйрак дисфункцияси аниқланганлар жалб қилинган. Уларнинг 7 нафарини энгил, 27 нафарини ўрта оғир ва 87 нафарини оғир даражадаги COVID-19 ўтказган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

Проспектив кузатувга олинган беморлар олти ой давомида доимий назоратда бўлган. Диссертациянинг иккинчи бобида келтириб ўтилган лаборатор ва асбобий текширишлар тадқиқотнинг дастлабки биринчи хафтасида ва олти ойдан сўнг ўтказилган. Ушбу гуруҳ беморларга буйраклар дисфункциясини бартараф этиш мақсадида кверцетин препарати 500 мг капсула шаклида кунда 2 мартаба берилди ва олинган натижалар ўзаро солиштирма таҳлил қилинган. Гуруҳлар орасида ўртача ёш, жинс, тана вазни индекси, тамаки чекувчилар сони, систолик ва диастолик қон босими солиштирма ўрганилганда ишончли фарқ кузатилмаган ($p>0,05$).

Проспектив кузатувга олинган беморларда тадқиқотнинг мақсад ва вазифаларидан келиб чиқиб даво муолажасидан олдин ва олти ойдан кейин стандарт умумклиник таҳлилдан ташқари махсус текширувлар ўтказилган.

Даво муолажаларидан олдин интерлейкин-6 кўрсаткичлари биринчи гуруҳ билан иккинчи гуруҳлар ўртасида ишончли ($p<0,05$) ва учинчи гуруҳ орасида юқори ишончли ($p<0,001$) фарқ аниқланган. Иккинчи ва учинчи гуруҳ кўрсаткичлари орасида ишончли фарқ қайд этилмаган ($p>0,05$).

Ўтказилган даво муолажаларидан сўнг COVID-19 нинг энгил даражаси билан касалланганларда интерлейкин-6 кўрсаткичи деярли 3.5 мартаба камайган. Касалликнинг ўрта оғир шакли билан оғриганларда унинг миқдори даводан кейин 1.91 мартаба камайиб, ишончли ($p<0,05$) фарқ аниқланган. Оғир даражадаги коронавирус билан касалланганларда интерлейкин-6 миқдори 29 дан 14,8 пг/мл га деярли 2 мартаба камайиб, юқори ишончли ($p<0,001$) фарқни намоён қилган. Қуйидаги 3-расмда олинган натижалар келтирилган.



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

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

Тадқиқотга жалб қилинган беморларда буйраклар дисфункциясини креатинин ва цистатин С ёрдамида даводан олдин ҳамда олти ойдан кейин ўрганилган ва олинган натижалар ўзаро солиштирма баҳоланган. Қуйидаги 2-жадвалда унинг натижалари келтирилган.

2-жадвал.

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

Кўрсаткичлар	Буйраклар дисфункцияси аниқланганлар сони, n=121						P (гурuhlар ўртасида фарклар ишончилиги)
	COVID-19, енгил даража, 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±2.1*	90.4±4.2	73.6±3.4**	101.6±6.4	88.3±4.5*	p ₁₋₂₋₃ <0,001
Креатинин бўйича ҳисобланган КФТ, $\text{мл/мин}/1.73 \text{ м}^2$	120±2.8	126±3.1	99±2.5	118±2.8**	86±2.1	102±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±0.04*	1.28±0.06	1.05±0.02**	p ₂₋₃ < 0,05 p ₁₋₂ < 0,05 p ₁₋₃ < 0,001
Цистатин С бўйича ҳисобланган КФТ, 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

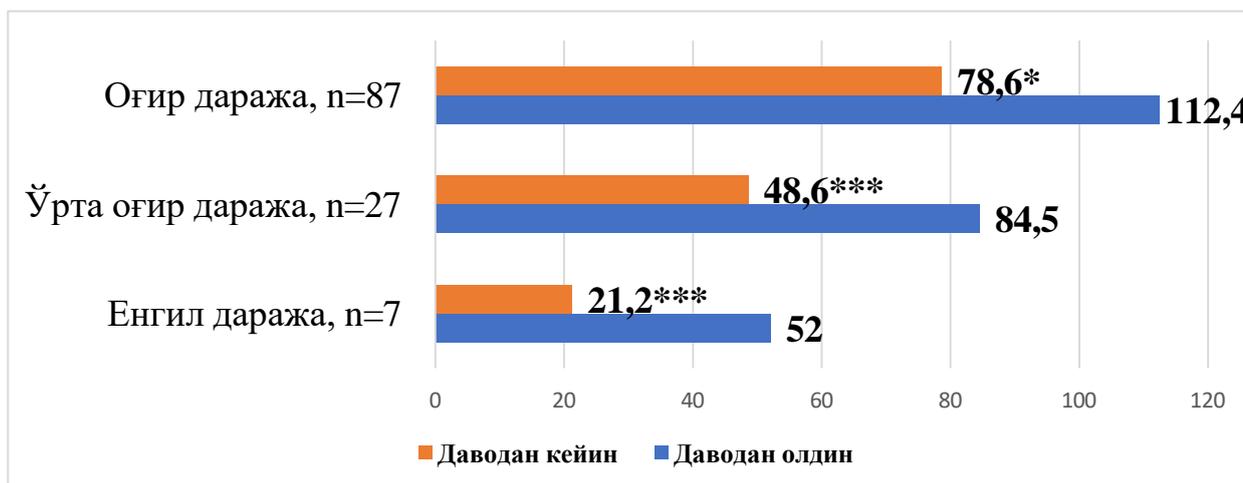
- фарқлар даводан олдинги ва кейинги кўрсаткичлар орасидаги фарқлар ишончилиги (- P<0,05, ** - P<0,01, *** - P<0,001).

Юқоридаги жадвалда келтирилганидек, дастлаб беморларда буйрақлар функционал ҳолати креатинин ёрдамида даводан олдин ва кейин баҳоланган. Креатинин кўрсаткичи COVID-19 нинг энгил, ўрта оғир ва оғир даража билан касалланганларда мос равишда 70.2 , 90.4 ва 101.6 мкмол/Л ни ташкил қилган. Улар ўзаро солиштирилганда барча гуруҳларда бир бирига нисбатан даводан олдин юқори ишончли фарқ қайд этилган. Ўтказилган нефропротектив даво муолажасидан сўнг уччала гуруҳда мос равишда 10, 17, 13 мкмоль/лга камайганлиги кузатилган.

Цистатин С кўрсаткичлари COVID -19 нинг энгил, ўрта оғир ва оғир даражаси билан оғриганларда даводан олдин 1,3 мг/л дан ошмаган. Ўтказилган даво муолажасидан олти ойдан сўнг биринчи ва иккинчи гуруҳда цистатин С даражасида яққол ўзгариш кузатилмаган, учинчи гуруҳда эса 1.2 мартаба пасайганлиги қайд этилган. 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 қилган.

Олти ойлик кузатув ва даво муолажасидан сўнг COVID -19 нинг энгил шакли билан хасталанган беморларда 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 кузатилган. Ўрта оғир шаклида олти ойдан сўнг 76±3.6 дан 90±3.4 мл га ошган ва ишончли фарқ (p<0,01) қайд этилган. 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) бўлган.

Шунингдек, COVID-19 натижасида яллиғланиш жараёнларининг организмда узоқ вақт давомида сақланиб туриши, буйрак дисфункцияси ривожланган беморларда ушбу аъзода фиброз жараёнлари ривожланишига сабаб бўлади. Шуни инобатга олиб тадқиқотга жалб қилинган беморларда асосий фиброз маркерларидан бири бўлган IV тип коллагенни даводан олдин ва кейин ўрганилган. Олинган натижалар 4-расмда келтирилган.



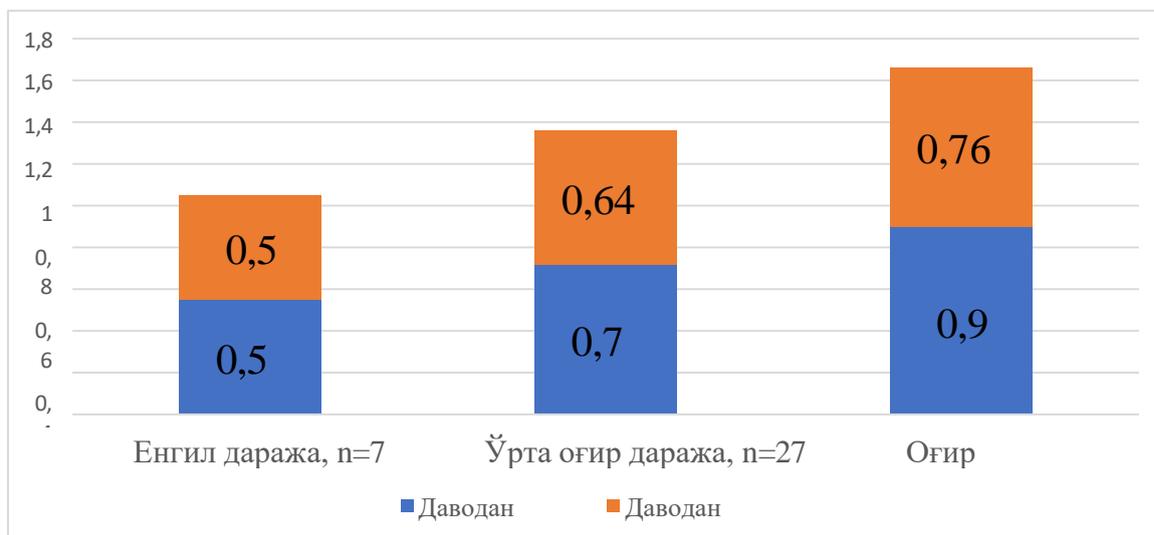
4- расм. COVID-19 ўтказган ва ёндош касалликлари бўлмаган турли даражадаги буйраклар дисфункцияси аниқланган беморларда IV тип коллаген кўрсаткичларининг даводан олдин ва кейинги солиштира таҳлили (нг/мл)

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

Расмда келтирилганидек, даво муолажаларидан олдин IV тип коллаген кўрсаткичлари COVID-19 нинг энгил, 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 бўлган. Улар ўзаро солиштира ўрганилганда биринчи гуруҳ билан қолган икки гуруҳ орасида юқори ишончли ($p < 0,001$) фарқ аниқланган. Иккинчи ва учинчи гуруҳ кўрсаткичлари орасида ишончли фарқ қайд этилмаган ($p < 0,05$).

Ўтказилган даво муолажаларидан сўнг COVID-19 нинг энгил 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 камайган ва юқори ишончли фарқ ($p < 0,001$) кузатилган. 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 аниқланган. Оғир даражадаги коронавирус билан касалланганларда IV тип коллаген миқдори $112,4 \pm 10,2$ нг/мл дан $78,6 \pm 8,4$ нг/мл га 1.43 мартаба яхшилانган ва ишончли ($p < 0,05$) фарқ кузатилган.

Сўнги йилларда ўтказилган тадқиқотларда турли касалликлар натижасида буйраклардаги ўзгаришлар дастлаб подоцитларда зарарланишидан бошланиши аниқланган. Шу сабабли тадқиқотга жалб қилинган беморларда подоцитлар оқсили ҳисобланган нефринурия даражаси ўрганилган. Қуйидаги 5-расмда олинган натижалар келтирилган.



5- 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 (- $P < 0,05$, ** - $P < 0,01$, *** - $P < 0,001$).

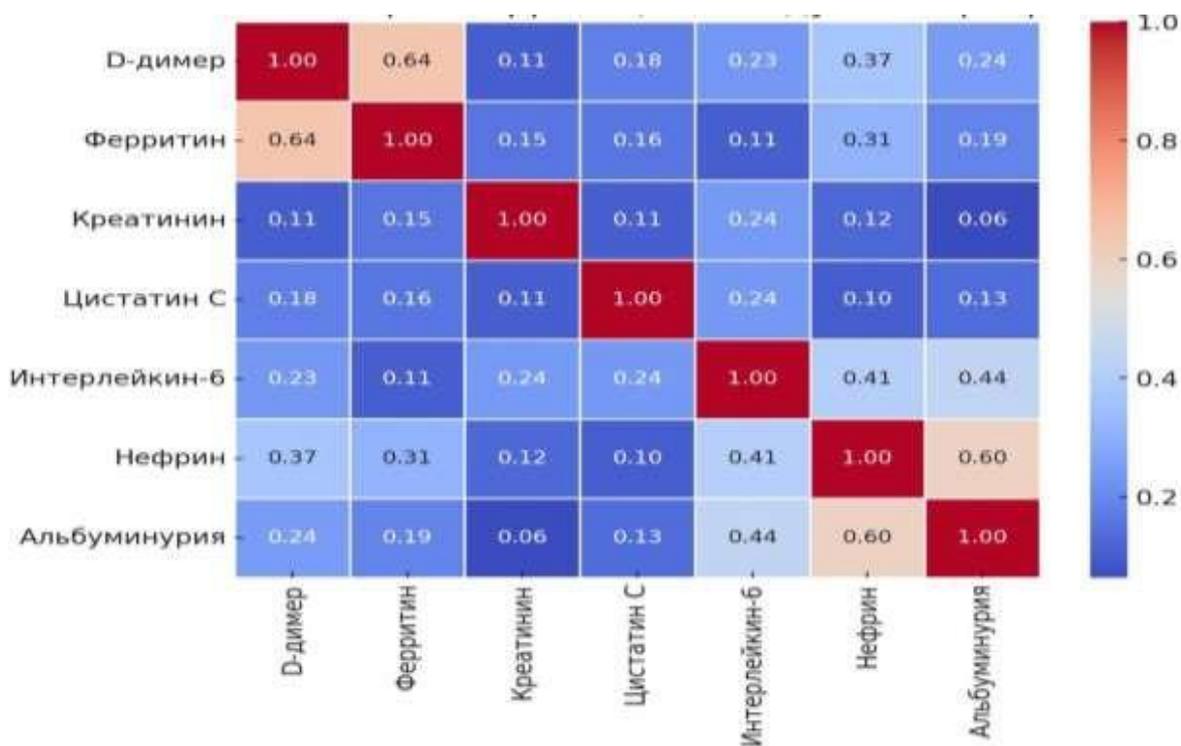
Даво муолажаларидан олдин сийдикда нефрин кўрсаткичлари COVID-19 нинг энгил, ўрта оғир, оғир даражаси билан хасталанганларда 0,9 нг/мл гача даражани намоён қилган.

Ўтказилган даво муолажаларидан сўнг COVID-19 нинг энгил даражаси билан касалланганларда нефринурия кўрсаткичи даводан олдинги қийматларга нисбатан деярли ўзгармаган ($p > 0,05$), ўрта оғир шакли билан оғриганларда унинг миқдори даводан кейин 0,72 нг/мл дан 0,64 нг/мл га ўзгарган ($p < 0,05$). Оғир даража турида эса 1,2 маротаба яхшиланлиги кузатилган ($p < 0,01$).

Шунингдек, беморларда ўтазилган даво муолажаларидан сўнг оксидатив стресснинг асосий маркерларидан бири бўлган малондиалдегит кўрсаткичларини ҳам солиштира ўрганилган.

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 ($p > 0,05$) камайган. 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 ($p < 0,001$) камайган. 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 ($p < 0,01$) камайган.

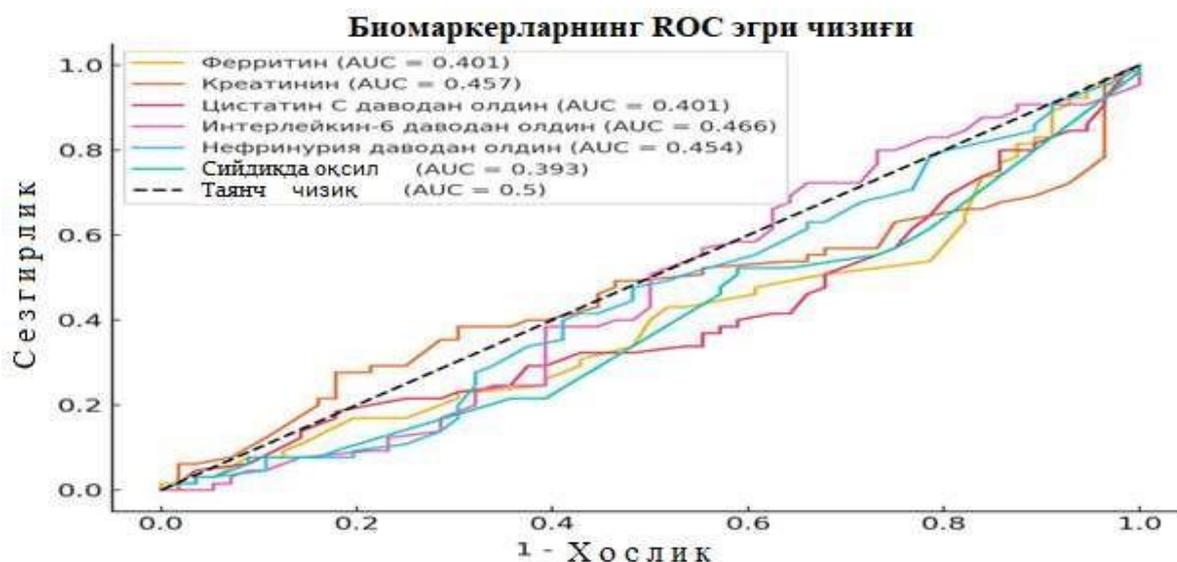
Башоратлаш моделларини ўрганишдан олдин кузатувдаги 121 нафар беморларда турли биомаркерларнинг ўзаро корреляцион боғлиқлик даражасини ўрганилган. Олинган натижалар 6-расмда келтирилган.



6-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 аниқланган.

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 ўрганилган. Олинган натижалар 7-расмда келтирилган.



7-расм. Кузатувдаги 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). Ёндош касалликлари бўлмаган нисбий соғлом кишиларда ушбу қайд этилган маркерларнинг меъеридан бирмунча юқорилиги ҳам келажақда беморларда сурункали буйрак касаллиги ривожланиш эҳтимоли мавжудлигидан далолат беради. Олинган натижалар 50% дан юқори бўлган ҳолларда ишончли деб саналади. Ўтказилган логистик регрессион таҳлилда нефрин (0.276), цистатин С (-0.295) ва альбуминурия (-0.226) каби маркерлар сурункали буйрак касаллиги ривожланиш эҳтимоли юқорилигини тасдиқлади. Олинган натижалар 68% га тенг бўлган ва ўртача ишончилиликни ташкил этган.

“Постковид синдромда кузатиладиган нефропатиялар ва уларни даволашга ёндашувлар” мавзусидаги тадқиқотимиз натижасида қуйидаги хулосалар олинган.

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) СКД 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. ҲКФТ 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.

**НАУЧНЫЙ СОВЕТ PhD.04/30.09.2020.ТІВ.123.01 ПО ПРИСУЖДЕНИЮ
УЧЕНЫХ СТЕПЕНЕЙ ПРИ УРГЕНЧСКОМ ФИЛИАЛЕ
ТАШКЕНТСКОЙ МЕДИЦИНСКОЙ АКАДЕМИИ**

БУХАРСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ ИНСТИТУТ

САФАРОВА ГУЛНОЗ АВАЗХОНОВНА

**Нефропатии наблюдаемые при постковидном синдроме и подходы к их
лечению**

14.00.05- Внутренние болезни

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

Ургенч -2025

Тема диссертации доктора философии (PhD) зарегистрирована в Высшей аттестационной комиссии при Кабинете Министров Республики Узбекистан за В2023.1.PhD/Tib3303

Диссертация выполнена в Бухарском государственном медицинском институте имени Абу Али ибн Сино.

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

Научный руководитель:

Гадаев Абдигаффар Гадаевич
доктор медицинских наук, профессор

Официальные оппоненты:

Якубова Азада Батировна
кандидат медицинских наук, доцент.

Туракулов Рустам Исматуллаевич
доктор медицинских наук, профессор

Ведущая организация:

Андижанский государственный медицинский институт

Защита диссертации состоится «__» _____ 2025 г. в __ часов на заседании Научного совета PhD.04/30.09.2021.Tib.123.01 при Ургенчском филиале Ташкентской медицинской академии. Адрес: Хорезмская область г. Ургенч, улица Аль-Хорезмий, дом -28. Тел./факс: (+998622248484).

С диссертацией можно ознакомиться на Информационно-ресурсном центре Ургенчского филиала Ташкентской медицинской академии (зарегистрирована за №__). Адрес: Хорезмская область г. Ургенч, улица Аль-Хорезмий, дом -28. Тел./факс: (+998622248484).

Автореферат диссертации разослан «____» ____ 2025 год. (Протокол рассылки № __ от « _____ » _____ 2025 года)

Р.Ю. Рузибаев

Председатель научного совета по присуждению ученых степеней, доктор медицинских наук

З.Ф. Джуманиязова

Ученый секретарь научного совета по присуждению ученых степеней, кандидат медицинских наук, доцент

Р.Б.Абдуллаев

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

ВВЕДЕНИЕ (Автореферат диссертации доктора философских наук)

Актуальность и востребованность темы диссертации. Инфекция COVID-19, вспыхнувшая во всем мире в 2019 году, представляет большую угрозу человечеству. По последним официальным данным, по состоянию на ноябрь 2022 года в Узбекистане заболели 244 510 человек, из них 1 637 с летальным исходом. По данным американского Университета Джона Хопкинса, эти цифры в мире составляют 630 920 425 и 6 539 051 человек соответственно. Всемирная организация здравоохранения сообщила, что по состоянию на 3 марта 2023 года в мире было зарегистрировано 758 миллионов подтвержденных случаев COVID-19¹. Хотя большинство пациентов выздоравливают и возвращаются в первичное состояние, у некоторых из них продолжают оставаться проблемы со здоровьем, и данный процесс называется состоянием после острого, либо COVID затяжного течения. Всемирная организация здравоохранения определяет длительный COVID как сохранение симптомов в течение трех месяцев и более после первичного инфицирования, а также появление новых симптомов при отсутствии других причин. Иногда даже после легкой инфекции могут наблюдаться стойкие симптомы. Хотя основной мишенью коронавируса является дыхательная система, при распространении вируса через кровь поражаются и другие органы. Потому что он содержит несколько трансмембранных гликопротеинов, которые создают условия для взаимодействия с клетками человеческого организма. Таким образом, на сегодняшний день многочисленные наблюдения доказали, что COVID-19 — это системное заболевание, поражающее не только дыхательную систему, но и другие системы и вызывающее серьезные осложнения.

Поражение почек у пациентов с COVID-19 носит многофакторный характер. Прежде всего, вирус оказывает прямое цитопатическое действие на почки. Этот эффект был доказан путем обнаружения вирусных фрагментов в моче пациентов с помощью полимеразной цепной реакции. Для проникновения в клетки пациента он использует рецепторы ангиотензинпревращающего фермента (АПФ) 2 типа. Последние данные секвенирования тканей человека подтвердили, что АПФ2 в почках содержится в 100 раз больше, чем в легких. По некоторым данным, вирус поражает непосредственно почечные канальцы, и это подтверждается следующим. Во-первых, обнаружение некоторых компонентов вируса в моче. Это указывает на то, что он взаимодействует с канальцами или оказывает на них прямое воздействие. Во-вторых, экспрессия АПФ 2 ограничена проксимальными канальцами. Наконец, третье подтверждение доказывает, что COVID -19 выделяется с мочой между второй и третьей неделями инфекции, который указывает, что этот вирус поражает почечные канальцы. В одном из последних исследований с использованием электронного микроскопа фрагменты вируса были обнаружены в эндотелиальных клетках капилляров нефронов пациентов с COVID-19. Эти

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.

частицы, обнаруженные в состоянии апоптоза, еще раз подтверждают, что коронавирус вызывает эндотелиит и развитие диссеминированной эндотелиальной дисфункции у пациентов. Результаты гистологического исследования почек шести пациентов, умерших от коронавируса, показали, что у них имелся острый канальцевый некроз и массивная инфильтрация лимфоцитами².

В нашей стране реализованы и продолжают осуществляться комплексные меры по кардинальному улучшению оказания качественных медицинских услуг населению, в том числе по улучшению реабилитации пациентов с COVID-19 и снижению осложнений.

На сегодняшний день механизмы прогнозирования развития длительной формы COVID-19 не изучены. Хотя для нас очевидно, что COVID-19 — это системное заболевание, поражающее все органы, в Узбекистане на сегодняшний день мало данных о том, какие внутренние органы, помимо лёгких, наиболее подвержены поражению этой инфекцией у здоровых людей.

Данное диссертационное исследование в определенной степени послужит реализации Указа Президента Республики Узбекистан от 28 января 2022 года УП-60 «О Стратегии развития нового Узбекистана на 2022-2026 годы», ПП-5124 от 25 мая 2021 года «Меры комплексного развития сферы здравоохранения»³ и ПП-215 от 25 апреля 2022 года «О дополнительных мерах по приближению первичной медико-санитарной помощи к населению и повышению эффективности медицинских услуг», а также поручений селекторских заседаний по лечению больных COVID-19 и предупреждению распространения инфекции, а также других нормативно-правовых актов, связанных с этой деятельностью.

Соответствие исследований приоритетам развития науки и технологий республики. Данное исследование проводилось в соответствии с приоритетным направлением VI «Медицина и фармакология» республиканского проекта развития науки и технологий.

Уровень изученности проблемы. Данные Университета Джонса Хопкинса в США проанализировали 77 обследований 38 906 пациентов, проходивших лечение в больнице. Из тех, кто соответствовал его критериям, 21 468 были гражданами США и европейских стран, а 9 740 — гражданами Китая. Общий уровень смертности от COVID-19 составлял 20% (18–23%), из которых 23% (19–27%) приходится на США и Европу, а 11% (7–16%) — на Китай. 85% погибших были в возрасте 60 лет и старше. Из них 66% были мужчинами, а 66%, 44%, 39%, 37% и 27% имели гипертонию, курение, диабет и хронические заболевания сердца и почек соответственно. Риск смерти составил 52% (46-60%) с 95% доверительным интервалом при наличии заболеваний сердца, 51% (43-59%) при хронической обструктивной болезни легких, 48% (37-63%) при хронической болезни почек, 39% при хронической болезни печени, 28% (23-36%) при артериальной гипертензии и

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 Указ Президента Республики Узбекистан от 28 января 2022 года УП-60 «О Стратегии развития нового Узбекистана на 2022-2026 годы»

24% (17-33%) при сахарном диабете (Jin M, Tong Q., 2020, Kaiser J. 2020).

Наблюдения показали, что изменения в оксидантных и антиоксидантных системах и возникающее в результате этого состояние окислительного стресса играют значительную роль в повреждении вышеуказанных органов при COVID-19. Известно, что воспаление (в том числе вызванное COVID-19) и окислительный стресс взаимно усиливают друг друга и, следовательно, способствуют обострению основных патологических процессов. В результате пациентам с COVID-19 часто требуется антиоксидантная терапия. Некоторые исследователи рекомендуют использовать высокие дозы витамина С для преодоления этого дефицита при COVID-19 (Vollbracht Claudia, Kraft Karin. 2022).

В некоторых имеющихся литературных источниках содержится информация об изменениях, наблюдаемых в различных внутренних органах, включая почки, у людей, перенесших COVID-19. Последующие наблюдения проводились через три либо шесть месяцев после выписки пациентов из больницы (Ayoubkhani D, Khunti K, 2021). Однако анализ лабораторных тестов у пациентов, перенесших COVID-19 в течение длительного времени, и информация об изменениях в почках у них в изученной нами литературе не отражены. Однако мониторинг функции почек, своевременное выявление почечных поражений и проведение вторичной профилактики имеют большое практическое значение.

Связь диссертационного исследования с планами научно-исследовательских работ высшего образовательного учреждения, где выполнена диссертация. Данная диссертация выполнена в соответствии с планом научно-исследовательских работ Бухарского государственного медицинского института (22/26.05.2022) в рамках темы "Раннее выявление, диагностика и разработка новых методов лечения и профилактики патологических факторов, влияющих на здоровье населения Бухарского региона в пост-COVID-19 периоде" (2022-2026 гг.).

Цель исследования является комплексная оценка функционального состояния почек и совершенствование лечения в раннем постковидном периоде (6 месяцев) на основе результатов лабораторно-инструментального анализа и степени тяжести течения заболевания в острой фазе у пациентов с COVID-19 без сопутствующих заболеваний.

Задачи исследования:

ретроспективный анализ жалоб а также проведенных лабораторных исследований и комплексного лечения 400 пациентов с COVID-19 без сопутствующих заболеваний, находившихся на лечении в стационарных условиях, в острой фазе заболевания;

прогнозирование развития хронической болезни почек у пациентов перенесших COVID-19 с использованием ROC-анализа и логистической регрессии;

определение уровня интерлейкина-6, малондиальдегида до и после 6 месяцев антиоксидантной терапии у пациентов с нефропатией в острой фазе COVID-19;

изучить скорость клубочковой фильтрации с использованием

креатинина и цистатина-С до и после 6 месяцев антиоксидантной терапии у пациентов с нарушением функции почек в острой фазе COVID-19;

оценка процессов фиброза почек с использованием коллагена IV типа и нефрина в моче у пациентов с нефропатией в острой фазе COVID-19 до и после 6 месяцев антиоксидантной терапии.

В качестве **объекта исследования** на первом этапе ретроспективно проанализированы жалобы а также лабораторно-инструментальные исследования и комплексные лечения 400 пациентов, инфицированных коронавирусом и находившихся на лечении в стационаре в острый фазе заболевания. Из них 121 пациент с изменениями в почках были включены в исследование.

Предмет исследования венозная кровь и сыворотка пациентов для иммунологического и биохимического анализа.

Методы исследования. В диссертационной работе использованы клинические, биохимические (ферритин, Д-димер, антитела крови иммуноферментным методом, интерлейкин-6 и коллаген IV типа, нефринурия), инструментальные (ЭКГ, ЭхоКГ) и статистические методы.

Научная новизна исследования заключается в следующем:

оценена подоцитарная дисфункция в развитии нефропатии у пациентов, перенесших COVID-19, и установлено, что повышение уровня малонового диальдегида и воспалительных цитокинов соответственно нефринурии, а также высвобождение этого белка из подоцитов напрямую коррелируется с тяжестью заболевания;

на фоне нарастания нефринурии и малонового диальдегида отмечено параллельное увеличение цистатина-С в крови и коллагена IV типа в моче, оценено развитие склеротических процессов в почках и роль в этом дисфункции подоцитов;

доказано, что при тяжелом протекании болезни изменения в почках сохраняются в течение длительного времени, это вызвано повышенным уровнем малонового диальдегида — маркера окислительного стресса;

подтверждены эффективность лечения и положительные изменения уровня нефринурии и функционального состояния почек в результате антиоксидантного действия кверцетина.

Практические результаты исследования заключаются в следующем:

предложены ранние маркеры указывающие на дисфункцию почек у пациентов с COVID-19;

доказано развитие интерстициальных склеротических процессов, связанных с подоцитарным белком - нефринурией и параллельным повышением цистатина С и коллагена IV типа в моче;

установлено, что при среднетяжелом и тяжелом течении COVID-19 патологические процессы в почках сохраняются в течение длительного времени, и данная группа пациентов нуждаются в длительном наблюдении и проведении нефропротективной терапии;

выявлено, что антиоксидантные препараты оказывают положительное влияние на дисфункцию подоцитов, показателей малондиальдегида,

нефринурию и уровень коллагена IV типа в моче, стабилизируя изменения в почках.

Достоверность результатов исследования основывается на подходах и методах, использованных в научной работе, в аналогичности научных данных с полученными результатами, методологическая правильность проведенных обследований, достаточности количества пациентов, вовлеченных в исследование, анализе с использованием современных статистических тестов, сравнение результатов исследования с международными и локальными исследованиями, заключении, утверждении полученных результатов компетентными структурами и обосновании достоверности результатов.

Научная и практическая значимость результатов исследования.

Научное значение результатов исследования объясняется тем, что нефринурия, интерлейкин-6, цистатин С и альбуминурия являются маркерами, прогнозирующими высокую вероятность развития хронической болезни почек у пациентов с инфекцией COVID-19.

Практическая значимость результатов исследования объясняется тем, что полученные данные выявили высокую чувствительность цистатина С и нефринурии относительно креатинина в оценке нарушения функции почек у пациентов без сопутствующих заболеваний, перенесших COVID-19, а также доказана эффективность антиоксидантной терапии в ее лечении.

Внедрение результатов исследований.

По результатам исследования «Изучение нарушений функции почек у лиц с COVID-19 в различные периоды»:

первая научная новизна: оценена подоцитарная дисфункция в развитии нефропатии у пациентов, перенесших COVID-19, и установлено, что повышение уровня малонового диальдегида и воспалительных цитокинов соответственно нефринурии, а также высвобождение этого белка из подоцитов напрямую коррелируется с тяжестью заболевания на основе этого утверждены методические рекомендации «Прогностические принципы оценки функции почек у больных перенесших COVID-19 в раннем и позднем периоде» (протокол Минздрава от 25.07.2022 № 8н-р/825). Социальная эффективность научной новизны: данная методическая рекомендация позволила на основе изучения раннего выявления развития нефропатии у пациентов с COVID-19 и значения уровня нефринурии как клинико-лабораторного маркера, прогнозирующего прогрессирование и осложнения заболевания, провести профилактику хронической болезни почек с высокой вероятностью ее развития в дальнейшем, а в результате ранней диагностики достигнута предварительная оценка тяжести заболевания. Экономическая эффективность научной новизны: В результате оценки дисфункции подоцитов при развитии нефропатии у больных COVID-19 достигнута экономия затрат на одного пациента в размере 114 300 сум за счет сокращения амбулаторных направлений, необходимости оказания неотложной помощи и отсутствия показаний к стационарному лечению. Заключение: Оценка дисфункции подоцитов при развитии нефропатии у больных COVID-19, а также определение уровня нарастания нефринурии по

показателям воспалительных цитокинов позволили сэкономить 48 800 сумов бюджетных и 65 500 сумов внебюджетных средств на одного пациента на амбулаторно-поликлинических и стационарных затратах.

Вторая научная новизна: при нарастании нефринурии и малонового диальдегида наблюдается параллельное увеличение цистатина-S в крови и коллагена IV типа в моче, развитие склеротических процессов в почках и оценка роли в этом дисфункции подоцитна фоне нарастания нефринурии и малонового диальдегида отмечено параллельное увеличение цистатина-C в крови и коллагена IV типа в моче, оценено развитие склеротических процессов в почках и роль в этом дисфункции подоцитов; предложения включены в содержание методической рекомендации «Прогностические принципы оценки функции почек у больных перенесших COVID-19 в раннем и позднем периоде». (Протокол Минздрава № 8н-р/825 от 25 июля 2022 г.). Данные предложения внедрены в практику в терапевтическом отделении Бухарского городского медицинского объединения Бухарской области и терапевтических отделениях Каганского городского медицинского объединения (приказами главных врачей терапевтического отделения Каганского городского медицинского объединения Бухарской области и Бухарского городского медицинского объединения № 699-2-208-ТБ/2025 от 12 марта 2025 года и № 228-2-42-ТБ/2025 от 13 февраля). Социальная эффективность: Было показано, что у пациентов с COVID-19 без сопутствующих заболеваний цистатин С, мочевого коллаген IV типа и нефринурия высокочувствительны к креатинину при оценке почечной дисфункции, а их использование в качестве прогностических показателей хронического заболевания почек направлено на предотвращение тяжелых и необратимых осложнений в условиях первичной медико-санитарной помощи. Экономическая эффективность: Ранняя диагностика развития склеротических процессов в почках при постковидном синдроме позволила сократить амбулаторные направления в 2 раза, сократить количество осмотров специалистов и других стандартных лабораторных исследований в 2 раза, снизить количество осложнений в 2 раза, что в результате позволило сэкономить 74 280 сумов бюджетных и 70 200 сумов внебюджетных средств на одного пациента в год. Заключение: С нарастанием нефринурии параллельно увеличиваются цистатин-S в крови и коллаген IV типа в моче, определено развитие склеротических процессов в почке и роль в этом дисфункции подоцитов, что позволило сэкономить 144 480 сумов на одного пациента за счет ранней диагностики с использованием разработанных лабораторных критериев, на основании которых сэкономлено 144 480 сумов.

Третья научная новизна: в методические рекомендации «Прогностические принципы оценки функции почек у больных перенесших COVID-19 в раннем и позднем периоде» включены данные о том, что тяжесть патологического процесса и длительное сохранение изменений в почках обусловлены повышенным уровнем малонового диальдегида – маркера оксидативного стресса. (Протокол Минздрава № 8н-р/825 от 25 июля 2022 г.). Данные предложения внедрены в практику в терапевтическом отделении Бухарского городского медицинского объединения Бухарской

области и терапевтических отделениях Каганского городского медицинского объединения (приказами главных врачей терапевтического отделения Каганского городского медицинского объединения Бухарской области и Бухарского городского медицинского объединения № 699-2-208-ТБ/2025 от 12 марта 2025 года и № 228-2-42-ТБ/2025 от 13 февраля). Социальная эффективность: Длительное сохранение воспалительных процессов в организме вследствие COVID-19 обуславливает развитие фиброзных процессов в этой области у пациентов с выраженной почечной дисфункцией. Выявленное нововведение, в свою очередь, может снизить потребность в диализе и других видах лечения, которые могут привести к пожизненной инвалидности. Экономическая эффективность: За счет выявления длительного сохранения изменений почек у тяжелых больных COVID-19 и профилактики осложнений сокращается амбулаторная обращаемость пациентов в 2 раза, количество осмотров специалистов и других стандартных лабораторных исследований сокращается в 3 раза, а осложнений – в 4 раза, что приводит к экономии бюджетных средств в размере 104 420 сумов и внебюджетных средств – 84 400 сумов на одного пациента в год. Заключение: Исходя из длительного сохранения изменений в почках у тяжелых больных COVID-19, ранняя диагностика развития фиброза позволила сэкономить 188 820 сумов на одного пациента на амбулаторном и стационарном лечении.

Четвертая научная новизна: показано, что антиоксидантное действие кверцетина приводит к положительным изменениям уровня нефринурии и функционального состояния почек, а также доказана эффективность лечения, что включено в содержание методических рекомендаций «Прогностические принципы оценки функции почек у больных перенесших COVID-19 в раннем и позднем периоде». (Протокол Минздрава № 8н-р/825 от 25 июля 2022 г.). Данные предложения внедрены в практику в терапевтическом отделении Бухарского городского медицинского объединения Бухарской области и терапевтических отделениях Каганского городского медицинского объединения (приказами главных врачей терапевтического отделения Каганского городского медицинского объединения Бухарской области и Бухарского городского медицинского объединения № 699-2-208-ТБ/2025 от 12 марта 2025 года и № 228-2-42-ТБ/2025 от 13 февраля). Социальная эффективность: После антиоксидантной терапии у пациентов с коронавирусной инфекцией и развившейся дисфункцией почек отмечено изменение их активности в положительную сторону. Эффективность метода лечения определялась путем расчета сокращения сроков нетрудоспособности больных на основе выбранного лечения. Экономическая эффективность: За счет повышения эффективности лечения антиоксидантным препаратом кверцетин при развитии нефропатии у больных COVID-19, не возникло показаний к стационарному лечению и сократилось число повторных обследований, в результате чего экономия составила 102 400 сумов на одного пациента. Заключение: Применение антиоксидантных препаратов для нефропротекции при постковидном синдроме позволило сэкономить 50 400 сумов бюджетных и 52 000 сумов внебюджетных средств на каждого

пациента на амбулаторных и стационарных расходах.

Заключение: Практическое применение полученных результатов позволило на ранней стадии выявлять нефропатии, возникающие при постковидном синдроме среди населения, начинать антиоксидантную терапию и повышать эффективность лечения.

На основании протокола № 18 заседания Научно-технического совета при Министерстве здравоохранения Республики Узбекистан от 22 мая 2025 года сделано заключение о практическом применении результатов проведенных научных исследований.

Утверждение результатов исследования. Результаты исследований обсуждались на 4 научных конференциях, в том числе на 2 международных и 2 республиканских научно-практических конференциях.

Публикация результатов исследования. Всего по теме диссертации опубликовано 17 научных работ, из них 7 статей опубликовано в научных изданиях, в том числе 6 в республиканских и 1 в зарубежных журналах, в которых изложены основные научные результаты докторских диссертаций ВАК Республики Узбекистан рекомендованных к публикации.

Структура и объем диссертации. Диссертация состоит из введения, четырех глав, заключения, выводов и практических рекомендаций, а также списка использованной литературы. Объем диссертации составляет 114 страниц.

ОСНОВНАЯ ЧАСТЬ ДИССЕРТАЦИИ

Во **введении** описывается актуальность проведенного исследования и обоснование данной работы, описываются ее цель, задачи, объект и предмет, указывается на соответствие данного исследования приоритетным направлениям науки и техники Республики Узбекистан, излагаются научная новизна, научное и практическое значение полученных результатов, применение результатов исследования на практике, сведения об опубликованных работах и состав диссертации.

Первая глава **обзора литературы** диссертации содержит анализ использованной литературы. Проанализированы сведения отечественной и зарубежной литературы о современном состоянии проблемы. В этой главе обобщена содержащаяся в них информация и обоснована актуальность проблемы.

Во второй главе диссертации под названием **«Материалы и методы»** представлены объект, предметы и методы исследования, а также использованные в нем статистические методы. На первом этапе исследования проведен ретроспективный анализ лабораторно-инструментальных исследований и комплексного лечения, проведенных в острый период заболевания у 400 пациентов (в возрасте 18-45 лет, 200 мужчин и 200 женщин) без сопутствующих заболеваний, находившихся на лечении по поводу COVID-19 и в дальнейшем наблюдавшихся в Бухарской областной больнице инфекционных заболеваний и Бухарском областном многопрофильном медицинском центре, приведена оценка полученных результатов. Пациенты разделены на 3 группы (легкая, средняя и тяжелая) в

зависимости от клинического течения COVID-19 и проанализированы для сравнения.

На втором этапе исследование в результате ретроспективного анализа отдельно выделено 121 пациент с микро- и макроальбуминурией (выше 30 мг/л) в моче из трех групп пациентов с COVID-19. Их средний возраст составил $33,1 \pm 0,8$ года, среди них было 65 мужчин и 56 женщин. Первоначально в острый период COVID-19 изучены жалобы и анамнез 400 пациентов, проанализированы результаты общего анализа мочи, общеклинических, биохимических анализов крови, коагулограммы, компьютерной томографии (КТ). Из них 121 пациент с альбуминурией в моче были включены в исследование, и через 6 месяцев после выписки из больницы у них методом иммуноферментного анализа определялись уровни сывороточного цистатина-С, интерлейкина-6, малондиальдегида, коллагена IV типа и нефринурия в моче до и после антиоксидантного нефропротективного лечения. Также всем пациентам проводилась ЭКГ, рентгенография и УЗИ почек.

Из них 7 пациентов имели легкую форму течения COVID-19, 27 — среднетяжелую и 87 — тяжелую. Пациентов с легкой формой коронавирусной инфекции наблюдали в качестве контрольной группы и не получали антиоксидантную терапию. Это было основано на том, что уровень малонового диальдегида, наблюдаемый в результате окислительного стресса у данной группы пациентов, был близок к референтным показателям.

Для статистической обработки полученных в ходе исследования данных использовался компьютерный пакет MS Excel (2021) и SPSS для Windows (SPSS, 25.0).

Третья глава диссертации называется «Анализ личных результатов» и представляет результаты ретроспективного анализа.

В данной главе представлен сравнительный анализ результатов анамнестического, лабораторного и инструментального обследования 400 пациентов, перенесших COVID-19 и не имевших сопутствующих заболеваний. В таблице 1 ниже представлено описание пациентов, включенных в исследование.

Таблица 1

Сравнительный анализ возраста, пола и некоторых показателей пациентов, перенесших COVID-19, и пациентов без сопутствующих заболеваний

Показатели	Число инфицированных COVID-19, n=400			P (достоверность различий между группами)
	Легкая, n=102	Среднетяжелая, n=100	Тяжелая, n=198	
Средний возраст, (лет)	32.7 ± 2.15	34.7 ± 2.05	34.5 ± 2.9	$p_{1-2-3} > 0,05$
Женщины, (количество)	48 (47%)	49 (49%)	103 (52%)	$p_{1-2-3} > 0,05$

Мужчины, (количество)	54 (53%)	51 (51%)	95 (48%)	$p_{1-2-3}>0,05$
Индекс массы тела, кг/м ²	25.7±4.4	26.2±4.5	29.4±5.4	$p_{1-2-3}>0,05$
Курение, %	24%	35%	39%	$\chi^2_{1-3}=5.2, p<0.05$
Систолическое артериальное давление, мм.рт.ст.	128.2±6.7	126±8.2	130.2±9.6	$p_{1-2-3}>0,05$
Диастолическое артериальное давление, мм.рт.ст.	78,2±2,4	84,5±2,6	88,7±2,7	$p_{1-2-3}>0,05$

Результаты ретроспективного анализа пациентов с COVID-19 показали, что тяжесть заболевания не зависела от возраста, пола и индекса массы тела, однако курение оказывало существенное влияние на его легкое и тяжелое течение.

Уровень малонового диальдегида, одного из основных маркеров окислительного стресса, составил 8,4±1,5, 27,3±2,5 и 42,4±3,8 нг/мл у пациентов с легкой, средней и тяжелой формой коронавирусной инфекции соответственно. При их сравнении были обнаружены высокодостоверные ($p<0,001$) различия.

Также исследован уровень креатинина в сыворотке крови для оценки функции почек у пациентов. На основании его показателей мы оценили скорость клубочковой фильтрации во всех группах. На рисунке 1 ниже показаны полученные результаты.

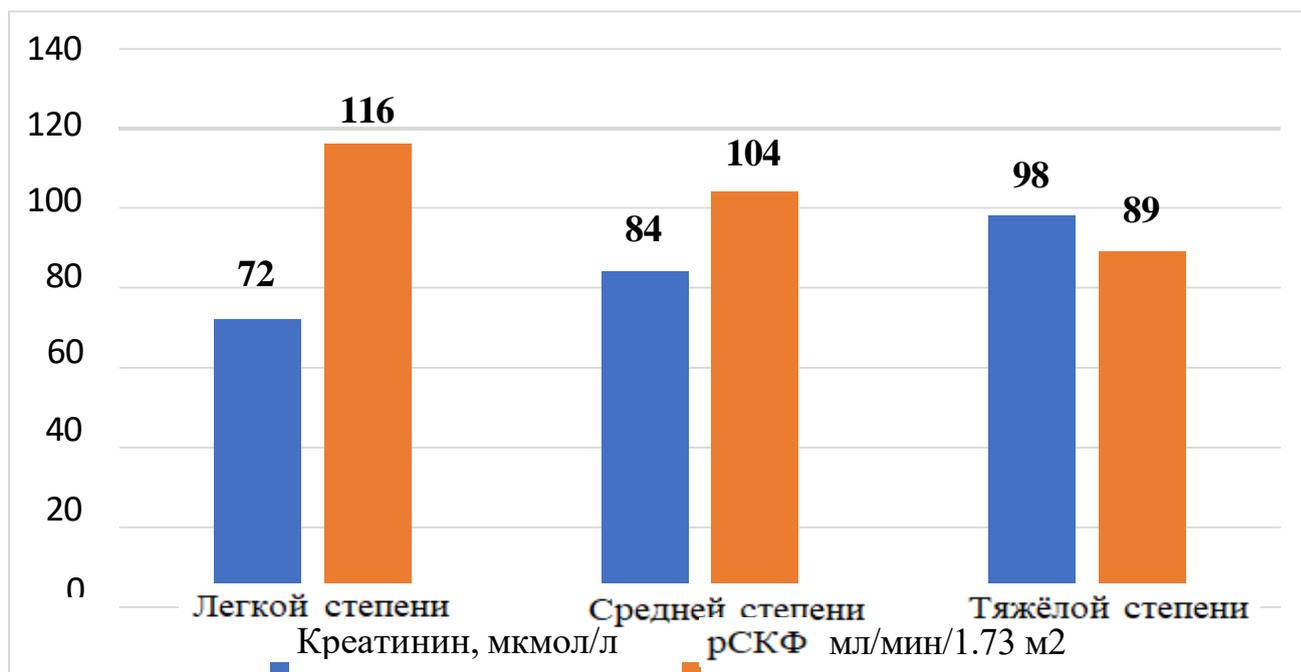


Рисунок 1. Сравнительный анализ креатинина и скорости клубочковой фильтрации, оцененной по креатинину, у пациентов с COVID-19 различной степени тяжести без сопутствующих заболеваний

При сравнении уровня креатинина сыворотки крови у пациентов с

легкой и средней степени тяжести COVID-19 отмечена достоверная разница ($p < 0,01$), а также высокодостоверная разница ($p < 0,001$) у пациентов третьей группы по сравнению с пациентами первых двух групп.

Скорость клубочковой фильтрации (СКФ), рассчитанная по креатинину, выявила достоверное ($p < 0,05$) различие между первой и второй группами и высокодостоверное ($p < 0,001$) различие между первой и третьей группами. Достоверной разницы в показателях рСКФ во второй и третьей группах не выявлено.

На следующем этапе ретроспективного анализа на основании результатов анализа мочи пациентов на протеинурию определялось количество белка в ночной и дневной моче и были разделены на группы в зависимости от уровня альбуминурии в моче. В первую группу вошли пациенты без альбуминурии или с нормоальбуминурией (< 30 мг/л), во вторую группу — с микроальбуминурией (30–300 мг/л), в третью группу — с макроальбуминурией (> 300 мг/л). На рисунке 2 ниже показаны уровни протеинурии в течение суток у всех пациентов, а также 121 из них находившихся под наблюдением.



Рисунок 2. Уровни альбуминурии в течение ночи у пациентов с COVID-19 и без сопутствующих заболеваний

Полученные результаты подтверждают, что коронавирусная инфекция оказывает пагубное воздействие на почечные клубочки. Степень поражения почек вирусом можно оценить как связанную не только с тяжестью заболевания, но и с действием препаратов, используемых для лечения.

Ретроспективный анализ подтвердил, что у 31,75% ранее здоровых пациентов, инфицированных коронавирусом, наблюдалась различная степень нарушения функции почек. Это свидетельствует о необходимости не только динамического наблюдения, но и нефропротективной терапии у больных с инфекцией. Принимая это во внимание, проведено наблюдение за 121 пациентом, упомянутым выше, на основе нефропротективной терапии.

Четвертая глава диссертации посвящена «Результатам анализов пациентов после лечения, перенесших COVID-19 без сопутствующих заболеваний с выявленной дисфункцией почек».

На втором этапе исследования были обследованы 121 пациент с нарушением функции почек из 400 пациентов с легкой, средней и тяжелой формой COVID-19, которые были подвергнуты ретроспективному анализу. Из них 7 пациентов имели легкую форму течения COVID-19, 27 — среднетяжелую и 87 — тяжелую. Пациенты с легкой формой коронавирусной инфекции наблюдались в качестве контрольной группы и не получали антиоксидантную терапию. Это было основано на том, что уровень малонового диальдегида, наблюдаемый в результате окислительного стресса у данной группы пациентов, был близок к референтным показателям.

Пациенты, находившиеся под проспективным наблюдением, находились под постоянным наблюдением в течение шести месяцев. Лабораторные и инструментальные исследования, упомянутые во второй главе диссертации, проводились в течение первой недели исследования и через шесть месяцев. С целью устранения нарушения функции почек данной группе пациентов назначался препарат кверцетин по 500 мг два раза в день, полученные результаты сравнивались и анализировались. При сравнении среднего возраста, пола, индекса массы тела, количества курильщиков, систолического и диастолического артериального давления достоверной разницы между группами не выявлено ($p > 0,05$).

Исходя из целей и задач исследования, помимо стандартных общеклинических анализов, проведена специальные обследования пациентов, которые проспективно наблюдались до и после шести месяцев лечения.

До лечения уровни интерлейкина-6 достоверно различались между первой и второй группами ($p < 0,05$) и высоко достоверно различались между третьей группой ($p < 0,001$). Значимых различий между второй и третьей группами не наблюдалось ($p > 0,05$).

После лечения уровни интерлейкина-6 снизились почти в 3,5 раза у пациентов с лёгкой формой COVID-19. У пациентов со среднетяжёлой и тяжёлой формой COVID-19 его уровни снизились в 1,91 раза после лечения, что свидетельствует о достоверной разнице ($p < 0,05$). У пациентов с тяжёлой формой COVID-19 уровни интерлейкина-6 снизились почти в 2 раза с 29 до 14,8 пг/мл, что свидетельствует о достоверной разнице ($p < 0,001$). Результаты представлены на рисунке 3 ниже.

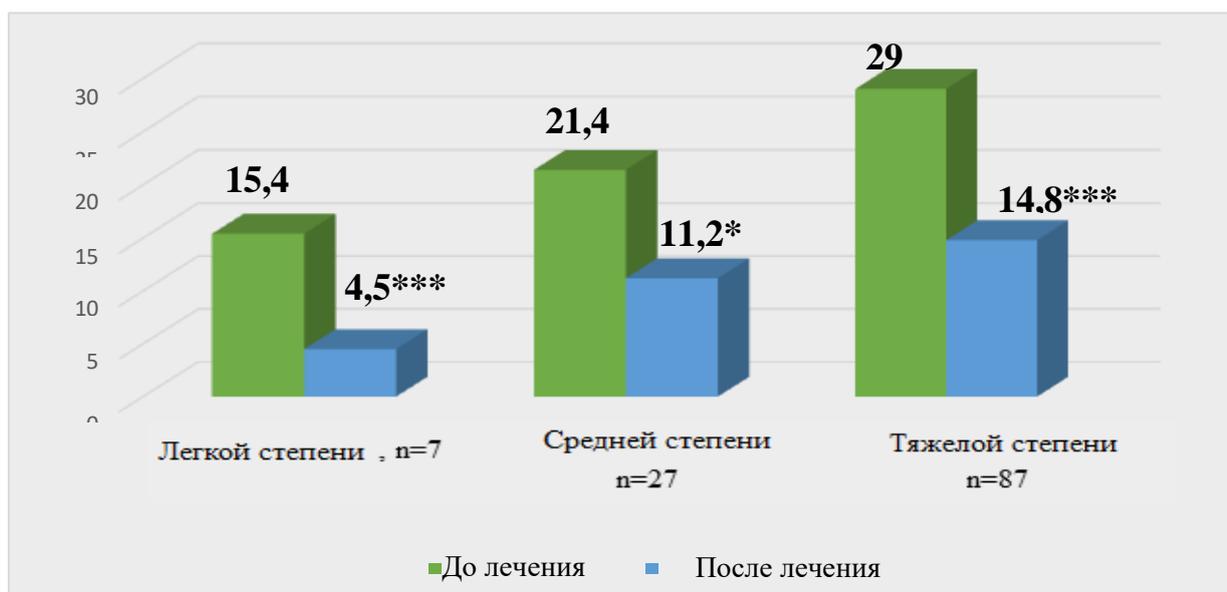


Рисунок 3. Изменения уровня интерлейкина-6 (пг/мл) до и после лечения у пациентов с COVID-19 и различной степенью нарушения функции почек без сопутствующих заболеваний

- различия значимы по сравнению со значениями до лечения (- $p < 0,05$, ** - $p < 0,01$, *** - $p < 0,001$).

Изучено нарушение функции почек у пациентов используя показатели креатинина и цистатина С до и после шести месяцев лечения и сравнены полученные результаты. Результаты показаны в таблице 2 ниже.

Таблица 2. Показатели нарушения функции почек до и после лечения у пациентов, включенных в исследование

Показатели	Количество пациентов с дисфункцией почек, n=121						Р (достоверность различий между группами)
	COVID-19, легкая форма, n=7		COVID-19, среднетяжелая, n=27		COVID-19, тяжелая, n=87		
	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения	
Креатинин, $\mu\text{mol/L}$	70.2±3.4	60.2±2.1*	90.4±4.2	73.6±3.4**	101.6±6.4	88.3±4.5**	$p_{1-2-3} < 0,001$
СКФ, рассчитанная по креатинину, мл/мин/1.73м^2	120±2.8	126±3.1	99±2.5	118±2.8***	86±2.1	102±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±0.04*	1.28±0.06	1.05±0.02**	$p_{2-3} < 0,05$ $p_{1-2} < 0,05$ $p_{1-3} < 0,001$
СКФ, рассчитанная по цистатину С, мл/мин/1.73м^2	93±3.1	106±4.8*	76±3.6	90±3.4**	62±4.9	81±4.1**	$p_{1-2} < 0,01$ $p_{1-3} < 0,001$ $p_{2-3} < 0,05$

- различия представляют собой значимые различия между показателями до и после лечения (- $P < 0,05$, ** - $P < 0,01$, *** - $P < 0,001$).

Как показано в таблице выше, функциональное состояние почек у пациентов первоначально оценивалось с помощью креатинина до и после лечения. Уровень креатинина составил 70,2, 90,4 и 101,6 мкмоль/л у пациентов с легкой, средней и тяжелой формой COVID-19 соответственно. При сравнении была отмечена высокодостоверная разница во всех группах до лечения. После нефропротективного лечения наблюдалось снижение на 10, 17 и 13 мкмоль/л во всех трех группах соответственно.

Уровень цистатина С не превышал 1,3 мг/л у пациентов всех групп с COVID-19 до лечения. Через шесть месяцев после лечения не было существенного изменения уровня цистатина С в первой и вторых группах, а в третьей группе было отмечено снижение в 1,2 раза. Поэтому целесообразно использовать цистатин С для выявления нарушения функции почек у пациентов, перенесших COVID-19, но считающихся относительно здоровыми. По сравнению с креатинином он отличается своей надежностью в выявлении существующей скрытой почечной недостаточности.

Через шесть месяцев наблюдения и лечения расчетный показатель СКФ в минуту на 1,73 м² площади поверхности тела у пациентов с легкой формой COVID-19 увеличился с 93±3,1 мл до 106±4,8, отмечено достоверное (p<0,05) различие. При среднетяжелой форме он увеличился с 76±3,6 до 90±3,4 мл через шесть месяцев, причем отмечена достоверная разница (p<0,01). У пациентов с тяжелым течением заболевания СКФ составила 62±4,9 мл до лечения и 81±4,1 мл после лечения, различия достоверны (p<0,01).

Также длительное сохранение воспалительных процессов в организме вследствие COVID-19 может привести к развитию фиброза в этом органе у пациентов с выраженной дисфункцией почек. Учитывая это, исследован коллаген IV типа, один из основных маркеров фиброза, до и после лечения у пациентов, включенных в исследование. Полученные результаты представлены на рисунке 4.

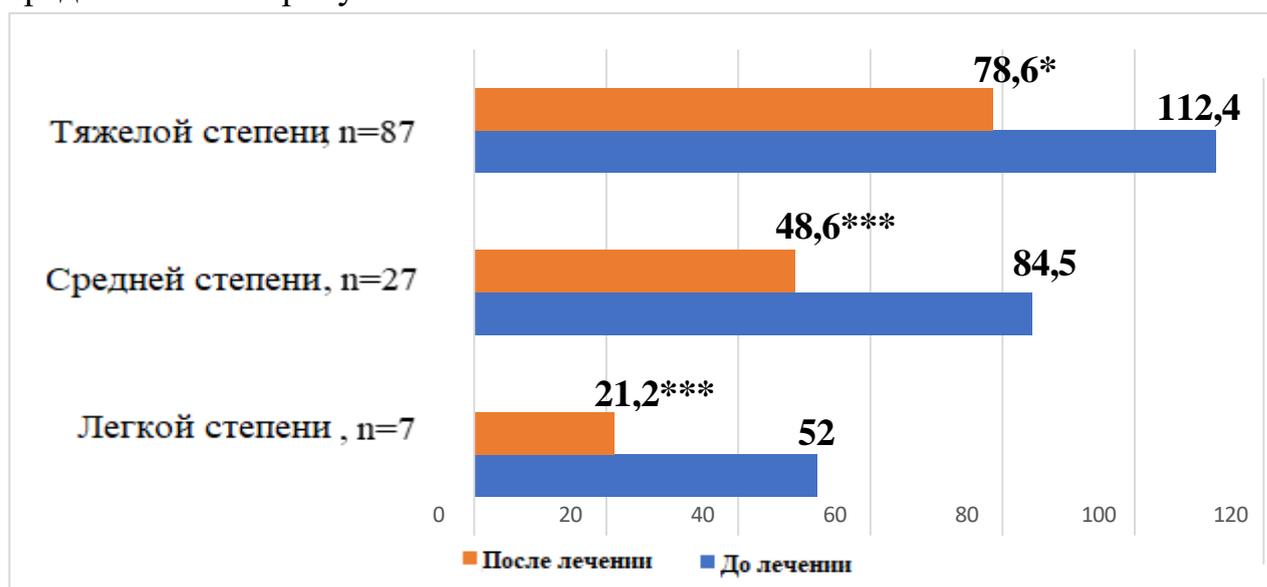


Рисунок 4. Сравнительный анализ уровней коллагена IV типа

(нг/мл) до и после лечения у пациентов с COVID-19 и различной степенью нарушения функции почек без сопутствующих заболеваний

- различия значимы по сравнению со значениями до лечения (- $p < 0,05$,

** - $p < 0,01$, *** - $p < 0,001$).

Как показано на рисунке, до лечения уровень коллагена IV типа составлял $52,0 \pm 4,5$, $84,5 \pm 7,6$ и $112,4 \pm 10,2$ нг/мл у пациентов с легкой, средней и тяжелой степенью COVID-19 соответственно. При сравнении была обнаружена весьма значимая ($p < 0,001$) разница между первой группой и двумя другими группами. Достоверной разницы между показателями второй и третьей групп не выявлено ($p < 0,05$).

После проведенного лечения уровень коллагена IV типа у пациентов с легкой формой COVID-19 снизился в 2,45 раза с $52,0 \pm 4,5$ нг/мл до $21,2 \pm 4,8$ нг/мл, отмечена высокодостоверная разница ($p < 0,001$). У пациентов второй и третьей группы уровень составил $84,5 \pm 7,6$ нг/мл и $48,5 \pm 6,4$ нг/мл до и после лечения, улучшение в 1,74 раза, выявлена значимая ($p < 0,05$) разница. У пациентов с тяжелой формой коронавируса количество коллагена IV типа улучшилось в 1,43 раза со $112,4 \pm 10,2$ нг/мл до $78,6 \pm 8,4$ нг/мл, что является значимой ($p < 0,05$) разницей. Проведенный в настоящем параграфе анализ подтвердил целесообразность использования цистатина С в целях раннего выявления нарушений функции почек у пациентов, перенесших коронавирус. У обследованных пациентов нефропротективная терапия продемонстрировала положительное влияние на скорость клубочковой фильтрации и маркер фиброза коллагена IV типа, а также на снижение почечной дисфункции.

Также изучен уровень нефринурии, который рассчитывался как подоцитарный белок, у пациентов, включенных в исследование. На рисунке 5 ниже показаны полученные результаты.

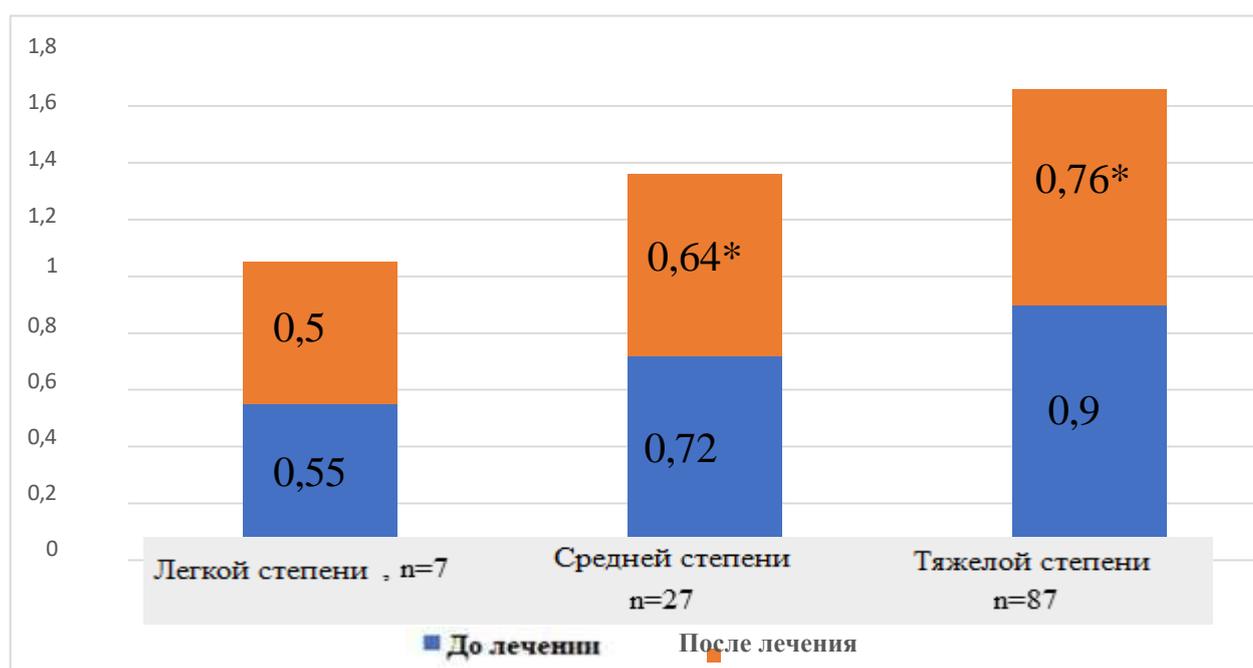


Рисунок 5. Сравнительный анализ показателей нефринурии до и после лечения (нг/мл) у пациентов с COVID-19 и без сопутствующих заболеваний с различной степенью нарушения функции почек

- различия значимы по сравнению со значениями до лечения (- $P < 0,05$, ** - $P < 0,01$, *** - $P < 0,001$).

Как показано на рисунке, до лечения уровень нефрина в моче у пациентов с лёгкой, средней и тяжёлой формой COVID-19 составлял до 0,9 нг/мл.

После лечения уровень нефринурии у пациентов с лёгкой формой COVID-19 практически не изменился по сравнению с показателями до лечения ($p > 0,05$), тогда как у пациентов со средней и тяжёлой формой COVID-19 он изменился с 0,72 нг/мл до 0,64 нг/мл ($p < 0,05$). При тяжёлой форме COVID-19 наблюдалось улучшение в 1,2 раза ($p < 0,01$).

Также сравнили уровень малонового диальдегида, одного из основных маркеров окислительного стресса, после лечения у наших пациентов.

Уровень малонового диальдегида снизился с $8,7 \pm 1,6$ нг/мл до $6,4 \pm 1,7$ нг/мл ($p > 0,05$) до и после лечения у пациентов с легкой формой инфекции COVID-19, которые находились под наблюдением в качестве контрольной группы. В группе со средней степенью тяжести инфекции уровень снизился в 1,97 раза ($p < 0,001$), составив $28,6 \pm 2,7$ и $14,5 \pm 2,8$ нг/мл до и после лечения соответственно. У пациентов с тяжелой формой COVID-19 уровень малонового диальдегида снизился в 1,5 раза ($p < 0,01$) с $44,2 \pm 4,2$ нг/мл до лечения до $28,5 \pm 3,4$ нг/мл после лечения.

Перед изучением прогностических моделей изучена степень взаимосвязи различных биомаркеров у 121 пациента, находившихся под наблюдением. Полученные результаты представлены на рисунке 6.

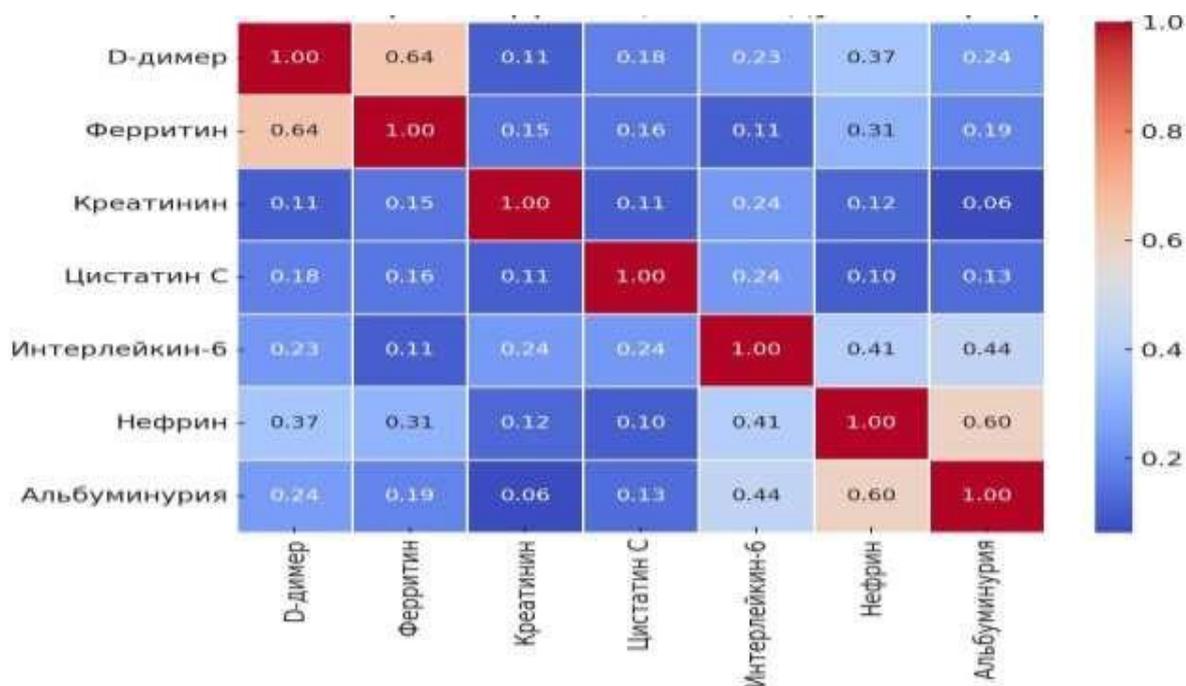


Рисунок 6. Степени интеркорреляции между идентифицированными биомаркерами

Корреляционный анализ выявил умеренно сильные корреляции между нефрином и альбуминурией ($p=0,6$, $p<0,05$), слабые корреляции между интерлейкином-6 и нефрином ($p=0,41$, $p<0,05$), слабые корреляции между альбуминурией и интерлейкином-6 ($p=0,44$, $p<0,05$) и слабые корреляции между нефрином и D-димером ($p=0,31$, $p>0,05$). На основании полученных результатов с помощью ROC-кривых изучена эффективность различных маркеров в прогнозировании хронической болезни почек у 121 пациента с легкой, умеренной и тяжелой степенью нарушения функции почек, включенных в наблюдение. Полученные результаты представлены на рисунке 7.

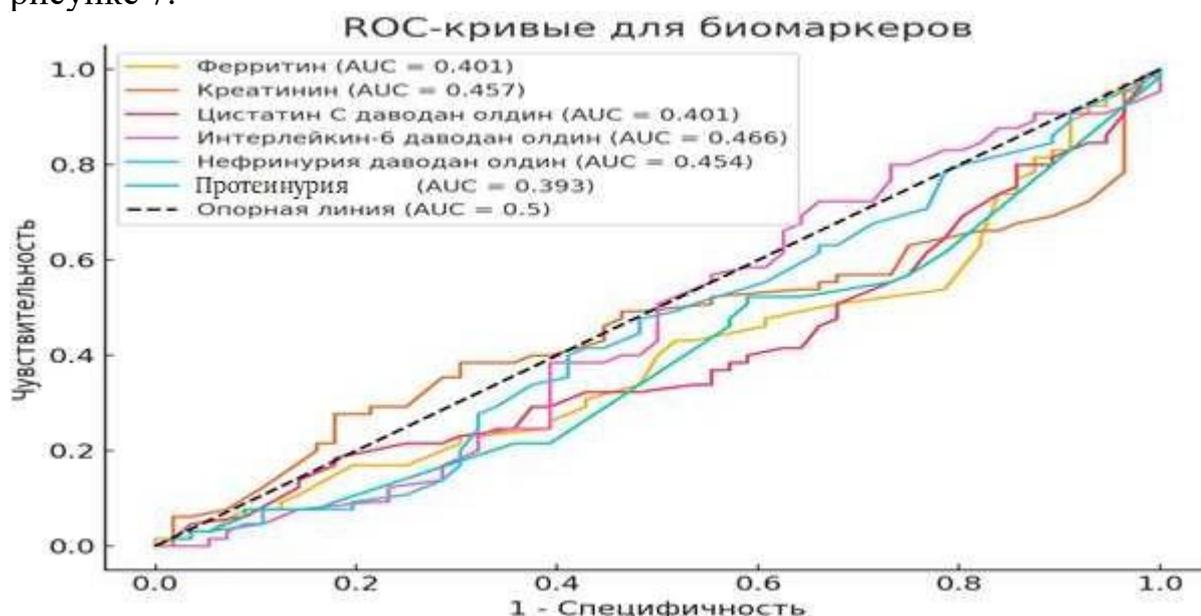


Рисунок 7. Биомаркеры ROC-кривой, выявленные у пациентов в ходе наблюдения

Как показано на рисунке, факторами, оказывающими наибольшее влияние на вероятность развития хронической болезни почек у данной категории пациентов, являются нефринурия ($AUC=0,454$), интерлейкин-6 ($AUC=0,466$), креатинин ($AUC=0,457$) и цистатин С ($AUC=0,401$). Эта модель является одним из видов анализа, используемых для прогнозирования течения заболевания у пациентов. Полученные результаты считаются достоверными, если они превышают 50%. В нашем логистическом регрессионном анализе такие маркеры, как нефрин (0,276), цистатин S (-0,295) и альбуминурия (-0,226), подтвердили высокую вероятность развития хронической болезни почек. Полученные результаты составили 68% и среднюю надежность.

В результате проведенного исследования на тему «Нефропатии, наблюдаемые при постковидном синдроме, и подходы к их лечению» были представлены следующие выводы.

ВЫВОДЫ

1. Анализ клинических и лабораторных данных 400 пациентов, госпитализированных с COVID-19 без сопутствующих заболеваний, показал, что у 121 пациента выявлена нефропатия различной степени тяжести: лёгкой (7 человек), средней тяжести (27 человек) и тяжёлой (87 человек).

2. В ходе анализа ROC-кривых установлено, что показатели нефринурии (AUC=0,454), интерлейкина-6 (AUC=0,466), креатинина (AUC=0,457) и цистатина С (AUC=0,401) не демонстрируют достаточной дискриминационной способности. Логистический регрессионный анализ выявил, что нефрин (0,276), цистатин С (-0,295) и альбуминурия (-0,226) являются предикторами развития хронической болезни почек (ХБП).

3. У пациентов с нефропатией после антиоксидантной терапии наблюдалось значительное снижение уровня интерлейкина-6 и малонового диальдегида ($p < 0,001$ и $p < 0,01$ соответственно), что свидетельствует об эффективности антиоксидантной терапии.

4. При оценке показателя СКФ на основе креатинина и цистатинина С, во всех трех группах показатели, рассчитанные с использованием цистатинина С, выявили значимые различия ($p < 0,001$). Это позволяет рекомендовать цистатин С в качестве эффективного маркера для ранней диагностики почечной недостаточности.

5. После антиоксидантной терапии наблюдалось достоверное снижение уровня IV типа коллагена и нефринурии в моче ($p < 0,05$), что свидетельствует о стабилизации повреждения базальной мембраны клубочков.

**SCIENTIFIC COUNCIL PHD.04/30.09.2020.TIB.123.01 FOR AWARDING
ACADEMIC DEGREES AT THE URGENCH BRANCH OF THE
TASHKENT MEDICAL ACADEMY**

BUKHARA STATE MEDICAL INSTITUTE

SAFAROVA GULNOZ AVAZKHONOVNA

**NEPHROPATHIES OBSERVED IN POST-COVID SYNDROME AND
APPROACHES TO THEIR TREATMENT**

14.00.05- Internal diseases

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

Urgench -2025

The topic of the PhD dissertation is registered with the Higher Attestation Commission under the Cabinet of Ministers of the Republic of Uzbekistan for B2023.1.PhD/Tib3303

The dissertation was completed at the Bukhara State Medical Institute named after Abu Ali ibn Sino.

The dissertation abstract in three languages (Uzbek, Russian, English (summary)) is posted on the web page of the scientific council (www.urgfiltma.uz) and the information and educational portal "ZiyoNet" (www.ziynet.uz).

Scientific supervisor:

Gadaev Abdigaffar Gadaevich
Doctor of Medical Sciences, Professor

Official opponents:

Yakubova Azada Batirovna
Candidate of Medical Sciences, Associate Professor.

Turakulov Rustam Ismatullaevich
Doctor of Medical Sciences, Professor

Leading organization:

Andijan State Medical Institute

The dissertation defense will take place on "___" _____ 2025 at __ o'clock at the meeting of the Scientific Council PhD.04/30.09.2021.Tib.123.01 at the Urgench branch of the Tashkent Medical Academy. Address: Khorezm region, Urgench, Al-Khorezmiy street, house -28. Tel./fax: (+998622248484).

The dissertation can be found at the Information Resource Center of the Urgench branch of the Tashkent Medical Academy (registered under No. ____). Address: Khorezm region, Urgench, Al-Khorezmiy street, house -28. Tel./fax: (+998622248484).

The dissertation abstract was sent out on "_____" _____ 2025.
(Minutes of mailing No. _____ dated "_____" _____ 2025)

R.Yu. Ruzibaev

Chairman of the Scientific Council for Awarding Academic Degrees, Doctor of Medical Sciences

Z.F. Jumaniyazova

Scientific Secretary of the Scientific Council for Awarding Academic Degrees, Candidate of Medical Sciences, Associate Professor

R.B. Abdullaev

Chairman of the scientific seminar at the scientific council for awarding academic degrees, Doctor of Medical Sciences, Professor

INTRODUCTION (Abstract of the dissertation of a Doctor of Philosophy)

The aim of the study is a comprehensive assessment of the functional state of the kidneys and improvement of treatment in the early post-COVID period (6 months) based on the results of laboratory and instrumental analysis and the severity of the disease in the acute phase in patients with COVID-19 without concomitant diseases.

The objects of the research at the first stage was a retrospective analysis of complaints, as well as laboratory and instrumental studies and complex treatments of 400 patients infected with coronavirus and treated in hospital in the acute phase of the disease. Of these, 121 patients with changes in the kidneys were included in the study.

The scientific novelty of the study is as follows:

podocytic dysfunction in the development of nephropathy in patients who have had COVID-19 was assessed, and it was found that an increase in the level of malondialdehyde and inflammatory cytokines, respectively, nephrinuria, as well as the release of this protein from podocytes directly correlates with the severity of the disease;

against the background of an increase in nephrinuria and malondialdehyde, a parallel increase in cystatin-C in the blood and type IV collagen in the urine was noted, the development of sclerotic processes in the kidneys and the role of podocyte dysfunction in this were assessed;

it has been proven that in severe cases of the disease, changes in the kidneys persist for a long time, this is caused by an increased level of malondialdehyde, a marker of oxidative stress;

the effectiveness of treatment and positive changes in the level of nephrinuria and the functional state of the kidneys as a result of the antioxidant effect of quercetin have been confirmed.

Implementation of research results.

Based on the results of the study "Study of renal dysfunction in individuals with COVID-19 in different periods":

First scientific novelty: podocytic dysfunction in the development of nephropathy in patients who have had COVID-19 was assessed, and it was found that an increase in the level of malondialdehyde and inflammatory cytokines, respectively, nephrinuria, as well as the release of this protein from podocytes, directly correlates with the severity of the disease. Based on this, the guidelines "Prognostic principles for assessing renal function in patients who have had COVID-19 in the early and late periods" were approved (protocol of the Ministry of Health dated July 25, 2022 No. 8n-r / 825). Social efficiency of scientific novelty: this methodological recommendation made it possible, based on the study of early detection of nephropathy development in patients with COVID-19 and the value of the level of nephrinuria as a clinical and laboratory marker predicting the progression and complications of the disease, to prevent chronic kidney disease with a high probability of its development in the future, and as a result of early diagnosis, a preliminary assessment of the severity of the disease was achieved.

Economic efficiency of scientific novelty: As a result of assessing podocyte dysfunction in the development of nephropathy in patients with COVID-19, cost savings per patient were achieved in the amount of 114,300 sums due to a reduction in outpatient referrals, the need for emergency care and the absence of indications for inpatient treatment. Conclusion: Evaluation of podocyte dysfunction in the development of nephropathy in patients with COVID-19, as well as determination of the level of nephrinuria increase based on inflammatory cytokine indicators, allowed to save 48,800 sums of budgetary funds and 65,500 sums of extra-budgetary funds per patient on outpatient and inpatient costs.

The second scientific novelty: with an increase in nephrinuria and malondialdehyde, a parallel increase in cystatin-S in the blood and type IV collagen in the urine is observed, the development of sclerotic processes in the kidneys and an assessment of the role of podocyte dysfunction in this against the background of an increase in nephrinuria and malondialdehyde, a parallel increase in cystatin-C in the blood and type IV collagen in the urine was noted, the development of sclerotic processes in the kidneys and the role of podocyte dysfunction in this were assessed; The proposals are included in the content of the methodological recommendation "Prognostic principles for assessing renal function in patients who have had COVID-19 in the early and late periods." (Protocol of the Ministry of Health No. 8n-r / 825 dated July 25, 2022). These proposals have been put into practice in the therapeutic department of the Bukhara City Medical Association of the Bukhara Region and the therapeutic departments of the Kogan City Medical Association (by orders of the chief physicians of the therapeutic department of the Kogan City Medical Association of the Bukhara Region and the Bukhara City Medical Association No. 699-2-208-TB / 2025 dated March 12, 2025 and No. 228-2-42-TB / 2025 dated February 13). Social efficiency: In patients with COVID-19 without comorbidities, cystatin C, urinary collagen type IV and nephrinuria have been shown to be highly sensitive to creatinine in assessing renal dysfunction, and their use as prognostic indicators of chronic kidney disease is aimed at preventing severe and irreversible complications in primary health care. Economic efficiency: Early diagnosis of the development of sclerotic processes in the kidneys in post-COVID syndrome made it possible to reduce outpatient referrals by 2 times, reduce the number of specialist examinations and other standard laboratory tests by 2 times, reduce the number of complications by 2 times, which ultimately saved 74,280 sums of budgetary and 70,200 sums of extra-budgetary funds per patient per year. Conclusion: With the increase in nephrinuria, cystatin-S in the blood and type IV collagen in the urine increase in parallel, the development of sclerotic processes in the kidney and the role of podocyte dysfunction in this were determined, which made it possible to save 144,480 sums per patient due to early diagnosis using the developed laboratory criteria, on the basis of which 144,480 sums were saved.

The third scientific novelty: the methodological recommendations "Prognostic principles for assessing renal function in patients who have had COVID-19 in the early and late periods" include data that the severity of the pathological process and long-term preservation of changes in the kidneys are due to an increased level

of malondialdehyde, a marker of oxidative stress. (Protocol of the Ministry of Health No. 8n-r / 825 dated July 25, 2022). These proposals have been put into practice in the therapeutic department of the Bukhara City Medical Association of the Bukhara Region and the therapeutic departments of the Kogan City Medical Association (by orders of the chief physicians of the therapeutic department of the Kogan City Medical Association of the Bukhara Region and the Bukhara City Medical Association No. 699-2-208-TB / 2025 dated March 12, 2025 and No. 228-2-42-TB / 2025 dated February 13). Social efficiency: Long-term persistence of inflammatory processes in the body due to COVID-19 causes the development of fibrotic processes in this area in patients with severe renal dysfunction. The identified innovation, in turn, can reduce the need for dialysis and other types of treatment that can lead to lifelong disability. Cost-effectiveness: Due to the detection of long-term persistence of kidney changes in severe COVID-19 patients and the prevention of complications, outpatient visits to hospital are reduced by 2 times, the number of specialist examinations and other standard laboratory tests is reduced by 3 times, and complications are reduced by 4 times, which leads to savings of budgetary funds in the amount of 104,420 sums and extra-budgetary funds - 84,400 sums per patient per year. Conclusion: Based on the long-term persistence of kidney changes in severe COVID-19 patients, early diagnosis of fibrosis development allowed saving 188,820 sums per patient on outpatient and inpatient treatment.

The fourth scientific novelty: it is shown that the antioxidant effect of quercetin leads to positive changes in the level of nephrinuria and the functional state of the kidneys, and the effectiveness of the treatment is proven, which is included in the content of the methodological recommendations "Prognostic principles for assessing kidney function in patients who have had COVID-19 in the early and late periods." (Protocol of the Ministry of Health No. 8n-r / 825 dated July 25, 2022). These proposals have been put into practice in the therapeutic department of the Bukhara City Medical Association of the Bukhara Region and the therapeutic departments of the Kogan City Medical Association (by orders of the chief physicians of the therapeutic department of the Kogan City Medical Association of the Bukhara Region and the Bukhara City Medical Association No. 699-2-208-TB / 2025 dated March 12, 2025 and No. 228-2-42-TB / 2025 dated February 13). Social effectiveness: After antioxidant therapy in patients with coronavirus infection and developed renal dysfunction, a positive change in their activity was noted. The effectiveness of the treatment method was determined by calculating the reduction in the period of incapacity for work of patients based on the selected treatment. Cost-effectiveness: Due to the increased effectiveness of treatment with the antioxidant drug quercetin in the development of nephropathy in patients with COVID-19, there were no indications for inpatient treatment and the number of repeat examinations was reduced, resulting in savings of 102,400 sums per patient. Conclusion: The use of antioxidant drugs for nephroprotection in post-COVID syndrome allowed saving 50,400 sums of budgetary funds and 52,000 sums of extra-budgetary funds per patient on outpatient and inpatient costs.

Conclusion: The practical application of the obtained results made it possible

to identify nephropathy occurring in post-COVID syndrome among the population at an early stage, to begin antioxidant therapy and increase the effectiveness of treatment.

Based on the protocol No. 18 of the meeting of the Scientific and Technical Council under the Ministry of Health of the Republic of Uzbekistan dated May 22, 2025, a conclusion was made on the practical application of the results of the conducted scientific research.

Structure and scope of the dissertation.The dissertation consists of an introduction, four chapters, and a conclusion., conclusions and practical recommendations, as well as a list of references.The volume of the dissertation is 114 pages.

ЭЪЛОН ҚИЛИНГАН ИШЛАРИ РЎЙХАТИ
СПИСОК ОПУБЛИКОВАННЫХ РАБОТ
LIST OF PUBLISHED WORKS

I бўлим (I часть; part I)

1. Сафарова Г.А., Гадаев А.Г. Постковид синдромда кузатиладиган нефропатиялар // Тиббиётда янги кун. – 2025. – Т. 4, №78. – Б. 291–301. (14.00.00: № 22)
2. Safarova G.A., Gadaev A.G., Ismatova M.N., Bakhronov B.B. The Prompt Identification and Management of Nephropathies Seen in Post-COVID Syndrome // American Journal of Medicine and Medical Sciences. – 2025. – Vol. 15, No. 4. – P. 1006–1012. (14.00.00: №2)
3. Сафарова Г.А., Гадаев А.Г., Ахмедова Н.Ш. Постковид синдромда кузатиладиган нефропатияларни эрта ташхислаш ва даволаш // Илмий ва инновацион терапия. – 2025. – № 1 (март). – Б. 127–141.
4. Сафарова Г.А., Гадаев А.Г., Ахмедова Н.Ш. Коронавирус инфекцияси ўтказган, буйрак дисфункцияси аниқланган беморларда сурункали буйрак касаллиги ривожланишини башоратлаш // Илмий ва инновацион терапия. – 2025. – № 1 (март). – Б. 141–153.
5. Сафарова Г.А. Клинические особенности нефропатии при постковидном синдроме // Новый день в медицине. – 2024. – Т. 5, № 67. – С. 604–608. (14.00.00: № 22)
6. Сафарова Г.А. Коронавирус инфекцияси ва буйрак шикастланиши // Тиббиётда янги кун. – 2023. – № 6 (56). – Б. 40–45. (14.00.00: № 22)
7. Сафарова Г.А. COVID-19 ва буйрак етишмовчилиги // Тиббиётда янги кун. – 2022. – № 3.1 (107). – Б. 112–116. (14.00.00: № 22)

II бўлим (II часть; II part)

1. Safarova G.A. Kidney damage due to coronavirus // Asian Journal of Pharmaceutical and Biological Research. – 2023. – Vol. 12, Issue 2 (May– Aug). – P. 50–61.
2. Safarova G.A. Clinical and laboratory characteristics of recoverses with nephropathy after coronavirus // Asian Journal of Pharmaceutical and Biological Research. – 2024. – Vol. 13, Issue 1 (Jan.–Apr.). – P. 50–54.
3. Safarova G.A. The problem of nephropathy in patients after coronavirus infection (literature review) // MedUnion. – 2023. – Vol. 2, Issue 3 (September). – P. 332–340.
4. Safarova G.A. Features of the etiology and mechanism of kidney damage in patients with COVID-19 // Asian Journal of Pharmaceutical and Biological Research. – 2022. – Vol. 11, Issue 3 (Sept.–Dec.). – P. 68–71.
5. Сафарова Г.А., Гадаев А.Г., Ахмедова Н.Ш. Ковиддан кейинги синдромда нефропатияларни эрта ташхислаш ва даволаш // Тезислар

тўплами: “Соғлом буйраклар – ҳамма учун”. – 2025. – 12 апрель. – Б. 190–191.

6. Гадаев А.Г., Сафарова Г.А. Нефропатияларни COVID-19 ўтказган беморларда кузатилиши // Тезислар тўплами: “Соғлом буйраклар – ҳамма учун”. – 2025. – 12 апрель. – Б. 100–101.

7. Gadayev A.G., Safarova G.A. Significance of D-dimer and ferritin indicators in patients with various severity levels of COVID-19 // International Conference of Natural and Social-Humanitarian Sciences. – 2025. – Vol. 2, Issue 2. – Brussels, Belgium. – P. 31–32.

8. Gadayev A.G., Safarova G.A. Creatinine and glomerular filtration rate estimated using it in patients with various severity levels of COVID-19 // International Conference of Natural and Social-Humanitarian Sciences. – 2025. – Vol. 2, Issue 2. – Brussels, Belgium. – P. 7–8.

9. Сафарова Г.А., Махмудов Р.Б., Саидов Ф.А. COVID-19 билан касалланган беморларда буйрак шикастланишининг эрта ва кечки асоратларини башоратлаш ва реабилитация қилиш алгоритми // ЭХМ дастури. – 2022. – 27 май. – № DGU 17312.

10. Сафарова Г.А. COVID-19 билан касалланган беморларда касалликдан кейинги ва кечки даврларида буйрак фаолиятини баҳолаш прогностик тамойиллари // Услубий тавсиянома. – Тошкент: ССВ эксперт кенгаши. – 2022. – 25 июль. – № 84-п/825-сон.

Avtoreferat “Durdona” nashriyotida tahrirdan o‘tkazildi
hamda o‘zbek, rus va ingliz tillaridagi matnlarini mosligi tekshirildi.

Bosishga ruxsat etildi: 13.09.2025 Bichimi: 60x84 1/16.
“Times New Roman” garniturada raqamli bosma usulda bosildi.
Shartli bosma tabog‘i: 3,5. Adadi 100. Buyurtma № 265.
Guvohnoma AI №178.08.12.2010

“Sadriddin Salim Buxoriy” MCHJ bosmaxonasida chop etilgan.
Buxoro shahri, M. Iqbol ko‘chasi, 11-uy. Tel.: 65 221-26-45