ВОПРОСЫ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ

UO‘K: 616.61-002.2: 616.98-036-07-08:578.834.11

Nazirjonov Orifxo‘ja Xusankhuja o‘g‘li - assistent
Qo‘qon universiteti Andijon filiali (Andijon, O‘zbekiston)
Abdurahimov Abduxalim Xolidin o‘g‘li - Ph.D., katta o‘qituvchi
Andijon davlat tibbiyot instituti (Andijon, O‘zbekiston)

COVID-19 DA BUYRAKLAR SHIKASTLANISHI PATOGENETIK MEXANIZMLARI

Annotatsiya: *Tadqiqotchilarning aksariyati O‘BSH etiologiyasi va patogenezidan qat’iy nazar, buyrak to‘qimasi shikastlanishining shakllanishida umumiy asosiy bo‘g‘inlar mavjudligini ta’kidlaydilar. Hozirgi vaqtda yallig‘lanish jarayonining rivojlanishi yetakchi hisoblanadi. Zararlovchi omil (ishemiya, nefrotoksik agentlar va boshqalar) endoteliositlar va tubulyar epiteliy hujayralari tomonidan yallig‘lanish mediatorlari (sitokinlar va xemokinlar) ishlab chiqilishini chaqiradi. Leykositlar, shu jumladan neytrofillar jarayonning dastlabki bosqichlarida shikastlanish o‘chog‘iga o‘tib, sitokinlar ajratib chiqaradi va buyrak to‘qimasining zararlanishini kuchaytiradi. Kanalchalar epiteliysi hujayralari sitoskeleti strukturasi buziladi, bu hujayralar ko‘chib tushib, keyinchalik nekrozga yoki apoptozga uchraydi. Kanalchalarning hujayralar, oqsil va hujayra silindrlari bilan tiqilib qolishi, shuningdek kapillyarlarning vazokonstriksiyasi koptokchalar filtratsiyasi tezligi (KFT) pasayishiga sabab bo‘ladi deb taxmin qilinadi.*

Kalit so‘zlar: *COVID-19, buyrak shikastlanishi, patogenez, yallig‘lanish, sitokinlar, endoteliy disfunksiyasi, nefrotoksiklik, ishemiya, apoptoz, nekroz, tubulyar epiteliy, kapillyar vazokonstriksiya, koptokchalar filtratsiyasi tezligi (KFT), immun yondashuv, sitokin bo‘roni.*

Назиржонов Орифхужа Хусанхужаевич - ассистент
Андижанский филиал Кокандского университета (Андижан, Узбекистан)
Абдурахимов Абдухалим Холиддинович - Ph.D., старший преподаватель
Андижанский государственный медицинский институт (Андижан, Узбекистан)

ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ МЕХАНИЗМЫ ПОРАЖЕНИЯ ПОЧЕК ПРИ COVID-19

Аннотация: *Большинство исследователей отмечают, что независимо от этиологии и патогенеза острого повреждения почек, существуют общие ключевые звенья формирования поражения почечной ткани. В настоящее время ведущим механизмом считается развитие воспалительного процесса. Повреждающий фактор (ишемия, нефротоксические агенты и др.) вызывает продукцию медиаторов воспаления (цитокинов и хемокинов) эндотелиоцитами и клетками канальцевого эпителия. Лейкоциты, включая нейтрофилы, на ранних стадиях переходят в очаг повреждения, выделяют цитокины и усиливают повреждение почечной ткани. Нарушение структуры цитоскелета клеток канальцевого эпителия приводит к их десквамации и последующему некрозу или апоптозу. Закупорка канальцев клетками, белками и цилиндрами, а также вазоконстрикция капилляров способствуют снижению скорости клубочковой фильтрации (СКФ).*

Ключевые слова: *COVID-19, поражение почек, патогенез, воспаление, цитокины, эндотелиальная дисфункция, нефротоксичность, ишемия, апоптоз, некроз, тубулярный эпителий, капиллярная вазоконстрикция, скорость клубочковой фильтрации (СКФ), иммунный ответ, цитокиновый шторм.*

Nazirjonov Orifkhuja Khusankhujaevich - assistant
Andijan Branch of Kokand University (Andijan, Uzbekistan)
Abdurahimov Abduhalim Khalidinovich - Ph.D., senior lecturer
Andijan State Medical Institute (Tashkent, Uzbekistan)

PATHOGENETIC MECHANISMS OF KIDNEY INJURY IN COVID-19

Abstract: *Most researchers emphasize that regardless of the etiology and pathogenesis of acute kidney injury, there are common fundamental mechanisms underlying renal tissue damage. Currently, the development of inflammation is considered the leading process. The damaging factor (ischemia, nephrotoxic agents, etc.) induces the*

production of inflammatory mediators (cytokines and chemokines) by endothelial and tubular epithelial cells. Leukocytes, including neutrophils, migrate to the site of injury at the early stages, release cytokines, and exacerbate renal tissue damage. Disruption of the cytoskeletal structure of tubular epithelial cells leads to their desquamation, followed by necrosis or apoptosis. Obstruction of the tubules by cells, proteins, and casts, as well as capillary vasoconstriction, contributes to a decrease in glomerular filtration rate (GFR).

Keywords: *COVID-19, kidney injury, pathogenesis, inflammation, cytokines, endothelial dysfunction, nephrotoxicity, ischemia, apoptosis, necrosis, tubular epithelium, capillary vasoconstriction, glomerular filtration rate (GFR), immune response, cytokine storm.*

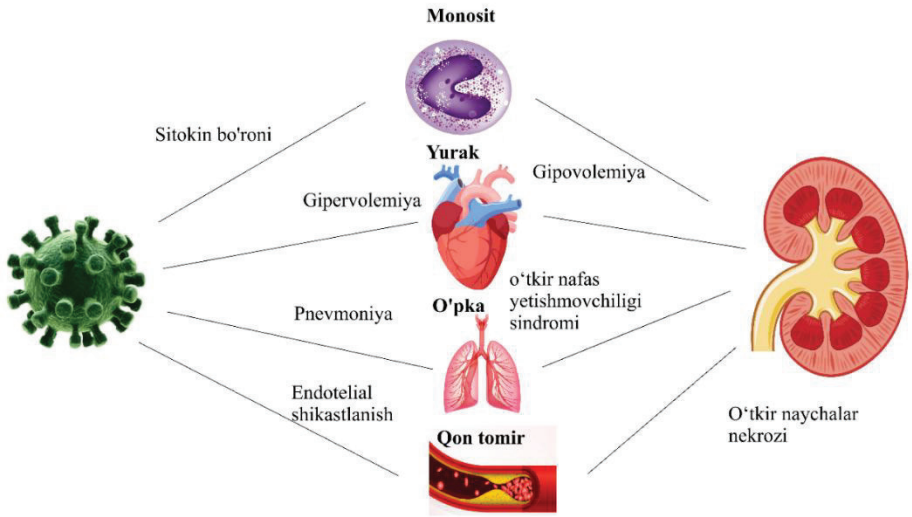
Zamonaviy tasavvurlarga ko‘ra, yangi koronavirus infeksiyasida buyrak shikastlanishi kompleks mexanizmlar – virusning hujayra ichidagi faolligi va keyinchalik hujayra o‘limi, yallig‘lanish oldi sitokinlarining ortiqcha ajralishi va sitokin bo‘roni, renin-angiotenzin-aldosteron tizimi (RAAT) faoliyatining o‘ziga xos xususiyatlari, giperergik yallig‘lanish va immunotrombozni o‘z ichiga oladi. Sanab o‘tilgan bo‘g‘inlarning ta’siri va faolligi nisbati har bir bemorda individual ravishda, patologiyaning rivojlanishiga bir xil hissa qo‘shish yoki mexanizmlardan birining ustunligi bilan ifodalanishi mumkin [1, 21, 23]. Sitokinlarning ta’siri, kardiorenal va o‘pka-buyrak sindromlari kabi a’zolararo o‘zaro ta’sirlar, shuningdek, suv-elektrolit o‘zgarishlari va gemostaz tizimining faollashuvi potensial shikastlovchi omillar sifatida ko‘riladi. Ikkilamchi infeksiyalar va sepsis, ventilyatsion qo‘llab-quvvatlash usullaridan foydalanish, shuningdek, bir qator hollarda rabdomioliz va gemofagositar sindrom rivojlanishi buyrak zararlanishini og‘irlashtiruvchi qo‘shimcha omillar hisoblanadi [4, 7, 24]. SARS-COV-2 tufayli kelib chiqqan septik shok qon perfuziyasining pasayishi va qon oqimida angiotenzin II ning yuqori darajasi tufayli buyrak ishemiyasi va gipoksiyasini keltirib chiqarishi mumkin, bu esa buyrak qon aylanishini yanada kamaytiradi va ishemiyani kuchaytiradi [1, 8]. Rabdomioliz qon zardobi va siydikda kreatinkinaza va mioglobin darajasining oshishi, skelet mushaklarining shikastlanishi bilan tavsiflanadigan klinik va laborator sindrom bo‘lib, hozirgi kunda unga O‘BSH rivojlanishining alohida potensial etiologiyasi sifatida qaralmoqda [3].

COVID-19 bilan kasallangan bemorlarda buyrak shikastlanishining ko‘plab patogenetik mexanizmlarini bir nechta guruhlarga bo‘lish mumkin (1-rasmga qarang) [1, 9]:

Buyrak tuzilmalariga to‘g‘ridan to‘g‘ri sitopatik ta’sir. SARS-CoV-2 virusi inson organizmi hujayralariga 2-toifa angiotenzin o‘zgartiruvchi ferment - AAF2 retseptorlari orqali kiradi, u virus uchun funksional retseptor bo‘lib xizmat qiladi [15]. Xo‘jayin hujayra sitoplazmasida virusning RNK geni ajralib chiqadi va replikatsiyalanib, yangi virus genomini hosil qiladi. Natijada tarkibida vibrionlar bo‘ladigan vezikulalar hosil bo‘lib, ular hujayra membranasiga kirib, viruslarni nafas yo‘llari sekretiga ajratib chiqaradi. AAF2 ning oshqozon-ichak trakti va buyraklarda ekspressiyasi nafas olish organlariga qaraganda deyarli 100 baravar yuqori [1, 7].

COVID-19 da buyraklarning zararlanishida AAF2 retseptorining podositlar, mezangial hujayralar, Bauman kapsulasining pariyetal epiteliysi, proksimal kanalchalar va yig‘uvchi naychalarning hujayralarida yuqori ekspressiyasi muhim patogen rol o‘ynaydi, deb taxmin qilinadi [15].

Shuningdek, to‘qima mikrodisseksiyasi yordamida olingan ma’lum buyrak tuzilmalarida SARS-CoV-2 virus yuklamasini miqdoriy aniqlash jarayonida, autopsiya o‘tkazilgan oltita bemorning uchtasida SARS-CoV-2 virus yuklamasi buyraklarning barcha tekshirilgan qismlarida aniqlandi. Bunda asosan glomerulyar hujayralarning zararlanishi kuzatildi [1, 25].



1-rasm. **COVID-19 da buyraklar shikastlanishining asosiy patogenetik mexanizmlari**

RAAT shikastlanishi. SARS-CoV-2 virusi oqsilining AAF2 retseptorlari bilan bog‘lanishi RAAT ishining buzilishiga, ya’ni angiotenzin II va bradikinin miqdorining ko‘payishiga olib keladi. Bu esa o‘tkir respirator distress sindrom – O‘RDS, o‘pka shishi, miokardit va vazodilatatsiyani keltirib chiqaradi hamda natriyurezni chaqiradi [5, 15]. Ushbu retseptorlar angiotenzin II ni parchalab, uning salbiy ta’sirini kamaytirishga va kontrregulyator ta’sirga ega bo‘lgan angiotenzinni (1-7) sintez qilishga qodir [13]. Ortiqcha miqdordagi angiotenzin II angiotenzin IV gacha metabolizmga uchrashi mumkin, bu esa tromboz rivojlanishiga olib keladi [9]. Yuqoridagi ma’lumotlarni hisobga olgan holda, COVID-19 fonida AAF2 tanqisligi buyraklarning zararlanishiga olib keladigan yallig‘lanish va trombotik jarayonlarning rivojlanishiga yordam beradi, deb taxmin qilinadi [19].

O‘tkir respirator distress-sindrom (O‘RDS) bilan assotsiatsiyalangan O‘BSH taxminan 35-50% bemorlarda kuzatiladi va o‘lim ehtimolini sezilarli darajada oshiradi. O‘RDS da O‘BSH rivojlanishining bir nechta sabablari mavjud:

1) gemodinamik ta’sirlar (o‘pka arteriyasida bosimning ko‘tarilishi, o‘ng qorincha yetishmovchiligi, venoz dimlanish va qorin/ko‘krak ichi bosimining oshishiga olib keladi);

2) gaz almashinuvining buzilishi (gipoksemiya/giperkapniya, buyrak qon oqimining pasayishi va kislota-ishqor muvozanatining buzilishiga olib keladi);

3) giperyallig‘lanish va neyrogormonal ta’sirlar – RAAT tizimi faollashuvi [6, 9].

O‘pkaning sun’iy ventilyatsiyasi barotravma rivojlanishi va yallig‘lanish oldi sitokinlarining ko‘p miqdorda ajralib chiqishi tufayli og‘ir holatdagi bemorlarda O‘BSH rivojlanish xavfining uch baravar ortishiga olib keladi [11, 23].

Sitokin bo‘roni. Virusning tarqalishi va replikatsiyasiga javoban organizmda T-limfositlar, monositlar va neytrofillarni jalb qilgan holda, ko‘plab yallig‘lanish sitokinlarini ajratib chiqaradigan anomal immun javob rivojlanadi. COVID-19 ning noxush kechishida mahalliy va tizimli noadekvat immun javob keltirib chiqaradigan interleykin-6 (IL-6) va o‘sma nekrozi omili-α (O‘NO-α) ning ko‘payishi bilan tavsiflangan «sitokin bo‘roni» muhim ahamiyat kasb etadi [16] va o‘pkadan tashqari poliorgan yetishmovchilikning rivojlanishida asosiy omil hisoblanadi [13, 15].

O‘BSH «Sitokin bo‘roni» sindromi bo‘lgan bemorlarda tomirlar o‘tkazuvchanligining oshishi, buyrak ichi yallig‘lanishi, 1-tipdagi kardiorenal sindrom (KRS) fonida rivojlanishi mumkin. Kardiomiopatiya va o‘tkir virusli miokardit buyrak venalarining ortiqcha zo‘riqishi, gipotenziya hamda buyrak gipoperfuziyasiga olib kelib, koptokchalar filtratsiyasi tezligining pasayishiga olib keladi [13].

Adabiyot ma’lumotlariga ko‘ra, sitokin bo‘roni past va yuqori zichlikdagi lipoproteinlar darajasining pasayishi va triglitseridlar va oksidlangan lipoproteinlarning ko‘payishi kabi dislipidemiya bilan birga keladi [14]. Infeksiyaning klinik og‘irligi esa past zichlikdagi lipoproteinlar va umumiy xolesterin darajasining pasayishi bilan aniqlanishi mumkin [19].

Endotelial disfunksiya deganda, tomir kengaytiruvchi va antitrombogen xususiyatga ega moddalar bilan tomir toraytiruvchi hamda protrombotik moddalar o‘rtasidagi nomutanosiblik bilan tavsiflanadigan patologik holat tushuniladi [15, 16].

Endotelial disfunksiya SARS-CoV-2 virusining endotelial hujayralarga to‘g‘ridan-to‘g‘ri ta’siri natijasida ham, gipoksiya, giperyallig‘lanish va immun disregulyatsiya natijasida ham rivojlanishi mumkin [3]. SARS-CoV-2 endotelial hujayralarga endositoz orqali kiradi: AAF2 va transmembran proteaza serin-2 o‘rtasidagi o‘zaro ta’sir orqali amalga oshib, u bitishma oqsilining bir qismini ajratadi va SARS-CoV-2 ning endotelial hujayraga kirishiga yordam beradi. Bundan tashqari, AAF2 ekspressiyasining pasayishi o‘z navbatida kallikrein-kinin tizimini bilvosita faollashtirishi mumkin, bu oxir-oqibat tomirlar o‘tkazuvchanligining oshishiga [3, 22, 23] va endotelial hujayralar tromborezistentligining buzilishiga olib keladi [10]. Taxminlarga ko‘ra, virus buyraklar va boshqa organlarda endoteliyitni keltirib chiqaradi. Buyrak endoteliysi shikastlanishi O‘BSH rivojlanishiga olib keluvchi omil hisoblanadi [13, 15].

Gemostazning buzilishi. COVID-19 da koagulyatsiyaning faollashuvi uni boshqa respirator kasalliklardan ajratib turadigan xususiyatdir. COVID-19 bilan bog‘liq koagulopatiyaning patofiziologiyasi murakkab bo‘lib, nafaqat tizimli yallig‘lanish reaksiyasi, balki virusning hujayralarga bevosita ta’siri bilan ham yuzaga keladi. COVID-19 bilan bog‘liq koagulopatiyaning klinik ko‘rinishi, birinchi navbatda, organlarning disfunksiyasi bo‘lib, bunda gemorragik asoratlar kam uchraydi. Tromboembolik asoratlar COVID-19 ning o‘ziga xos belgisi bo‘lib, kasallikning simptomsiz kechishida ham o‘limga olib kelishi mumkin [20, 21, 24]. Qon ivish sistemasining faollashuvi to‘qima omili ekspressiyasining kuchayishi, hujayradan tashqaridagi neytrofil “qopqonlari” ning ajralib chiqishi, giperfibrinogenemiya va trombin hosil bo‘lishining ko‘payishiga olib keladi [17, 18, 19]. S. Nougier va b. [14, 15] ga ko‘ra, antikoagulyant terapiyaga qaramay, COVID-19 bilan kasallangan bemorlarda trombin hosil bo‘lishining ko‘payishi aniqlangan. COVID-19 da koagulopatiya boshqa trombotik koagulopatiyalardan, jumladan, bakterial sepsisda tez-tez uchraydigan disseminirlangan tomir ichi koagulyatsiyasi sindromi (DTK sindromi) dan farq qiladi [14, 16]. Shu bilan birga, sepsis tufayli kelib chiqqan DTK sindromi trombositlar sonining past-

ligi, protrombin vaqtining (PTV) oshishi va antitrombin miqdorining kamayishi [11, 12, 13] bilan tavsiflansa, COVID-19 bilan kasallangan bemorlarda esa fibrinogenning yuqori darajasi va D-dimerlarning ko‘payishi kuzatiladi [9, 10]. Xulosa qilib aytganda, endotelial disfunksiya va koagulopatiya ta’sirida kelib chiquvchi buyrak ichi gemodinamikasining buzilishi O‘BSH ga olib keladi.

Gemodinamikaning buzilishi va gipovolemiya. COVID-19 ning o‘ng va chap qorincha yetishmovchiligi kabi boshqa asoratlari ham O‘BSH keltirib chiqarishi mumkin. Birinchisi buyraklarda qon dimlanishiga, ikkinchisi esa yurak urishi pasayishi natijasida buyrak gipoperfuziyasi rivojlanishiga olib keladi [6, 8, 25]. Isitma va taxipnoe natijasida boshlanadigan gipovolemiya buyraklarni prerenal mexanizm orqali zararlashiga misol bo‘ladi. Bu holat buyrak giperfuziyasiga va natijada buyrak yetishmovchiligiga olib keladi. Rabdomioliz, metabolik atsidoz va giperkaliyemiyada buyraklarning asoratlanishi shu zaylda rivojlanadi.

Qandli diabetda buyraklar shikastlanishi patogenetik mexanizmlari. Qandli diabet (QD) ga O‘BSH ning yetakchi sabablaridan biri va COVID-19 noxush oqibatlari uchun jiddiy xavf omillaridan biri sifatida qaraladi [60; 58-66-b.]. QD va COVID-19 o‘rtasida umumiy patogenetik bo‘g‘inlarning mavjudligi, ularning kombinatsiyasi esa tizimli yallig‘lanish [2, 5, 7], koagulyatsion va endotelial funksiya [3, 25] buzilishlari rivojlanishini kuchaytiradi.

Oldingi paragrafda ta’kidlanganidek, SARS-CoV-2 virusi odam hujayralariga AAF2 orqali kiradi [1, 3, 4]. AAF2 jigar va me’da osti bezida, asosan β-hujayralarida kuchli ekspressiyalanishini [4, 11], uning tanqisligi esa insulinga rezistentlik rivojlanishi va insulin sekretsiyasining buzilishida rol o‘ynashini isbotlandi. Virus kompleksi endositozidan so‘ng AAF2 ekspressiyasi pasayadi [15] va bu ikki turdagi oqibatlarga olib keladi:

1) SARS-CoV-2 virusi β-hujayralarining bevosita shikastlashi tufayli ilgari QD mavjud bo‘lmagan bemorlarda giperglikemiyani keltirib chiqarishi mumkin [18];

2) SARS-CoV-2 virusi AAF2 ning kamaytirishi hisobiga angiotenzin II ning ishlab chiqarilishi kuchayadi, bu esa insulin sekretsiyasini yomonlashtiradi [12].

SARS-CoV-2 virusining β-hujayralariga bevosita sitopatik ta’siri. Ko‘plab viruslar β-hujayralarning sitoplazmatik membranasiga (SPM) to‘g‘ridan-to‘g‘ri zarar yetkazib, autoimmun reaksiya boshlanishi, limfoid infiltratsiya, Langergans orolchalari destruksiyasi va QD ning 1-turi rivojlanishiga olib keladi [11]. Ushbu mexanizm ko‘plab eksperimental va klinik tadqiqotlar bilan tasdiqlangan. Birinchi marta QD ning 1-turi aniqlangan bemorlar qonida virusga xos IgM aniqlanadi [3, 5, 7]. Virusli infeksiyadan keyin rivojlangan QD turi haqidagi savol ochiq qolmoqda. Ammo insulinrezistentlikka ega bemorlarda β-hujayralar disfunksiyasi rivojlanishi mumkin. QD ning 2-turi rivojlanish ehtimoli ortiqcha tana vazni yoki semizlik, arterial gipertenziya, giperlipidemiya, og‘irlashgan irsiy anamnez, gestatsion QD, anamnezida tuxumdonlar polikistozi sindromi va boshqa xavf omillariga ega bo‘lgan shaxslarda yuqori bo‘ladi. Stressga qarshi kontrinsulyar gormonlar sekretsiyasining ko‘payishi ham insulinga rezistentlikning kuchayishiga olib keladi. JSST tomonidan 2019-yilda taklif qilingan QD ning so‘nggi tasnifini hisobga olgan holda, yangi koronavirus infeksiyasidan keyin QD rivojlangan taqdirda, kasallikning debyutida vaqtincha «tasniflanmaydigan QD» tashxisi qo‘yilishi mumkin. Ushbu bemorlarni keyingi kuzatish va tekshirish QD turini aniqlash imkonini beradi [6].

AAF2 bilan bog‘liq bo‘lmagan COVID-19 da giperglikemiya rivojlanishining yana bir mexanizmi **tug‘ma immunitet tizimining faollashuvi**dir. Virusning organizmda ko‘payishi virusning infeksiya darvozasidan tashqariga chiqishi, viremiya, monotsitar-makrofagal tizimning faollashuvi; sitokinlar sintezining boshlanishi va «sitokin bo‘roni» ning rivojlanishi; tomirlar endoteliysi zararlanishi, mikrosirkulyatsiyaning buzilishi, organlarning tizimli zararlanishi va to‘qima gipoksiyasining dastlabki belgilarining paydo bo‘lishi kabi bir necha ketma-ket bosqichlardan iborat bo‘lgan nospetsifik immun javobni ishga tushiradi [1, 19].

«Sitokin bo‘roni» yallig‘lanish sitokinlari – O‘NO-α, I va II turdagi interferonlar, IL-1β, IL-6, IL-8 giperproduksiyasi bilan kechuvchi virusli infeksiyaga qarshi organizmning reaksiyasi hisoblanadi [16]. Sitokinlar sintezining faollashuvi destruktiv oqibatlarga olib keladi, bu tomirlar endoteliysi hujayralarining ommaviy apoptozi bilan namoyon bo‘ladi va tizimli yallig‘lanish reaksiyasining rivojlanishi uchun fon hisoblanadi [6].

Ma’lumki, buyraklarning diabetik zararlanishining rivojlanishi genetik omillar bilan modulyatsiyalangan metabolik va gemodinamik omillarning ta’siri natijasi hisoblanadi. Bunga giperlipidemiya, proteinuriya, anemiya, tizimli va koptokcha ichi gipertenziyasi va boshqalar kiradi [15]:

Giperglikemiyalar. Giperglikemiya oksidativ stress, oqsillarning fermentsiz glikirlanishi, proteinkinaza S, vazoaktiv o‘sish omillari, sitokinlar sintezi va glyukozaning poliol oksidlanish yo‘lini qo‘zg‘atadi, bu esa keyinchalik buyraklarda patologik qon-tomir o‘zgarishlarini keltirib chiqaradi [10]. Natijada ishemik nefropatiya, siydik yo‘llari infeksiyasi, interstitsial nefrit, glomeruloskleroz, tubulointerstitsial fibroz va boshqalar kabi buyrak interstisiysi va kanalchalarining zararlanishi rivojlanadi [7].

Bundan tashqari, giperglikemiya perisitlarning kapillyardan intersitsial bo‘shliqqa peritubulyar migratsiyasini chaqirishi sababli kapillyarlar

beqaror bo‘lib qoladi va buyraklarning shikastlanishi kelib chiqadi [4].

O‘tkir giperglikemiya osmotik diurezni keltirib chiqarishi mumkin, bu hajmning kamayishi va degidratatsiyaga olib keladi va O‘BSH xavfi va uning og‘irligini yanada oshiradi [8, 9].

Dislipidemiya. Giperglikemiya bilan birgalikda diabetik mikroangiopatiyalarning rivojlanishiga lipid spektridagi o‘zgarishlar sezilarli ta’sir ko‘rsatadi. Qandli diabetda dislipidemiya past zichlikdagi lipoproteinlar (PZLP) hosil bo‘lish tezligi va konsentratsiyasining oshishi, yuqori zichlikdagi lipoproteinlarning (YZLP) pasayishi, gipertriglitseridemiya, erkin (eterifikatsiyalanmagan) yog‘ kislotalari (EYK) miqdorining oshishi bilan tavsiflanadi [15]. Yog‘ kislotalari va xolesterinning o‘zgargan metabolizmi buyrakka lipidlar to‘planishi, yallig‘lanish, oksidlovchi stress va fibrozning asosiy mediatorlari sifatida tobora ko‘proq tan olinmoqda [16]. Ba’zi tadqiqotlarga ko‘ra [14], qon tomir devori aterosklerotik pilakchasi va glomerulosklerozning shakllanish jarayoni o‘rtasida to‘liq o‘xshashlik mavjudligi aniqlandi. Bunga koptokchalar mezangial hujayralarining arteriyalarning silliq muskul hujayralari bilan struktura jihatdan o‘xshashligi sabab bo‘ladi. Oksidlangan PZLP, o‘sish omillari va sitokinlar mezangial matriks komponentlarining sintezini kuchaytiradi va koptokchalar sklerozini tezlashtiradi. Bundan tashqari, birlamchi siydikka o‘tib ketgan lipidlar buyrak kanalchalari hujayralarini ham zararlashi mumkin [4].

Proteinuriya buyrak zararlanishi zo‘rayishining eng muhim nogemodinamik prediktori sifatida tan olinmoqda. M.V.Shestakovaning fikriga ko‘ra, buyrak filtratsiyasi buzilishida yirik molekulyar oqsillar mezangiy va buyrak kanalchalari hujayralari bilan aloqaga kirishadi, bu mezangial hujayralarning toksik shikastlanishi, koptokchalarning tez sklerozlanishi va interstitsial to‘qimada yallig‘lanish jarayonining rivojlanishiga olib keladi [1, 16].

Endotelial disfunksiya. Uzoq davom etadigan giperglikemiya va gemodinamik zo‘riqish ta’sirida endoteliyning disfunksiyasi yuzaga keladi [15]. Azot oksidi (NO) endoteliy funksional holati va qon tomir tonusini boshqarishda muhim rol o‘ynaydi. Kuchli tomir kengaytiruvchi ta’siridan tashqari, NO trombositlar agregatsiyasini, silliq mushak hujayralari proliferatsiyasini bostiradi hamda kuchli vazokonstriktor – endotelin-1 ishlab chiqarilishini bloklaydi. NO L-arginindan hosil bo‘ladi. Uning hosil bo‘lishi bir guruh fermentlar – azot oksidi sintazalari (NO-sintazalar) tomonidan katalizlanadi [15, 25]. Endotelial NO-sintetaza ekspressiyasining pasayishi, asosan NO ning biologik singishining buzilishi, endotelial hujayra yuzasida angiotenzin aylantiruvchi ferment (AAF) faolligining oshishi va vazokonstriksiya faktorlarining, xususan, angiotenzin II, endotelin-1 (E-1) va boshqalarning sintezining kuchayishi sifatida nampyon bo‘ladi. Asta-sekin endoteliyning kompensator vazodilatatsion imkoniyatlari tugaydi va vazokonstriksiya hamda proliferatsiya endoteliyning tashqi stimullarga asosiy javobi sifatida namoyon bo‘ladi [7]. Ma’lumotlarga ko‘ra [9], endotelin-1 yallig‘lanish va ateroskleroz rivojlanishida ishtirok etishi uning tomir toraytiruvchi ta’siri (noradrenalin ta’sirini 100 marta, angiotenzin II - 10 marta oshiradi), silliq mushak hujayralari proliferatsiyasini rag‘batlantirishi, fibrinolizni ingibirlashi, leykotsitlarning endoteliy yuzasiga adgeziyasini rag‘batlantirishi kabi xususiyatlariga bog‘liq.

RAAT shikastlanishi. Diabetik nefropatiya rivojlanishida RAAT ning barcha komponentlari muhim rol o‘ynaydi. So‘nggi bir necha o‘n yilliklarda RAAT ning hujayralar o‘sishi va differensiyalashishi, hujayra tashqarisidagi matriks metabolizmi va surunkali nospetsifik yallig‘lanishning boshqarilishidagi roli haqida ma’lumotlar paydo bo‘ldi [12]. Mahalliy buyrak RAAT faollashuvi tizimli va koptokcha ichi gipertenziyasining rivojlanishiga olib keladi. Qandli diabetda angiotenzin II (AT II) ning patogen ta’sir mexanizmi nafaqat vazokonstriktor ta’siri, balki proliferativ, prooksidant va protrombogen faolligi, sitokinlar, o‘sish omillari sintezini rag‘batlantirishi bilan ham bog‘liq [15].

Turg‘un giperglikemiya o‘z-o‘zidan renin va angiotenzin ekspressiyasini oshiradi, bu esa o‘sish omillari – TGF-β (transforming growth factor-β, o‘zgaruvchan o‘sish omili-β) va VEGF-α (Vascular endothelial growth factor-α, qon tomir endotelial o‘sish omili-α) ni rag‘batlantiradigan angiotenzin II ko‘payishiga olib keladi. TGF-β va VEGF-α glomerulyar bazal membrananing qalinlashuvi, mezangiyning kengayishi, oqsilning hujayradan tashqari to‘planishi va proteinuriyaning kuchayishida ishtirok etadi [4, 14].

QD da tizimli qon oqimida RAAT pasaygan, ammo buyrak, tomirlar endoteliysi, bosh miya va yurakdagi mahalliy RAAT faolligi kuchaygan bo‘ladi. Bunda buyraklarda renin va angiotenzin II miqdori bu gormonlarning qon plazmasidagi konsentratsiyasidan ming marta ortiq bo‘ladi. Shunday qilib, angiotenzin II koptokchalarning olib ketuvchi arteriolalarida vazokonstriksiya chaqiradi va koptokcha ichi gipertenziyasi hamda tizimli arterial gipertenziya rivojlanishiga vositachilik qiladi. Bu ikkala omil – buyrak ichi gemodinamikasining buzilishi va tizimli AQB ning oshishi QD da SBK rivojlanishi patogenezining eng muhim bo‘g‘inlari hisoblanadi [15].

Koptokchalar ichi gipertenziyasi. Giperglikemiya olib keluvchi arteriolaning kengayishiga olib keladi va bunda buyrak giperperfuziyasi rivojlanadi. Koptokchalar ichi gipertenziyasi natijasida bazal membranalarning plazma oqsillari va lipidlariga nisbatan o‘tkazuvchanligi ortadi. Ular interkapillyar bo‘shliqda to‘planib, yallig‘lanishga qarshi sitokinlar-

ning giperproduksiyasini chaqiradi, buyrak koptokchalari mezangial hujayralarini rag'batlantiradi, IV turdagi kollagen ishlab chiqarilishini oshiradi, natijada glomeruloskleroz rivojlanadi [6].

Xulosa. COVID-19 pnevmoniyasi natijalarini tasvirlovchi 30 ta tadqiqotning meta-tahlili [6] QD bor bemorlarda kasallikning og'ir kechish xavfi yuqori ekanligini tasdiqlaydi va unga ko'ra, QD bor bemorlarda O'RDS rivojlanishi hamda o'lim darajasi yuqoriroq bo'lgan [10].

Qandli diabet bilan kasallangan bemorlarda COVID-19 kasalligining o'ziga xos xususiyatlari haqidagi ma'lumotlar cheklangan. Uhanda o'tkazilgan dastlabki tadqiqotlarning birida 26 ta o'lim holatining 42,3% ida QD aniqlangan edi [23]. Uhan shahrida o'tkazilgan boshqa kuzatishlar natijalari qarama-qarshi: J. Zhang va b. [16] QD ni kasallikning og'ir kechishi uchun xavf omili sifatida tasdiqlamaganlar (n=140), lekin boshqa bir tadqiqotda esa [7] aynan surunkali kasalliklarning soni o'lim uchun muhim omil ekanligini xabar qilganlar (n=150, 68 o'lim va 82 tuzalgan bemor). COVID-19 bemorlaridagi asosiy laboratoriya o'zgarishlariga bag'ishlangan 11 ta tadqiqot natijalari giperlikemiya va infeksiyaning og'ir shakli o'rtasida bog'liqlik aniqlamagan [10].

Shu bilan birga, QD bilan kasallanganlarda o'lim darajasining yuqori ekanligi Xitoy kasalliklarni nazorat qilish va profilaktika markazi tomonidan e'lon qilingan 72 314 COVID-19 holatlariga oid umumiy hisobotda [21] ham o'z tasdiqini topgan (uglevod almashinuvida buzilish bo'lmagan bemorlarda 2,3% ga nisbatan 7,3%) [6].

ADABIYOTLAR

1. Abdullaev ShS, Igamberdieva RSh, Sharapov ON. Porazhenie pochek pri COVID-19: kliniko-patogeneticheskie aspekty i vedeniye patsientov s khronicheskoy bolezniyu pochek. Klinicheskaya Nefrologiya. 2021;13(1):63-67. https://doi.org/10.18565/nephrology.2021.1.63-67

2. Abdurakhimov A, Kakharov Z. Pathogenetic role of coronavirus infection in the development of acute kidney injury. Am J Med Med Sci. 2024; 14(6):1673-1679. https://doi.org/10.5923/j.ajmms.20241406.44

3. Abdurakhimov A. K. et al. Analysis of demographic, clinical and laboratory parameters in COVID-19 patients with acute kidney injury //Clinical nephrology. – 2025. – Т. 17. – №. 1. – С. 33-36.

4. Abdurakhimov A. K. et al. Pathogenesis of kidney injury in COVID-19 and diabetes mellitus: a review of current concepts //Clinical nephrology. – 2025. – Т. 17. – №. 3. – С. 81-84.

5. Abou-Ismail MY, Diamond A, Kapoor S, Arafah Y, Nayak L. The hypercoagulable state in COVID-19: Incidence, pathophysiology, and management. Thromb Res. 2020;194:101-115. https://doi.org/10.1016/j.thromres.2020.06.029

6. Adamczak M, Surma S, Więcek A. Acute kidney injury in patients with COVID-19: Epidemiology, pathogenesis and treatment. Adv Clin Exp Med. 2022;31(3):317-326. https://doi.org/10.17219/acem/143542

7. Baklaushev VP, et al. COVID-19. Etiologiya, patogenezi, diagnostika i lechenie. Klinicheskaya praktika. 2020; 11(1):7-20. (In Russ.) https://doi.org/10.17816/clinpract26339

8. Cheruiyot I, Kipkorir V, Ngure B, et al. Acute kidney injury is associated with worse prognosis in COVID-19 patients: a systematic review and meta-analysis. Acta Biomed. 2020;91(3):19 https://doi.org/10.23750/abm.v91i3.10222

9. Drucker DJ. Coronavirus infections and type 2 diabetes—shared pathways with therapeutic implications. Endocr Rev. 2020;41(3):13. https://doi.org/10.1210/endrev/bnaa011

10. Garvin MR, Alvarez C, Miller JI, et al. A mechanistic model and therapeutic interventions for COVID-19 involving a RAS-mediated bradykinin storm. eLife. 2020:16. https://doi.org/10.7554/eLife. 59177

11. Huang I, Lim MA, Pranata R. Diabetes mellitus is associated with increased mortality and severity of disease in COVID-19 pneumonia–a systematic review, meta-analysis, and meta-regression. Diabetes Metab Syndr. 2020;14(4):395-403. https://doi.org/10.1016/j.dsx.2020.04.018

12. Kiseleva AV, Leskova AV, Skvortsov VV. Patologiya pochek u patsientov s COVID-19. Lechashchiy vrach. 2022;9:19-23. (In Russ.) https://www.lvrach.ru/2022/09/15438433

13. Ma M, Wan X, Gao M, et al. Renin-angiotensin-aldosterone system blockade is associated with higher risk of contrast-induced acute kidney injury in patients with diabetes. Aging (Albany NY). 2020; 12(7): 5858. https://doi.org/10.18632/aging.10298

14. Mal'tseva LD, et al. Mekhanizmy ostrogo povrezhdeniya pochek pri Covid-19. Obzor. Nefrologiya i dializ. 2021;23(3):352-365. (In Russ.) https://doi.org/10.28996/2618-9801-2021-3-352-365

15. Nekaeva ES. Klinicheskoe znachenie pokazateley gemostaza i endotelial'noy disfunktsii u patsientov, perenesshikh novuyu koronavirusnuyu infektsiyu (COVID-19) v pervuyu volnu: dis. kand. med. nauk. Nizhniy Novgorod; 2022:150. (In Russ.)

16. Shamkhalova MS, Mokrysheva NG, Shestakova MV. COVID-19 and kidneys. Diabetes Mellit. 2020;23(3):235-241. https://doi.org/10.14341/DM12506

17. Wang A, et al. Timely blood glucose management for the outbreak of 2019 novel coronavirus disease (COVID-19) is urgently needed. Diabetes Res

Clin Pract. 2020;162:2. https://doi.org/10.1016/j.diabres.2020.108118

18. Wang D, et al. Clinical characteristics of 138 hospitalized patients with 2019 novel coronavirus–infected pneumonia in Wuhan, China. JAMA. 2020;323(11):1061-1069. https://doi.org/10.1001/jama.2020.1585

19. Zahid U, et al. Acute kidney injury in COVID-19 patients: an inner city hospital experience and policy implications. Am J Nephrol. 2020;5 1 (10):786-796. https://doi.org/10.1159/000511160

20. Абдурахимов, А. (2023). COVID-19 как триггер в развитии острого почечного повреждения (ОПП) у больных сахарным диабетом. Экспериментальная медицина: сегодня и в будущем, 1(1), 3–4.

21. Абдурахимов А. Х. и др. Поражение почек у пациентов с COVID-19 //Re-health journal. – 2022. – №. 2 (14). – С. 99-106.

22. Абдурахимов А. Х. и др. Роль сахарного диабета в развитии поражения почек при COVID-19 //Re-health journal. – 2022. – №. 2 (14). – С. 107-118.

23. Абдурахимов А. Х. Патогенез развития поражения почек при COVID-19 //re-health journal. – 2022. – №. 4 (16). – с. 1-5.

24. Гончаров И. М. и др. Респираторные исходы у пациентов, перенесших COVID-19 //Re-health journal. – 2023. – №. 1-2 (17). – С. 1-4.

25. Кахаров Зафар Абдурахманович, Абдурахимов Абдухалим Холиддин Угли патогенетическая роль коронавирусной инфекции в развитии острого повреждения почек // ejar. 2024. №2-1.