

**ЎЗБЕКИСТОН РЕСПУБЛИКАСИ СОҒЛИҚНИ САҚЛАШ
ВАЗИРЛИГИ
ТОШКЕНТ ДАВЛАТ ТИББИЁТ УНИВЕРСИТЕТИ**

**ШОДИЕВ У.Д., РАХИМБАЕВА Г.С.
ПОСТ- COVID-19 ЦЕРЕБРОАСТЕНИК СИНДРОМИ: ТАШХИС ВА
ДАВОЛАШГА ЗАМОНАВИЙ ЁНДАШУВЛАР**

МОНОГРАФИЯ

ТОШКЕНТ – 2026

**ЎЗБЕКИСТОН РЕСПУБЛИКАСИ СОҒЛИҚНИ САҚЛАШ
ВАЗИРЛИГИ
ТОШКЕНТ ДАВЛАТ ТИББИЁТ УНИВЕРСИТЕТИ**

"ТАСДИҚЛАЙМАН"

**Экспертлар мувофиқлаштирувчи кенгаши раиси
тиббиёт фанлари доктори, профессор Атаджанов И.К
2026 йил " ____ " _____**

ШОДИЕВ У.Д., РАХИМБАЕВА Г.С.

**ПОСТ- COVID-19 ЦЕРЕБРОАСТЕНИК СИНДРОМИ: ТАШХИС ВА
ДАВОЛАШГА ЗАМОНАВИЙ ЁНДАШУВЛАР**

МОНОГРАФИЯ

ТОШКЕНТ – 2026

Қўлёзма ҳуқуқида:

УЎК:

Тузувчилар

У.Д. Шодиев - Тошкент давлат тиббиёт университети неврология ва тиббий психология кафедраси ассистенти.

Г.С. Рахимбаева Тошкент давлат тиббиёт университети неврология ва тиббий психология кафедраси профессори т.ф.д.

Такризчилар

М.М. Раимова - Тошкент давлат тиббиёт университети неврология ва халқ табobati кафедраси профессори т.ф.д.

М.И. Камалова – Самарқанд давлат тиббиёт университети Одам анатомия кафедраси доценти. т.ф.д.

Аннотация. Ушбу монографияда қўлланилган назарий ёндашув ва усуллар, олиб борилган тадқиқотларнинг услубий жиҳатдан тўғрилиги, етарли даражада беморлар ва материал танланганлиги, қўлланилган усулларнинг замонавийлиги, уларнинг бири иккинчисини тўлдирадиган клиник, биокимёвий, иммунофермент ва статистик тадқиқот усуллар асосида COVID-19дан кейинги церебро-астеник синдромини ташхислаш ва даволаш хусусиятларини оптималлаштиришнинг ўзига хослиги, халқаро ҳамда маҳаллий тажрибалар билан таққослангани, хулоса, олинган натижаларнинг ваколатли тузилмалар томонидан тасдиқлаганлиги билан асосланади. Монографиядаги маълумотлар муаллифнинг шахсий тадқиқот натижалари бўлиб жуда катта илмий аҳамиятга эга. COVID-19 нинг асоратли синдроми мавжуд беморларда текшириб ўтилган биокимёвий маркерлардан, хусусан Д-димер, IL-6, СРО, ферритин кўрсаткичларини барчаси назорат гуруҳи кўрсаткичларидан статистик ишончли юқорилиги назарий асослари яратилганлиги билан изоҳланган.

Монография Тошкент давлат тиббиёт университети Илмий кенгаши йиғилишида муҳокама қилинган ва тасдиқланган ҳамда нашрга тавсия этилган.

..

2026 йил " ____ " _____ даги ____ -сон баённома

Илмий котиб Исмаилова Г.А.

МУНДАРИЖА

Шартли белгилар ва атамалар рўйхати.....	6
Сўз боши	7
I БОБ. COVID-19 БИЛАН ХАСТАЛАНГАН БЕМОРЛАРДА НЕВРОЛОГИК ВА ПСИХОЛОГИК БУЗИЛИШЛАР, ХУСУСАН ЦЕРЕБРО-АСТЕНИК СИНДРОМИ КЕЛИБ ЧИҚИШ МЕХАНИЗМИНИНГ ЗАМОНАВИЙ ТАЛҚИНИ.....	10
§1.1. Церебро-астеник синдроми (астения ёки сурункали чарчоқ синдроми) хақида тушунчалар.....	10
§1.2. SARS-CoV-2 вируси, унинг вирулентлиги, структур ва ноструктур оксилларининг вазифалари.....	13
§1.3. SARS-CoV-2 ҳаёт цикли, COVID-19 патогенези ва цитокинли бўрон келиб чиқиши механизми.....	17
§1.4. COVID-19 хасталигининг асоратида бош мияни зарарланиши..	21
§1.5. COVID-19 асорати синдроми келиб чиқиш механизми, неврологик бузилишлар келиб чиқиши ва уларни коррекциялаш усуллари.....	35
II БОБ. COVID-19 БИЛАН ХАСТАЛАНГАНДАН СЎНГ РИВОЖЛАНГАН ЦЕРЕБРО-АСТЕНИЯ СИНДРОМИНИ БАҲОЛАШ ҲАМДА ДАВОЛАШ МАТЕРИАЛ ВА УСУЛЛАРИ....	37
§2.1 Беморларнинг умумий таснифи.....	37
§2.2 Текширув усуллари.....	40
§2.2.1 Клиник-неврологик усуллари.....	41
§2.2.2 Параклиник текширув усуллари.....	41
§2.2.3 Тадқиқотнинг клиник биокимёвий текширув усуллари.....	41
§2.2.4 Когнитив фаолиятлар ҳолатини текшириш.....	42
§2.3. Маълумотларнинг статистик таҳлили.....	44
III БОБ. COVID-19 ХАСТАЛИГИНИ ЎТКАЗГАН БЕМОРЛАРДА ЦЕРЕБРО-АСТЕНИЯ СИНДРОМИНИ КЛИНИК-НЕВРОЛОГИК ТЕКШИРУВИ ҲАМДА ПАРАКЛИНИК КЎРСАТКИЧЛАР НАТИЖАЛАРИ ВА УЛАРНИНГ ИНТЕРПРЕТАЦИЯСИ.....	45
§3.1. Клиник-неврологик текширувлар натижалари ва уларнинг интерпретацияси.....	45
§3.2. Параклиник кўрсаткичлар натижалари ва уларнинг интерпретацияси.....	50

IV БОБ. COVID-19 АСОРАТИ НАТИЖАСИДА РИВОЖЛАНГАН ЦЕРЕБРО-АСТЕНИЯ ВА ХАВОТИРЛИ ФОБИК СИНДРОМЛАРИНИ КОРРЕКЦИЯЛАШ.....	57
V БОБ. COVID-19 ДАН КЕЙИНГИ ЦЕРЕБРО-АСТЕНИК СИНДРОМНИНГ БАЪЗИ БИОМАРКЕРЛАРИДАГИ КЛИНИК-ЛАБОРАТОР ПАРАЛЕЛЛИК НАТИЖАЛАРИ.....	73
§5.1. COVID-19дан кейинги белгиларнинг клиник ва баъзи лаборатор биомаркерларида корреляцион боғлиқлигини неврологик кўрсаткичларга таъсирини баҳолаш натижалари.....	73
§5.2. Церебро-астеник синдром билан хасталанган гуруҳдаги беморларнинг натижалари таҳлили.....	74
§5.2.1. С-реактив оқсил кўрсаткичи бўйича таҳлил натижалари.....	74
§5.2.2. Д-димер кўрсаткичининг таҳлил натижалари.....	77
§5.2.3. Ферритин кўрсаткичи корреляцион боғлиқлигини таҳлил натижалари.....	79
§5.2.4. Интерлейкин-6 даражаси бўйича таҳлил натижалари.....	82
§5.3. Хавотирли фобик синдроми мавжуд беморлар биокимёвий таҳлили натижалари (2-гуруҳ мисолида).....	83
§5.3.1. С-реактив оқсилнинг миқдориغا қараб хавотир синдромини таҳлил қилиш.....	84
§5.3.2. Д-димер кўрсаткичлари бўйича таҳлил.....	86
§5.3.3. Ферритин даражаси бўйича таҳлил.....	89
§5.3.4. Интерлейкин-6 таҳлили.....	91
§5.4. COVID дан кейинги синдромнинг аралаш шакли бўлган 3-гуруҳ беморларини таҳлил қилиш.....	93
§5.4.1. С-реактив оқсил натижаларнинг таҳлили.....	93
§5.4.2. Д-димер даражаси бўйича таҳлил қилиш.....	96
§5.4.3. Ферритин таҳлили.....	98
§5.4.4. IL-6 миқдори бўйича таҳлили натижалари.....	101
ХОТИМА.....	105
ХУЛОСАЛАР.....	111
АМАЛИЙ ТАВСИЯЛАР.....	114
Фойданилган адабиётлар рўйхати.....	123
ИЛОВАЛАР.....	135

ШАРТЛИ БЕЛГИЛАР ВА АТАМАЛАР РЎЙХАТИ

EMGPS	- этилметилгидроксипиридинсуксинат
FSS шкаласи	- Fatigue Severity Scale (чарчоқнинг оғирлик даражасини баҳолаш шкаласи)
HIF-1α	- Hypoxia-inducible factor - 1 α
IDO	- Индоламин-2,3-диоксигеназа
MERS-CoV	- Яқин Шарқ респиратор синдромини юзага келтирувчи коронавирус тури
Nrf2	- NF-E2-related factor 2
PGC1α	- Peroxisome proliferator activated receptor gamma coactivator 1 alpha
SARS	- оғир ўткир респиратор синдром
SARS CoV	- коронавирус, оғир ўткир респиратор синдром юзага келишига сабаб бўловчи вирус
SARS CoV-2	- коронавируснинг янги тури, 2019-2020 йилларда эпидемия авж олишига сабаб бўлган
SERT	- Serotonin Transporter
TDO	- Триптофан-2,3-диоксигеназа
TMTACO	- тетраметил тетраазабициклооктандион
МКСТ	- Мультиспирал компьютер томография
ПЦР	- полимераза занжири реакцияси
СРО	- С-реактив оқсил
ССТ	- Соғлиқни Сақлаш Ташкилоти
Sheehan шкаласи	- Sheehanнинг хавотирни ўзини-ўзи баҳолаш шкаласи

Сўз боши

COVID-19нинг асоратли синдириомлардан кўп учрайдиган синдириомлардан бири астеник синдириом ҳисобланади. Астениянинг асосий белгилари: чарчокнинг кучайиши, ақлий ва жисмоний фаолликнинг пасайиши ва кайфиятнинг сустлиги, бугунги кунда астениянинг кўп учрайдиган тури церебро-астеник синдириоми, ушбу ҳолатнинг ривожланишининг сабаби мия нейронлари метаболизмининг бузилиши қайт қилинган. Одатда бу юқумли касалликлар, бошнинг шикастланиши ва бошқалар туфайли юзага келади. Болалар, ўсмирлар, эркаклар, аёллар ва кекса иноснларда учрайдиган энг кенг тарқалган психопатология ҳисобланади. Астениянинг асосий муаммоси шундаки, ташхис қўйиш жуда қийин, чунки намоён бўлган аломатлар бошқа кўплаб патологик ҳолатларга хос бўлиши мумкин. Шу сабабли, постковид синдириомига хос церебро-астенияни ривожланишини дифференциал ташхислаш ва даволаш алгоритмини ишлаб чиқиш, беморларда касалликдан тезроқ фориғ бўлиш, уларда интеллектуал вазифаларни ва фаол меҳнат фаолиятига қайтишини тиклашга ёрдам беради. COVID-19 патогенези, асоратлари, постковид синдириоми келиб чиқиши механизми ва SARS-CoV-2 нинг МНТга патологик таъсири механизмларини тушуниш ва постковид синдириомида церебро-астения синдириоми келиб чиқиши механизмини хорижда амалга оширилган клиник ва экспериментал тадқиқотларни ўрганилган ҳолда, илмий тадқиқотимизни шунга асослаб режалаштириш амалга оширилди. Хорижлик олимлар томонидан SARS-CoV-2 тузилиши, структур ва ноструктур оқсилларини ўрганишга қаратилган экспериментлар тадқиқотлар, шуниндек вируснинг вирулентлиги, хаёт цикли, иммун тизими, юрак-қон томир тизими ва МНТга таъсири ўрганилиб чиқилди. Ушбу соҳадаги тадқиқотлар хорижлик олимлар Gorkhali R, Miknis ZJ, Bouvet M, Mir T, Young R.E. (АҚШ), G. R. Williams, McBride Ruth (Буюк Британия), Duart G (Италия), Millet JK (Германия) V'kovski P (Чехия), Zhang Q, Fu Y, Lee WS (Хитой) ва бошқалар томонидан ривожлантирилган. МДХ мамлакатларида Болдырева М.Н., Йокота Ш., Пащенко М.В., Хаитов М.Р. COVID-19 патогенезида

тизимли яллиғланиш келиб чиқиши ва бу жараёнда иммун тизими ва SARS-CoV-2 ўзаро таъсири билан боғлаб тушунтиришган. Шуниндек, Фарб олимлари томонидан, хусусан Raony Í, de Figueiredo CS, Alenina N, Behl T, Ferreira AC, Boldrini M, Blaylock RL, Gupta M, Angileri F, McGonagle D, Mazzeffi MA каби олимлар SARS-CoV-2 бевосита нерв хужайраларига цитопатик таъсири, цитокинлар гиперпродукцияси, гиперкоагулопатия натижасида ва аутоиммун жараёнилар сабабли МНТ зарарланиши механизмларини тушунтиришга оид илмий ишлари ўрганилиб чиқилди. Шуниндек, COVID-19 ўткир даврини ўтказиб бўлган беморларда тизимли яллиғланиш, эндотелиал дисфункция, гиперкоагуляция ва МНТ дисфункцияси узок вақт сақланиб қолиши – постковид синдроми келиб чиқиши механизми, айниқса бу ҳолатда МНТ бузилишига урғу берилган ҳолда, Jimeno-Almazán A, Maltezos HC, Sun B, Karnati HK, Wostyn P ва Nacul L илмий ишлари ўрганилди.

Республикамизда С.С. Саидалиев, Д.С. Мирзабаев, М.М. Мадаминов томонидан амалга оширилган COVID-19 эпидемиологияси, Д.Т.Содиқова томонидан COVID-19 ташхислаш ва интенсив терапияси, А.К.Шадманов, Ф.И.Саломова томонидан Ўзбекистондаги коронавирус инфекциясини даволаш усуллари, Ф.Х.Иноятова, Н.А.Вахобова бошчилигида амалга оширилган COVID-19 индучирлаган нерв яллиғланиш жараёнини ЭЛИ-Н-Тест-12 ёрдамида баҳоланган, бироқ, COVID-19дан кейинги церебро-астеник синдромини ташхислаш ва даволаш хусусиятлари оптималлаштирилмаган.

Юқоридагиларни инобатга олиб COVID-19дан кейинги церебро-астеник синдром билан хасталанган беморларда яллиғланишни жараёни ва асаб руҳий ўзгаришларни умумқабул қилинган шкалалари ёрдамида когнитив белгилари баҳолангамаган. COVID-19дан кейинги церебро-астеник синдром билан хасталанган беморларда яллиғланиш ва коагулопатия маркерларини ўзига хослиги, церебро-астеник синдромли беморларни ташхислаш ва даволаш тартибини ишлаб чиқилмаганлиги муаммонинг долзарблиги ва зараратини тақоза қилади.

Ушбу монографияда қўлланилган назарий ёндашув ва усуллар, олиб борилган тадқиқотларнинг услубий жиҳатдан тўғрилиги, етарли даражада беморлар ва материал танланганлиги, қўлланилган усулларнинг замонавийлиги, уларнинг бири иккинчисини тўлдирадиган клиник, биокимёвий, иммунофермент ва статистик тадқиқот усуллар асосида COVID-19дан кейинги церебро-астеник синдромини ташхислаш ва даволаш хусусиятларини оптималлаштиришнинг ўзига хослиги, халқаро ҳамда маҳаллий тажрибалар билан таққослангани, хулоса, олинган натижаларнинг ваколатли тузилмалар томонидан тасдиқлаганлиги билан асосланади.

**I БОБ. COVID-19 БИЛАН ХАСТАЛАНГАН БЕМОРЛАРДА
НЕВРОЛОГИК ВА ПСИХОЛОГИК БУЗИЛИШЛАР, ХУСУСАН
ЦЕРЕБРО-АСТЕНИК СИНДРОМИ КЕЛИБ ЧИҚИШ
МЕХАНИЗМИНИНГ ЗАМОНАВИЙ ТАЛҚИНИ**

**§1.1. Церебро-астеник синдроми (астения ёки сурункали чарчоқ
синдроми) хақида тушунчалар**

Церебро-астения (астения) синдроми – доимий чарчоқ, заифлик ва кучсизлик каби субъектив белгилардан иборат бўлган касаллик бўлиб, кўпгина касалликлар ва омиллар таъсири натижаси юзага келади.

Адабиётларда бу касаллик турлича талқин этилган бўлсада, уларнинг кўпчилигидан, астения ҳолати – бу организмни турли хил сурункали омилларга нисбатан, организмни, унинг нерв тизимини мослаша олмаганлиги натижасида келиб чиқади, деган маънони чиқарсак бўлади [89; 1-12-б, 96; 69-74-б]. Турли омиллар таъсирида қон томир первузиялаш қобилиятини ўзгариши касаллик ривожланишида муҳим патогенетик босқич ҳисобланади [96; 69-74-б].

«Астения» терминига изо= берадиган бўлсак, индивиднинг мослашган жисмоний ва ақлий фаолиятдан кейин юзага келган ҳамда дам олишдан кейин ҳам ўтиб кетмайдиган чарчоқ хиссига нисбатан айтилади ва грек тилидан таржими қилинганида «кучсизлик», «куч ёқлиги» каби маъноларни билдиради [90; 104-111-б].

Чарчоқ – бу организмни ресурсларини сақлашга қаратилган химоя-мослашув механизми бўлиб, меъёрий ҳолатда сурункали ва интенсив иш фаолиятдан сўнг келиб чиқади. Чарчоқ сабабли, координация-мотор фаолиятлари, энергия сафарбарлиги камаяди, организм реакция тезлиги пасаяди, ахборотни ўзлаштириш ва қайта ишлаш, диққатни сусайиши келиб чиқади [91; 282-287-б].

Кучсизлик – организмнинг мавжуд имкониятини маълум талабга нисбатан номутаносиблиги натижасида келиб чиқади [93; 108-117-б].

Астеник симптомлар индуцирловчи омилларга кўра турли тезликда ривожланади ва маълум вақт давомида сақланади [95; 65-67-б]. Унинг симптомларига кундузги вақтда уйқу босиши, кечки пайтда эса ухлашининг қийинлашуви кузатилади. Бундан ташқари жисмоний симптомлардан - мушакларнинг кучсизлиги, жисмоний ҳаракатларга чидамлиликини пастлиги, озгина жисмоний ҳаракатдан кейин ҳам чарчаб қолиш; оғриқ симптомларидан - миалгия, бош оғриғи, кардиалгия, абдомиалгия, бел оғриғи, кўчиб юривчи артралгия, лимфа тугунлардаги оғриқ; интеллектга боғлиқ симптомлардан - диққат ва хотирани бузилиши, озгина ақлий фаолиятдан кейин ҳам чарчок хиссини пайдо бўлиши; психологик симптомлардан; мотивациясизлик, ўзига ишонч йўқлиги, вегетатив бузилишлардан – энг асосий симптомлардан бири артериал босимни тебраниши (чиқиб тушиб туриши), тахикардиялар кузатилиш, диспепсия, гипергидроз, юз гиперемияси, оёқ ва қўллар доимий совуқ туриши, полиурия, меърий ҳароратда исиб кетиш ёки совуқ қотиш хиссини пайдо бўлиши; жинсий бузилишлардан; либидони камайиши кабилар киради [94; 1330-1334-б, 95; 65-67-б].

Астенияни келиб чиқишида ҳозирги замонавий таснифи классификацияси бўйича органик ва функционал бузилишларга бўлинади. Органик бузилишларга сурункали неврологик касалликлар (цереброваскуляр касалликлар), юқумли (вирусли инфекциядан кейинги астения), эндокрин (қандли диабет 2 тури, семизлик), аутоиммун, гематологик, неопластик, психик (масалан, шизофрения) кабилар киради ва улар умумий астенияга касаллигини сабабчиси жихатидан 45% ташкил этади. Шунини қайд қилиш лозимки, постинфекцион астеник синдромга айниқса H1N1, SARS, MERS, SARS-CoV-2 вируслари келтириб чиқарган гиперергик яллиғланиш хисобига, тузалган беморларда ҳам астеник синдромлар сақланиб қолмоқда [95; 65-67-б]. Бошқа томондан, функционал астения 55% ни ташкил этади ва касаллик ўтиб кетганидан кейин йўқолади, масалан стресс ёки оғир иш фаолиятидан кейинги астения [90; 104-111-б, 95; 65-67-б].

Клиник жихатидан асосан икки хил астения фарқланади. Гиперстеник астения ва гипостеник астения. Гиперстеник астенияда меъерий ташқи омилга нисбатан гиперсезгирлик кузатилади, масалан ёруғга ёки товушни ёқтирмаслик ва кўп ҳолатда, асабийлик ва уйқуни бузилиши билан кечади. Иккинчидан гипостеник астенияда идрок қилиш, ўзлаштириш сусаяди ва кўп ухлаш, ланжлик ҳамда кундузи уйқу босишлар кузатилиши билан кечади [90; 104-111-б].

Касалликларни халқаро таснифи(КХТ) 10 – қайта кўришда сонидан келтирилганидек, астения синдроми асосан қуйидаги сарлавҳаларда тилга олинган: Неврастения – F48.0; Органик эмоционал-лабил (астеник) бузилиш – F06.6; Вирусдан кейинги чарчоқ синдроми – G93,3; Носпецифик астения – R53

Чарчоқ синдроми – Z73.0; Психастения – G48,8

Бундан ташқари педиатрияда учрайдиган астения синдромига оид алоҳида махсус тасниф ҳам мавжуд [97;824-829-б].

Астения хасталиги патогенезини изоҳлашда турли хил экспериментал тадқиқотлар ва шуларга мос назариялар ҳам мавжуд. Масалан, тадқиқотларда аниқланишича, астения синдромида бош миёда липидларни перекис оксидланиши кучайиш натижасида, эркин радикал ва гидпоперекислар тўпланиб қолади, қонда эса гидроперокис ва малонил диалдегид ошади, ҳамда хужайраларда гипоксия натижасида анаэроб оксидланиш кучайиб, аэроб оксидланиш пасаяди ва энергия етишмовчилиги юзага чиқади [95; 65-67-б]. Бу маълумотлардан хулоса қилинганида, астения синдроми ривожланишида энергия етишмаслиги, макроэргик моддаларни синтези пасайиши, эркин радикалларни нейтралланиши бузилиши ва шу орақали нейронлар ва уларнинг митохондрияси зарарланиши келиб чиқишида - гипоксия асосий аҳамият тутаяди [96; 69-74-б].

Маълумки, ретикуляр формация (РАС) орқа миёдан фаоллаштирувчи импульсларни қабул қилиб юқори соҳаларга, хусусан, таламус ва гипоталамусга, улар орқали эса бош миё пўстлоқ соҳаларига, бундан ташқари миёчага ҳам активлаштирувчи, кучайтирувчи сигналлар юборади. Шу

сабабли, РАС бош миёда энергетик потенциални регуляциясида муҳим ўрин тутгани сабабли, уни ўзига хос «дрижер» га ўхшатиш мумкин. Мас равишда, нейротрансмиттерлар етишмаслиги, РАСнинг ўзидан юқори соҳаларда жойлашган марказларга кўзгатувчи таъсири сусаяди ва ўзига хос астеник симптомокомплекс ривожланади [96; 69-74-б].

Бошқа бир назарияга кўра, астеник синдром келиб чиқишида, инфекциядан кейин ҳам сурункали тарзда цитокинларлар абнормал продукцияси натижасида, нерв ва нейроэндокрин тизимидаги бузилишлар келиб чиқиши ҳисобланади [98; 428-433-б, 99]. Зеро, цитокинлар гипер ва/ёки сурункали персистенциясида нафақат бош миёда балким, бутун организмда турли хил патофизиологик ўзгаришлар келиб чиқади. Бош миё мисолида, цитокинлар таъсирида гиперфаоллашган астроцит ва микроглиоцитлар ўзларидан про-яллиғланиш омиллари ҳамда экситотоксик моддалар ажратиши натижасида МНТ дисфункциясига сабаб бўлади ва ўзига хос астения симптомокомплекси келиб чиқишини индуцирлайди [99; 945-950-б].

Гарчи турли хил назариялар астения синдромини тушунтиришда турли хил жараёнларни асосий омил деб изоҳласа ҳам, уларнинг барчаси бир-бирига боғлиқ бўлиб, патологик жараёни бошқасини индуцирлайди. Бу патофизиологик жараёнларни чуқурроқ тушуниш мақсадида, аввал COVID-19 хасталигини юзага келтирувчи SARS-CoV-2 вируси ҳамда унинг организмдаги турли тузилмаларда турли хил патофизиологик ўзгаришлар келтириб чиқариши, бундан ўзгаришларни бош миёга таъсирини ва охири бу ўзгаришларни узок вақт сақланиб қолиб, ўзига хос COVID-19 асорати синдром келиб чиқиши натижасида астения синдроми ривожланиш механизмлари келтирилади.

§1.2. SARS-CoV-2 вируси, унинг вирулентлиги, структур ва ноструктур оқсилларининг вазифалари

Ҳаммамизга маълумки, ҳозирги кунда дунёнинг барча нуқталарига тарқалишга улгурган ва бир неча юз миллион инсонларда аниқланган COVID-19 (CoronaVirusDisease-19) касаллиги инсонларга ҳар томонлама хавф

солишни давом этмоқда. COVID-19 касаллигини кўзғатувчи вирус SARS-CoV-2 (severe acute respiratory syndrome coronavirus 2) деб номланди. Тадқиқот натижаларига кўра, SARS-CoV-2 2019 йили Хитойнинг Ухан шаҳридаги Хубей вилоятида келиб чиққан. Бу вирус коронавируслар оиласига мансуб бўлиб, шу асрда ушбу оила вируслари келтириб чиқарган учинчи эпидемия ҳисобланади (биринчиси SARS-CoV-severe acute respiratory syndrome coronavirus 2002 йили Хитойнинг Гуанжу шаҳрида, иккинчиси эса MERS-CoV Middle East Respiratory Syndrome Coronavirus Саудия Арабистонининг Жидда шаҳрида келиб чиққан ва уларнинг барчаси нафас олиш тизимини қуйи қисмларини зарарлаш орқали нафас олиш тизимини оғир бузилиши ва пневмонияга ривожланишига сабаб бўлган.

Коронавируслар (Coronaviruses - CoVs) тури «Coronaviridae» оиласига мансуб бўлиб, бу вируслар капсидини ташқи томонида тожга-ўхшаш ўсималар (лотинчада: Corona=тож маъносини билдиради) тутади, шу сабабли коронавируслар атамаси билан номланган. Тадқиқотлар натижасида олимлар шундай хулосага келишдики, SARS-CoV-2 Coronaviridae оиласи Coronavirinae суб-оиласига ва Betacoronavirus авлодига киради) [124; 182-186-б].

SARS-CoV-2 вируси ўзида нуклеокапсид билан ўралган ягона РНК(+) (геноми 30 кб узунликдаги) занжирини тутади ва 16 та ноструктур, 4 структур ва 9 та ёрдамчи оқсилларни экспрессиялайди [23; 1-32-б, 123; 280-294-б].

SARS-CoV-2 геноми 78% SARS-CoV геномига ўхшаш бўлиб, унинг РНКсида очиқ ўқилувчи фрагментлар (ORFs – open reading frames) мавжуд. SARS-CoV-2 геноминин 2/3 қисмини ORF1a ва ORF1b ташкил этади ва айнан шу қисмдан барча ноструктур оқсилларнинг гени жойлашган [34; 1-19-б].

Ноструктур оқсилларга SARS-CoV-2 ни хўжайин хужайрада репликация ва транскрипциясини таъминловчи оқсиллар комплекси (RTC – replication/transcription complex) ҳамда вирус РНКсини иммун деградациясидан сақловчи nsp^3 nsp^4 nsp^6 оқсиллари - хўжайин хужайранинг ген экспрессиясини блокловчи ва шу орқали носпецифик иммун жавобни ингибирловчи ҳамда SARS-CoV-2 ни кўшалок мембрана ҳосил қилишини nsp^1

ва nsp² оксиди эса - вирус иРНК сини 5' учини кепловчи nsp-10, 13 ва 14 оксиллари (шу орқали вирус иРНК си хўжайин хужайра иРНК сига ўхшаш тусин олади ва мимикрияланади) ва бошқа хил вазифаларни бажарувчи nsp оқсиллари мавжуд [23; 1-32-б].

Структур оқсилларга қуйидаглар киради: ўсимта ёки тикан оқсиди (S) Spike protein, вирус қоибағи оқсиди (E - Envelope protein), нуклеокапсид оқсиди (N -Nucleocapsid protein) ва мембрана оқсиди (M - Membrane protein) [124; 182-186-б].

S оқсиди, адабиётларда келтирилишича, вируснинг хўжайин хужайрага киришини (ACE2 рецептори орқали) таъминлайди, шу сабабли айнин шу оқсил махсус дорилар ва антитаналарга (аммо S оқсиди гликозилланиш қобилиятига эга бўлгани сабабли ўзининг структурасини ўзгартириб антитаналар опсонизацияланишидан сақлана олади [37; 155-170-б) нишон оқсиди ҳисобланади [23; 1-32-б]. S оқсиди вирус капсиди ташқарисида жойлашади ва вирусга ўзига хос тож кўринишини беради. S оқсиди бундан ташқари макроорганизмдаги турли хил бузилишларга сабабчи бўлади. Хусусан, у эндотелиал хужайраларда яллиғланиш жараёнини ICAM1, VCAM1, CD45, TNF α , IL-1 β , and IL-6 каби цитокинлар синтезини кучайтириш орқали келтириб чиқаради, шу орқали тизимли васкулит, респиратор дистресс синдром, гиперкоагулопатия, мултиорганлар етишмовчилиги ва цитокинлар гиперпродукциясига (цитокинли бўронга) сабаб бўлиши мумкин. Бундан ташқари S оқсиди ACE2 рецепторига уланиб уни дисфункциясига сабаб бўлади. Натижада кучли вазоконструктур бўлган ангиотензин элиминацияси бузилади ва бу эса органлар ишемиясига сабаб бўлади [24; 81-87-б].

Таъкидлаш лозимки, S оқсиди ўз конформациясини гликозилланиш ва бошқа механизмлар асосида ўзгартира олиши, унга қарши синтезланаятган антитаналарни аффинлигин камайтиради. Натижада, макрофаглар FcR ёрдамида опсонинлашган SARS-CoV-2 фагоцитлаганда, вирус хужайра ичида яна экринликка чиқади (антитана аффинлиги паст бўлганлиги сабабли, ва репликацияланиб, антитана – антиген комплекси барқарор бўлмайди) иммун

хужайралар орқали бошқа органларга тарқалади ва/ёки иммун хужайраларни пироптозига сабаб бўлади. Бу ҳолат мос равишда, ADE (Antibody-dependent Enhancement) ва ADCC (antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity) деб аталади [55; 266-271-б, 56; 1185-1191-б].

Бундан ташқари вирус РНК сини кепланишини ҳам таъминлайди. Баъзи адабиётларда келтирилишича, SARS-CoV-2 нинг N структур оқсили хўжайин хужайрада циклооксигеназа-2 продукциясини индуцирлайди ва бу эса ўз навбатида яллиғланиш жараёнини гиперэргик тусда ўтишида муҳим аҳамиятга эга [23; 1-32-б. 25; 1-13-б]. Шуниндек, N оқсили ўзининг шаперон оқсили каби вазифаси орқали вирус РНКсини ҳимоя қилади [26; 101-115-б].

Структур оқсиллардан яна бири E оқсили ҳисобланиб у ҳам вирус капсиди ташқарисида жойлашади. E оқсили COVID-19 патогенезида муҳим аҳамият ҳисобланади ва асосий вирулент омилларидан бири ҳисобланади [23; 1-32-б].

Адабиётларда келтирилишича, айнан шу оқсил ўткир респиратор синдром келиб чиқишида хал қилувчи омил ҳисобланади [27; 1-3-б]. Тажрибавий тадқиқотларга кўра, сичқонларда E оқсили синтезланманмайдиган SARS-CoV вируслар билан касалланганда уларда кам про-яллиғланиш омиллари ишлаб чиқарилгани аниқланди. E оқсили хўжайин хужайра метаболизми ва ген экспрессиясини манипуляциялаш орқали про-яллиғланиш цитокинларини гиперпродукциялашини ва шу орқали гиперэргик яллиғланиш касаллигини келтириб чиқариши аниқланди [28; 1-21-б]. E оқсили хўжайин хужайра томонидан экспрессияланганидан кейин эндоплазматик тўр ва Гольджи аппаратини оралиғида (ERGIC - The ER-Golgi intermediate compartment) жойлашади ва шу ерда вирус компонентларини тўпланиши ва ўзаро йиғилишини таъминлайди. Бундан ташқари, E оқсили хўжайин хужайрада пентамер ион каналлар-виropоринларни ҳосил қилиш орқали хўжайин хужайрадан чиқишига ёрдам беради [27; 1-3-б].

SARS-CoV-2 ning M оқили бошқа M оқиллари ва шу билан бирга S ва N оқиллари билан ҳам оқил-оқил боғланишлар ҳосил қилиш орқали вирус компонентларини йиғилишида муҳим рол ўйнайди [23; 1-32-б].

SARS-CoV-2 экспрессияловчи кўшимча оқилларга ORF оқиллар: 3a, 3b, 6, 7a, 7b, 8a, 8b, ва 9b киради. Уларнинг вазифалари турли хил бўлиб, COVID-19 патогенезида, интерферон синтези ингибирланишида ва цитокинлар гиперпродукциясида муҳим рол ўйнайди [29; 1-12-б]

SARS-CoV-2 вируси бошқа коронавируслардан ўта тез тарқалиши ва кенг мослашувчанлик қобилиятига эгаллиги, янги штамлари ҳосил бўлиш тезлигининг юқорилиги, бир неча рецепторлардан фойдаланиб кўп органларга нисбатан тропизм хусусиятини намоён қилиши билан фарқ қилади (хусусан, II тур альвеоляр хужайра, энтероцит, нейрон, кардиомиоцит, жигар холангиоцитлари, буйрак проксимал каналчалари, урогенитал тизим хужайраларини ACE2 рецептори орқали, макрофаглар, моноцитлар ва Т-лимфоцитларни CD147 ва С-тип лектин рецептори орқали зарарлайди), оғир ҳолатларда атипик пневмония, ўткир респиратор дисстресс синдром, ўпка фиброзланиши, «цитокинли бўрон», васкулитсимон аутоиммун касаллик, тромбоз ва тромбоэмболиялар, юрак-қон томир касалликлари, психик ва неврологик бузилишлар келтириб чиқариши аниқланди [34; 1-19-б, 2].

SARS-CoV-2 вирусининг вирулентлиги, структур ва ноструктур оқилларнинг вазифалари, хастлаикнинг ўзига хос бўлган асоратларни олдини олиш ва унинг натижасида ривожланадиган асаб руҳий тизимига кўрсатиладиган таъсирини олдини олиш ва самарали даволаш бугунги кундаги долзарб муаммолардан биридир.

§1.3. SARS-CoV-2 ҳаёт цикли, COVID-19 патогенези ва цитокинли бўрон келиб чиқиши механизми

COVID-19 касаллигининг патогенези кўпчилик тадқиқотларни эътирофига кўра, қуйидаги босқичлардан иборат: организмга вирус кириши ва репликацияси, дисфункционал иммун жавоб, бир неча органларнинг

жароҳатланиши ва соғайишбосқичи [31; 85-164-б, 32; 120-134-б]. Аммо шуни ҳам айтиб ўтиш зарурки, баъзи беморларда COVID-19 хасталиги узоқ вақт давом этиб, COVID-19 асорати синдромига ҳам сабаб бўлиши мумкин [33; 575-581-б].

SARS-CoV-2 ҳаёт цикли 5 босқичдан иборат бўлади. Биринчи босқичда, юқорида айтилганидек, SARS-CoV-2 ўзининг S оқсили ёрдамида хўжайин хужайрага ACE2 рецепторларига бирикади ва иккинчи босқичда бошқа хил хужайра ичи оқсиллари ёрдамида, хусусан катепсинлар ва TMPRSS2 хужайра ичига эндоцитоз ёки мембраналар бирикиши орқали киради (пенетрация). Бу рецепторлар кўп миқдорда ўпка, ичак, жигар ва юракда қон томир эндотелийсида, уруғдонда, буйракларда ва мияда экпрессияланди. Шу сабабли COVID-19 хасталигида шу органлар турли хил бузилишлар келиб чиқади [35; 660-694-б, 36; 1323-1329-б, 122; 3-20-б]. Хўжайин хужайрага кирган вирус ўзининг S оқсили ёрдамида хужайра ферментларини хусусан кетепсин, фуриин бошқа хил ферментлар орқали протеолитик ўзгаришларга учрайди ва нуклеокапсидидан вирус РНКси ажралиб чиқади. Вирус (+) РНКси хўжайин хужайра ферментлари ёрдамида трансляцияга учрайди ва ноструктур оқсил ва репликация/транскрипция комплексини экпрессиялайди (учинчи босқич– биосинтез). Тўртинчи босқичда, улар орқали эса қайта репликацияланади ва охирги босқичда хўжайин хужайрадан чиқади [37; 155-170-б, 38; 1-7-б].

SARS-CoV-2 хўжайин хужайрага цитопатик таъсири орқали уни лизига (айниқса, касалликни ўткир даврида эпителиал ва эндотелиал хужайраларни массив апоптозига ва некрозини чақиради [55; 266-271-б] учратиб кўплаб цитокинлар гиперсекрециясига сабаб бўлади. Баъзи тадқиқотларга кўра, SARS-CoV-2 вирусининг ўзи про-яллиғланиш цитокинларини секрециясини ошириб, яллиғланишга қарши бўлган цитокинлар секрециясини тормозлайди [39 1-8-б].

COVID-19 касаллигига хасталанган беморлар организмда кўплаб про-яллиғланиш омиллари - IL-1 β , IL-1RA, IL-2, IL-4, IL-6, IL-8, IL-9, IL-13, FGF β , Г-КСФ, ГМ-КСФ, INF- γ , IP-10, MIP-1 α , MIP-1 β , TNF α (Tumor necrosis factor),

гранулоцитар колониал-стимулловчи омил ва бошқа цитокинлар ҳамда ўсиш омиллари микдорининг кескин ортиши «цитокин бўрони»ни юзага келтиришига сабаб бўлади [30; 497-506-б, 125; 3-10-бб 126; 459-472-б, 127; 1-12-б, 137; 65-80-б, 138; 4-19-б, 140; 217-230-б]. Цитокинлар гиперпродукцияси ва индуцирланган гиперкоагуляция ҳамда лейкоцитлар, хусусан нейтрофилларнинг зарарланган жойга кўплаб миграцияси ва уларнинг пролитик моддаларни гиперсекрецияси [40; 4493-4502- б.] натижасида нафақат алтерацияланган хужайралар балки соғлом хужайраларни ҳам зарарлайди ва органларнинг етишмовчилигига сабаб бўлади [39; 1-8-б, 127; 19-25-б].

Ўпка яллиғланишида нафақат коронувируснинг ўпка алвеоцит ва эндотелиоцитларига цитопатик таъсири, балки цитокинларнинг гиперпродукцияси натижасида альвеоцит ва эндотелиоцитлар ўтказувчанлиги ошиши ва гиперкоагуляция ҳамда лейкоцитларни хемокинлар таъсирида кўплаб миграцияси ва улардан фаол моддаларни секрецияси ўпка тўқимасини оғир зарарлайди. Қон оқимини секинлашиши, тромбоз ва ACE2 рецепторини дисфункцияси (нафақат вирус тўғридан-тўғри таъсирида балки, цитокинлар гиперпродукцияси ҳам бу рецепторини фаолиятини бузади) таъсирида ангиотензин Пни таъсирида кучли ва узоқ вазоконструкцияси ўпка тўқимасини гипоксиясига сабаб бўлади, ҳамда ренин-ангиотензин-алдостерон тизмининг фаолияти бузиши организмда ортиқча суюқликни ушланиб қолишга ва бу эса ўткир респиратор дисресс синдромини янада ривожланишини таъминайди [55; 266-271-б]. Буларнинг ҳаммаси ўпка етишмовчилигига ва бошқа орган ва тўқималар айниқса бош миянинг гипоксиясига сабаб бўлади [39; 1-8-б, 41; 197-205-б].

Цитокинли бўронга яна асосий сабаблар бири иммуноцитларни SARS-CoV-2 билан зарарланишидир. Адабиётларда келтирилишича, SARS-CoV-2 иммуноцитлар хусусан макрофаглар ва лимфоцитлар ўзларидаги ACE2 рецептори ҳамда энг асосийси CD147 рецептори орқали киради ва шу орқали бутун танага тарқалади, бунинг натижасида бошқа орган ва тўқималарни ҳам

зарарлайди SARS-CoV-2 зарарланган иммун хужайраларни пироптозини индуцирлайди [43; 1049-1059, 44]. Пироптоз – эса апоптозга ўхшаш программалаштирилган хужайра ўлими бўлиб, ундан фарқи хужайра нобуд бўлганида кўплаб цитокинлар секрециялайди. Бу эса, COVID-19 патогенезида лимфопения келиб чиқишини тушунтира олади. Бундан ташқари, зарарланган хужайралар макрофаглар томонидан фагоцитланади, аммо макрофагларда ҳам турли хил неспецифик иммун ҳимоя реакциялари ҳамда SARS-CoV-2 томонидан ингибирланади (масалан, nsp6 макрофаглар фагоцитлаган вируслар аутофагасомасини лизосома билан бирикиб элиминацияланиши бузади ва х.з) натижада макрофаглар вирусни нафақат элиминациялай олмайди, балким организм бўйлаб тарқалишини ҳам ўзи таъминлаб беради [44; 1–7-б].

Бундан ташқари SARS-CoV вируси яллиғланиш жараёнини инфламасома NLPR3 фаоллаштириш орқали кучайтиради олади [45; 13-25-б]. Бунинг натижасида юзага келган кучли яллиғланиш жараёни вирусга қарши курашишга ёрдам беришдан кўра соғлом хужайраларнинг иккиламчи шикастланиши кучайишига сабаб бўлади. Инфламмасома–мутлимолекуляр комплекс ҳисобланиб, прокаспазани-1ни каспаза-1га айлантириб фаоллаштиради. Каспаза-1 эса про-IL-1 β ва про-IL-18 цитокинларни парчалаб фаол шаклга ўтказиши. IL-1, IL-18 миқдорини оширилиши макрофагларни фаоллаштиради, эпителиал хужайралар апоптозига сабаб бўлади [46; 5-18-б]. Инфламмасома-NLPR3 гиперфаоллашишида вирусдаги структур E оқсили (хужайра Гольджи комплексида ион каналлар очиб, ион дисбалансига сабаб бўлиши орқали) ва ноструктур Orf8b, Orf3a оқсиллар (мос равишда, хужайра ЭПРида эримайдиган агрегатлар ҳосил қилиш билан хужайра стрессини чақиради, лизосома ва эндосома мембраналарини олигомеризациялаши натижасида улардан моддаларни ўтишини бузиш орқали) аҳамият касб этади [46; 5-18-б].

Интерферон синтези ва биологик самарасини Orf3a, Orf3b, Orf6, nsp1, nsp16 ва папаинга-ўхшаш протеазалар томонидан ингибирланади. Бу

механизмлар ҳисобига SARS-CoV-2 вирусига қарши носпецифик ҳимоя сифатсиз бўлади, специфик иммунитет ҳосил бўлиши чўзилади натижада вирус эркин репликацияланишига қулай шароит пайдо бўлади [4; 89-100-б, 23; 1-32-б 16; 945-953-б, 17; 203-214-б, 46; 5-18-б].

SARS-CoV-2 вируси нафақат носпецифик иммун жавобни манипуляция қила олади, балки, адаптив иммунитетга ҳам таъсир кўрсата олади. Хусусан, вирус тақрибидаги тузилиши тартибига эга бўлган оксил nsр6 таъсирида хужайрадаги аутофагосома билан лизосоманинг бирлашиши бузилади. Бунинг натижасида антиген тақдим этувчи (АТЭ) хужайралар вазифаси издан чиқади, оқибатда CD4+ ва CD8+ ҳосил бўлиши ҳам бузилади. Бундан ташқари вируснинг Е-оқсили Т-лимфоцитлар апоптозини кучайтиради [46; 5-18-б].

COVID-19 касаллигида иммунопатологик жараёнлар ва цитокинли бўрон келиб чиқиши кетма-кетлиги қуйидагича кўринишда интерферон ва бошқа хил носпецифик иммунитетни чап бера олиши ва/ёки ингибирлаши, иммуноцитларга билвосита (инлфамассома орқали) ва бевосита (иммуноцитларни ўзини зарарлаши орқали) цитокинли бўрон, тизимли яллиғланиш бўлади. Бу эса қон томир эндотелиоцитларини ишдан чиқаради, гиперкоагуляцияни чақиради органларни иммун хужайралари томонидан иккиламчи алтерациясини кучайтиради. COVID-19 патогенезида юзага келган турли хил патофизиологик бузилишлар турли орган ва тизимларни зарарлаши орқали мултиорганли етишмовчиликқа сабаб бўлади [41; 197-205-б]. COVID-19 касаллигининг самарали даволаш воситалар асоратратлар олдини олиш борасида қатор тадқиқотлар зарур.

§1.4. COVID-19 хасталигининг асоратида бош миёни зарарланиши

COVID-19 хасталигини ўтказган беморларда турли хил неврологик ва психик бузилишлар, хусусан, атаксия, онг ўзгаруви, ишемик ва геморрагик инсультлар, менингит, энцефалит, ўткир тарқалган энцефаломиелит, периферик нейропатия, миопатия, Бикерстафф энцефалити, Гийен-Барре синдроми, невралгия, миастения, депрессия (24,7-40,9% ўткир ҳолатида, 10,5% COVID-19 билан хасталанган беморларда), хавотир (27,6-44, 2%),

агевзия, аносмия, психозлар, астеник синдром, суицидал ҳаракатлар, хотира бузилиши (26,2% – 42,5%), посттравматик стресс (96,2% ўткир фазасида, 32,2% COVID-19 билан хасталанган беморларда), делерия ва уйқу бузилиши (22,5 – 50,5% ўткир ҳолатида, 100% COVID-19 ўтказган беморларда) кабилар кузатиши [7; 62-63-б, 10; 1-15-б, 51; 611-627-б, 53; 1-7-б, 57; 1-34- б, 85; 88; 25-30-б; 113-б; 397-412; 114; 21-23-б; 117; 383-384-б, 118; 2574-2576-б, 119; 2827-2839-б.] ҳамда орқа мия суюқлигида SARS-CoV-2 нинг РНКси топишили [37; 55-58-б.], бу вирусни МНТ кира олиши ва бош мияни COVID-19 хасталигида оғир шикастланиши ҳақида далолатдир.

COVID-19 касаллигида нерв тизимининг зарарланишига сабаб бир неча бўлиб, уларга қуйидагилар киради: ҳидлов нерви толалари (камроқ миқдорда нафас ва ҳазм аъзоларини иннервацияловчи адашган нерв толалари) орқали SARS-CoV-2 вируси ретроград йўналишда бош мияга етиб боради [10; 1-15-б, 50; 7264-7275-б, 129; 1-12-б, 130; 358-368-б] ҳамда нейронлардаги ACE2 рецепторлар орқали уларни зарарлайди [57; 1-34- б, 59; 1323-1329-б].

Ҳидлов нерви толалари орқали вирус лимбик тизимга кирувчи нерв тузилмаларига, хусусан, гипоталамус ва гиппокамп соҳасига базал ганглияларга ва хатто бош мия пўстлоғига етиб бориб, шу соҳаларни зарарлаши мумкин [56; 1-34-б].

МНТ етиб борган SARS-CoV-2 нейронларга ACE2 рецептори орқали кириб уни алтерациялайди. Бундан ташқари ACE2 рецепторлари глиал хужайралар ҳам экспрессияланиши сабабли [61; 1-28-б] у хужайраларни ҳам зарарлайди [134; 4-14-б]. Натижада сурункали нейрояллиғланиш ва нейродегенерация келтириб чиқаради [78; 2558-2561-б].

Маълумки, астроцит ва микроглиоцитлар фаолиятлари турли хил бўлиб, улар ортикча нейротрансмиттерларни ютиш, ион балансини сақлай, кислородни фаол шакллари элиминациялаш, нейрогенез, синаптогенез жараёнларини таъминлаш, МНТ меъёрий қон оқими ва ундаги глюкоза миқдори, қон рН ини ҳамда гематоэнцефал барерни ҳосил бўлишини таъминлайди шу орқали нейронларни турли хил токсин моддалар ва

инфекциялардан сақлайди [72; 1-15-б]. Коронавирус инвазияси эса микроглия ва атроцитларни гиперфаоллаштиради (реактив астроглиоз келиб чиқади), натижада у хужайралардан ҳам цитокинлар продукциясини индуцирланади ва меъерий фаолияти бузилади [71; 48-58-б]. Бунинг оқибатида токсик моддалар элиминацияси бузилади ва гематоэнцефал барерни меъерий фаолияти ҳам ишдан чиқади [72; 1-15-б, 115; 307-320-б]. Бундан ташқари, коронавирус олигодентроцитларни апоптози ва некрозига сабаб бўлиши натижасида нейронларда меъерий миелинизация жараёни бузилади [71; 48-58-б]. SARS-CoV-2 МНТ кириши мумкин бўлган иккинчи усул, гематоген усул ҳисобланади. Бунда юқорида айтилганидек, SARS-CoV-2 вируси томонидан зарарланган иммун хужайралар (бевосита CD147 рецептори орқали, билвосита фагоцитланган вируслар иммун хужайралар томонидан элиминациялай олмайди ва хужайра ичида вируслар ўз репликациясини давом эттиради [42; 44;] МНТга ўтиши орқали улар ўзи билан вирусни пассив холда киришини таъминлайди ва ёки вирусемия даврида SARS-CoV-2 бош мия қон томирларидаги ACE2 рецепторини экспрессияловчи эндотелиал хужайраларига кириши ва шу орқали МНТ ўтиши мумкин [10; 1-15-б, 51, 52; 547-560-б].

Вирусемия даврида SARS-CoV-2 гипоталамусни зарарлаши мумкин, бу гипоталамус соҳасида ГЭБ кучсиз ривожланганлиги ва ACE2 рецепторлари мавжудлиги билан боғлиқ. Бундан ташқари SARS-CoV-2 вирусини эндотелиоцитларга дисфункциясини келтириб чиқариши, МНТ гематоэнцефал барьер ишини бузади [57; 1-34-б]. Шуниндек, ҳазм трактининг SARS-CoV-2 томонидан зарарланиши унинг барьер вазифасини бузиб, эндотоксинемияга сабабчи бўлади [58; 1-7-б, 60; 1-15-б]. Эндотоксинлар бевосита ҳамда цитокинлар гиперпродукцияси орқали билвосита МНТ фаолиятини бузилишига сабабчи бўлади. Бундан ташқари SARS-CoV-2 вируси орқа мия суюқлигига ўтиш ва бош мия қоринчаларига етиб бориш орқали ҳам бош мияга ишғол қилиши мумкин. Адабиётларда келтирилишича, қоринчалар капиллярида гематоэнцефал барьер кучсиз ривожланганлиги

сабабли, коронавирус у ердан МНТ осонликча ўта олади [62; 682-683-б, 70; 48-58-б]. SARS-CoV-2 вируси индуцирлаган «цитокинли бўрон» таъсирида ГЭБ ўтказувчанлиги ошиши натижасида иммуноцитлар диapedези, цитокинлар таъсирида микроглиоцитларни гиперфаолланиши, эксайтотоксик моддалар ишлаб чиқарилиши ва оқибатда МНТ альтерацияси содир бўлиши мумкин [62; 682-683-б].

Маълумкин, глутамат МНТ қўзғатувчи асосий нейротрансмиттерлардан ҳисобланади. Аммо унинг нейрондаги гомеостазини бузилиши, хужайрани зарарланишига ва охир-оқибат ўлимига сабаб бўлади [63; 223-242-б, 64; 12464-12473-б]. Бу ҳолатда, юқори миқдордаги глутамат нейротрасмиттери NMDA ва AMPA рецепторларини гиперстимуллаши натижасида, нейронлар цитоплазмасига Ca^{2+} ва Na^{+} оқими кучаяди ва у ўз навбатида хужайрада осмотик стрессга ва бошқа каскад реакцияларни фаоллаштириш орқали эркин радикалларни ҳосил бўлишини кучайтиради ва оксидатив стрессни юзага келтиради, митохондриал дисфункциясини келиб чиқишини ва хужайра мембранаси, цитоскелети ва ДНКсини зарарлайди ва нейронларнинг некротик ўлимига сабаб бўлади [65; 3-13-б, 67; 1205-1213-б]. Глутамат миқдорини хужайралараро бўшлиқда ошишига бир неча сабаблар мавжуд. Хусусан, цитокинлар гиперпродукцияси макрофоглар ва микроглияларни гиперфаолланишига сабаб бўлади ва ўз навбатида улардан глутамат продукциясини оширади [63; 223-242-б, 66; 139-156-б].

COVID-19 патогенезида, турли хил тизимлар бузилиши ва омиллар таъсирида МНТни зарарланиши: А, SARS-CoV-2 (ACE2) рецепторлари трансмембран протеаза, серин 2 (TMPRSS2) томонидан енгиллаштирилиши орақли эндотелиал хужайраларга кириб боради ва уларга цитопатик таъсир кўрсатади. В цитокиннинг ошиши ва микроглиянинг фаоллашиши кинуренин, хинолин кислотаси ва глутаматнинг кўпайишига ва нейротрансмиттернинг камайишига олиб келади. С, коагуляция каскади ва фон Виллебранд омилнинг (vWF) кўтарилиши тромбоз ҳодисаларга олиб келади. D, Меъёрий нейротрансмиссиянинг бузилиши, глутаматнинг ортиши билан экситотоксик

ва гипоксик шикастланиш нейрон дисфункцияси ва ўлимига сабабчи бўлади. E, нейропсихик ўзгаришлар (бош миянинг қайси соҳаси зарарланишига қараб фарқланади). IL - интерлейкин; NMDA - N-метил-D-аспартат; TNF - ўсма некрози омили [62; 682-683-б].

Бундан ташқари адабиётларда келтирилишича, цитокинлар гиперпродукцияси, хусусан TNF- α ва IL-1 β нейронларда NMDA ва AMPA рецепторларини экспрессиясини оширади, глутамат миқдорини камайтиришга хизмат қилувчи транспортерларни - EAATs (Na⁺-dependent excitatory amino acid transporters) экспрессиясини пасайтиради. Бу икки механизм, яъни глутамат продукциясини ошиши ва уни меъерий транспортини камайиши, глутамат миқдорини токсик даражагача олиб чиқади. Шу билан бирга, глутаматни хужайра ташқарисида миқдорини ошиши ва хужайра ичида концентрациясини пасайиши глутаматдан ГАМК (гамма-аминомой кислота) нейротрансмиттерини синтезини бузилишига сабаб бўлади [68; 15-27-б]. Маълумки, ГАМК МНТда нейронларни тормозловчи нейротрансмиттер ҳисобланади ва уларни экситотоксиклик жароҳатланишидан сақлайди. Глутамат-ГАМК мувозанатининг глутамат томонга силжиши бир томондан тормозланиш жараёнларининг бузилиши туфайли функционал бузилишлар, иккинчи томондан глутаматли эксайтотоксиклик туфайли структур ўзгаришларга сабаб бўлиб, COVID-19 билан хасталанган беморларда хавотир, диққатни жамлашнинг қийинлиги, қисқа муддатли хотиранинг пасайиши (гиппокамп атрофияси ҳисобига), уйқу ҳамда томрозланиш жараёнини бузилиши натижасида сурункали стресс эса депрессия келиб чиқишига сабаб бўлади [69; 2338-2347-б, 73; 75-90-б]. Бир неча хил нейротрансмиттерларни (серотонин, дофамин, норадреналин ва х.з) синтези, ажратилиши ва қайта ютилишини бузилишига сабаб бўлиши мумкин [54; 297-306-б, 62; 682-683-б]. COVID-19 билан хасталанган пациентлар турли хил психик бузилишлар юзага келиши патогенезида серотонин етишмаслиги муҳим аҳамиятли манба ҳисобланади. Серотонин алмаштириб бўлмайдиган аминокислота триптофандан (умумий триптофаннинг деярли 1% қисми) метоксиндол

метаболик йўли орқали синтезланади. Триптофаннинг қолган қисми эса (оқсил синтездан ташқари) триптофан-2,3-диоксигеназа (TDO) ферменти таъсирида жигарда, шунингдек, индоламин-2,3-диоксигеназа (IDO) ферменти ёрдамида буйрак, ўпка, мия, эндокрин безларда кинуренин ва унинг метаболитлари синтезига сафарбар бўлади [74; 35-41-б].

SARS-CoV-2 индуцирлаган цитокинли бўрон туфайли, айниқса, IL-6 гиперсекрецияси натижасида триптофандан серотонин синтезланиши бузилади. Иккинчи томондан, прояллийланиш омиллари таъсирида нерв тўқимаси ва периферик аъзоларда триптофаннинг кинуренин ва унинг метаболитлари синтезига сафарбар этилиши кучаяди [54; 297-306-б]. Серотониндан фарқли равишда кинуренин ГЭБ орқали ўта олади. Унинг метаболитларидан 3-гидрокси-антранил кислота ва хинолин кислота нейрон ва глиал хужайраларга эксайтотоксик, нейротоксик ва апоптотик таъсир этади [74; 35-41-б]. COVID-19 билан хасталанган беморлар қони ва орқа мия суюқлигида айнан триптофан, серотонин ва индолпируват миқдори камайишини, кинуренин ҳамда унинг ҳосилалари миқдори эса ошишини текширувлар кўрсатди [75; 1463-1481-б]. Кинуренин метаболитларининг бош мияга тўғридан-тўғри токсик таъсири ва серотонин етишмаслиги психик бузилишлар келиб чиқиш механизмида муҳим ўринни эгаллайди [62; 682-683-б, 74; 35-41-б]. Шунингдек, цитокин, нейрон ҳамда глиоцитларда асосан серотонин ва камроқ миқдорда норадреналин, дофаминнинг қайта сўрилишини индуцирлаш учун махсус ташувчи SERT (**Serotonin** Transporter) миқдорини кўпайтиради ва бу нейромедиаторларнинг етишмаслиги юзага келишида қўшимча хусусият касб этади [54; 297-306-б, 76; 2121-2131-б]. Серотонин етишмаслиги ўз навбатида ундан етарли миқдорда мелатонин синтезланмаслигига сабаб бўлади, шунинг учун депрессия аксарият ҳолларда уйқу бузилиши билан бирга кечади [7; 62-63-б]. Глутамат, ГАМК, серотонин, дофамин, норадреналин нейротрансмиттерларнинг меъёрий фаолияти бузилишидан ташқари, баъзи адабиётларда келтирилишича, цитокинли бўрон натижасида, айниқса IL-1 таъсирида ацетилхолинэстераза экспрессияси ва

фаоллиги ошади, натижада ацетилхолин нейронтрасмиттериди хам этишмаслиги юзага келиши мумкин [54; 297-306-б].

Бундан ташқари цитокинлар гиперпродукцияси, гипотамусни қитиклаш орқали ундан АКТГ секрециясини кучайтиради, натижада буйрак усти пўсток қисмидан кортизол ажралиши кучаяди. Кортизол–стресс гормони ҳисобланиб, руҳиятда турли хил бузилишларни (депрессия, психозлар ва х.з.) келтириб чиқаради [10; 1-15-б].

SARS-CoV-2 вирусининг бир неча антиген эпитоплари борки, улар бош миёдаги турли хил аутогенларга мимикрияланган. Шу сабабли, SARS-CoV-2 антигенлари иммун ҳужайраларни кросс-реактив жавоб орқали МНТга хам хужуми индуцирлайди [78; 2558-2561-б, 133; 1-4-б]. Бошқа томондан, цитокинлар гиперпродукцияси эса бу аутоиммун жараёни янада оғир бўлишини таъминлайди.

COVID-19 индуцирлаган цитокинли бўрон натижасида, ҳамда юқорида эслатилганидек, эндотелиоцитлар ACE2 рецептори экспрессияланиши сабабли, SARS-CoV-2 томонидан бевосита алтерацияланиши ва эндотелиал ҳужайралардан экспрессиялановчи SCL12A6 оқсилга SARS-CoV-2 вирусини нуклеокапсид оқсили мимикрияланиши натижасида васкулитлар келиб чиқиши орқали гиперкоагуляция ривожланади ва бош миёда турли хил ишемик инсульт ва микроинсульт содир бўлиш хавфини оширади [84; 2645-2651-б, 116; 10-16-б, 131; 321-323-б, 132; 271-278-б, 135; 267-269-б, 136; 14-19-б, 139; 51-57-б].

Адабиётларда келтирилишича, COVID-19 хасталанган беморлар текширилганда, уларда фибриноген концентрацияси, VIII жуфт нерв фаоллигини Виллибранд омилини юқориги ва фибринолиз жараёнилари сусайгани келтирилган [82; 465-471-б].

Эндотелиал ҳужайралар, қон томирлар ўтказувчанлигини, гемостазни меъёрий сақлашда (тромбоцит ҳамда про- ва антикоагуляцион омилларни модуляциялаш орқали), яллиғланиш жараёнини бошқаришда муҳим аҳамиятга эга бўлади [79; 437-445-б, 82; 465-471-б]. Меъёрий ҳолатда,

эндотелиал хужайралар антикоагулянт омиллардан–простациклин (PGI₂), азот оксиди, тўқима омили активатори ингибиторини продукциялаш орқали қон меъёрий оқимини тамъинлайди, аммо уларнинг алтерацияловчи омиллар ва цитокинлар, улардан прокоагулянт омиллар (тромбоксан А₂, тўқима омили, плазминоген активатори ингибитори (РАI-1) ва VII омилларни) синтезини кучайтиради [81; 1-9-б, 82; 465-471-б]. Бундан ташқари, IL-6 ҳам моноклеар хужайраларни тўқима омилини ажралишини кучайтиради. Тўқима омили VII плазма омили билан комплекс ҳосил қилиб, уни фаоллаштириш ва оқибатда коагуляция каскади тромбин ва фибрин ҳосил бўлиши кучаяди [80; 1989-1996-б]. Қондаги фибриноген концентрацияни юқорилиги IL-6 ва бошқа цитокинлар таъсирида жигарда ўткир фаза оқсилларини продукцияси ошиши билан боғлиқ. TNF α С протеин меъёрий фаолиятини бузиши натижасида, тромбоз ҳосил бўлиш жараёни нафақат маҳаллий балки тизимли кечади [82; 465-471-б].

Бундан ташқари фибринолиз жараёни РАI-2 таъсирида сусаяди натижада тромбоз жараёни ва тромбоэмболиялар ҳосил бўлиши янада кучаяди [82; 465-471-б].

Юқорида айтилганидек, SARS-CoV-2 индуцирлаган ACE2 рецептори дисфункцияси натижасида, ангиотензин II инактивацияси бузилади ва қон томирларни кучли ва узок вақтга торайтириши натижасида орган ва тўқималарнинг ишемиясига сабабчи бўлади [83; 101-115-б].

Нафас олиш тизимининг оғир зарарланиши, хусусан, ўткир респиратор дистресс синдром, пневмония, ўпка ателактази, ўпка фиброзланиши сабабли организмда юзага келган гипоксия оқибатида, МНТ зарарланиши кузатилади гипоксия индуцирлаган зарарланиши келиб чиқади [86; 1-13-б, 87; 338-344-бб 128; 11-19-б].

§1.5. COVID-19 асорати синдроми келиб чиқиш механизми, неврологик бузилишлар келиб чиқиши ва уларни коррекциялаш усуллари

Гарчи, COVID-19 билан хасталанган беморларнинг асосий қисми тузалаётган бўлсада, уларнинг кўпчилигида баъзи симптомлар узок муддатгача сақланиб қолмоқда. Бундай ҳолат адабиётларда чўзилган-COVID ёки COVID-19 асорати синдроми деб номланмоқда.

COVID-19 асорати синдроми инциденти COVID-19 билан хасталанган беморларда 10%дан 35% гача хатто 85% гача ҳам учраши аниқланди [100; 1-12-б].

COVID-19 асорати синдроми хос бўлган узок сақланаётган симптомларга – кучсизлик, чарчоқ, ақл чалкашиши, аутоном дисфункциялар, бош оғриғи, таъм ва ҳид билиш қобилияти йўқолгани сақлашини, йўтал, депрессия, юқори бўлмаган иситма, юрак уриши тезлашиши, бош айланиши, мушак ва бўғмилардаги оғриқлар ҳамда кам частотадан баъзи неврологик бузилишлар – миелитлар, цереброваскуляр касалликлар (ишемик инсульт, геморрагия, церебрал васкулитлар), Гийена-Барре синдроми ва бошқалар киради [101; 1-16-б, 102; 1-12-б, 120; 1-11-б, 121; 2265-2274-б].

COVID-19 асорати келиб чиқиш сабаби ва патогенези хали-хануз аниқ эмас. Аммо аниқланаётган далиллар шунга ишора этадики, COVID-19 хасталигини ўтказиб соғиб кетган беморларда ҳам, яллиғланиш жараёни организмида узок вақтга сақланиб қолмоқда экан. Шу сабабли, бу чўзилган яллиғланиш жараёни COVID-19 асорати келиб чиқишида асосий индуцирловчи омил деб қаралмоқда [100; 1-12-б].

Ортелли ва унинг ҳамкасблари амалга оширган тадқиқот натижаларига кўра, COVID-19 ўтказган ҳамда ўртача 12 ҳафта неврологик бузилишлар, хусусан чарчоқ, когнитив бошқарувни бузилиши, апатия симптомлари сақланиб қолган беморлар қони текширилганда, уларнинг барчасида гиперэргик яллиғланишга хос бўлган ўзгаришлар (CPO ва IL-6 цитокинин баланд миқдори сақланган) аниқланди [103; 1-9-б].

Бу оқсиллар организмдаги деярли барча суюқликларда аниқланган [105; 975-987-б] текширилганда, беморларда стресс, хотира ривожланиши ва нейродегенерация жараёниларида продукцияси кўпаядиган оқсиллар ($A\beta 42$, NFL, фосфорланган тау ва бошқа оқсиллар), COVID-19 асорати синдроми бор беморларда ҳам юқори миқдорда аниқланган. Шу орқали COVID-19 асорати синдроми мавжуд беморларда нейродегенератив жараёнлар сақланиб қолаётганлиги исботланган [104; 1-17-б].

Бошқа маълумотларга кўра, COVID-19 асорати синдроми SARS-CoV-2 вирусининг нейротроп таъсири туфайли, касалликни ўткир фазасида бош мияда оғир шикастланиш келтириб чиқарган сабабли юзага келиши мумкинлиги изоҳланган [100; 1-12-б].

Таунсенд ва унинг ҳамкасблари амалга оширган текширувлар хулосасига, COVID-19 асорати синдроми бор беморлар 4 ой давомида текширилганда, уларнинг 25,3% қисмида D-димер юқори миқдори сақланиб қолинганлиги, бундан фарқли равишда бошқа маркерлар миқдори, хусусан протромбин вақти, фибриноген, тромбоцитлар миқдори, СРО, IL-6, 90% беморларда меъёрий ҳолатга қайтганлиги аниқланди [106; 1064-1070-б].

Шуниндек, Арм ва Ольцшнер амалга ошириган тадқиқот хулосасига кўра, цитокинлар гиперпродукцияси натижасида ГАМК ва глутамат нейротрансмиттерлари балансини бузилиши (МНТ меъёрий тормозланиш ва кўзғалишини бузилиши, ҳамда глутаматнинг юқори концентрацияси индуцирлаган нейродегенератив ўзгаришлар туфайли) сурункали чарчоқ келиб чиқишида муҳим аҳамияти исботланган. Бундан ташқари цитокинлар индуцирлаган нейромедиаторлар, хусусан серотонин, дофамин ва норадреналин етишмаслиги – ўзига хос клиник белгилар, хавотир, онг чалкашиши, стресс, депрессия, уйқусизлик келтириб чиқаради [7; 62-63-б] ва сурункали чарчоқ келиб чиқишига сабаб бўлади.

Бошқа бир неча хил тадқиқотлар, хусусан Накул ва О'Бойл ҳамда ҳамкасблари [110; 1-13-б] амалга оширган мета-анализ натижаларига кўра, гипоксия ҳолатида нейронларда турли хил метаболик ўзгаришлар (энергия

етишмаслиги, оксидатив стресс, митохондриал дисфункциялар) келиб чиқиши билан сурункали чарчоқ синдромини боғлиқлиги мавжудлигини аниқлашган.

Бундан ташқари астеник синдромига хос симптомлардан бири бўлган - бош оғриғи келиб чиқишида бош миянинг токсик моддалардан химоя қилувчи ва уларнинг элиминациясида қатнашувчи глимфатик система зарарланиши ва унинг обструкцияси туфайли инткраниал босимни ошиши билан боғлиқ бўлиши мумкин [108; 1-5-б].

Демак, турли хил тадқиқотлар натижасига кўра, COVID-19 билан асоратланган беморларда церебро-астеник синдромини келиб чиқиши SARS-CoV-2 индуцирлаган МНТ турли жароҳатловчи омилларнинг комплекс таъсири натижасида юзага келади.

COVID-19 индуцирлаган церебро-астения синдромини коррекциялашда мексидол дори воситаси аҳамияти. Церебро-астенияни даволашда антиоксидант дори воситалар, муҳим амалий аҳамиятга эга, зеро респиратор вируслар, хусусан SARS-CoV-2 ўпкада яллиғланиш ва фиброзланишни келтириб чиқариши сабабли организмда гипоксия ривожланишига сабаб бўлиш орқали, хужайраларда оксидатив стрессни кучайтиради, митохондрияларда меъёрий нафас занжирини бузиш орқали фаол кислород радикаллариини продукциялаш ва шу орқали хужайраларни алтерацияланишига сабаб бўлади [163; 97-120-б]. мексидол гипоксик ва ишемик касалликларда, хусусан бош мияда ўткир ва сурункали ишемик касалликларда, бош мия қутиси жароҳатларида, вегетатив дистония синдромларида ва бошқа хил гипоксияга сабаб бўлувчи экстремал ҳолатларда ишлатилади [163; 97-120-б].

Мексидолнинг антигипоксик таъсири мултимодал бўлиб – митохондриялардаги нафас ва энергетик жараёниларни яхшилайдди, нафас занжиридаги баъзи ферментлар (NDUFV2, SDHA, cyt b, COX1) экспрессиясини оширади, Кребс циклини меъёрийлаштиради, оксидланиш-фосфорланиш жарёнларини ва АТФ синтезини фаоллигини оширади, NADPH₂ га боғлиқ (ферментатив) темир-индуцирлаган ва аскорбатга боғлиқ

(ноферментатив) липидларни оксидланишини пасайтиради, Селенга боғлиқ глутатион пероксидаза фаолиятини оширади, глутамат индуцирлаган экайтоксикликни камайтиради [163; 97-120-б, 172; 35-39-б]. PGC1 α эса митохондриягенез ва ангиогенез жараёнларига ижобий таъсир кўрсатувчи муҳим омил ҳисобланади. Бундан ташқари, каламушларда амалга оширилган баъзи тадқиқотлар мексидолнинг бош мия пўстлоқ қисмида VEGF омилини экспрессиясини ошириши аниқланган [173; 36-40-б, 4; 172-73-б, 175; 62-69-б].

Шуниндек, мексидолнинг антигипоксик таъсири унинг Nrf2 (NF-E2-related factor 2) ва HIF-1 α (Hypoxia-inducible factor - 1 α) омилларини экспрессиясини кучайтиради. Маълумки, Nrf2 омили оқсиллардаги SH-гуруҳдарини оксидланган ва қайтарилган нисбатини бузилишига жавобан экспрессиялаб хужайрани оксидатив стресс индуцирлаган эркин радикаллардан ҳимоя қилади [176; 1773-1785-б]. Хусусан, мексидол таъсирида уйқу артерияси бир томонлама окклюзияга учратилган каламушларда Nrf2 экспрессияси мексидол берилмаган шундай каламушларга нисбатан сезиларли ошганлиги аниқланган [177; 163-167-б]. Бундан ташқари, мексидол HIF-1 α (транскрипцион омили эритропоез, ангиогенез, гликолиз ферментларига жавобгар генларни экспрессиясини кучайтиради апоптозга жавобгарларни прессорлайди) экспрессиясини кучайтириш орқали бош мия хужайраларини гипоксияга чидамлилигини оширади ва гипоксия индуцирлаган апоптозини камайтиради [178; 62-66-б]. Шуниндек, гипоксия ҳолатида ривожланган оксидатив стресс натижасида ҳосил бўлган радикалларни супероксиддисмутаза ва глутатионпероксидаза каби ферментларни экспрессиясини ошириш орқали нейтралланишини таъминайди [163; 97-120-б].

Мексидол амалга оширилган бир неча тадқиқотлар орқали турли вируслар, хусусан грипп инфекцияларида ижобий таъсири хусусиятига эга. Мексидол эндоген интоксикация, липопероксидланиш жараёнларини сусайтирувчи ва каталаза ҳамда супероксиддисмутаза ферментларини

фаоллигини ошириш орқали оксидатив стресс ҳолатини ҳам пасайтириши исботланган [174; 62-69-б].

Д.И.Поздняков томонидан каламушларда олиб борилган тадқиқотлар натижасига кўра мексидолдан фойдаланиш митохондриял фракцияда водород пероксид ва супероксид радикаллари нозорат гуруҳига нисбатан, мос равишда 25,0% ($p<0,05$) ва 38,8% ($p<0,05$) га камайганлиги аниқланди. Бундан ташқари, дори воситасни кўллаш орқали сукцинатдегидрогеназа ва цитохром-с-оксидаза ферментларини фаоллиги нозорат гуруҳига нисбатан статистик ишончли ошганлиги аниқланди [164; 351-364-б]. Бу эса, мексидол нафақат хужайраларда оксидатив стрессни камайтиради балки, гипоксия натижасида бузилган меъёрий метаболизмни ҳам кучайтиришини кўрсатади.

Хусусан, россиялик олимлар Т.А. Воронина ва ҳаммуаллифлар мексидол дори воситасини COVID-19 вирусидан кейинги ривожланган церебро-астения синдромида ижобий аҳамиятга эгаллигини исботлашди [163; 97-120-б]. Бундан ташқари, М.Х. Аль-Замилъ ва ҳаммуаллифлар томонидан ишлаб чиқилган услубга кўра, мексидолнинг 5% эритмасини эндоназал электрофорезини амалга ошириш орқали COVID-19 асоратига алоқадор аносмияни тикланиши 1,5 марта тезлашганлигини аниқлашди [165; 124-130-б]. Бу эса, мексидолнинг нафақат антиоксидантлик хусусияти орқали МНТ зарарланиши, балким яллиғланишдан кейинги тикланиш жараёнларини ҳам тезлаштириш хусусияти мавжудлигини кўрсатади.

Бундан ташқари, П.Р. Камчатов [166; 968-975-б] ва ҳаммуаллифлар томонидан COVID-19 асоратига алоқадор церебро-астенияда мексидол самарадорлигини астенияни баҳолаш шкаласи – MFI-20, когнитив функцияни – МосА шкаласи, хавотирни ва депрессияни Ҳамилтон ва депрессия шкалалари орқали текшириб баҳо берилди. Унга кўра, COVID-19 асорати синдроми мавжуд беморларни мексидол билан даволаш натижасида бу шкалаларни статистик ишончли пасайганлиги аниқланган.

COVID-19 индуцирлаган хавотирланиш синдромини коррекциялашда тетраметил тетраазабициклооктандион (ТМТАСО) дори воситаси аҳамиятини баҳолаш.

Хавотирланиш, хавотир ёки паник бузилишларни даволашда анксиолитиклар (транквилизаторлар) гуруҳига кирувчи дори воситалари муҳим аҳамиятга эга бўлиб улар хавотирлик, ҳиссий кучланиш ва кўрқувнинг намоён бўлишини камайтирадиган психофармакологик воситалар сирасига киради. Илгари бензодиазепин транквилизаторлари асосан паник бузилишларни даволашда феназепам, диазепам, алпразолам ва бошқалар ишлатилиб келинган. Аммо, улардан фойдаланиш кўп сонли ножўя таъсирлар, хусусан кундузги уйқуни келиб чиқиши, антероград амнезия (беморлар дори воситани қабул қилганидан кейин бир мунча вақт давомида нима бўлганини қисман ёки тўлиқ унутадилар) келиб чиқиши, жисмоний қарамликдан келиб чиққан ва хавотир, кўрқув, тахикардия, гипераркузия, артериал гипертензия, уйқу бузилиши шаклида намоён бўлишига олиб келади [170; 353-381-б]. Шу сабабли, нобензодиазепин анксиолитиклар сирасига кирувчи ноофен ва адаптол дори воситалари юқорида санаб ўтилган ножўя таъсирларни намоён бўлмаслиги ёки жуда кам учраш ва паник бузилишлар ва хавотирланиш синдромида юқори самарадорлиги мавжудлиги сабабли ҳозирда ишлатилиб келинмоқда [171; 133-137-б].

Адаптол ижобий эмоцияларга таъсир этмасдан, салбий эмоцияларни пасайтирувчи таъсир кўрсатади, шу сабабли эйфория келтириб чиқармайди. Шу сабабли, адаптол хулқ-атворга хос токсик таъсири кам ҳисобланади [180; 28-32-б].

Л. Громов ва Е. Дудко берган маъумотларига кўра [169; 11-16-б], адаптол гамма-аминобутирик кислота, серотонин даражасини оширади, глутамат концентрациясини пасайтиради, хавотирланиш ва депрессияда ижобий таъсир кўрсатади. Бу нейрометаболик ва антиоксидант таъсирга эга вегетатив стабилизатор, ўртача тинчлантирувчи таъсирга эга деб ҳисобланади.

Н.Н Шилина ва ҳаммуаллифлари [167; 14-б] олиб борган илмий тадқиқот хулосасига кўра, адаптол дори воситасини бир донадан 28-32 кун давомида беморларга буюриш орқали, адаптолнинг анксиолитик, стресспротектор, вегетомеъёрлаштирувчи ва кучсиз антиастеник хусусияти орқали беморларда хавотирланиш ва паник бузилишлар камайтириш орқали ишемик инфарктни клиник кўринишини ялшилайди.

Бундан ташқари Д.Р.Хасанова [168; 38-40-б] олиб борган илмий тадқиқотлар бўйича чиқарган хулосасига кўра, адаптол дори воситасини COVID-19 ўткир ва COVID-19 асорати ҳолатларида қўллаш беморларда хавотирланиш ва депрессия ҳамда суицидал каби асоратлардан олдини олишда ижобий аҳамиятга эга.

Адабиётлар мушоҳадасининг хулосаси

SARS-CoV-2 вируси организм иммун системасини манипуляциялаш қобилиятига эга бўлгани сабабли, айниқса носпецифик иммун жавобдан қоча олади ва про-яллиғланиш цитокинларини гиперпродукцияланишини индуцирлаш орқали гиперэргик яллиғланиш жараёнини келтириб чиқаради.

SARS-CoV-2 нейротропизм қобилиятига эга ва МНТга турли йўллар усуллар орқали кириб бора олади. SARS-CoV-2 вируси индуцирлаган цитокинли бўрон ривожланиш механизми, вирусларнинг иммуноцитларни зарарлаб уларда пироптоз келтириб чиқариши, инфламмасомалар ҳосил бўлишини стимулаши ва ўзига қаратилган носпецифик иммун жавобни ингибирлаши натижаси ҳисобланади.

COVID-19 ўткир даврида МНТни SARS-CoV-2 келтириб чиқарган турли хил патологик жараёнлар таъсири натижасида оғир зарарланади ва бу патафизиологик ўзгаришлар беморлар COVID-19 ўткир фазасини ўтказганидан кейин ҳам сақланиб қолиши ва МНТ янада оғир зарарлаши мумкин.

COVID-19 ўтказган беморларда цереброастеник синдромини келиб чиқиши SARS-CoV-2 индуцирлаган МНТ турли жараҳотловчи омилларнинг комплексини сурункали таъсири натижасида ҳисобланади.

EMGPS – антиоксидант, мембранопротектор, антигипоксик, стресс-протектив, ноотроп ва анксиолитик хусиятларига эга бўлиб, мета-анализ натижаларига кўра вирус, хусусан SARS-CoV-2 инфекциясидан кейинги церебро-астения синдромини даволашда муҳим амалий аҳамиятга эга.

ТМТАСО – анксиолитиклар (транквилизаторлар) ноотропик, антидепрессант, адаптогеник ва антиангинал таъсир эффе́ктлари мавжуд бўлиб, турли этиологияга эга паник бузилишларда ва хавотирланиш синдромини даволашда муҳим ижобий самарадорликка эга.

II БОБ. COVID-19 БИЛАН ХАСТАЛАНГАНДАН СЎНГ РИВОЖЛАНГАН ЦЕРЕБРО-АСТЕНИЯ СИНДРОМИНИ БАҲОЛАШ ҲАМДА ДАВОЛАШ МАТЕРИАЛ ВА УСУЛЛАРИ

§2.1. Беморларнинг умумий таснифи

Тадқиқотнинг мақсад ва вазифаларини амалга ошириш мақсадида Қашқадарё вилоятининг Қарши шаҳридаги Геолог махсус тақсимлаш марказида стационар шароитида даволанаётган 120 нафар бемор тиббий кўрикдан ўтказилган. Касалликнинг ўткир давридаги барча беморлар чуқурлаштирилган клиник ва неврологик текширувдан ўтказилди, касалликнинг оғирлиги, пневмония, нафас олиш етишмовчилигининг оғир шакллари, ўткир ишемик ва геморрагик инсульт, каби периферик асаб тизимининг оғир асоратлар мавжудлиги баҳоланди.

Беморларни тадқиқотга киритиш мезони ПЗР таҳлили, кўкрак қафаси органларининг МСКТ текшируви ва бошқа таҳлиллар билан тасдиқланган COVID-19 билан хастланган контингентлар олинган.

Беморларнинг клиник ҳолатини баҳолашда 7 балли ССАС шкаласи бўйича ўрганиш натижаларига кўра, улар гуруҳларга бўлинди, улар учун биз 12 ҳафталик кузатув ўтказдик.

Асосий гуруҳга 120 нафар бемор, COVID-19 ўтказгандан сўнг, COVID-19 асорати церебро-астеник синдром ва бошқа неврологик асоратлари сақланиб қолган беморлар киритилган.

Назорат гуруҳига эса COVID-19 ўтказиб тузалган ва 12 ҳафтадан сўнг неврологик бузилишлар кузатилмаган 30 нафар шартли соғлом инсонлар киритилган.

Асосий гуруҳдаги, барча текширилган беморлар 3 гуруҳга ажратилди: 1-гуруҳни COVID-19 касаллигини ўтказган ва COVID-19 асоратли астения синдроми бор 45 нафар беморлар ташкил этган бўлса, 2-гуруҳни 35 нафар бемор киритилиб бу беморлар COVID-19 асоратли сурункали хавотир синдроми билан хасталанган. 3-гуруҳда эса 40 нафар бемор киритилиб уларда

COVID-19 асорати церебро-астения ва хавотир синдроми хасталикларини комплекс кўриниши билан намоён бўлган (2.1-расмга қаранг).



2.1-расм. Тадқиқот дизайни

Асосий гуруҳдаги беморлар бу шаклда гуруҳларга бўлинишига сабаб, биз тадқиқотимиз орқали COVID-19 асорати синдроми индуцирлаган турли хил неврологик бузилишларда қандай биокимёвий ва психологик бузилишлар кечишини аниқлаш бўлди.

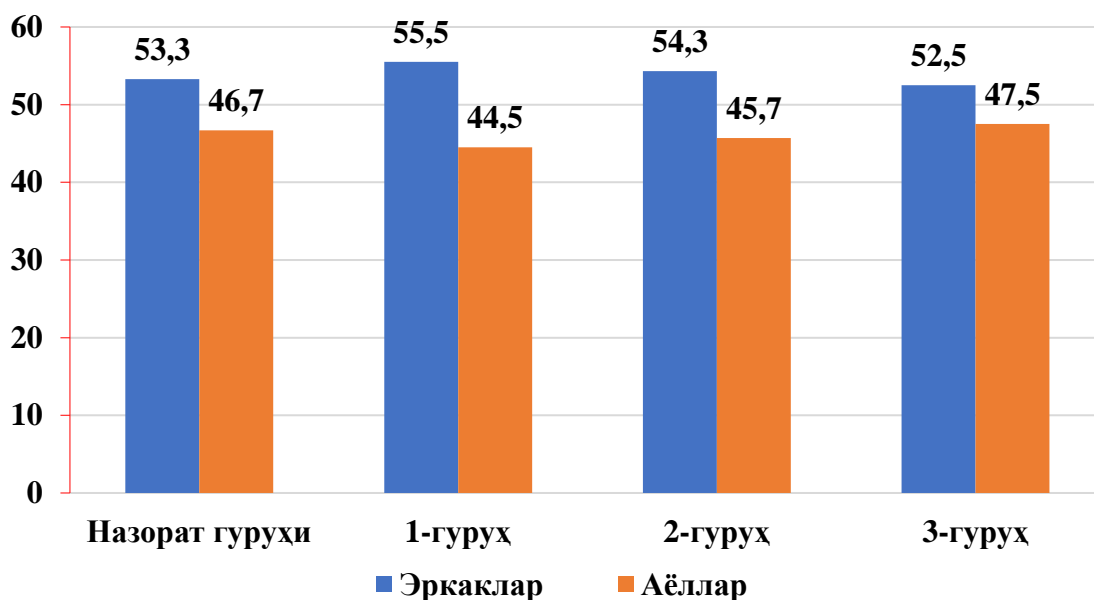
Кузатувимиздаги жами киритилган 120 нафар беморларни ёш жихатидан турли гуруҳларга бўлиб ўрганилганда 18-44 ёшдаги беморлар 41 (34,2%) нафарни, 45–59 ёшдаги беморлар 57 (47,5%) нафарни, 60–74 ёшдаги беморлар 22 (18,3%) нафарни ташкил қилган (2.1-жадвалга қаранг). 2015 йилида ЖССТнинг ёш бўйича гуруҳлаштиришда берган кўрсатмасига биноан 2.1-жадвалда келтирилганидек, 1-гурухда, 18–44 ёшли беморлар 12 (26,6%)нафар, 45-59 ёшли беморлар 25 (56,6%) нафар бўлиб улар эса энг кўпни ташкил этган бўлса, 60-74 ёшли беморлар 8 (17,8%) нафар бўлди.

2.1-жадвал

Беморларни ёш бўйича тақсимланиши

Гуруҳлар	Беморларнинг ёши, йиллар кесимида					
	18–44		45–59		60–74	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
1-гуруҳ, (n=45)	12	26,6	25	55,6	8	17,8
2-гуруҳ, (n=35)	15	42,8	14	40	6	17,2
3-гуруҳ, (n=40)	14	35	18	45	8	20
Жами	41	34,2	57	47,5	22	18,3

Уларнинг, ўртача ёши $48,8 \pm 3,8$ ёшни ташкил этди. 2 гуруҳда асосий беморлар 18-44 ёшдагиларни (15 нафар 42,8%) ташкил этган бўлса, 45-69 ва 60-74 ёшли беморлар мос равишда 14 (40%) ва 6 (17,2%) нафарни ташкил этди. Бу гуруҳнинг ўртача ёши $43,8 \pm 4,5$ ёшни ташкил этди. 3 гуруҳда ҳам 45-59 ёшдаги беморлар устун бўлиб (45%), 18-44 ёшдаги беморлар 14 тани (34%), 60-74 ёшли беморлар 8 (20%) нафарни ташкил этди. 3 гуруҳнинг ўртача ёши эса $46,9 \pm 4,8$ ёш бўлди. Шуниндек, 120 нафар текширилгандан 55(45,8%) нафари аёл ва 65 (52,2%) нафари эркакларни ташкил этди (2.2-расмга қаранг).



2.2-расм. Асосий ва назорат гуруҳи беморларнинг жинсга бўйича тақсимланиши, %

Тадқиқотнинг мақсади COVID-19 ўтказган беморларда церебро-астеник синдромнинг клиник ва неврологик хусусиятларини ва унинг ривожланиш

вақти билан боғлиқлигини, буларни ўтказилган COVID-19 касаллигининг оғирлиги даражасига ҳамда коморбид касалликларнинг мавжудлигига боғлиқлигини ўрганиш бўлганлиги учун госпитализация давомида беморларда турли клиник текширувлар ўтказилди. Барча клиник текширувлар беморлар розилиги билан амалга оширилди. Шуниндек, беморларда кузатилган COVID-19 асорати церебро-астеник синдроми ва сурункали ҳавотир ҳасталикларида услубий қўлланма орқали ишлаб чиқилган даволаш усули амалга оширди ва 12 ҳафта давомида текширув олиб борилди. Тадқиқот давомида қўлланилган даволаш услуби қуйидагидан иборат:

COVID-19 инфекциясидан кейинги COVID-19 асорати синдроми неврологик бузилишларини даволаш учун 2 турдаги дори восита - ТМТАСО кунига 2 марта 500 мг миқдорда 30 кун давомида, шунингдек EMGPS 500 мг миқдорда томир ичига 10 кун давомида томчи усулида, кейин эса таблетка шаклида кунига 2 марта 500 мг миқдорда 20 кун давомида қабул қилинган.

COVID-19 асорати синдромининг клиник кўринишига қараб, беморга қуйидаги дори воситаси буюрилади: масалан, беморда умумий заифлик ва чарчоқ бўлса бегилари устунлик қилса – EMGPS, беморда ҳавотирлик ҳисси белгилари устунлик қилса ТМТАСО дори воситаси тавсия қилинган.

Агар беморда умумий заифлик ва ҳавотирлик ҳисси бирга кечган ҳолларда, комплекс терапия - таблетка ТМТАСО ва инфузия шаклида EMGPS биргаликда қўллаш буюрилди. Даволаш амалиёти тугаганидан сўнг эса юқоридаги барча клиник ва параклиник текширувлар яна такрорланди, шу орқали даволаш самарадорлиги текширилди.

§2.2. Текширув усуллари

Барча беморларда қуйидаги текширувлар ўтказилди: Анамнез йиғиш; клиник-неврологик текширувлар; Иммунофермент қон таҳлили: қон зардобиди Д – димер, IL-6, ферритин ва С - реактив оксиди, миқдорлари ўрганилди: Sheehan шкаласи; Zung шкаласи; Beck шкаласи; FSS шкаласи; ШАС шкаласи

MMSE ёрдамида COVID-19 асорати синдроми билан хасталанган беморларда когнитив фаолиятларининг ҳолатини баҳолади.

§ 2.2.1 Клиник-неврологик усуллари

Неврологик статусда ҳаракат ва сезги сфераси, координация, рефлексор сфера ва олий нерв фаолиятининг шикастланишини аниқланди. Кейин беморларда субъектив неврологик симптомлар ва объектив клиник-неврологик текширувлар баҳоланади. Эс-хушнинг бузилиши бор йўқлиги ва унинг даражаси, ҳаракат сфераси, бош мия иннервация етишмовчилиги, мушак тонуси характери, пай рефлекслари ўзгариши даражаси, патологик белгиларнинг бор- йўқлиги, координация ва сезги бузилиши, менингиал белгилар, олий нерв фаолияти бузилишлари, мия шишлари белгиларига эътибор берилди. Шунингдек, соматик статус – нафас олиш, юрак қон-томир тизимлари (АҚБ, пульс ва ЮҚС), овқат ҳазм қилиш ва сийдик-таносил йўллари фаолияти ўрганилди.

§2.2.2 Параклиник текширув усуллари

Параклиник текширув усулларида биз беморларда церебро-астеник синдроми даволанишидан олдин ва даволанганидан сўнг яллиғланиш маркёрлари, хусусан, IL-6, ферритин ҳамда С-реактив оқсил; коагулограмма текширувларидан: тромбин вақти, фибриноген ва Д-димер кўрсаткичи ва кўшимча биокимёвий текширувлар (қон плазмасидаги глюкоза миқдори, ферментлардан АЛТ ва АСТ анализлари) амалга оширилди.

§ 2.2.3 Тадқиқотнинг клиник биокимёвий текширув усуллари

COVID-19 касаллиги билан асоратланиш даражаси ва хатто COVID-19 асорати синдроми сақланиб қолганлиги ва уни маълум вақтга чўзилишининг башоратлаш учун С-реактив оқсил, ферритин IL-6 ва Д-димер таҳлиллари ўтказилди. Бу усул натижалари орқали яллиғланиш даражаси нақадар оғир ўтганлиги ва унинг сақланиб қолганлигини ўткир фаза оқсилларидан С-реактив оқсил ва ферритинни ҳамда прояллиғланиш цитокини бўлган IL-6 ни текшириш орқали ва гиперэргик яллиғланиш индуцирлаган гиперкоагуляция ҳолати ҳақида Д-димер миқдорлари ўлчаш орқали хулоса чиқарилди.

Юқорида санаб ўтилган текширувлар беморларда эрталабки веноз қон зардобидан иммунофермент усулида HUMAN реактиви ёрдамида 90-сонли шартнома асосида Тошкент тиббиёт академияси Олий ўқув юртлариаро марказий илмий тадқиқотлар лабораториясида текширилди.

C-реактив оксил, ферритин IL-6 ва Д-димер концентрацияси иммунофермент усулида EL 808 Ultra Microplate Rider (BIO-TEC Instruments, Inc) автоматик анализаторидан фойдаланилди. C-реактив оксил референс қиймати 0 - 5 мг/л ни ташкил этди. Д-димер миқдори референс қиймати ≤ 250 нг/мл ни ташкил этди. IL-6 референс қиймати 0 - 7 пг/мл ни ташкил этди.

§2.2.4 Когнитив фаолиятлар ҳолатини текшириш

Беморлар когнитив статусни баҳолаш мини тести (Mini-mental State Examination- (MMSE)(1975)), чарчоқни оғирлик даражасини баҳолаш шкаласи - FSS (Fatigue Severity Scale), депрессиянинг кузатилиши Zung депрессия шкаласи орқали (Zung Self-Rating Depression Scale (1971)) ҳамда депрессия анкетаси орқали (Beck Depression Inventory(1996)), беморларда хавотир ҳолати мавжудлигини аниқлаш мақсадида Sheehan шкаласи (Ўз-ўзини безовталгини баҳолаш шкаласи Дэвида Sheehan (1983)) орқали, астеник ҳолат мавжудлиги ҳақида хулоса чиқаришда ШАС (астеник ҳолат шкаласи) орқали баҳоланди. Бу текширувлар амалга оширилиши орқали, биз COVID-19 ўткир даврида ва хасталиқдан кейин беморлар МНТда нейрояллиғланиш жараёнини даражаси ҳақида хулоса чиқаришга ва церебро-астения синдроми мавжуд беморларни саралаб олиш имкониятига эга бўлинди.

Sheehan шкаласи – етук ёшдаги шахслар учун хавотир спектрини скрининглаш ва ташхислаш учун қўлланилди. Бу шкала ёрдамида хавотир бузилишини ва паник хужумларни соматик ва вегетатив намоён бўлишини турли хил белгилар орқали аниқланади. Бу белгилар мавжудлиги Sheehan шкаласи бўйича 0 дан 140 гача бўлган сонлар орқали баҳоланди.

Sheehan шкаласи натижаси, санаб ўтилган ўзгаришларда белгиланган баллар йиғиндиси ҳисобланади ва қуйидагича интерпретацияланади: 0-29 – хавотирланиш ва хавотир бузилиши мавжуд эмас; 30-79–хавотирланиш ва

хавотир бузилишини клиник намоён бўлишини; 80-140-хавотирланиш ва хавотир бузилишини кучли намоён бўлиши, паник бузилиш;

Zung шкаласи – текширилувчи шахсларда депрессия мавжудлиги ва унинг даражаси баҳоланишида қўлланиладиган усул ҳисобланади. Шкалада келтирилган сўровнома саволлари А (келтирилган ҳолат умуман кузатилмайди – 1 балл), В (келтирилган ҳолат баъзан кузатилади - 2 балл), С (келтирилган ҳолат кўп кузатилади - 3 балл) ва D (келтирилган ҳолат доим кузатилади – 4 балл) кўринишида баҳоланди ва куйидагича интерпретацияланди: 25-49 – меъёрий; 50-59 – енгил депрессия ҳолати; 60-69 – ўртача депрессия даражаси; 70 ва ундан юқори - оғир депрессия ҳолати.

MMSE шкаласи – беморни ёки теширилувчи инсонни когнитив ҳолатини баҳолаш тести бўлиб, шу орқали фикрлаш, коммуникация, ориентациялаш, саволларни тушуна билиш ва хотира текширилади. Бу текширув шкаласи 11 та саволлардан ташкил топган бўлиб, умумий баҳолаш бали йиғиндиси 30 ни ташкил этади. Умумий йиғилган бал 23 ёки ундан камлиги когнитив дисфункция мавжудлиги ҳақида хабар беради.

Beck депрессия шкаласи (Beck Depression Inventory) – Аарон Т. Beck томонидан ишлаб чиқилган бўлиб, тадқиқот давомида депрессия оғирлик даражасини баҳолашда ишлатилди. Бу шкала 21 та кўп жавобли саволлардан ташкил топган бўлиб, кенг қўлланиладиган психометрик тест ҳисобланади. Бу шкаланинг жами баҳолаш бали 63 ни ташкил этиб, куйидагича интерпретацияланди: 1-10 – меъёрий; 11-16 – кайфиятни кучсиз бузилиши; 17-20 – чегара чизигидаги депрессия; 21-30 – ўртача ривожланган депрессия; 31-40 – кучли ривожланган депрессия; 40< - ўта кучли ривожланган депрессия ҳолати.

FSS шкаласи – чарчоқни ва кучсизликнинг оғирлик даражасини аниқлашда қўлланиладиган шкала усули бўлиб, унинг мотивация, иш лаёқати ва оила ҳамда жамият қаршисида маъсулият хиссини баҳолашда ишлатилади. Усулни амалга ошириш давомида текширилувчи шахсдан суриштириш натижасида олинган сўровнома саволларига мос равишда 1 дан 7 гача бўлган

балл орқали баҳоланган. Бунда келтирилган сўровномадаги хасталик белгилар бор ёки йўқлигига қараб тўлиқ қўшиламан (7) ва умуман қўшилмайман (1) кўринишида баҳоланиб борилди. Умумий шкала натижасида йиғилган кўйидагича интерпретацияланди:

Агар шкала сўровномаси орқали йиғилган умумий балл 36 дан кам бўлса, текширилувчи сурункали чарчоқ билан оғримаганлиги баҳоланади.

Агар шкала сўровномаси орқали аниқланган натижанинг умумий йиғиндиси 36 ва ундан юқори бўлса, текширилувчида сурункали чарчоқ мавжудлиги ташхисланган.

ШАС шкаласи орқали текширилувчиларда астеник ҳолат мавжудлиги ҳақида хулоса чиқарилди. Бу шкала ўз ичига 30 та турли хил ҳолатларни тасвирловчи белгилар келтирилган бўлиб, беморлардан шу ҳолатларга нисбатан реакцияси изоҳланиши учун сўралади. Беморлар бу ҳолатларга ўзларини ҳаётини кўникмасидан келиб чиққан ҳолда – бундай эмас (1-балл), менимча шундай (2-балл), шундайлигини тасдиқлайман (3-балл) ва мутлоқ қўшиламан (4-балл) каби альтернатив вариантлардан бири белгилайдилар. Шу орқали ҳар бир текширувчи сўровнома жавоблари умумий қўшиб чиқилади ва умумий балл 30-50 гача бўлиши астения мавжуд эмаслигини, 51-75 кучсиз астения, 76-100 ўртача астения, 101-120 кучли ривожланган астения мавжудлиги ҳақида хулоса чиқаришимизга ёрдам беради. Олинган натижалар статистик ишловдан ўтказилди.

§2.3. Маълумотларнинг статистик таҳлили

Олинган натижалар статистик қайта ишлаш ва расмларни чизиш OriginPro 7,5 (Microsoft, USA) таҳлил амалий дастурлари пакетини қўллаган ҳолда, ўртача арифметика (M), ўртача квадратик оғиш (P), стандарт хатолик (m), нисбий қийматни (қайталаниш %) ҳисоблаган ҳолда статистик ишлаб чиқилди. Статистик ишончлилигини Студент t-критерийси бўйича саналди. Бунда $P < 0,05$; $P < 0,01$; ва $P < 0,001$ қийматлар статистик ишончлиликни ифодалайди.

III БОБ. COVID-19 ХАСТАЛИГИНИ ЎТКАЗГАН БЕМОРЛАРДА ЦЕРЕБРО-АСТЕНИЯ СИНДРОМИНИ КЛИНИК-НЕВРОЛОГИК ТЕКШИРУВИ ҲАМДА ПАРАКЛИНИК КЎРСАТКИЧЛАР НАТИЖАЛАРИ ВА УЛАРНИНГ ИНТЕРПРЕТАЦИЯСИ

§3.1. Клиник-неврологик текширувлар натижалари ва уларнинг интерпретацияси

Тадқиқот давомида асосий гуруҳдаги барча назорат остига олинган беморлар орасида клиник кечиши бўйича неврологик бузилишлардан церебро-астеник белгилари устунлик қилган беморлар 37,5% ни (n=45) ташкил этган бўлса, сурункали хавотир хисси устунлик қилган беморлар эса 29,2% (n=35) ва шу каби неврологик белгилар комплекс ҳолда кузатилган беморлар эса 33,3% (n=40) ташкил этди ва шу асосида мос равишда гуруҳларга ажратилди (I гуруҳ церебро-астения, II гуруҳи хавотир, III аралаш) (3.1. расмга қаралсин).



3.1-расм. COVID-19 асорати синдроми мавжуд барча беморлар асосий устунлик қилувчи неврологик белгисига кўра гуруҳларга бўлинди

Шуниндек, келтирилган барча гуруҳларда ва шартли соғлом текширилувчиларда, турли хил неврологик текширувлар, хусусан, умумий ва когнитив ҳолатни татбиқ этиш учун САҲ ва MMSE шкаласи, астеник ҳолатни ва сурункали чарчоқни татбиқ этиш учун ШАС ва FSS шкалалари, текширилатган беморларда депрессияни татбиқ этиш учун Beck ва Zung

шкалалари, хавотир хисси мавжудлигини текшириш учун Sheehan шкаласи орқали текширилди ва шу орқали қўшимча когнитив-неврологик бузилишлар мавжудлиги ва бу бузилишлар қайси гуруҳга кўпроқ хослиги текширилди (3.1-жадвалга қаранг).

3.1-жадвал

Барча беморлар ва шартли соғлом назорат гуруҳида турли хил неврологик текширувлар натижаси

Кўраткичлар	I гуруҳ (церебро-астения)	II гуруҳ (хавотир)	III гуруҳ (аралаш)	Назорат гуруҳи
ШАС	109,6±0,93 ^a	82,2±2,05 ^{ab}	110,1±0,97 ^{ac}	43,9±1,29
Zung шкаласи	54±0,372 ^a	64,6±0,82 ^{ab}	72,2±0,56 ^{abc}	37,5±1,5
Beck шкаласи	20,4±0,29 ^a	33,0±1,34 ^{ab}	39,6±0,96 ^{abc}	5,4±0,59
FSS	58,6±0,37 ^a	44,4±1,41 ^{ab}	42,75±1,1 ^{ab}	16,63±0,67
Sheehan шкаласи	32,3±0,67 ^a	85,3±1,34 ^{ab}	48,15±1,4 ^{abc}	21,3±1,29
MMSE шкаласи	18,7±0,27 ^a	19,2±0,31 ^a	21,875±3,24 ^a	28,3±0,08

Изох: a - назорат гуруҳига нисбатан – $p < 0,05$; b – биринчи гуруҳга нисбатан – $p < 0,05$; c – иккинчи гуруҳга нисбатан – $p < 0,05$.

3.1-жадвалда келтирилганидек, қўлланилган неврологик текширувларнинг барчаси назорат гуруҳида меъерий кўрсаткични тақдим этди, бу эса клиник жиҳатидан COVID-19 асорати синдроми белгилари кузатилмаган шартли соғлом текширилувчилар неврологик ва когнитив томондан ҳам бузилиш йўқлигини тасдиқлайди.

Бошқа томондан, барча гуруҳларда кузатилган ўзгаришлар назорат гуруҳи кўрсаткичига нисбатан статистик ишончли фарқ мавжудлигини кўрсатди ($p < 0,05$) ва COVID-19 асорати синдроми клиник белгилари мавжуд беморларнинг неврологик ва когнитив функционал ҳолати ишончли ўзгарганлигини билдиради.

Агар турли хил неврологик бузилишлар кузатилган гуруҳлар кўрсаткичларини ўзаро солиштирилганда, I гуруҳда кутилганидек, ШАС ва

FSS шкалалари (сурункали чарчоқ – астения белгилари мавжудлиги ва унинг даражасини аниқлашда ёрдам берувчи шкалалар) бўйича юқори кўрсаткичларга эга эканлиги аниқланди. Унга кўра FSS шкаласи бу гуруҳда сурункали чарчоқ ва кучсизлик борлигини, ШАС кўрсаткичи эса ўта кучли ривожланган астения синдроми мавжудлигини кўрсатди. Шунга ўхшаш, III гуруҳ ҳам ШАС шкаласи бўйича I гуруҳ кўрсаткичига яқин натижани кўрсатди, аммо FSS шкаласи бўйича ундан статистик ишончли фарққа камлиги (27% га) аниқланди (аммо, бу умумий натижани ўзгартирмади, яъни учинчи гуруҳга ҳам FSS шкаласи бўйича хулоса қилинса, сурункали чарчоқ ва кучсизлик белгилари мусбат бўлди).

Бошқа томондан, келтирилган шкалалар бўйича II гуруҳ нисбатан энг кам кўрсаткичга эга эканлиги аниқланди. Олинган натижалар интерпретациясига кўра, II гуруҳ сурункали чарчоқ ва кучсизлик белгилари бўйича позитив (FSS натижаси > 36) ва астения даражаси бўйича бу гуруҳда ўртача астения мавжудлиги татбиқ этилди (ШАС натижаси = $82,2 \pm 2,05$).

Sheehan шкаласи натижасига кўра, кутилганидек II гуруҳда бошқа гуруҳларга нисбатан сезиларли ва статистик аҳамияти фарқ билан энг юқори натижа аниқланди, унга кўра II гуруҳ беморларида кучли ривожланган хавотирланиш ва безовталиқ бузилиши мавжудлигини кўрсатади. Бошқа томондан, II гуруҳга нисбатан, I гуруҳда натижаси деярли 2,64 марта, III гуруҳ натижаси эса 1,77 марта кичик бўлган кўрсаткичлар аниқланди. Бу эса, биринчи гуруҳда хавотирланиш ва хавотир бузилишлари мавжуд эмаслигини, III гуруҳда ўртача ривожланган хавотирланиш ва хавотир бузилишлари мавжудлиги билдиради.

Шуниндек, келтирилган гуруҳлардаги беморларда депрессия мавжудлиги ва унинг даражасини аниқлашда қўлланилган Zung ва Beck шкалалари натижасига кўра, I гуруҳда енгил депрессия (Zung шкаласи бўйича), чегара чизигида ривожланган депрессия (Beck шкаласи бўйича) мавжудлиги аниқланди. II гуруҳ беморларида эса Beck ва Zung шкалалари бўйича ўртача ривожланган депрессия мавжудлиги аниқланди. Ва ниҳоят III

гурухда эса, Zung шкаласи бўйича оғир депрессия мавжудлиги, Beck шкаласи бўйича кучли ривожланган депрессия мавжудлиги аниқланди.

Когнитив фаолиятини баҳолашда ишлатиладиган MMSE тести натижасига кўра, I, II ва III гуруҳлардан олинган кўрсаткичлар уларда когнитив дисфункция мавжудлигини тасдиқлади.

Шуниндек, COVID-19 хасталигининг оғирлик даражаси ёшга боғлиқлигини инобатга олиб, биз асосий гуруҳдаги беморларни ёшга оид гуруҳларга бўлиб, текширилган неврологик кўрсаткичлар миқдор даражаси ёшга оид фарқ ҳамда қайси ёшдаги гуруҳда қайси хил неврологик текширув усуллари кўпроқ ўзгаришга учраганлигини аниқладик.

3.2-жадвалда келтириб ўтилганидек, сурункали чарчоқ ва астения ҳақида хулоса чиқаришда фойдаланиладиган кўрсаткичлардан ШАС ва FSS шкалаларида ёшга оид ўргариш аниқланди.

3.2-жадвал

Асосий гуруҳида текшириб ўтилган барча неврологик текширув усуллари натижаларини ёшга оид гуруҳларга ажратиш

Кўрсаткичлар	Бемор ёши, йил бўйича			
	18–44	45–59	60–74	Назорат гуруҳи
ШАС	87,8±3,03a	98,6±2,67ab	115,7±0,4abc	43,9±1,29
Zung шкаласи	65±1,7a	60,75±1,18ab	51,6±1,8abc	37,5±1,5
Beck шкаласи	32,34±2,1a	26,1±1,33ab	21,9±1,7abc	5,4±0,59
FSS	50,6±1,66a	50,1±1,62a	56,3±1,42ac	16,63±0,67
Sheehan шкаласи	69,8±5,95a	55,1±3,9ab	41,9±5,4abc	21,3±1,29
MMSE шкаласи	19±0,41a	18,5±0,29a	19,3±0,4a	28,3±0,08

Изоҳ: а - Назорат гуруҳига нисбатан – $p < 0,05$; b – биринчи гуруҳга нисбатан – $p < 0,05$; c – иккинчи гуруҳга нисбатан – $p < 0,05$.

Унга кўра, беморлар ёши ортиб борган сари уларда астеник ҳолат даражаси ҳам оғирлашиб борди, яъни 45-59 ёшдагиларда ҳамда 60-74 ёшдагиларда ШАС кўрсаткичи 18-44 ёшдагиларга нисбатан, мос равишда 1,12 ва 1,32 марта статистик ишончли тарзда юқори бўлди ($p < 0,05$).

Шуниндек, FSS шкаласи бўйича ҳам 60-74 ёшдаги беморларда энг юқори кўрсаткич кузатилди, бошқа томондан 18-44 ва 45-59 ёшдаги беморлардан бу кўрсаткич 11% га камлиги аниқланганди ($p < 0,05$). Шуниндек, 18-44 ва 45-59 ёшдаги беморлар орасида статистик ишончли фарқ аниқланмади ($p > 0,05$). Яъни, ШАС ва FSS шкалалари бўйича 18-44 ва 45-59 ёшдаги гуруҳ беморларида ўртача даражадаги, 60-74 ёшдаги беморларда эса кучли ривожланган астения ҳолати кузатилди.

Қизик томони шундаки, депрессия даражаси ҳақида хулоса чиқаришда ишлатилувчи Zung ва Beck шкалаларида аксинча натижа кузатилди. Унга кўра COVID-19 ташхисланган беморларда аниқланган депрессия даражаси энг ёш гуруҳда (18-44) энг юқорилиги аниқланди. Хусусан, Zung шкаласи бўйича 18-44 ёшдаги беморлар аниқланган натижага нисбатан, 45-59 ва 60-74 ёшдаги беморларда, мос равишда тахминан 1,08 ва 1,26 марта кам эканлиги аниқланди ($p < 0,05$). Яъни, Zung шкаласи бўйича асосий гуруҳдаги 18-44 ва 45-59 ёшдаги беморларда депрессия даражаси ўрта даражада, 60-74 ёшдаги беморларда эса кучсиз даражада эканлиги аниқланди. Шуниндек, Beck шкаласи бўйича эса, 18-44 ёшдаги беморлар ташхисланган натижага нисбатан, 45-59 ва 60-74 ёшдаги беморларда, мос равишда тахминан 1,24 ва 1,48 марта кам эканлиги аниқланди ($p < 0,05$). Натижалар интерпретациясига кўра 18-44 ёшдаги беморларда депрессия даражаси кучли эканлиги, 45-59 ва 60-74 ёшдаги беморларда эса ўртача даражада эканлигини кўрсатади.

Бундан ташқари, хавотир ҳолатини аниқлашда ишлатиладиган Sheehan шкаласида ҳам беморлар ёши улғайган сари уларда хавотир даражаси пасайиб борганлиги кузатилди. Унга кўра, 18-44 ёшдаги беморлар кўрсатган натижасига нисбатан 45-59 ва 60-74 ёшдаги беморларда, мос равишда тахминан 1,27 ва 1,67 марта кам эканлиги аниқланган бўлсада ($p < 0,05$), барча гуруҳ ёшларидаги беморларда хавотир даражаси ўртача натижада эканлиги аниқланди.

Шуниндек, MMSE шкаласи бўйича олинган натижаларга кўра, асосий гуруҳдаги турли ёшдаги беморлар кузатилган натижалар орасида статистик

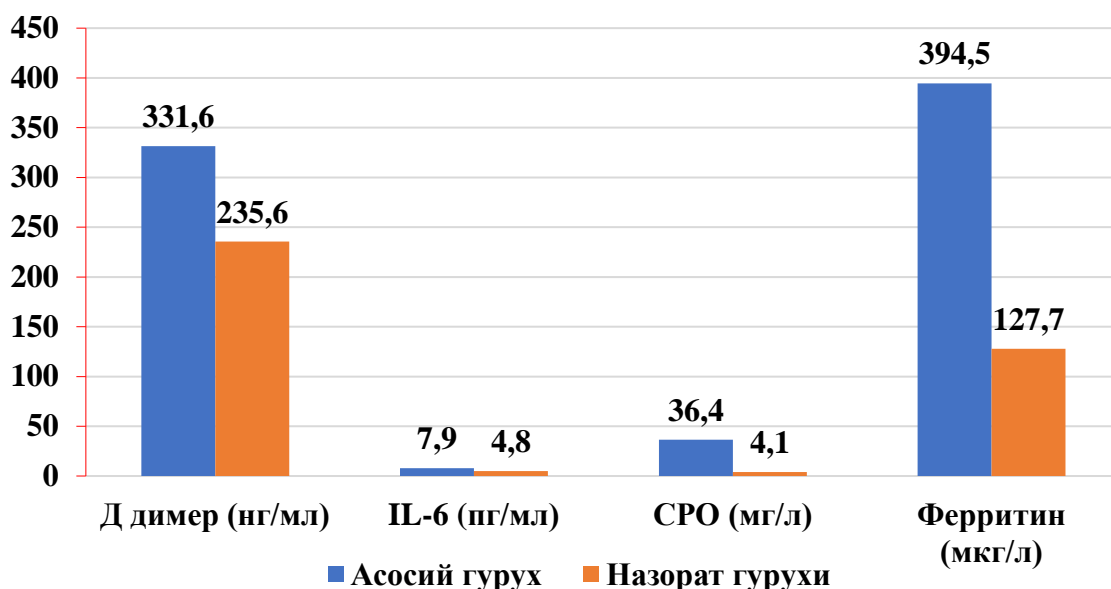
ишончли фарқ аниқланмади ($p>0,05$). Бу эса, ўзини қандай хис қилиши, фаоллиги ва кайфияти бўйича COVID-19 билан хасталанган ва асоратланган беморларда фарқ кузатилмади.

§3.2. Параклиник кўрсаткичлар натижалари ва уларнинг интерпретацияси

Тадқиқот давомида церебро-астения, сурункали хавотир ва депрессия каби неврологик касалликлар белгилари мавжуд беморларда Д-димер, IL-6, СРО ва ферритин кўрастакларини аниқлаш, унинг ёш, жинс ва ТМЙга боғлиқлиги ва турли хил неврологик белгилар билан корреляциясини аниқлашни мақсад қилиб олдик.

Ушбу мақсадда келтирилган вазифаларни амалга ошириш учун тадқиқотимиз давомида COVID-19 нинг ўткир формаси билан хасталаниб тузалганидан сўнг COVID-19 асоратлари мавжуд асосий гуруҳ беморларида ($n=120$) ҳамда COVID-19нинг ўткир шакли билан касалланиб, соғайган аммо COVID-19 асорати синдроми мавжуд бўлмаган шартли соғлом беморларда Д-димер кўрсаткичи бўйича олинган натижалар мос равишда $331,6\pm 13,8$ нг/мл ва $235,6\pm 1,85$ нг/мл ни ташкил этди ($p<0,001$) (3.2-расмга қаранг).

Шуниндек, яллиғланиш жараёни хақида хабар берувчи маркер ҳисобланган IL-6 баҳоланган асосий гуруҳда $7,9\pm 0,85$ пг/мл ни назорат гуруҳида эса $4,8\pm 0,12$ пг/мл ни ташкил этди ($p<0,001$). Шу билан бирга, ўткир фаза оқсиллари ҳисобланган, ферритин ва С-реактив оқсил натижалари асосий гуруҳда $394,5\pm 14,1$ мкг/л ва $36,4\pm 2,38$ мг/л ни ташкил этиб бу натижалар назорат гуруҳи натижаларидан статистик ишончли юқорилиги аниқланди (иккала маркер учун - $p<0,001$) (назорат гуруҳи бу кўрсаткичлар $127,7\pm 6,1$ мкг/л $4,1\pm 0,15$ мг/л ни ташкил этди) (3.2-расмга қаранг).



3.2-расм. Асосий ва назорат гуруҳида тромб ҳосил бўлиши, цитокин ва ўткир фаза оксиди маркерларини нисбати барча маркерлар бўйича статистик ишончли ($p < 0,01$) кўрсаткич

Шуниндек, асосий гуруҳга кирувчи барча беморлар, клиник белгиларидан келиб чиққан ҳолда яна гуруҳлаштириб ўрганилганда, Д-димер маркери бўйича биринчи гуруҳда олинган натижа назорат гуруҳидан деярли 1,9 мартага ($p < 0,001$), иккинчи гуруҳ эса назорат гуруҳидан деярли 1,15 мартага ($p < 0,05$), учинчи гуруҳ натижаси эса назорат гуруҳидан деярли 1,3 марта устунлиги аниқланди ($p < 0,001$). Шуниндек, COVID-19 асорати синдроми мавжуд беморлар гуруҳида Д-димер кўрсаткичи бўйича олинган натижалар ўзаро солиштириб кўрилганида, I гуруҳ – астения синдроми билан хасталанган беморлар гуруҳи статистик ишончли энг юқори натижани кўрсатди (иккинчи ва учинчи гуруҳлардан мос равишда - 1,66 ва 1,48 марта юқори – $p < 0,05$), бошқа томондан учинчи гуруҳда натижа иккинчи гуруҳга нисбатан 1,12 марта юқори бўлсада, бу натижа статистик ишончли бўлмади ($p > 0,05$) (3.3-жадвалга қаранг).

Шуниндек, IL-6 маркери бўйича COVID-19 асорати синдроми кузатилган барча беморлар ва назорат гуруҳи натижалари ўзаро солиштирилганда, биринчи гуруҳ назорат гуруҳидан деярли 1,14 марта юқори натижа ($p < 0,05$), иккинчи гуруҳ эса деярли 1,2 мартага ($p < 0,05$), учинчи гуруҳ эса деярли 1,4 мартага юқори натижа кўрсатди ($p < 0,05$). Шуниндек, бемор

гурухлар натижаси ўзаро солиштирилганида III гуруҳ – астения ва суруканли хавотир белгилари кузатилган беморларда энг юқори натижа (биринчи гуруҳдан деярли 1,22 марта ($p < 0,05$), иккинчи гуруҳдан 1,16 марта ($p > 0,05$) юқори) аниқланди.

3.3-жадвал

Турли гуруҳларда биокимёвий кўрсаткичлар бўйича олинган натижалар

Кўрсаткичлар	I гуруҳ	II гуруҳ	III гуруҳ	Назорат гуруҳи
Д-димер (нг/мл)	447,8±24,1a	269,9±15,9ab	302,0±15,5ab	245,6±0,85
IL-6 (пг/мл)	5,47±0,36a	5,75±0,37a	6,66±0,29ab	4,8±0,12
СРО (мг/л)	40,5±4,8a	27,6±3,25ab	39,4±3,49ac	4,13±0,15
Ферритин (мкг/л)	438,5±23a	379,0±22,0a	360,9±20,2ab	127,7±6,06

Изоҳ: а - назорат гуруҳига нисбатан – $p < 0,05$; b - биринчи гуруҳга нисбатан – $p < 0,05$; c - иккинчи гуруҳга нисбатан – $p < 0,05$.

Ўткир фаза оқсилларидан С-реактив оқсил ва ферритин бўйича олинган натижалар тахлили келсак, биринчи гуруҳ кўрсаткичлари назорат гуруҳи кўрсаткичидан мос равишда 9,8 ва 3,4 мартага, иккинчи гуруҳ кўрсаткичлар эса мос равишда 6,68 ва 2,96 марта устун келди ҳамда учинчи гуруҳ СРО ва ферритин кўрсаткичлари эса назорат гуруҳидан мос равишда 9,54 ва 2,83 мартага юқори бўлди ва бу кўрсаткичларни барчаси статистик ишончлидир ($p < 0,05$). Шу билан бирга, СРО кўрсаткичи I ва III гуруҳларда II гуруҳ кўрсатган натижасидан статистик ишончли тарзда, ферритин кўрсаткичи эса I гуруҳда III гуруҳга нисбатан статистик ишончли бўлганини тадқиқотимиз давомида аниқланди.

Шу билан бирга, баъзи тадқиқотлар, хусусан COVID-19 билан касалланиш ҳамда у сабабли ўлиш кўрсаткичи эркакларда аёлларга қараганда юқорироқ эканлигидан [150] асос олган холда, биз аёл ва эркаклар орасида параклиник текширув натижаларини солиштирдик. Шу орқали, COVID-19 асорати патогенезида ва унинг оғир даражаси ривожланишида жинс омилининг аҳамияти татбиқ этилди (3.4-жадвалга қаралсин).

3.4-жадвал

Асосий ва назорат гуруҳларида аёллар ва эркаклар кўрсатган биокимёвий кўрсаткичлар фарқлари

Кўрсаткичлар	Асосий гуруҳ		Назорат гуруҳи	
	Эркак (n=65)	Аёл (n=55)	Эркак (n=18)	Аёл (n=12)
Д-димер (нг/мл)	343,6±10,6a	315,4±8,6ac	243,5±1,38	245,25±1,21b
П-6 (пг/мл)	5,87±0,29a	5,95±0,35ab	3,75±0,11	3,55±0,14b
СРО (мг/л)	36,15±3,2a	36,7±3,49ab	4,42±0,14	4,61±0,22b
Ферритин (мкг/л)	403,9±18,9a	381,8±21,2ab	135,5±6,71	80,4±3,09b

Изоҳ: a – назорат гуруҳидаги мос жинс бўйича олинган натижага нисбатан – $p < 0,05$; b – эркаклар кўрсатган натижага нисбатан – $p > 0,05$; c – эркаклар кўрсатган натижага нисбатан – $p < 0,05$.

3.4-жадвалда келтирилган маълумотлардан кўриниб турибдики, бизнинг тадқиқот ишимиз давомида, жинсга боғлиқ статистик ишончли натижа фақат Д-димер кўрсаткичи бўйича аниқланди.

Бундан ташқари, параคลินิก текширув натижаларида ҳам беморларнинг ёшга оид гуруҳларга бўлиб текшириб кўрилди. Бундан кўзланган мақсад аввало COVID-19 оғирлик даражасини ёшга оид боғлиқлигини тасдиқлаш ҳамда ёшга оид специфик маркерларни аниқлашдан (3.5-жадвалга қаранг) иборат.

3.5-жадвал

Асосий гуруҳида текшириб ўтилган барча параclinic маркерлари натижаларини ёшга оид гуруҳларга ажратиш

Гуруҳлар	Бемор ёши, йил бўйича			
	18–44	45–59	60–74	Назорат гуруҳ
Д-димер (нг/мл)	261,1±19,3a	335,1±19ab	398,4±34,1ab	244,2±1,15
П-6 (пг/мл)	4,83±0,47a	6,26±0,3ab	6,18±0,463ab	23,92±0,12
СРО (мг/л)	37±5,12a	34,3±2,9a	40,67±6,0a	4,49±0,172
Ферритин (мкг/л)	368,3±30,4a	393,5±19,26a	424,9±28,4a	113,46±5,26

Изоҳ: a – назорат гуруҳидаги мос жинс бўйича олинган натижага нисбатан – $p < 0,05$; b – 18-44 ёшдаги беморлар кўрсатган натижага нисбатан – $p < 0,05$; b – 45-59 ёшдаги беморлар кўрсатган натижага нисбатан – $p < 0,05$.

3.5-жадвалда келтирилганидек, Д-димер кўрсаткичида 18-44 ёшдаги гуруҳ беморларига нисбатан, 45-59 ва 60-74 ёшдаги гуруҳ беморларида кузатилган натижа мос равишда 1,28 ва 1,52 марта юқори ($p < 0,05$). Аммо охириг иккала гуруҳ натижалари солиштириб кўрилганида улар орасида статистик ишончли фарқ аниқланмади ($p > 0,05$). Бу эса, 45-74 ёшдаги беморларда, 18-44 ёшдаги гуруҳ беморларига нисбатан тромбоз ҳосил бўлиш жараёни ошганлигини билдиради.

Худди шунга ўхшаш, IL-6 кўрсаткичи текшириб кўрилганида, 18-44 ёшдаги гуруҳ беморларига нисбатан, 45-59 ва 60-74 ёшдаги гуруҳ беморларида кузатилган натижа, мос равишда 1,3 ва 1,27 марта юқори ($p < 0,05$) ва бу ҳолатда ҳам охириг иккала гуруҳ натижалари солиштириб кўрилганида улар орасида статистик ишончли фарқ аниқланмади ($p > 0,05$). Бундан хулоса, 45-74 ёшдаги беморларда 18-44 ёшдаги гуруҳ беморларига нисбатан яллиғланиш жараёни оғирроқ кечганини таъсир ўтаётганлигини билдириши мумкин.

Бошқа томондан, СРО ва фериттин маркерлари бўйича асосий гуруҳдаги беморлар ёшга оид гуруҳларга бўлиб текшириб кўрилганида, гуруҳлар орасида ўзаро статистик ишончли фарқ аниқланмади ($p < 0,05$).

Шуниндек, COVID-19 асорати синдроми мавжуд беморларда турли хил неврологик бузилишлар ривожланишида текширилган ташхислаш маркерларни сезувчанлиги, махсуслиги ва самарадорлиги аниқланди (3.6– ва 3.7–жадвалларга қаранг).

Шу орқали, баъзи маркерлар бир турдаги, бошқа маркерлар иккинчи турдаги касалликка нисбатан спецификлигини аниқлаш мақсад қилиб олинган.

3.6-жадвалда келтирилганидек, COVID-19 асоратили церебро-астения синдроми ташхисотида - Д-димер кўрсаткичи бўйича сезувчанлик – 0,89 ни, махсуслик – 0,67 ни ва диагностик самарадорлик эса – 0,80 ни ташкил этди; СРО маркериди эса сезувчанлик – 1,0 ни, махсуслик 0,60 ни ва ташхисий самарадорлик 0,815 ни ташкил этди; IL-6 маркериди эса сезувчанлик – 0,66 ни, махсуслик – 0,63, ташхисий самарадорлик эса – 0,65 ни, ферритин

кўрсаткичида эса сезувчанлик – 1,0 ни, махсуслик 0,60 ни ва ташхисий самарадорлик эса 0,84 ни ташкил этди.

3.6-жадвал

COVID-19 асорати церебро-астения синдроми мавжуд беморларда баъзи биокимёвий маркерларнинг ташхисий аҳамиятлик кўрсаткичлари

Кўрсаткичлар	сезувчанлик	махсуслик	ташхисий самарадорлик
Д-димер	0,89	0,67	0,80
СРО	0,98	0,60	0,83
IL-6	0,62	0,63	0,63
Ферритин	1,0	0,60	0,84

Шундай қилиб, келтирилган маркерларнинг COVID-19 асоратили церебро-астения синдроми ташхислашдаги самарадорлиги Д-димер маркериди яхши, СРО ва ферритин учун эса жуда яхши, IL-6 учун эса ўртача кучда эканлиги аниқланди.

3.7-жадвал

COVID-19 асорати хавотир билан хасталанган беморларда баъзи биокимёвий маркерларнинг ташхисий аҳамиятлик натижалари ҳолати

Кўрсаткичлар	сезувчанлик	махсуслик	ташхисий самарадорлик
Д-димер	0,91	0,67	0,80
СРО	1,0	0,60	0,82
IL-6	0,66	0,63	0,65
Ферритин	1,0	0,60	0,82

3.7-жадвалда кўрсатилганидек, COVID-19 асорати синдроми асосан сурункали хавотир билан намоён бўлаётган беморлар гуруҳида - Д-димер кўрсаткичи бўйича сезувчанлик – 0,91 ни, махсуслик – 0,67 ни ва ташхисий самарадорлик эса – 0,80 ни ташкил этди.

СРО маркериди эса сезувчанлик – 1,0 ни, мухсуслик 0,60 ни ва диагностик самарадорлик 0,82 ни ташкил этди.

IL-6 маркериди эса сезувчанлик – 0,66 ни, махсуслик – 0,63 ташхисий самарадорлик эса – 0,65 ни ташкил ташкил этди; ферритин кўрсаткичида эса

сезувчанлик – 1,0 ни, махсуслик 0,60 ни ва ташхисий самарадорлик эса 0,82 ни ташкил этди.

Шундай қилиб, бу гуруҳ беморларида аниқланган кўрсаткичлар церебро-астения синдроми мавжуд беморларникига ўхшаш бўлди, яъни Д-димер маркериди ташхисий самарадорлик яхши, СРО ва ферритин учун эса жуда яхши, IL-6 учун эса ўртача кучда эканлиги тасдиқланди.

Ушбу бобнинг хулосалари

Тадқиқот давомида, текшириб ўтилган барча неврологик текширувлар бўйича, барча бемор гуруҳларида (церебро-астения, хавотир ва аралаш) назорат гуруҳи нисбатан статистик ишончли ўзгариш мавжудлиги аниқланди.

Тадқиқот давомида, текшириб ўтилган барча неврологик текширувлар бўйича, барча бемор гуруҳларида (церебро-астения, хавотир ва аралаш) назорат гуруҳи нисбатан статистик ишончли ўзгариш мавжудлиги аниқланди.

Турли церебро-астения (биринчи гуруҳ) ва хавотир (иккинчи гуруҳ) синдроми мавжуд беморлар неврологик-когнитив шкалалар текшируви ўзаро солиштирилганда, биринчи гуруҳ беморлари, кутилганидек ШАС ва FSS шкалалари бўйича, иккинчи гуруҳдан ишончли устунлик қилди (мос равишда, 1,33 ($p<0,05$) ва 1,32 ($p<0,05$) марта), бошқа томондан, иккинчи гуруҳда Zung, Beck, Sheehan шкалаларини статистик ишончли ($p<0,05$) устунликка эгаллиги кузатилди (мос равишда, 1,2 ($p<0,05$), 1,62 ($p<0,05$), 2,64 ($p<0,05$) марта).

Ҳам церебро-астения ҳам хавотир синдромлари кузатилган учинчи гуруҳ беморларида биринчи ва иккинчи гуруҳга хос ўзгаришларни комплекс ҳолда намоён бўлганлиги аниқланди. Хусусан, ШАС шкаласи натижаси деярли биринчи гуруҳга тенглиги ($p>0,05$), Zung, Beck ва Sheehan шкалаларида эса бошқа беморлар гуруҳдар статистик ишончли юқорилиги ($p<0,05$). Бунинг сабабли, COVID-19 асорати синдроми индуцирлаган церебро-астения ва хавотир белгилари мавжуд беморларда, МНТ нисбатан кучлироқ зарарланганлиги билан изоҳланди.

Тадқиқот давомида фойдаланилган неврологик текширув усуллари натижалари билан беморларни ёшга оид гуруҳлаштириб ўзаро солиштириб

кўрилганида MMSE шкаласидан ташқари барча шкалалардан ёшга оид ўзгариш мавжудлиги аниқланди.

Хусусан, ШАС ва FSS шкалалари кўрсаткичларини ёшга оид ўсиши аниқланган бўлса, Zung, Beck ва Sheehan шкалалари натижаларини ёшга оид камайганлиги аниқланди.

Бу эса, ўз ўрнида COVID-19 асорати синдроми мавжуд беморларда ёши ўсиб боргани сари астенияга мойиллиги ортса, COVID-19 асорати синдроми мавжуд, нисбатан ёш беморларда эса аксинча хавотир ва депрессия кузатилиши эҳтимоли юқорилиги аниқланди.

Шуниндек, текшириб ўтилган барча биокимёвий маркерларни COVID-19 асорати синдромида – церебро-астенияни ёки хавотир устунлик қилган беморларда (I ва II гуруҳларда) башоратлаш самарадорлиги текширилганида, Д-димер маркериди бу самарадорлик яхши, СРО ва ферритин учун эса жуда яхши, IL-6 учун эса ўртача кучда эканлиги аниқланди.

IV БОБ. COVID-19 АСОРАТИ НАТИЖАСИДА РИВОЖЛАНГАН ЦЕРЕБРО-АСТЕНИЯ ВА ХАВОТИРЛИ ФОБИК СИНДРОМЛАРИНИ КОРРЕКЦИЯЛАШ

COVID-19 асорати синдромнинг клиник кўринишига қараб, беморга кўйидаги дори воситаси буюрилади: умумий заифлик белгилари устунлик қилган беморларга (биринчи гуруҳ) EMGPS (этилметилгидроксипиридин сукцинат) билан даволанган бўлса, ҳавотирлик ҳисси белгилари устунлик қилган беморларга ТМТАСО (Тетраметилтетраазабициклооктандион) дори воситаси тавсия қилинди (иккинчи гуруҳ).

Церебро-астеник синдромни тузатиш учун 1-гуруҳдаги беморларга 10 кун давомида томир ичига 500 мг миқдорда EMGPS дори воситаси буюрилди, сўнгра 20 кун давомида, дори воситасини кунига 3 марта 125 мг таблетка шаклида қабул қилишга тавсия қилинди. Ҳаммаси бўлиб 1-гуруҳдаги беморлар 30 кун давомида EMGPS дори воситасини қабул қилишди.

Ҳавотирланиш синдромини коррекциялаш учун 2-гуруҳ беморлари ТМТАСО дори воситасини таблетка шаклида кунига 2 марта 500 мг миқдорда 30 кун давомида буюрилди.

Бемор умумий кучсизлик ва ҳавотирлик ҳисси билан шикоят қилган ҳолларда, комплекс даволаш амалга оширилди – таблетка холидаги ТМТАСО (иккинчи гуруҳ беморларига буюрилган миқдорда ва давомийликда) ва инфузия шаклида EMGPS (биринчи гуруҳ беморларига буюрилган миқдорда ва давомийликда) буюрилди (учинчи гуруҳ).

Биринчи гуруҳ беморларида COVID-19 асорати синдромида кузатилган церебро-астеник белгиларни коррекциялаш мақсадида олиб борилган даволаш чораларидан натижасида беморларда ижобий ўзгариш юз берди. Унга кўра, барча неврологик текширувлар (шкалалар) натижалари бўйича, даволашдан олдин ва даволашдан кейин кузатилган натижалар ўзаро статистик ишончли фарқ қилди ($p < 0,05$). Айниқса бундай ўзгаришлар, Zung, FSS, Sheehan ва MMSE шкалаларида яққол кузатилди, зеро бу кўрсаткичларда даволашдан

кейинги ўзгариш назорат гуруҳида олинган натижаларига нисбатан тенглашди ($p > 0,05$) (4.1-жадвалга қараласин).

4.1-жадвал

Биринчи гуруҳ беморларида неврологик кўрсаткичларни даволашдан олдин ва кейин натижалар

Кўраткичлар, шкалалар	Даволашдан олдин	Даволашдан кейин	Нисбий динамика	Назорат гуруҳи
ШАС	109,6±0,93 ^a	64,84±1,87 ^{ab}	-39,2±0,78	43,9±1,29
Zung	54±0,372 ^a	37,62±0,68 ^b	-25,2±0,56	37,5±1,5
Beck	20,4±0,29 ^a	11,31±0,26 ^{ab}	-16,3±1,03	5,4±0,59
FSS	58,6±0,37 ^a	19,24±0,84 ^{ab}	-30,7±0,84	16,63±0,67
Sheehan	32,3±0,67 ^a	22,3±0,55 ^b	-32,5±3,14	21,3±1,29
MMSE	18,7±0,27 ^a	26,77±0,21 ^b	8,39±0,1	28,3±0,08

Изоҳ: а - Назорат гуруҳига нисбатан – $p < 0,05$; b – даволашдан олдин кузатилган натижаларга нисбатан – $p < 0,05$.

Шуниндек, иккинчи гуруҳда COVID-19 асорати синдроми натижасида беморларда ривожланган хавотирланиш синдромини ТМТАСО дори воситаси орқали коррекцияланиши натижасида, улардаги неврологик текширув натижаларида ижобий ўзгариш юз берганлиги аниқланди. Унга кўра, ТМТАСО дори воситаси орқали амалга оширилган даволаш амалиёти натижасида, барча неврологик текширувлар (шкалалар) натижалари бўйича, даволашдан кейинги кузатилган натижалар даволашдан олдинги ҳолат бўйича кузатилган натижалардан статистик ишончли фарқ аниқланди ($p < 0,05$), яъни даволашдан кейинги кўрсаткичлар назорат гуруҳи кўрсатган натижага яқинлашганлиги аниқланди (4.2-жадвалга қараласин).

Бундан ташқари, учинчи гуруҳда (COVID-19 асорати синдроми индуцирлаган церебро-астения ва хавотирланиш белгиларини биргаликда ривожланган беморларда) эса ТМТАСО ва EMGPS дори воситаларини комплекс қўллаш орқали олиб борилган коррекцияловчи амалиёт натижасида, улардаги неврологик текширув натижалари ишончли тарзда назорат гуруҳиникига яқинлашганлиги аниқланди (4.3-жадвалга қараласин).

4.2-жадвал

Иккинчи гуруҳ беморларида неврологик кўрсаткичларни даволашдан олдин ва кейинги қиёсий натижалари

Кўраткичлар, шкалалар	Даволашдан олдин	Даволашдан кейин	Нисбий динамика	Назорат гуруҳи
ШАС	82,2±2,05 ^a	46,1±1,88 ^b	-36,2±1,17	43,9±1,29
Zung	64,6±0,82 ^a	44,6±0,67 ^{ab}	-20,1±0,15	37,5±1,5
Beck	33,0±1,34 ^a	11±0,30 ^{ab}	-22,0±1,0	5,4±0,59
FSS	44,4±1,41 ^a	20,66±0,79 ^{ab}	-23,7±0,62	16,63±0,67
Sheehan	85,3±1,34 ^a	29,34±0,50 ^{ab}	-55,5±0,84	21,3±1,29
MMSE	19,2±0,31 ^a	26,8±0,21 ^{ab}	7,57±0,39	28,3±0,08

Изоҳ: а - Назорат гуруҳига нисбатан – $p < 0,05$; b – даволашдан олдин кузатилган натижаларга нисбатан – $p < 0,05$.

4.3-жадвал

Учинчи гуруҳ беморларида неврологик кўрсаткичларни даволашдан олдин ва кейинги солиштирма таҳлили

Кўраткичлар	Даволашдан олдин	Даволашдан кейин	Нисбий динамика	Назорат гуруҳи
ШАС	110,1±0,97 ^a	69,5±0,74 ^{ab}	-43,65±1,13	43,9±1,29
Zung	72,2±0,56 ^a	34,6±2,13 ^b	-37,55±2,26	37,5±1,5
Beck	39,6±0,96 ^a	13,6±0,43 ^{ab}	-26,57±1,03	5,4±0,59
FSS	42,75±1,1 ^a	19,8±0,91 ^{ab}	-26,35±1,27	16,63±0,67
Sheehan	48,15±1,4 ^a	20,2±1,2 ^b	-34,65±1,79	21,3±1,29
MMSE	21,875±3,24 ^a	27,33±0,59 ^b	9,03±0,42	28,3±0,08

Изоҳ: а - Назорат гуруҳига нисбатан – $p < 0,05$; b – даволашдан олдин кузатилган натижаларга нисбатан – $p < 0,05$.

Айниқса бундай ўзгаришлар, Zung, Sheehan ва MMSE шкалаларида яққол аниқланди. Зеро бу кўрсаткичларда даволашдан кейинги кузатилган натижалар назорат гуруҳи кўрсатган натижаларига деярли тенглашди ($p > 0,05$).

Шуниндек, тадқиқот давомида текширилган биокимёвий кўрсаткичлар даволаш самарадорлигини баҳолаш мақсадида қайта даволаш амалиёти тугаганидан сўнг қайта текшириб кўрилиши натижасида олинган, даволашдан олдинги натижалар ва назорат гуруҳи натижалари билан солиштирилди (4.4, 4.5 ва 4.6-жадвалларга қаранг).

4.4-жадвал

Биринчи гуруҳда биокимёвий маркерлардан фойдаланиб даволаш самарадорлигини баҳолаш натижалари

Кўрсаткичлар	Даволашдан олдин	Даволашдан кейин	Нисбий динамика	Назорат гуруҳи
Д-димер (нг/мл)	447,8±24,1 ^a	344±16,7 ^{ab}	-103,8±23,4	245,6±0,85
IL-6 (пг/мл)	5,47±0,36	5,63±0,5	-0,11±0,57	4,8±0,12
СРО (мг/л)	40,5±4,8 ^a	15,78±1,80 ^{ab}	-24,7±4,49	4,13±0,15
Ферритин (мкг/л)	438,5±23 ^a	259,2±15,3 ^{ab}	-179,4±22,6	127,7±6,06

Изоҳ: а - назорат гуруҳига нисбатан – $p < 0,05$; b – даволашдан олдин кузатилган натижаларга нисбатан – $p < 0,05$.

4.4-жадвалда келтирилганидек, биринчи гуруҳ беморларида даволашдан сўнг Д-димер, СРО ва феритин кўрсаткичларида статистик ишончли камайиши кузатилди (динамик ўзгариш мос равишда – -103,8±23,4, -24,7±4,49 ва -179,4±22,6), аммо бу кўрсаткичларда назорат гуруҳи кўрсаткичларига нисбатан статистик ишончли бўлди.

4.5-жадвал

Иккинчи гуруҳда биокимёвий маркерлардан фойдаланиб даволаш самарадорлигини баҳолаш натижалари

Кўрсаткичлар	Даволашдан олдин	Даволашдан кейин	Нисбий динамика	Назорат гуруҳи
Д-димер (нг/мл)	269,9±15,9 ^a	249,4±11,3	-20±16,1	245,6±0,85
IL-6 (пг/мл)	5,75±0,37 ^a	4,34±0,25 ^b	-1,4±0,38	4,8±0,12
СРО (мг/л)	27,6±3,25 ^a	13,1±0,86 ^{ab}	-14,57±3,11	4,13±0,15
Ферритин (мкг/л)	379,0±22,0 ^a	196,6±11,95 ^{ab}	-182,4±21,2	127,7±6,06

Изоҳ: а - назорат гуруҳига нисбатан – $p < 0,05$; b – даволашдан олдин кузатилган натижаларга нисбатан – $p < 0,05$.

Шуниндек, иккинчи гуруҳда эса, СРО ва феритин кўрсаткичларини даволаш амалиёти туфайли статистик аҳамиятли камайиши кузатилган бўлсада (нисбий динамика кўрсаткичлари, мос равишда – -14,57±3,11 ва -182,4±21,2), шу кўрсаткичларда назорат гуруҳига нисбатан статистик ишончли фарқ сақланиб қолди. IL-6 ва Д-димер маркерлари кўрсаткичлари эса

даволашдан сўнг статистик ишончли камайди (нисбий динамика кўрсаткичлари, мос равишда – $-20 \pm 16,1$ ва $-1,4 \pm 0,38$) ва деярли назорат гуруҳ натижаларига тенглаштирилди.

Бундан ташқари, 4.6-жадвалда келтирилганидек, учинчи гуруҳ беморларида даволаш амалиётидан сўнг СРО ва ферритин кўрсаткичларини статистик ишончли камайди (нисбий динамика кўрсаткичлари, мос равишда – $-25,17 \pm 3,25$ ва $-137,2 \pm 18$), аммо шу кўрсаткичларда назорат гуруҳига нисбатан статистик ишончли фарқ сақланиб қолди.

4.6-жадвал

Учинчи гуруҳда биокимёвий маркерлардан фойдаланиб даволаш самарадорлигини баҳолаш

Кўрсаткичлар	Даволашдан олдин	Даволашдан кейин	Нисбий динамика	Назорат гуруҳи
Д-димер (нг/мл)	$302,0 \pm 15,5^a$	$241,1 \pm 16,6^b$	$-60,9 \pm 12,7$	$245,6 \pm 0,85$
IL-6 (нг/мл)	$6,66 \pm 0,29^a$	$4,6 \pm 0,20^b$	$-2,06 \pm 0,24$	$4,8 \pm 0,12$
СРО (мг/л)	$39,4 \pm 3,49^a$	$14,25 \pm 1,45^{ab}$	$-25,17 \pm 3,25$	$4,13 \pm 0,15$
Ферритин (мкг/л)	$360,9 \pm 20,2^a$	$223,8 \pm 7,5^{ab}$	$-137,2 \pm 18$	$127,7 \pm 6,06$

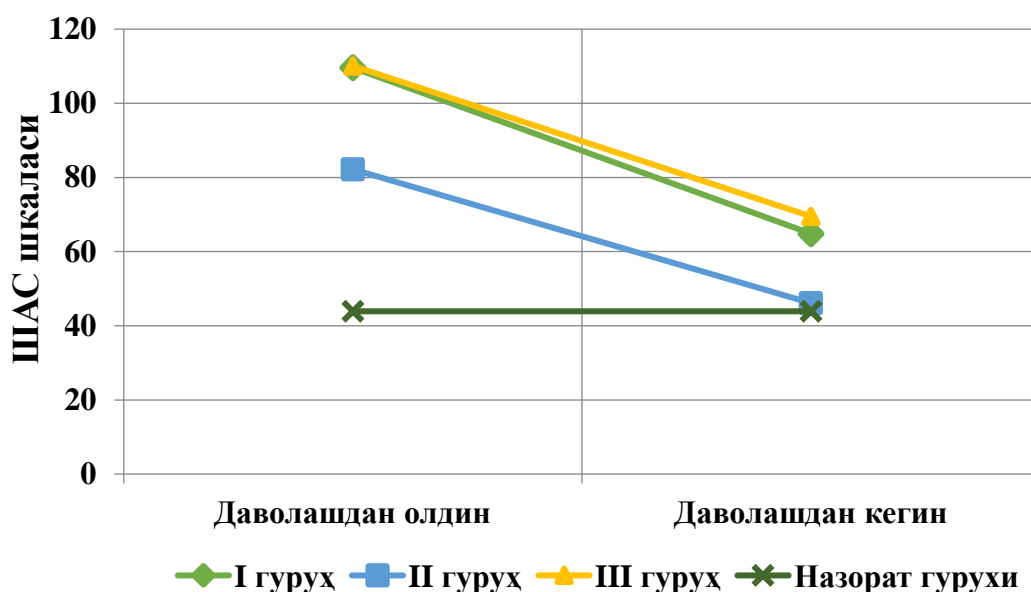
Изоҳ: а - назорат гуруҳига нисбатан – $p < 0,05$; b – даволашдан олдин кузатилган натижаларга нисбатан – $p < 0,05$.

IL-6 ва Д-димер маркерлари кўрсаткичлари эса даволашдан сўнг статистик ишончли камайди (нисбий динамика кўрсаткичлари мос равишда – $-60,9 \pm 12,7$ ва $-2,06 \pm 0,24$) ва деярли назорат гуруҳига тенглашди.

Турли гуруҳларда олиб борилган специфик даво чоралари самарадорлигини чуқурроқ аниқлаш мақсадида ҳар бир неврологик шкалалардаги ўзгаришлар диаграмма ҳолатига келтирилиб ўрганилди. Хусусан, ШАС шкаласи бўйича барча гуруҳ беморларида олиб борилган даволаш амалиётидан сўнг, даволашдан олдинги кузатилган натижаларга нисбатан, биринчи гуруҳда 41% га ($p < 0,05$), иккинчи гуруҳда эса 44% га ($p < 0,05$) ва учинчи гуруҳда 37% га ($p < 0,05$) камайганлиги аниқланди.

Бунинг натижасида, иккинчи гуруҳда даволашдан кейинги кўрсаткич назорат гуруҳи натижасига нисбатан атиги 5% фарқ қилган бўлса ($p > 0,05$),

биринчи ва учинчи гуруҳларда специфик даволаш амалиётидан кейин ҳам, ШАС кўрсаткичини натижаси назорат гуруҳиникидан, ҳамон 48% ва 58% га юқорилиги аниқланди ($p < 0,05$) (4.1-расмга қаралсин).

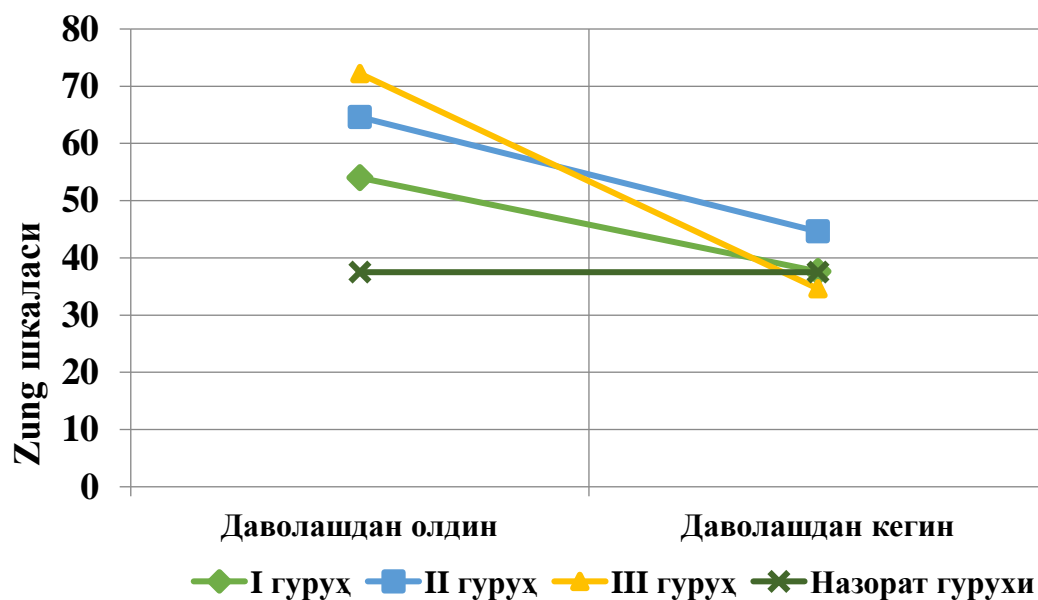


4.1-расм. ШАС шкаласи бўйича барча бемор гуруҳларда специфик даволаш амалиёти самарадорлигини баҳолаш

Шундай қилиб, олиб борилган специфик даволаш амалиёти орқали, биринчи ва учинчи гуруҳ беморлари кучли ривожланган астения, иккинчи гуруҳ эса ўртача даражада ривожланган астения ҳолатидан, кучсиз ривожланган астения ҳолатига туширишга эришилди.

Бундан ташқари, Zung шкаласи бўйича даволаш самарадорлиги текширилганида, биринчи гуруҳда даволашдан кейинги ўзгариш даволашдан олдинги кузатилган кўрсаткичга нисбатан, 30,5%га камайди ($p < 0,05$) ва назорат гуруҳи кўрсаткичига деярли тенглашган бўлса ($p > 0,05$), иккинчи гуруҳда эса даволашдан сўнг Zung шкаласи натижаси 31% га камайганлиги аниқланиб ($p < 0,05$), Аммо назорат гуруҳи кўрсаткичига нисбатан статистик ишончли фарқ сақланиб қолди (19% фарқ – $p < 0,05$). Шуниндек, учинчи гуруҳда эса даволашдан сўнг Zung кўрсаткичи натижаси 2,1 баравар камайиши орқали, шартли соғлом беморлар натижасига тенглашганлигини аниқланди ($p < 0,05$) (4.2-расмга қаранг). Бу эса, Zung шкаласи бўйича барча гуруҳларда амалга оширилган специфик даволаш чораси самарадорлиги баҳолашга

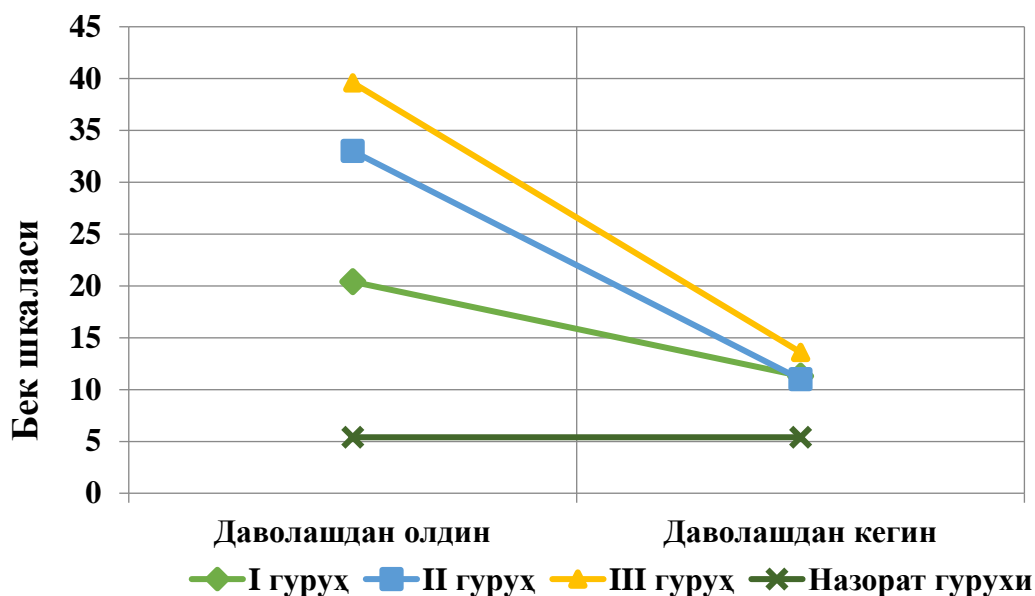
келинса, барча гуруҳларда Zung шкаласи даволашдан сўнг ишончли камайганлиги аниқланди ва бу натижалар тахлил қилинганида, барча бемор гуруҳлардаги даволашдан кейинги кўрсаткичлар, меъерий ҳолатга қайтганлиги тасдиқланди (Zung шкаласи бўйича, даволашдан кейинги кўрсаткичлар < 50).



4.2-расм. Zung шкаласи бўйича барча бемор гуруҳларда специфик даволаш амалиёти самарадорлигини баҳолаш

Бундан ташқари, Beck шкаласи бўйича даволаш самарадорлиги текширилганида, биринчи, иккинчи ва учинчи гуруҳларда даволашдан сўнг, Beck шкаласи кўрсаткичи, даволашдан олдинги пайтда кузатилган натижаларга нисбатан мос равишда 44,6%, 66,7% ва 66% га камайган ва барча келтирилган натижалар статистик ишончли бўлган ($p < 0,05$). Аммо, барча гуруҳлардаги кўрсаткичлар даволашдан кейин ҳам назорат гуруҳи кўрсаткичига нисбатан фарқ сақланиб қолди. Назорат гуруҳига нисбатан биринчи гуруҳ 2,1 марта ($p < 0,05$), иккинчи гуруҳ 2 марта ($p < 0,05$) ва учинчи гуруҳ 2,5 марта ($p < 0,05$) юқори бўлган кўрсаткичлар аниқланди (4.3. расмга қаралсин). Бу эса, Beck кўрсаткичи бўйича гуруҳларга қараб специфик даволаш амалиёти ўтказилганида, гарча бемор гуруҳлари кўрсаткичи шартли соғлом гуруҳ натижаларига тенглашмаган бўлсада ($p < 0,05$), олинган натижалар беморларда кучсиз кайфият бузилиши мавжудлигига ва депрессия

ҳолати йўқолганлигига ишора қилади (бемор гуруҳларда даволашдан кейинги кўрсаткичлар <17).

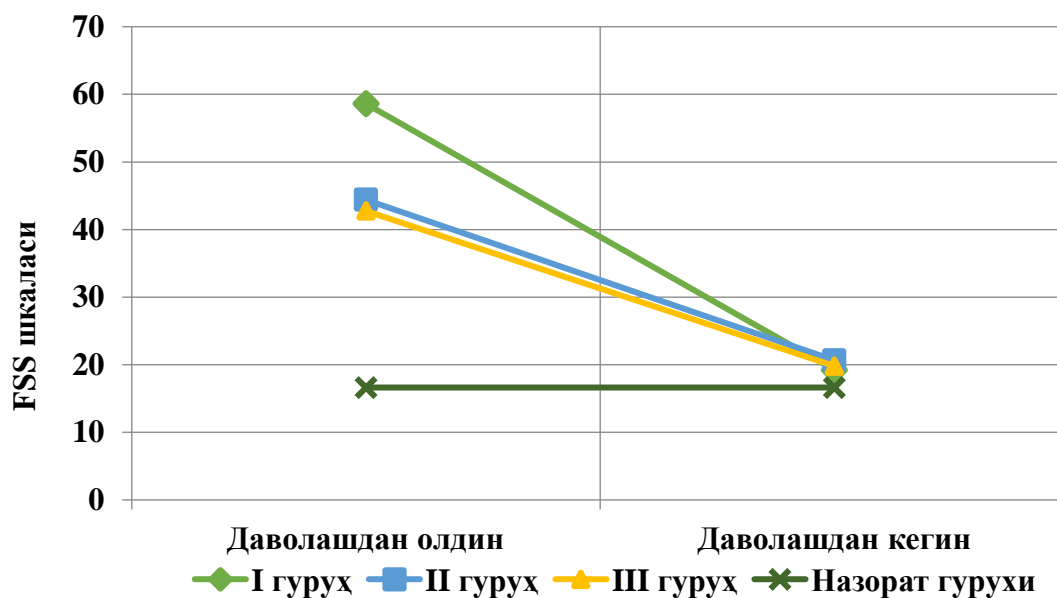


4.3-расм. Бек шкаласи бўйича барча бемор гуруҳларда специфик даволаш амалиёти самарадорлигини баҳолаш

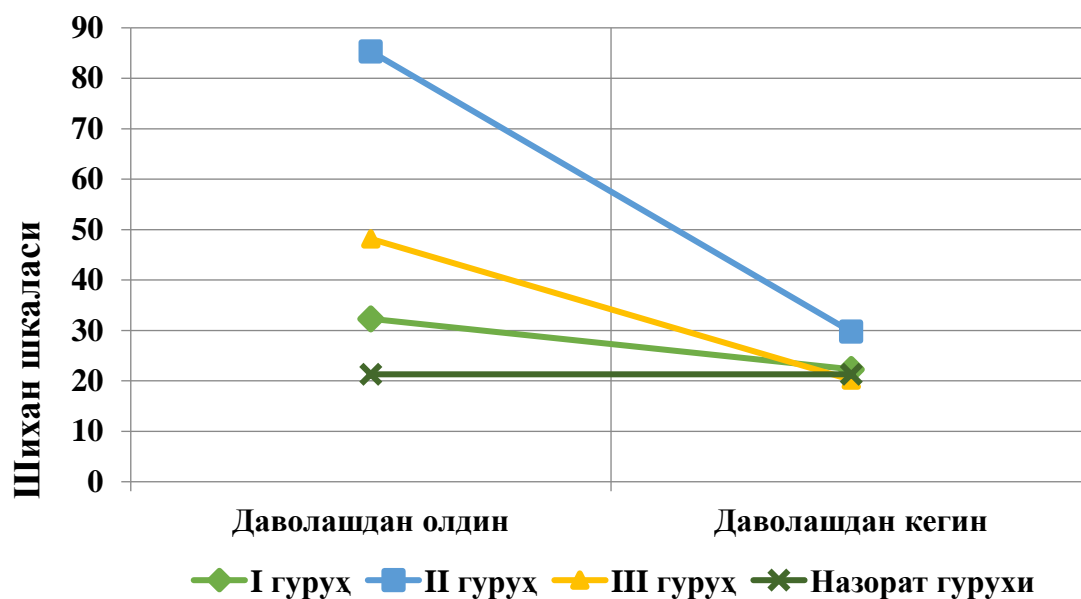
Шуниндек, FSS шкаласи бўйича эса амалга оширилган даволашдан сўнг дастлабки кузатилган натижаларга нисбатан, биринчи гуруҳда, иккинчи гуруҳда ва учинчи гуруҳда, мос равишда деярли 3 марта ($p < 0,05$), 2,1 марта ($p < 0,05$) ва 2,2 марта ($p < 0,05$) камайганлиги аниқланди. Гарчи, даволаш амалиёти натижасида FSS шкаласини сезиларли равишда шартли соғлом гуруҳ беморлари натижасига қайтган бўсада, даволашдан кейинги биринчи гуруҳ кўрсаткичи назорат гуруҳига нисбатан 13,6%га ($p < 0,05$), 19,4%га ($p < 0,05$) ва 16% га ($p < 0,05$) фарқ қилди. Бу келтирилган натижалар шуни тасдиқлайдики, даволаш амалиётидан ёрдамида FSS шкаласи бўйича барча гуруҳ беморлари натижаси меъерий ҳолатга қайтди (FSS шкаласи бўйича даволашдан кейинги барча беморлар натижаси <36) (4.4-расмга қаранг).

Шу билан бирга Sheehan шкаласи натижасига кўра, даволашдан кейинги барча бемор гуруҳлари натижалари даволашдан олдинги натижалар билан солиштирилганида, биринчи гуруҳда 31%га ($p < 0,05$), иккинчи гуруҳда 65%га ($p < 0,05$) ва учинчи гуруҳда 68% га ($p < 0,05$) камайганлиги аниқланди. Шуниндек, бу кўрсаткичлар шартли соғлом беморлар кўрсаткичлари билан

солиштириб кўрилганида биринчи ва учинчи гуруҳлар билан назорат гуруҳи натижалари орасида фарқ йўқолганлиги кўрсатди (4.5- расмга қаранг).



4.4-расм. FSS шкаласи бўйича барча бемор гуруҳларда специфик даволаш амалиёти самарадорлигини баҳолаш натижалари

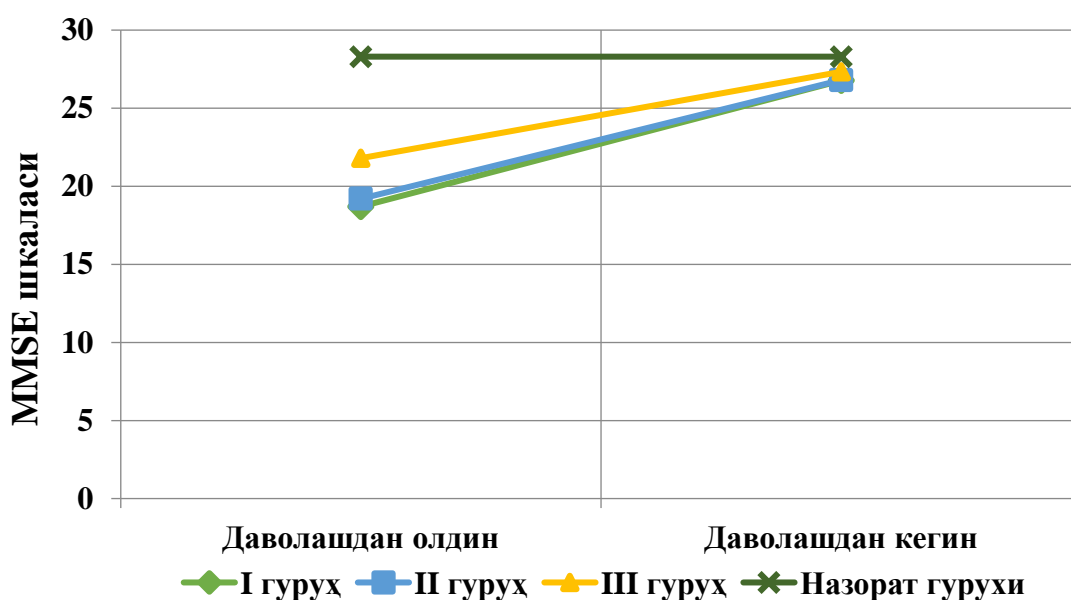


4.5-расм. FSS шкаласи бўйича барча бемор гуруҳларда специфик даволаш амалиёти самарадорлигини баҳолаш

Иккинчи гуруҳда эса, бу фарқ сақланиб қолди ва 28% ни ($p < 0,05$) ташкил этди.

Шундай қилиб таҳлиллар шуни кўрсатадики, барча бемор гуруҳларида даволашдан кейин Sheehan шкаласи кўрсаткичлари меъёрий ҳолатга қайтганлигини кўрсатди (даволашдан кейинги натижалар <30).

Шуни таъкидлаш жоизки MMSE шкаласи бўйича даволаш самарадорлиги текширилиб кўрилганида, биринчи гуруҳда даволашдан кейинги ўзгариш даволашдан олдинги кузатилган кўрсаткичга нисбатан 43%га ошган бўлса ($p<0,05$), иккинчи гуруҳда эса даволашдан сўнг MMSE шкаласи натижаси 43,3% га ошган ($p<0,05$). Шуниндек, учинчи гуруҳда эса, даволашдан сўнг MMSE кўрсаткичи натижаси 25% га ошганилиги ($p<0,05$) илмий натижалар асосида исботланди (4.6-расмга қаранг).



4.6-расм. MMSE шкаласи бўйича барча бемор гуруҳларда специфик даволаш амалиёти самарадорлигини баҳолаш

Яъни, MMSE шкаласи бўйича барча гуруҳларда амалга оширилган специфик даволаш натижаси самарадорлиги баҳолаш натижаси, барча бемор гуруҳлардаги даволашдан кейинги кўрсаткичлар, меъёрий ҳолатга қайтганлиги билдиради (MMSE шкаласи бўйича, даволашдан кейинги кўрсаткичлар <23). Яъни, пост COVID-19 синдроми ҳолатида сақланиб қолган сурункали яллиғланиш натижасида когнитив фаолияти пасайган беморларда, олиб борилган специфик даво амалиётимиздан сўнг уларнинг когнитив фаолияти тикланганлиги аниқланди.

Бундан ташқари, амалга оширилган даволаш ишидан сўнг натижалардаги динамик ўзгаришлар гуруҳлар бўйича ўзаро солиштирилди ва шу орқали специфик даволаш самарадорлиги баҳоланди (4.7-жадвалга қаранг).

4.7-жадвал

Турли гуруҳларда специфик даволаниш натижаларида динамик ўзгаришларнинг солиштирма таҳлили

Кўраткичлар, шкалалар	Биринчи гуруҳ	Иккинчи гуруҳ	Учинчи гуруҳ
ШАС	-39,2±0,78	-36,2±1,17 ^a	-43,65±1,13 ^{ab}
Zung	-25,2±0,56	-20,1±0,15 ^a	-37,55±2,26 ^{ab}
Beck	-16,3±1,03	-22,0±1,0 ^a	-26,57±1,03 ^{ab}
FSS	-30,7±0,84	-23,7±0,62 ^a	-26,35±1,27 ^{ab}
Sheehan	-32,5±3,14	-55,5±0,84 ^a	-34,65±1,79 ^b
MMSEи	8,39±0,1	7,57±0,39 ^a	9,03±0,42 ^b

Изоҳ: а - биринчи гуруҳга нисбатан – $p < 0,05$; b – иккинчи гуруҳга нисбатан – $p < 0,05$.

Хусусан, ШАС шкаласи кўрсаткичи, иккинчи гуруҳда даволанишдан сўнг нисбий ўзгариш 36,2±1,17 га камайган бўлса, иккинчи гуруҳга нисбатан биринчи ва учинчи гуруҳларда, мос равишда 8% ($p < 0,05$) га ва 21% ($p < 0,05$) га даволаш самарадорлиги юқориқ бўлганлиги аниқланди.

Шунга ўхшаш Zung, FSS ва MMSE шкалалари натижаларининг динамик ўзгаришларида ҳам, даволаш самарадорлиги биринчи ва учинчи гуруҳларда, мос равишда 25,4% ($p < 0,05$) га ва 87% ($p < 0,05$) га, 30% ($p < 0,05$) га ва 11,1% ($p < 0,05$) га, 11,1% ($p < 0,05$) га ва 19% ($p < 0,05$) га юқориқ бўлганлиги аниқланди.

Бошқа томондан Beck ва Sheehan шкалалари кўрсаткичларида даволашдан сўнг нисбий динамик ўзгаришлар, биринчи гуруҳда мос равишда 16,3±1,03 ва 32,5±3,14 камайганлиги аниқланган бўлса, иккинчи ва учинчи гуруҳларда биринчи гуруҳ кўрсаткичларига нисбатан даволаш самарадорлиги, мос равишда 35% ($p < 0,05$) га ва 63% ($p < 0,05$) га, 71% ($p < 0,05$) га ва 7% ($p > 0,05$) га юқориқ бўлганлигини кўрсатиб турибди.

Иқтисодий самарадорлиликни ҳисоблаш тартиби

Иқтисодий самарадорлиликни ҳисоблаш Ўзбекистон Республикаси Соғлиқни сақлаш вазирлигининг 254-сон буйруғи асосида меъёрий ҳужжатлар ва услубий тавсиялар асосида амалга оширилди. Шу билан бирга, вақтинча меҳнатга қобилиятсизлик даврини қисқартиришда иқтисодий самарадорлик ҳисобланиш Т.И.Искандаров (2005) формуласи бўйича амалга оширилди:

$$E_{vr}=(D1-D2) \times (G + E) \times H - 0,15 \times K$$

D1 – методология жорий етилгунга қадар ушбу касаллик учун битта беморнинг меҳнатга лаёқатсизлигининг ўртача кунларининг сони;

D2 – методология киритилгандан кейин ушбу касаллик учун битта беморнинг меҳнатга лаёқатсизлигининг ўртача кунларининг сони;

G – бир ишчининг ўртача кунлик маоши миқдори сўм/кун;

E – вақтинча меҳнатга қобилиятсизлик бўйича нафақаларнинг ўртача миқдори сўм/кун;

H – амалга ошириш кўлами (янги даволаш усули жорий этилиши кутилаётган ёки жорий етилган йилда беморлар сони);

0,15 - меъёрий самарадорлик коэффициенти;

K – келтирилган усулни амалга ошириш учун тахминий харажатлар.

Ҳисоб-китоблар:

D1=30 ётиш-куни давомийлиги, D2=10 ётиш-куни давомийлиги, G=40000 сўм, E=25000 сўм, H=120 бемор, K=0 сўм (кўшимча лаборатория ва инструментал усулларсиз).

$$E_{vr}=(30-10) \times (40000 + 25000) \times 120 - 0,15 \times 0 =156 000 000 \text{ сўм}$$

Ушбу боб бўйича хулосалар

Олиб борилган тадқиқот натижасига кўра, EMGPS дори воситаси орқали даволанган церебро-астения бегилари устунлик қилган COVID-19 асорати синдроми мавжуд биринчи гуруҳ текширилувчиларида Zung (даволашдан олдин – 54±0,37 (енгил депрессия), даволашдан кейин – 37,62±0,68 (меъёрий ҳолат), Sheehan (даволашдан олдин – 32,3±0,67 (хавотирланиш ва хавотир

бузилишини клиник намоён бўлишини), даволашдан кейин – $22,3 \pm 0,55$ (хавотирланиш ва хавотир бузилиши мавжуд эмас) ва MMSE (даволашдан олдин – $18,7 \pm 0,27$ (когнитив дисфункция мавжуд), даволашдан кейин – $26,7 \pm 0,21$ (меъерий ҳолат)) кўрсаткичларини 30 кун давомида олиб борилган (10 кун давомида 500 мг миқдорда EMGPS дори воситаси томир ичига, 20 кун давомида 3 марта 125 мг таблетка шаклида) даволаш муолажасидан сўнг назорат гуруҳи билан деярли тенглашгани кузатилди. Бошқа томондан, ШАС (даволашдан олдин – $109,6 \pm 0,93$ (кучли ривожланган астения), даволашдан кейин – $64,84 \pm 1,87$ (кучсиз астения)), Beck (даволашдан олдин – $20,4 \pm 0,29$ (чегара чизиғидаги депрессия), даволашдан кейин – $11,31 \pm 0,26$ (кайфиятни кучсиз бузилиши)), FSS (даволашдан олдин – $58,6 \pm 0,37$ (сурункали чарчоқ мавжуд) даволашдан кейин – $19,24 \pm 0,84$ (сурункали чарчоқ мавжуд эмас)) шкалалари бўйича гарчи статистик ишончли ижобий ўзгариш кузатилсада, назорат гуруҳи кўрсаткичларига нисбатан статистик ишонарли фарқ сақланиб қолди. Бошқа томондан, биринчи гуруҳда биокимёвий кўрсаткичлар бўйича даволаш амалиётидан сўнг Д-димер маркерини 1,3 марта ($p < 0,05$), СРО кўрсаткичи 2,56 марта ($p < 0,05$) ва ферритин кўрсаткичи 1,69 марта ($p < 0,05$) камайганлиги аниқланди, ammo интерлейкин-6 кўрсаткичида бундай ўзгариш кузатилмади.

COVID-19 асорати синдроми мавжуд ва хавотирланиш белгилари устунлик қилган иккинчи гуруҳ беморларида 30 кун давомида (кунига 2 марта 500 мг миқдорда) ТМТАСО дори воситаси орқали олиб борилган даволаш амалиёти натижасига кўра, ШАС (даволашдан олдин – $82,2 \pm 2,05$ (ўртача даражадаги астения), даволашдан кейин – $46,1 \pm 1,88$ (астения мавжуд эмас)) шкаласида бўйича беморлардаги кўрсаткичлар даволашдан сўнг назорат гуруҳи кўрсаткичларига тенглашди, Zung (даволашдан олдин – $64,6 \pm 0,82$ (оғир депрессия), даволашдан кейин – $44,6 \pm 0,67$ (меъерий ҳолат)), Beck (даволашдан олдин – $33,0 \pm 1,34$ (кучли ривожланган депрессия), даволашдан кейин – $11 \pm 0,30$ (кайфиятни кучсиз бузилиши)), FSS (даволашдан олдин – $44,4 \pm 1,41$ (сурункали чарчоқ мавжуд) даволашдан кейин – $20,66 \pm 0,79$

(сурункали чарчоқ мавжуд эмас)), Sheehan (даволашдан олдин – $85,3 \pm 1,34$ (хавотирланиш ва хавотир бузилишини кучли намоён бўлиши, паник бузилиш), даволашдан кейин – $29,3 \pm 0,50$ (хавотирланиш ва хавотир бузилиши мавжуд эмас)) ва MMSE (даволашдан олдин – $19,2 \pm 0,31$ (когнитив дисфункция мавжуд) даволашдан кейин – $26,7 \pm 0,21$ (меъёрий ҳолат)) шкалалари кўрсаткичлар даволашдан кейин сезиларли пасайиши ($p < 0,05$) кузатилсада, назорат гуруҳи кўрсаткичларига нисбатан фарқ йўқолмади. Шуниндек, иккинчи гуруҳда биокимёвий кўрсаткичлар бўйича даволаш амалиёти олиб борилганидан сўнг Д-димер маркерини 1,08 марта ($p > 0,05$), СРО кўрсаткичи 2,1 марта ($p < 0,05$) ва ферритин кўрсаткичи 1,93 марта ($p < 0,05$) интерлейкин-6 кўрсаткичи 1,32 марта ($p < 0,05$) камайганлиги аниқланди.

Учинчи гуруҳ беморларида (церебро-астения + хавотирланиш) EMGPS ва ТМТАСО дори воситаларини комплекс (таблетка холидаги ТМТАСО (иккинчи гуруҳ беморларига буюрилган миқдорда ва давомийликда) ва инфузия шаклида EMGPS (биринчи гуруҳ беморларига буюрилган миқдорда ва давомийликда)) қўлланилиши натижасида Zung (даволашдан олдин – $72,2 \pm 0,56$ (оғир депрессия), даволашдан кейин – $34,6 \pm 2,13$ (меъёрий ҳолат)), Sheehan (даволашдан олдин – $48,15 \pm 20,2$ (хавотирланиш ва хавотир бузилишини клиник намоён бўлишини), даволашдан кейин – $20,2 \pm 1,2$ (хавотирланиш ва хавотир бузилиши мавжуд эмас)), MMSE (даволашдан олдин – $21,8 \pm 3,24$ (когнитив дисфункция мавжуд) даволашдан кейин – $27,33 \pm 0,59$ (меъёрий ҳолат)) шкалалари кўрсаткичлари сезиларли ўзгариши натижасида назорат гуруҳи кўрсаткичларига тенглашди, ШАС (даволашдан олдин – $110,1 \pm 0,97$ (кучли ривожланган астения), даволашдан кейин – $69,5 \pm 0,74$ (кучсиз даражадаги астения)), Векс (даволашдан олдин – $39,6 \pm 0,96$ (кучли ривожланган депрессия), даволашдан кейин – $13,6 \pm 0,43$ (кайфиятни кучсиз бузилиши)) ва FSS (даволашдан олдин – $42,75 \pm 1,1$ (сурункали чарчоқ мавжуд) даволашдан кейин – $19,8 \pm 0,91$ (сурункали чарчоқ мавжуд эмас)) шкалалари эса гарчи даволашдан олдинги кўрсаткичларга нисбатан статистик

ишончли ўзгариш аниқланган бўлсада, назорат гуруҳига нисбатан статистик ишончли фарқ сақланиб қолди. Бундан ташқари, иккинчи гуруҳда биокимёвий кўрсаткичлар бўйича даволаш амалиётидан сўнг Д-димер маркерини 1,25 марта ($p < 0,05$), интерлейкин-6 кўрсаткичи 1,45 марта ($p < 0,05$), СРО кўрсаткичи 2,76 марта ($p < 0,05$) ва ферритин кўрсаткичи 1,62 марта ($p < 0,05$) камайганлиги аниқланди.

Турли гуруҳларда келтирилган натижалар бўйича нисбий динамика ўзгаришларидан фойдаланиб, шуни хулоса қилиш мумкинки, деярли барча шкалалар бўйича (Sheehan ва FSS шкалаларидан ташқари) учинчи гуруҳда олиб борилган комплекс даволаш (EMGPS + TMTACO) амалиёти энг юқори даволаш самарадорлигига эга бўлганлиги аниқланди.

Шуниндек биринчи ва иккинчи гуруҳлар ўзаро солиштирилганида, ШАС, Zung, FSS, MMSE шкалаларида эса биринчи гуруҳ, Beck ва Sheehan шкалаларида иккинчи гуруҳда даволаш самарадорлиги статистик ишончлилиги юқори бўлди.

V БОБ. COVID-19 ДАН КЕЙИНГИ ЦЕРЕБРО-АСТЕНИК СИНДРОМНИНГ БАЪЗИ БИОМАРКЕРЛАРИДАГИ КЛИНИК- ЛАБОРАТОР ПАРАЛЕЛЛИК НАТИЖАЛАРИ

§5.1. COVID-19дан кейинги белгиларнинг клиник ва баъзи лаборатор биомаркерларида корреляцион боғлиқлигини неврологик кўрсаткичларга таъсирини баҳолаш натижалари

COVID-19 асорати синдромини, хусусан, илгари COVID-19 билан хасталанган беморларнинг невропсихиатрик касалликларини ўрганиш мақсадида хавотир, асаб тизимининг астенизацияси ва когнитив бузилиш каби аломатларнинг оғирлик даражаси турли синовлар орқали баҳоланди.

Астеник синдромини баҳолаш учун Zung, Beck ва Шиҳан шкалаларидан фойдаланилди. Асаб тизими астениясининг оғирлигини аниқлаш учун FSS ва ШАС шкаласидан фойдаланилди. Когнитив бузилишлар эса MMSE шкаласи орқали баҳоланди.

5.1-жадвал

Беморлар клиник гуруҳлари, клиник шкалалар ва биомаркерлар

№ гуруҳлар	Беморлар клиник гуруҳлари	Клиник шкала	Биомаркерлар
1.	Церебро-астеник синдром. (n=45)	FSS, ШАС, MMSE	С-реактив оқсил, Д-димер, Ферритин, ИЛ-6
2.	Хавотир синдроми (n=35)	Zung, Beck, Sheehan, MMSE	С-реактив оқсил, Д-димер, Ферритин, ИЛ-6
3.	Аралаш тури (n=40)	FSS, ШАС, Zung, БЕК, Sheehan, MMSE	С-реактив оқсил, Д-димер, Ферритин, ИЛ-6

COVID-19нинг асорати церебро-астеник синдромнинг оғирлик даражасини объектив баҳолаш мақсадида бир томонлама дисперция таҳлил қилинди.

Ушбу таҳлил биомаркерлар ва COVID-19 асорати церебро-астения ривожланиши ўртасидаги боғлиқликни кўрсатади.

§5.2. Церебро-астеник синдром билан хасталанган гуруҳдаги беморларнинг натижалари таҳлили

Биомаркерлар ва церебро-астеник синдромнинг оғирлик даражаси ўртасидаги муносабатни ўрганиш учун 3 та клиник шкаладан фойдаланилди: FSS шкаласи, ШАС шкаласи ва– MMSE- когнитив бузилиш шкаласи.

Ушбу шкалаларнинг ўртача қийматлари С-реактив оксил, Д-димер, ферритин ва IL-6 нинг маълум қийматларида ўрганилди.

Шуни таъкидлаш жоизки, СРО, ферритин ва IL-6лар микдорининг ошиши COVID-19 асорати синдромининг клиник кечиши яъни оғир кечиши билан тавсифланади ҳамда юқорида келтирилган шкалалар кўрсаткичларидан анча юқори натижаларни кўрсатади.

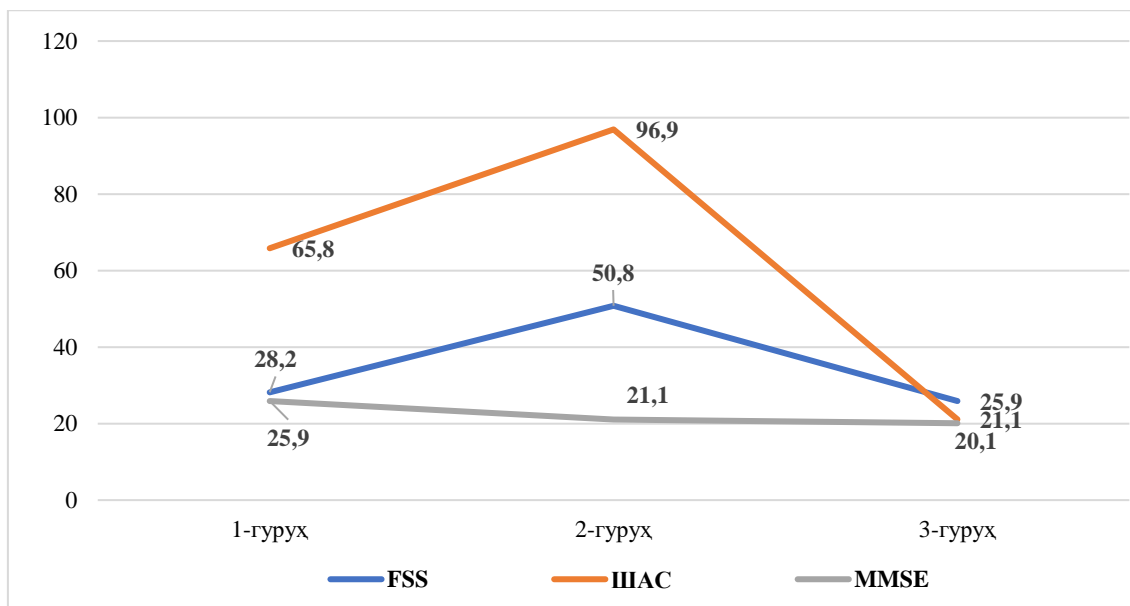
Когнитив бузилиш кўрсаткичлари бўйича ўрганилаётган айрим биомаркерларнинг юқори қийматлари одатда яққол когнитив бузилиш билан намоён бўлади, MMSE шкаласи бўйича эса паст кўрсаткичларни намоён қилади.

§5.2.1. С-реактив оксил кўрсаткичи бўйича таҳлил натижалари

FSS шкаласи (Fatigue Severity Scale) беморларда астеник синдромнинг намоён бўлиши, хусусан унинг чарчоқ даражасини баҳолашнинг объектив усулидир.

Бунда биз бир омилли дисперсион таҳлил орқали С-реактив оксил кўрсаткичи (СРО) ва астеник синдромнинг оғирлик даражаси ўртасидаги боғлиқликни ўрганишга ҳаракат қилдик.

Церебро-астения синдромида ташхисланган пацеинтларнинг FSS, ШАС ва MMSE шкалалар бўйича баҳолаш натижалари 5.1-расмда келтирилган.



5.1-расм. Церебрал астения билан ташхисланган пациентларнинг шкалаларнинг олинган натижалари

Ўрганилаётган беморларнинг қон плазмасида СРО даражаси (13 дан 48 мг/л гача) ошиши билан астения даражасининг ошиши қайд этилган бўлиб, ўртача FSS бўйича 50,8 баллни ташкил этди. СРОнинг максимал концентрациясида (49 мг/литр ва ундан кўп) астения даражаси максимал бўлган (FSS шкаласи бўйича 58,1 балл). С-реактив оқсил миқдорининг ошиши беморлардаги астенизациянинг ҳам ошиши билан кечади.

Шундай қилиб, 0-12 (мг/л) дан СРО даражасида FSS шкаласи бўйича ўртача балл 23,2 баллга тўғри келди, бу енгил астения даражасидир.

СРО да ўрганилган «1», «2» ва «3» гуруҳлари ўртасида статистик жиҳатдан сезиларли фарқлар мавжуд $F=468,0$ ($P<0,01$).

FSS шкаласи бўйича СРО кўрсаткичлар мутаносиблиги енгил 9-27 ни, ўрта 28-54ни; оғир 55-63 балларни ташкил қилиб, олинган натижаларда $F=468,0$ ($P<0,01$).

Астенизация даражасини яққолроқ баҳолаш мақсадида ШАС шкаласидан фойдаландик. 5.1-расмда кўрсатилганидек, COVID-19 дан кейинги синдромли беморларда СРО нинг ошиши астенизация даражасининг ошишига олиб келган.

Минимал кўрсаткичларда СРО (0-12 мг/л) астенизация даражаси жуда паст бўлган. ШАС бўйича ўртача балл 65,9ни ташкил қилди. Беморларда СРО даражасининг ошиши билан ШАС шкаласи бўйича астениянинг юқори даражаси кузатилди: СРО 13-48 мг/л- 96,9 балл, СРО 49 мг/л ва ундан юқоримос равишда-108,9 балл.

Шуни таъкидлаш керакки, СРО кўрсаткичида «1», «2» ва «3» ўрганилган гуруҳлар ўртасида сезиларли фарқлар мавжуд ($F=200,2$ ($P<0,01$)).

ШАС шкаласи бўйича кўрсаткичлар мутаносиблигининг натижалари, (30-50 астения мавжуд эмас, 51-75 енгил, 76-100 ўртача 101-120 якқол астения) С-реактив оксил кўрсаткичига кўра эса $F=200,2$ ($P<0,01$) қуйидагича бўлади.

Демак, ўзгаришлар когнитив фаолиятга ҳам таъсир қилган. СРО даражасининг ошиши, бош миянинг мнестик фаолиятининг пасайиши билан бирга намоён бўлади.

MMSE бўйича кўрсаткичлар мутаносиблиги (28–30 балл –когнитив жараёнларда ўзгаришлар йўқ; 24–27 балл – предементив когнитив ўзгаришлар мавжудлиги; 20–23 балл – енгил даражали деменция; 11–19 балл – ўрта даражали деменция ҳамда 0–10 балл–оғир даражадаги деменция)ни баҳолайди.

Шундай қилиб, минимал СРО қийматлари (0-12 мг/л) билан MMSE шкаласи бўйича ўртача балл 25,9 баллни ташкил этди, бу когнитив бузилишнинг деменциядан олдинги даражасига тўғри келади.

СРП 13-48 мг / л ва 49 мг / л ва ундан юқори бўлганида, когнитив бузилиш даражаси юқорироқ MMSE шкаласи бўйича мос равишда 21,1 ва 20,1 баллни ташкил этди.

Олинган натижалар статистик ишончли аҳамиятга ($F=30,7$ ($P<0,01$) эгаллигини кўрсатди.

Шундай қилиб, FSS, ШАС ва MMSE клиник шкалалари кўрсаткичлари таҳлил қилганда, СРО даражасига қараб, барча ҳолатларда астения ва когнитив бузилишларнинг кучайганлиги кўрсатиб турибди.

Хусусан СРОнинг ўзини таҳлил қилиш, яъни, церебро-астеник синдромли гуруҳдаги барча 45 нафар беморда унинг кўрсаткичлари даволашдан олдин ўртача қийматнинг $40,5 \pm 32,2$ мг/л дан $15,8 \pm 12,0$ мг/л гача (12 ҳафтадан кейин) пасайишга мойиллигини кўрсатди.

Даволашдан олдин ва кейин СРО натижалари таққослаганда, гуруҳлар ўртасида статистик жиҳатдан муҳим фарқлар аниқланди ($W_{Wilcoxon} = 4,99$ $P < 0,01$).

Такидлаш жоизки, амалга оширилган даволаш тактикасидан кейин СРОнинг ўртача концентрациясининг сезиларли даражада пасайиши ва шунга мос равишда текширилган беморларда астенизация даражасининг камайиши ҳамда миянинг когнитив фаолиятини яхшилашга эришилди.

§5.2.2. Д-димер кўрсаткичининг таҳлил натижалари

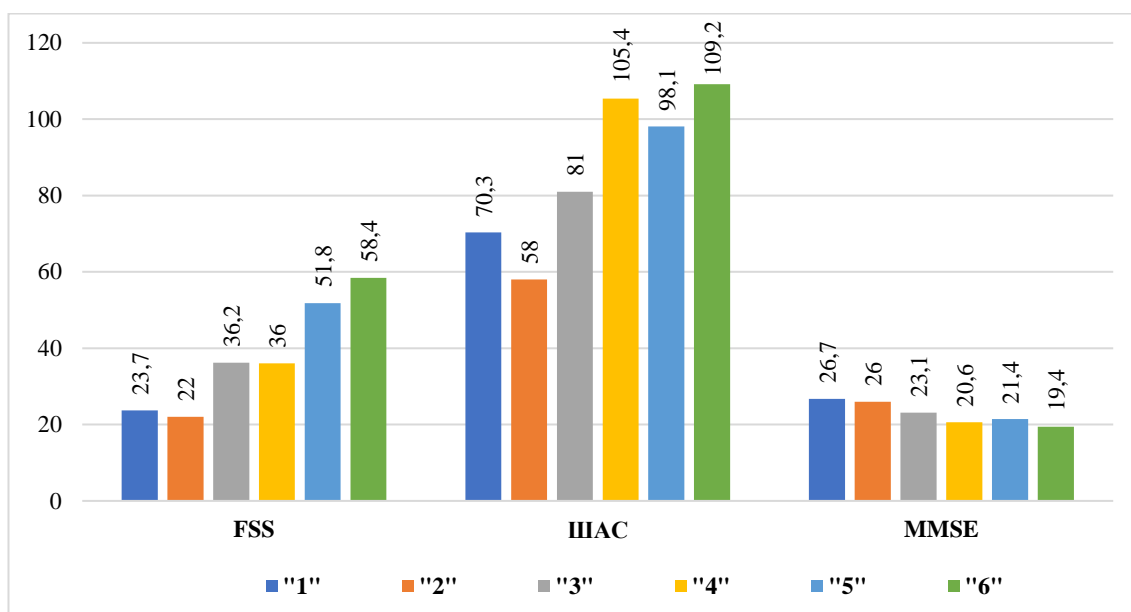
Д-димер ўткир давр оқсили сифатида қабул қилинган. С-реактив оқсил сифатида Д-димер ҳам яллиғланиш жараёнининг асосий кўрсаткичларидан бири бўлиб ҳисобланади. Шунга кўра COVID-19 асорати синдромнинг яллиғланиш даражасини Д-димернинг натижалари асосида ҳам баҳолаш мумкин.

FSS бўйича кўрсаткичлар мутаносиблиги (енгил 9-27; ўртача нисбатда 28-54; оғир 55-63 балл) Д-димерга боғлиқ равишда. ($F=13,2$ ($p < 0,01$)) ни ташкил қилди.

Ушбу кичик бўлимда FSS, ШАС ва MMSE шкалалари ёрдамида меъёрий Д-димер натижаларининг таҳлили келтирилиб баҳоланган. Меъёрий кўрсаткич 10-255 нг/мл ни ташкил қилган, 5.2-расм келтирилган натижаларига кўра, Д-димернинг меъёрий даражаси («1» ва «2» қийматлари) бўлган беморларда астениянинг оғирлиги ҳам-мос равишда FSS шкаласи бўйича минимал кўрсаткичларни 23,7 ва 22,0 баллни ташкил қилди.

Д-димер даражасининг ошиши билан астенизация даражасининг кескин ошиши боғлаш мумкин бўлган «3» қийматида (Д-димер даражаси 201-300 нг/мл), астенизация даражаси 36,2 ни ташкил этиши билан биргаликда. «4» қийматида (Д-димер даражаси 301-400 нг/мл) астения даражаси 56,0 баллни,

«6» қиймати билан (Д-димер даражаси 501 нг/мл ёки кўпроқ) астения даражаси 58,4 баллни ташкил этди. Олинган натижалар статистик ишончлилик қийматиэга $F=13,2$ ($P<0,01$) дан иборат.



5.2-расм. Церебро-астения билан ташхисланган пациентларнинг Д-димер маркери натижалари («1» 0-100нг/мл; «2» 101-200нг/мл; «3» 201-300нг/мл; «4» 301-400нг/мл; «5» 401-500нг/мл; «6» 501 нг/мл ва ундан юқори)

Шунга ўхшаш ҳолат ШАС шкаласи бўйича астения даражасини баҳолашда ҳам аниқланиб, бунда Д-димер даражаси ошиши билан ШАС шкаласида астения даражасининг ошиши кузатилади.

Д-димернинг натижалари меъерий қийматлари билан белгиланган («1» 0-100 нг/мл ва «2» 101-200 нг/мл қийматлари) астения даражаси минимал қиймати мос равишда 58,0 ва 70,3баллни ташкил этди.

Д-димер даражасининг «6» қийматиға кўтарилиши (501 нг/мл ва ундан кўп), астенизация даражаси максимал — ШАС шкаласи бўйича 109,2 баллни ташкил этди ($F=10,6$ ($P<0,01$)).

Когнитив бузилишнинг оғирлиги ҳам тўғридан-тўғри Д-димер даражасига боғлиқ Д-димер даражаси меъерий бўлган беморларда когнитив бузилишлар минимал бўлиб, олинган натижалар учун меъерий Д-димер қийматлари билан («1» 0-100 нг/мл ва «2» 101-200 нг/мл қийматлари), когнитив бузилиш ҳам — мос равишда минимал 26,7 ва 26,0 баллни ташкил қилди.

Д-димер қийматининг «6» (501 нг/мл ёки ундан кўп) кўтарилиши когнитив бузилиш яққол намоён бўлди ва 19,4 баллни ташкил этди.

MMSE шкаласи бўйича, олинган натижалар ўртасида статистик жиҳатдан сезиларли фарқ аниқланди ($F=4,8$ ($P<0,01$)).

Д-димернинг ўртача қийматларини таҳлил қилиш учун 45 нафар беморда қуйидагилар аниқланди: даволашдан олдин бу кўрсаткич $367,8 \pm 161,5$ нг/мл, хасталикни даволашдан кейинги (12 ҳафтадан кейин) — $344,0 \pm 112,1$ нг/мл. Даволашдан олдин ва кейин Д-димер кўрсаткичининг натижаларини солиштирганда, гуруҳлар ўртасида статистик жиҳатдан муҳим фарқлар аниқланди ($W_{Wilcoxon} = 4.03$ $P<0,05$) ни ташкил этиши муҳим ҳисобланади.

Шундай қилиб, даволаш тактикаси Д-димернинг ўртача миқдорининг пасайишига ёрдам бериб, бу астениянинг сезиларли даражада пасайиши ва когнитив фаолиятларни яхшиланишига олиб келганлигидан далолат беради.

А малга оширилган таўхислаш тартиби, шунингдек беморларни ўз вақтида гуруҳларга ажратиш ва уни асосида даволаш тактикаси самарадорлигини шкалалар асосида кўрсаткичларнинг натижаларини солиштиришда Д-димер асосий омили баҳолаш тартибининг асосини ташкил қилади.

COVID-19 асоратида яллиғланишга боғлиқ белгиларни баҳолаш замонавий белги ҳисобланади.

§5.2.3. Ферритин кўрсаткичи кореляцион боғлиқлигини таҳлил натижалари

Ферритин ҳам худди С-реактив оқсил ва Д-димер сингари яллиғланиш жараёнинг ўткирлигини баҳолайдиган интеграл кўрсаткич бўлиб ҳисобланади.

Сир эмаски ферритин даражасига кўра, олдиндан ўтказилган COVID-19 ва унинг натижасида пайдо бўлган COVID-19 асорати синдромининг оғирлигини билвосита баҳолаш мумкинлигини еўрсатади.

Эркактлар учун ферритин қийматлари 22-345 нг / мл, аёллар учун 10-145 нг/млни ташкил қилади. 5.10-расмнинг таҳлили шуни кўрсатадики, «1» ва «2» қийматларида (ферритиннинг меъерий қийматларига тўғри келади — 0-200 ва 201-400 нг / мл), беморларда астения максимал характерга эга бўлиб, 47,6 ва FSS шкаласи бўйича 50,9 баллдан иборат. Қон плазмасидаги ферритин миқдорининг кескин ортиши астениянинг пасайишига мос келиб — ферритин даражаси 401-600 нг / мл бўлганида 45,4 балл ва FSS шкаласи бўйича 41,9 балл ферритин даражаси 601 нг/мл ва юқорилиги баҳоланган.

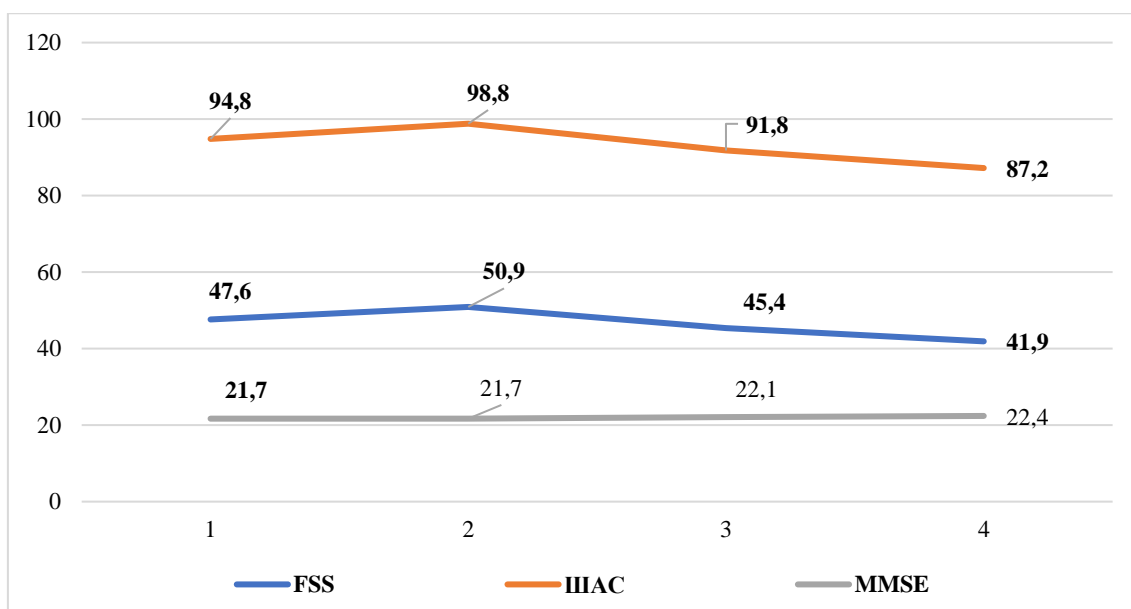
Олинган натижалар орасида ферритин миқлори сезиларли тарздан ишончли фарқлар аниқланганлиги кўриниб турибди $F=0,76$ ($P>0,05$) (5.3-расмга қаранг).

Кейинги босқич эса ШАС шкаласи бўйича астения даражасини таҳлил қилиш FSS шкаласи бўйича таҳлил билан тахминан бир хил натижалар олинган бўлиб, беморларда астенизация максимал характерга мос келиб, ШАС шкаласи бўйича 94,8 ва 98,8 баллни ташкил қилди ва ўртача ($F=0,84$ ($P>0,05$)).

Ферритин миқдорининг ортиши астениянинг камайишига, яъни 401-600 нг/мл ферритин даражасида 91,8 баллга ва 601 нг/л ва ундан юқори ферритин даражасида 87,2 баллгача пасайиши билан тавсифланади. Таъкидлаш жоизки олинган натижалар орасида сезиларли фарқлар аниқланмади ($F=0,84$ ($P>0,05$)). Бу эса ферритин миқдорида боғлиқ эмас.

MMSE бўйича кўрсаткичлар мутаносиблиги ферритин миқдорида нисбатли ўзгариш $F=0,16$ ($P>0,05$) ни ташкил қилди.

COVID-19 асорати мавжуд бўлган беморларда ферритин даражасининг когнитив бузилишларга таъсирини ўрганиш етарлича маълумот бермади. Олинган натижаларимизга кўра ферритин даражасининг ошиши билан беморлар миясининг когнитив фаолиятининг яхшиланиш кузатилди.



5.3-расм. Церебро-астения билан ташхисланган пациентларнинг қон микдоридаги Ферритин микдори «1» 0-200нг/мл; «2» 201-400нг/мл; «3» 401-600нг/мл; «4» 601 нг/мл ва ундан юқори.

Шундай қилиб, ферритиннинг меъёрий қийматларида когнитив бузилиш максимал ҳолатини баҳоласа — MMSE шкаласи бўйича 21,7 баллни ташкил қилади.

Ферритин даражасининг ошиши билан когнитив фаолиятининг тикланиши қайт қилиниб – MMSE шкаласи бўйича 22,1 ва 22,4 баллни ташкил қилган. Олинган натижалар орасида сезиларли $F=0,16$ ($P>0,05$) ишончли фарқлар аниқланмади.

45 нафар беморда ферритин даражасини таҳлил қилиш натижалари шуни кўрсатдики, даволанишдан олдин бу кўрсаткич $431,9 \pm 242,4$ нг/мл, даволашдан кейин (12 ҳафтадан кейин) $259,2 \pm 102,8$ нг/мл ни ташкил этди. Даволашдан олдин ва кейин ферритин даражасини солиштирганда, гуруҳлар ўртасида ($W_{Wilcoxon} = 4,21$ $P<0,01$) статистик жиҳатдан сезиларли фарқлар аниқланди.

Даволаш натижалари қон плазмасидаги ферритиннинг ўртача концентрациясининг пасайишига ёрдам берган бўлсада, унинг даражаси астения ва когнитив бузилишнинг оғирлиги ўртасида клиник боғлиқлик ҳолати аниқланганлиги кўриниб турибди.

§5.2.4. Интерлейкин-6 даражаси бўйича таҳлил натижалари

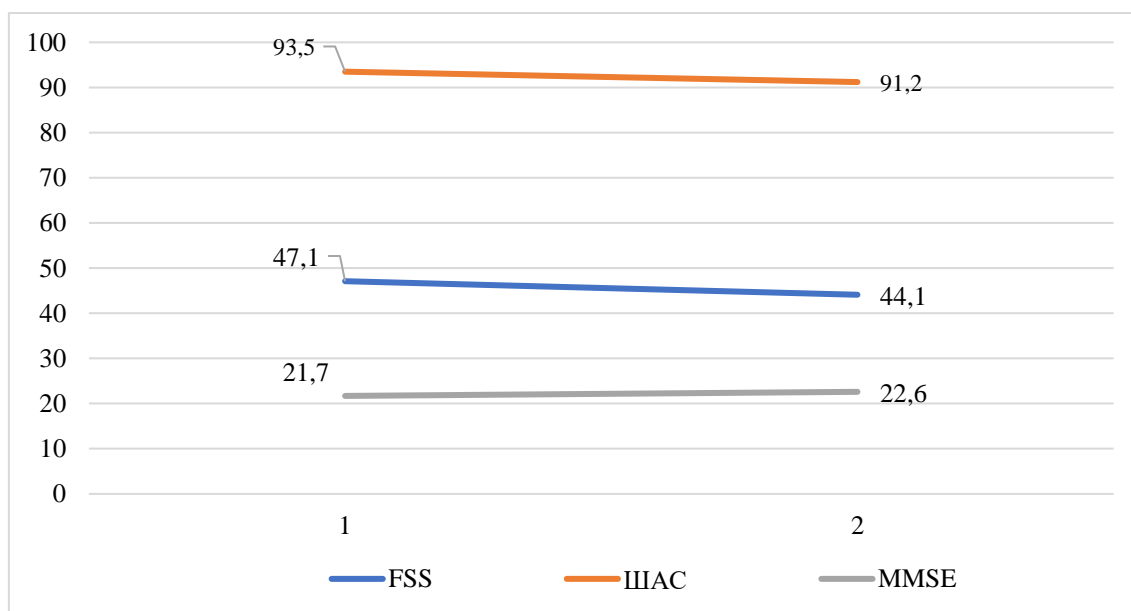
Интерлейкин-6 мураккаб оксил структурага эга аллергик жараён асосий кўрсаткичларидан бири ҳисобланади. IL-6 даражаси билвосита тананинг аллергик реакцияга мойиллигини баҳолаш мумкинлигини кўрсатиб турибди.

Тананинг юқори даражадаги аллергик реакцияси билан, аутоиммун реакция туфайли мия тузилмаларининг каттароқ ҳажми шикастланади ва бу ҳолат COVID-19 асорати синдром ва тананинг астенизацияси шаклида намоён бўлиши қатор муаллифларнинг маълумотларида қайт қилинган.

IL-6 микдорини ўзгармаганлиги, FSS шкаласи бўйича астения кўрсаткичларига таъсирини ўрганиш клиник қонуниятга мос келмади.

IL-6 нинг юқори қийматларида астения даражаси камроқ ва аксинча-IL-6 нинг паст қийматларида астения даражаси юқорилиги изоҳланган.

FSS ва ШАС клиник шкалаларидан фойдаланиб, олинган натижалар статистик жиҳатдан муҳим фарқларга эга эмаслиги, $F=0,42$ ($P>0,05$ -FSS шкаласи қўлланилганда аниқланган бўлса-ШАС шкаласида $F=0,17$ ($P>0,05$) кўриниб турибди.



5.4-расм. Церебро- астения билан ташхисланган пациентларнинг FSS, ШАС, MMSE шкалаларининг қўллаганда IL-6 натижалари («1» 0-7 нг/мл, «2» 7,1 нг/мл ва ундан юқори)

Когнитив тизимдаги ўзгаришлар COVID-19 асорати синдромли беморларда кўпроқ учрайди. Бироқ бизнинг олинган натижаларимизга кўра, IL-6 нинг когнитив бузилишнинг оғирлигига табиий таъсири аниқланмади.

Шундай қилиб, меъёрий IL-6 қийматлари («1» 0-7 нг/мл) бўлган беморларда MMSE шкаласи бўйича ўртача балл 21,7 баллни, IL-6 даражаси эса 7,1 нг/мл ва ундан юқори бўлганда, когнитив бузилишлар камроқ, MMSE шкаласи бўйича ўртача балл 22,6 баллни ташкил этди. Ушбу икки қиймат ўртасида сезиларли фарқ аниқланди ($F=0,79$ ($P>0,05$)). Агар даволанишдан олдин ва кейин IL-6 нинг ўртача қийматини ҳисобга олсак, иккала қиймат ҳам меъёрий диапазонда бўлади. Даволанишдан олдинги индекс $5,4\pm 3,0$ нг/мл, даволашдан кейинги индекс (12 ҳафтадан кейин) эса $5,6\pm 3,3$ нг/мл ни ташкил этди. ($W_{Wilcoxon} = 0,2$ $P>0,05$) натижалари орқали баҳолаш мумкин.

Таъкидлаш жоизки, амалга оширилган илмий таҳлил ва мушоҳадаларнинг натижасидан кўриниб турибдики, COVID-19 нинг асоратидан кейинги асаб руҳий ўзгаришларни баҳолаш ва унинг корреляцион боғлиқлигини таҳлилидан кўриниб турибдики, IL-6 ни даражаси ўзгармаганлигини кўрсатиб турибди. Бу эса асосий омил бўла олмайди.

§5.3. Хавотирли фобик синдроми мавжуд беморлар биокимёвий таҳлили натижалари (2-гурух мисолида)

COVID-19 дан кейинги церебро-астеник синдромнинг яна бир клиник кўриниши хавотир синдроми бўлиб, унинг мавжудлиги беморнинг умумий ҳолати, унинг меҳнат қобилияти, кайфияти ва ҳаёт сифатига сезиларли таъсир кўрсатиши мумкинлигини тақозо қилади.

Хавотирли фобик синдромининг оғирлик даражасини Zung, Beck ва Sheehan шкаласи каби клиник шкалалар ёрдамида баҳолашни мақсад қилиб олдик.

Ушбу шкалаларнинг ҳар бири ўзига хос хусусиятларга эга ва тандемда хавотир синдромини ҳар томонлама баҳолашга эришилади ва натижа олишга асос бўлади.

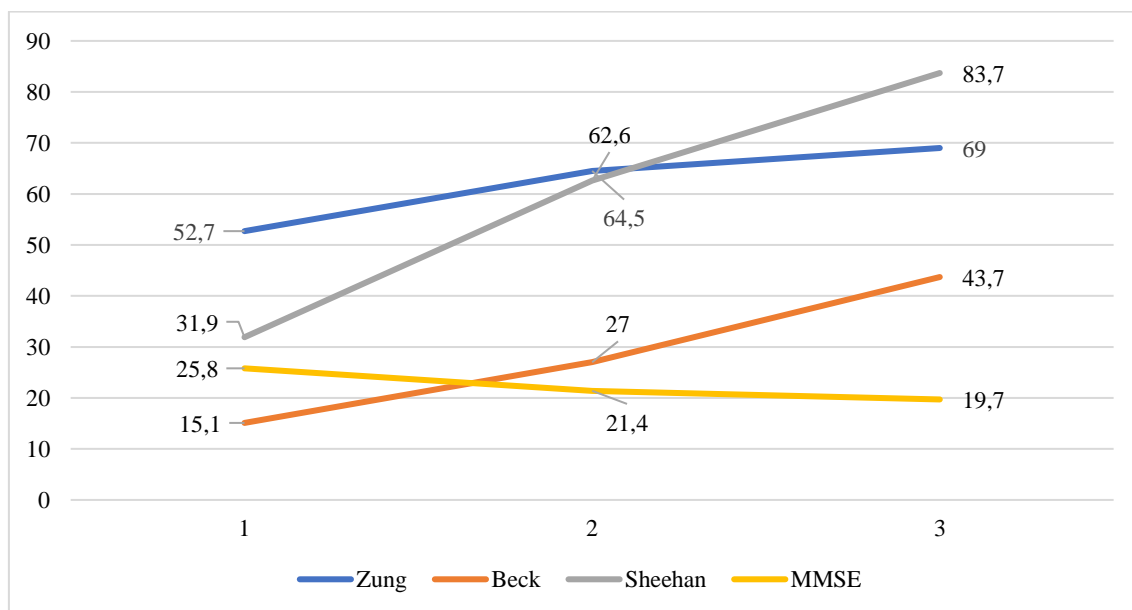
§5.3.1. C-реактив оксилнинг миқдорига қараб хавотир синдромини таҳлил қилиш

C-реактив оксил (CPO) даражасини аниқлаш клиник амалиётда энг қулай таҳлил ҳисобланади. Шунга кўра, CPO даражаси бўйича хавотир синдромининг оғирлигини миқдорий баҳолаш ҳам ишончли усуллардан биридир.

CPO нинг минимал қийматларида, Zung шкаласи бўйича баҳоланганда, хавотир синдроми оғирлигининг минимал қийматлари кузатилган.

«1» қиймати билан (CPO 0-12 мг/л) Zung шкаласи бўйича ўртача балл 52,7 баллни ташкил этди. CPO даражасининг ошиши хавотир синдромининг кучайиш даражасини кўрсатди.

«2» қиймати билан CPO 13-48 мг/л миқдори («2» қиймати билан) хавотир даражаси баллнинг 64,% ни ташкил этса, «3» қиймати билан — 69 баллни кўрсатди. Олинган натижалар статистик жиҳатдан $F=60,1$ ($P<0,01$) (5.5-расмга қаранг) ишончли фарқини ташкил қилган.



5.5-расм. Хавотирли фобик синдроми билан ташхисланган пациентларнинг C-реактив оксили натижалари

Zung шкаласи кўрсаткичлари бўйича депрессиянинг натижалари (20-49 меъёрий; енгил даражаси 50-59 ни; ўрта даража 60-69 ҳамда 70-80 баллда оғир даражасини $F=60,1$ ($P<0,01$) баҳолаш кўрсаткични белгиллайди.

Кейинги вазифада эса Beck шкаласи бўйича хавотир синдроми баҳоланганда ҳам тахминан шу ҳолат яъни плазмадаги С-реактив оксилнинг ошиши билан хавотир синдроми ҳам ошган. СРО даражасининг минимал қийматларида («1» — 0-12 мг/л) хавотир синдроми даражаси Beck шкаласи бўйича 15,1 баллни, максимал қийматлари («3» — 49 мг / л ва ундан кўп) 43,7 балл $F=116,0$ ($P<0,01$) ни ташкил қилди.

Beck шкаласи бўйича депрессия кўрсаткичлари қуйидагича бўлиб, 0-9 баллда депрессия синдроми қайт қилинмаган, енгил даражада 10-15ни, ўрта енгил даражасида эса 16-19ни, ўрта даражасидаги кўрсаткичи 20-29ни ҳамда оғир даражасидаги кўрсаткичи 30-63 баллни $F=116,0$ ($P<0,01$) ташкил қилган.

Шундай қилиб, олинган натижалар шуни кўрсатдики, «1» қиймати билан (СРО 0-12 мг/л)ни ташкил қилди.

Кейинги вазифамизда биз, Sheehan шкаласи бўйича хавотир даражаси баҳоладик. Олинган натижалардан кўриниб турибдики, «енгил» даражага тўғри келиб, 31,9 баллни ташкил қилган, СРОнинг максимал қийматларида («3» қиймати—49 мг/л ва ундан кўп) хавотир даражаси ҳам максимал (83,7 балл), бу Sheehan шкаласи бўйича «оғир» хавотир даражасига тўғри келади $F=238,4$ ($P<0,01$) Олинган натижаларнинг баҳолаш учун СРОнинг қийматлари «1» 0-12 мг/л; «2» 13-48 мг/л; «3» 49 мг/л ва ундан юқорилигини белгилайди.

Хавотир синдромининг Sheehan бўйича кўрсаткичлар мутаносиблиги қуйидагича бўлиб, енгил даража 35 ни; ўрта даража 36-70ни ҳамда 71-140 оғир даражани $F=238,4$ ($P<0,01$) баҳолаш мезони бўлиб ҳисобланади.

Асаб тизимининг астенизацияси каби хавотир синдроми ҳам когнитив бузилишларга бевосита таъсир қилади. Шунинг учун когнитив бузилишларнинг оғирлик даражаси, хавотир синдромининг намоён бўлиши билан корелляцион боғлиқдир.

Ушбу муносабатни аниқлаш учун биз MMSE шкаласидан фойдаландик. Ушбу шкала учун СРО нинг минимал қийматлари «1» қиймати — 0-12 мг/л) минимал когнитив бузилиш билан тавсифланган (MMSE шкаласи бўйича 25,6

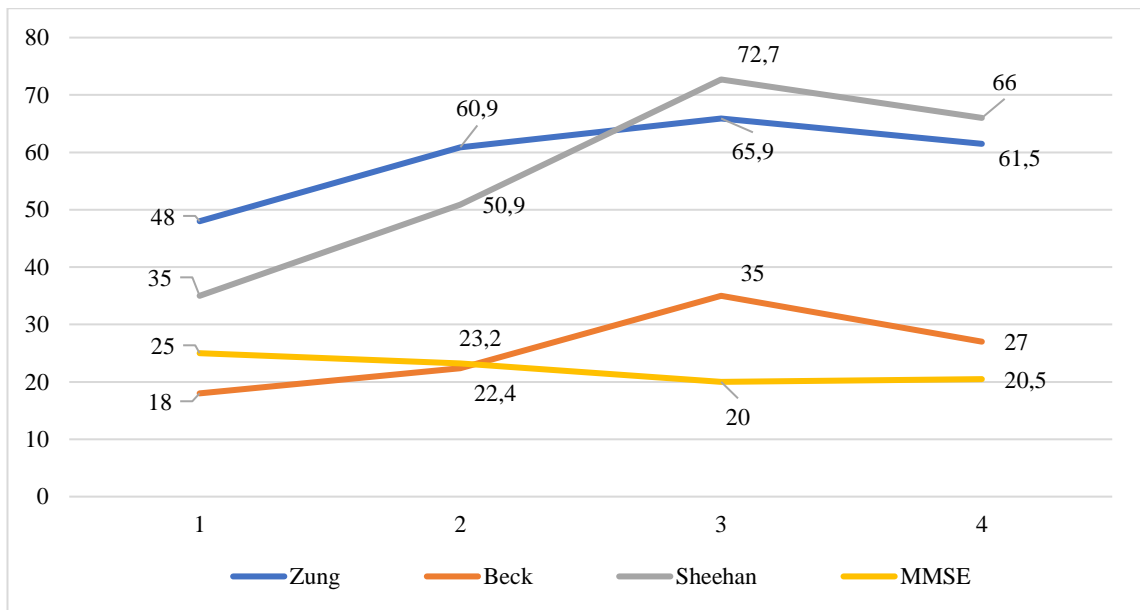
балл) ташкил қилди. Максимал қийматлари (49 мг/л ва ундан кўп (3) максимал когнитив бузилиш билан тавсифланади—MMSE шкаласи бўйича ўртача балл 19,7 баллдан иборат бўлиб, статистик таҳлил сезиларли гуруҳлараро фарқларни кўрсатди ($F=23,8$ ($P<0,01$)).

Даволашдан олдин ва даволанишдан 12 ҳафта ўтгач СРО даражасининг динамикаси бизда қизиқиш уйғотди. Шу билан бирга, белгиланган даврда унинг баҳолаш мезони $27,7\pm 19,3$ мг/лдан $13,1\pm 5,1$ мг/лгача, яъни 2,11 мартагача ишончли камайиши кузатилди. Даволашдан олдин ва кейин С-реактив оксил параметрларини солиштирганда, гуруҳлар ўртасида статистик ($W_{Wilcoxon} = 4,37$ $P<0,01$) жиҳатдан муҳим фарқлар аниқланди.

Шундай қилиб, СРО ишончли кўрсаткич эканлиги аниқланди, унинг қон плазмасидаги концентрацияси COVID-19 асорати синдроми бўлган беморларда хавотирли фобик синдроми ва когнитив бузилишларнинг оғирлик даражаси билан боғлиқлигини кўрсатиб турибди. Бу борада таҳлилларни амалга ошириш зарур.

§5.3.2. Д-димер кўрсаткичлари бўйича таҳлил

Хавотир синдромини ўрганиш Д-димер биомаркерига нисбатан ҳам олиб борилди. Ўткир фаза оксигени сифатида қабул қилинган Д-димер яллиғланиш жараёнининг оғирлигини кўрсатувчи омил сифатида қаралади, хусусан, Covid-19 да. Шунинг учун Д-димер даражаси COVID-19 асорати синдроми бўлган беморларда хавотир синдромининг оғирлигига боғлиқ бўлиши мумкин. Д-димер даражасининг хавотир синдромига таъсирини ўрганиш учун биз Zung, Beck ва Sheehan томонидан яратилган 3 та клиник хавотир шкаласини ўргандик. Барча учта клиник шкалани таҳлил қилишда қон плазмасидаги Д-димернинг концентрацияси ортиши билан хавотирланишнинг оғирлиги ошишида умумий боғлиқлик кузатилди.



5.6-расм. Ҳавотирли фобик синдроми билан ташхисланган пациентларнинг шкалаларда олинган натижалари (Д-димер)

5.6-расмга кўра, Д-димер даражасининг концентрацияси ортиб бораётганлиги сабабли хавотир даражасининг ортиши кузатилади.

Шундай қилиб, Д-димернинг минимал даражасида («2» қиймати 101-200 нг/мл) хавотир даражаси минимал эди — Zung шкаласи бўйича 48,0 балл, бу меъёрга мос келади.

Zung шкаласи бўйича депрессияда ўз-ўзини баҳолаш кўрсаткичлари мутаносиблиги (меъёр 20-49ни; енгил даража 50-59; ўрта 60-69; оғир даража 70-80 балл) Д-димерга боғлиқ равишда $F=2,9$ ($P<0,05$).

Д-димер даражасининг «5» (401-500 нг/мл) қийматига кўтарилиши ўртача хавотир даражаси (Zung шкаласи бўйича 61,5 балл) билан тавсифланган.

Олинган натижалар статистик жиҳатдан аҳамиятли гуруҳлараро фарқга эга $F=2,9$ ($P<0,05$).

Beck шкаласи бўйича астеник синдромини таҳлил қилиш натижалари шунга ўхшаш расмга эга эди, бу эрда Д-димер даражасининг ошиши билан хавотир даражасининг ошиши кузатилди. 5.6-расм натижалари шуни кўрсатадики, Д-димернинг минимал қийматларида («2» қиймати 101-200 нг /

мл) хавотир даражаси «ўрта» га тўғри келади (Beck шкаласи бўйича 18,0 балл). $F=6,5$ ($P<0,01$)

Хавотир синдромининг энг юқори даражаси Д-димер 301-400 нг / мл даражасида қайд этилган ва Beck шкаласи бўйича 35 баллга тўғри келади («қаттиқ» хавотир даражаси), ($F=6,5$ ($P<0,01$)).

Sheehan бўйича хавотир даражасини баҳолаш кўрсаткичлари. (енгил 35; ўрта 36-70; оғир даража 71-140 балл) Д-димерга боғлиқ ҳолда ($F=5,2$ $p<0,01$).

Sheehan шкаласи бўйича хавотир синдромини таҳлил қилиш натижалари олдинги иккита шкала: Zung ва Beck натижаларига ўхшаш эди: Хавотирнинг оғирлиги Д-димер даражаси билан тўғридан-тўғри мутаносиб равишда боғлиқ эди. Шундай қилиб, минимал Д-димер даражасида («2» қиймати 101-200 нг/мл), хавотир даражаси Sheehan шкаласи бўйича 35 баллни ташкил этди, бу «енгил» даражага тўғри келади). Максимал хавотир даражаси Д-димер 301-400 нг/мл концентрациясида кузатилган ва Sheehan шкаласи бўйича 72,7 баллни ташкил этган, бу эса «оғир» хавотир даражасига мос келади. Олинган натижалар статистик жиҳатдан ишончли $F=5,2$ ($P<0,01$).

Когнитив бузилишларнинг оғирлиги, шунингдек, Д-димер даражаси билан ўзаро боғлиқ эди. Д-димер концентрация сининг ошиши когнитив фаолиятларнинг ёмонлашиши билан бирга келди.

MMSE бўйича кўрсаткичлар мутаносиблиги Д-димерга боғлиқ равишда ($F=4,1$ $p<0,05$) ни ташкил қилади.

Шундай қилиб, 101-200 нг/мл Д-димер даражасида когнитив бузилишларнинг даражаси минимал эди ва MMSE шкаласи бўйича 25,0 баллни ташкил этди. Д-димернинг максимал концентрациясида (қиймати 6 501 нг/мл ёки ундан кўп) MMSE шкаласи бўйича ўртача балл 20,5 баллни ташкил этди. Олинган натижалар статистик жиҳатдан ишончли гуруҳлараро фарқ билан тавсифланган ($F=4,1$ ($P<0,05$)).

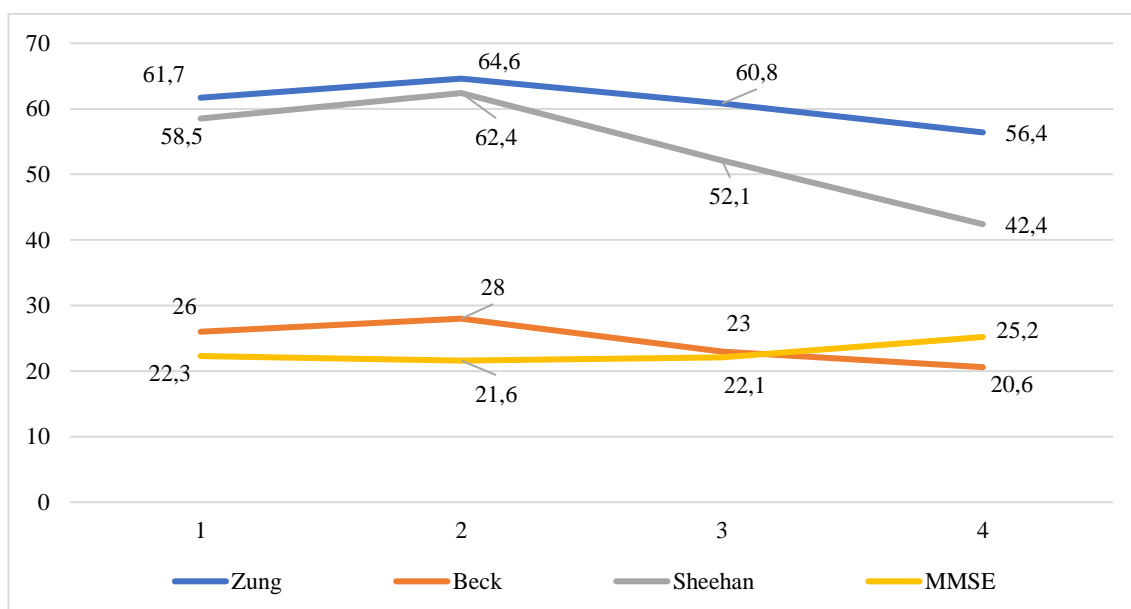
Даволанишдан олдин ва даволанишдан 12 ҳафта ўтгач, Д-димер даражасининг ўртача кўрсаткичлари динамикасини таҳлил қилишда сезиларли фарқлар аниқланмади. Д-димер даволаш кўрсаткичи $284,7 \pm 70,7$

нг/мл, даволанишдан сўнг (12 ҳафтадан кейин) $288,4 \pm 66,7$ нг/мл ($W_{Wilcoxon} = 0,4$ $P > 0,05$).

Умуман олганда, Д-димер кўрсаткичи ишончли кўрсаткич билан тавсифланади, унинг даражаси COVID-19 асоратли беморларда хавотир синдромининг оғирлигини миқдорий жиҳатдан аниқлаш мумкинлигидан далолат беради.

§5.3.3. Ферритин даражаси бўйича таҳлил

Кейинги босқич хавотирнинг оғирлигида феритиннинг ролини ўрганиш эди. Ушбу мақсадни амалга ошириш учун биз Zung, Beck ва Sheehanнинг клиник ўлчовларидан ҳам фойдаланилди, бу хавотир синдромини аниқлашга имкон берди.



5.7-расм. Хавотирли фобик синдроми билан ташхисланган пациентларнинг шкалалар бўйича таҳлилда Ферритиннинг миқдори

5.7-расмни таҳлил қилганда, қон плазмасидаги ферритин концентрациясининг ортиши билан хавотир синдроми пасайиши аниқланди. Ферритиннинг минимал ва ўртача қийматларида («1» 0-200 нг / мл ва «2» — 201-400 нг / мл) хавотир синдроми даражаси максимал бўлиб, Zung шкаласи бўйича 61,7 ва 64,6 баллни ташкил этди.

Ферритин концентрациясининг янада ошиши хавотир даражасининг пасайиши билан бирга келди ва Zung шкаласи бўйича 60,8 ва 56,4 баллни

ташқил этди. Олинган натижалар сезиларли фарқларга эга эмас $F=1,96$ ($P>0,05$).

Zung бўйича депрессияда ўзини ўзи баҳолаш кўрсаткичлари бўйича мутаносиблик (меъёрда 20-49; енгил 50-59ни; ўрта 60-69; оғир даража 70-80 балл) Ферритин миқдорига боғлиқ равишда ($F=1,96$ $p>0,05$.) ни ташқил қилди.

Веск шкаласи бўйича хавотир даражасини баҳолаш, ферритин даражаси ва хавотир даражаси ўртасидаги мантиқий нақшни кўрсатмади. Zung шкаласи ҳолатида бўлгани каби, Веск шкаласи бўйича таҳлил қилинганда, ферритин концентрация сининг ортиши ўсиш билан эмас, балки хавотир синдроми даражасининг пасайиши билан бирга келди. Ферритиннинг минимал қийматларида (қиймати «1» 0-200 нг / мл) хавотир даражаси Веск шкаласи бўйича 26 баллни («ўртача» даража) ва ферритин даражасининг ортиши билан «4» қийматида 26 баллни ташқил этди (601 нг / мл ва ундан кўп), хавотир даражаси минимал эди ва Веск шкаласи бўйича 20,6 баллни («ўртача» даража) ташқил этди $F=1,11$ ($P>0,05$).

Sheehan бўйича хавотир кўрсаткичлари шкаласи (енгил35; ўрта 36-70; оғир даража 71-140 балл) Ферритин миқдорига боғлиқ ҳолда. $F=1,94$ ($P>0,05$).

Хавотир синдромини Sheehan шкаласи бўйича таҳлил қилиш, олдинги иккита шкалани таҳлил қилишда бўлгани каби, ферритин даражасининг ошиши билан хавотир синдроми даражаси пасайиши билан тавсифланган. Ферритиннинг минимал қийматларида (қиймати «1» 0-200 нг/мл) хавотир даражаси Sheehan шкаласи бўйича 58,5 баллни («ўртача» даража) ва ферритин даражасининг ортиши билан 58,5 баллни ташқил этди. қиймати «4» (601 нг/мл ва ундан кўп) хавотир даражаси минимал бўлиб, Sheehan шкаласи бўйича 42,4 баллни («ўртача» даража) ташқил этди $F=1,94$ ($P>0,05$) (5.11. расмга қаранг).

Мнестик бузилишлар динамикасида қон плазмасида ферритин концентрация сининг ошиши билан когнитив фаолиятлар кўрсаткичларини ошириш мойиллиги ҳам мавжуд эди.

Ферритиннинг минимал қийматлари билан («1» қиймати 0-200 нг/мл ва «2» қиймати 201-400 нг/мл) когнитив бузилиш даражаси энг аниқ бўлган ва

мос равишда MMSE шкаласи бўйича 22,3 ва 21,6 баллни ташкил этган. Ферритин даражасининг «4» қийматига (601 нг / мл ёки ундан кўп) ошиши когнитив бузилиш даражаси минимал бўлиб, MMSE шкаласи бўйича 25,2 баллни $F=2,4$ $p>0,05$ ташкил қилди.

Даволашдан олдин 2-гурухнинг 35 нафар бемордан олинган наъмуналарда Ферритин даражаси бу $373,3 \pm 214,6$ нг/мл ни ва даволанишдан кейин (12 ҳафтадан кейин) — $196,6 \pm 70,7$ нг/мл ($W_{\text{Wilcoxon}} = 4,72$ $P<0,01$).

Олинган натижалар асосида шунини таъкидлаш керакки, ферритин даражасининг ошиши ноқулай омил ҳисобланади, чунки ўткир фазадаги оксил бўлиб, бу ўсиш организмдаги яллиғланиш жараёнининг оғирлигини кўрсатди, бу когнитив фаолиятга салбий таъсир қилиш, тана астенизациясини ёмонлаштириб хавотир синдромини оширишига асос бўлади.

Ушбу клиник номувофиклик, шунингдек, хавотирнинг клиник кўламни таҳлил қилишда ферритин бўйича олинган натижаларнинг статистик аҳамияти йўқлиги ҳисобга олинса, бу кўрсаткич хавотир синдромини тўлиқ тавсифлай олмайди.

§5.3.4. Интерлейкин-6 таҳлили

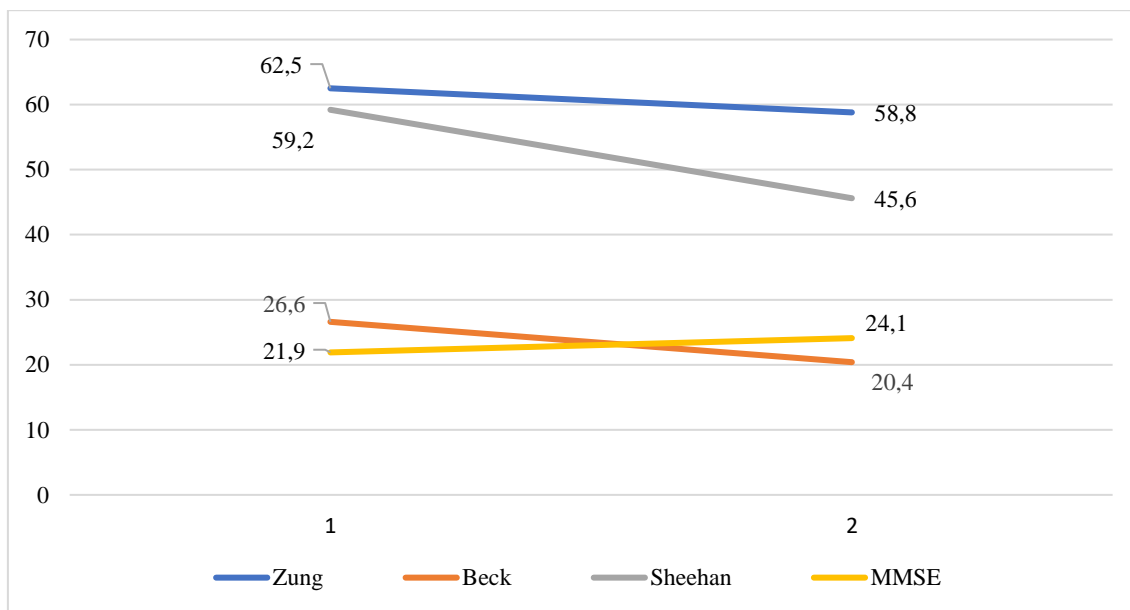
COVID-19 синдроми асорати тасдиқланган беморларда хавотирни янада чуқурроқ ва ҳар томонлама ўрганиш учун IL-6 даражасининг хавотир синдромининг оғирлигига таъсири таҳлил қилинди. Шунингдек, биз Zung, Beck ва Sheehan шкаласи каби хавотирни миқдорий баҳолаш учун клиник ўлчовлардан фойдаланилди. IL-6 таъсирини таҳлил қилиш учун бу кўрсаткич шартли равишда 2 гуруҳга бўлинган: 0-7 нг / мл ва 7,1 нг/мл ва ундан кўп.

Оддий IL-6 қийматлари билан Zung кўрсаткичи 62,5 баллни, IL-6 қийматлари меъёрдан юқори бўлган беморларда Zung 58,8 баллни ташкил этди ($F = 2,2$ $P>0,05$) (5.8-расмга қаранг). Ушбу натижалар қонда IL-6 даражасининг ошиши хавотир даражасининг пасайиши билан тавсифланган.

Zung бўйича депрессия кўрсаткичлари шкаласи IL-6 га боғлиқлиги $F=2,2$ ($P>0,05$) ни ташкил қилди.

Beck шкаласи бўйича хавотир даражасини баҳолашда шунга ўхшаш ҳолат қайд этилган. Шу билан бирга, IL-6 нинг меъёрий қийматлари юқори даражадаги хавотир билан тавсифланган.

Шундай қилиб, IL-6 0-7 нг/мл даражасида Beck шкаласи бўйича ўртача балл 26,6 баллни ташкил этди ва ушбу қиймати билан IL-6 7,1 нг/мл ва ундан юқори, хавотир синдроми даражаси Beck шкаласи бўйича 20,4 ($F=3,9$ ($P>0,05$)) ўртача оғирлик даражасини кўрсатди.



5.8-расм. Ҳавотирли фобик синдроми билан ташхисланган пациентларда интерлейкин-6 ни натижалари («1» 0-7нг/мл, «2» 7,1 нг/мл ва ундан юқори)

Хавотир синдроми Sheehan шкаласи бўйича таҳлил қилиш, IL-6 даражасига қараб, худди шундай тенденцияни кўрсатди, худди Zung ва Beck шкаласи бўйича таҳлилларда бўлгани каби натижага эга бўлиб, IL-6 нинг меъёрий қийматлари билан хавотир синдромининг оғирлиги максимал бўлиб, Sheehan шкаласи бўйича 59,2 баллни ташкил этди, бу хавотир синдромининг «оғир» даражасига тўғри келади ($F=4,8$ ($P<0,05$)). IL-6 даражаси 7,1 нг/мл дан юқори бўлса, хавотир синдроми ифодавийлигининг Sheehan шкаласи бўйича 45,6 баллгача пасайиши кузатилди ($F=4,8$ ($P<0,05$)).

IL-6 даражасининг когнитив бузилиш даражасига таъсирини таҳлил қилиш ўзига хос бўлган натижа аниқламади.

Олинган натижалар ПЛ-6 даражасининг ошиши билан когнитив фаолиятларнинг яхшиланиши билан тавсифланади. ПЛ-6 (0-7нг / мл) меъёрий даражаси билан когнитив бузилиш даражаси MMSE шкаласи бўйича 21,9 баллни ташкил этди. ПЛ-6 даражасининг 7,1 нг/мл дан ошиши билан MMSE шкаласи бўйича ўртача балл 24,1 баллни ташкил этди ($F=5,2$ ($P<0,05$)).

Даволанишдан олдин ва кейин 2-гуруҳдаги 35 нафар беморда ПЛ-6 нинг ўртача даражаси динамикаси таҳлили даволанишдан кейин (12 ҳафтадан кейин) бу кўрсаткичнинг $5,7\pm 2,2$ нг/мл дан $4,3\pm 1,5$ нг/мл гача сезиларли даражада пасайишини кўрсатди ва 1,32 мартага камайган.

Қиёсий таҳлил олдин ва кейин гуруҳлар ўртасида статистик жиҳатдан муҳим фарқларни кўрсатди ($W_{Wilcoxon}=3,1$ $P<0,01$).

§5.4. COVID дан кейинги синдромнинг аралаш шакли бўлган 3-гуруҳ беморларини таҳлил қилиш

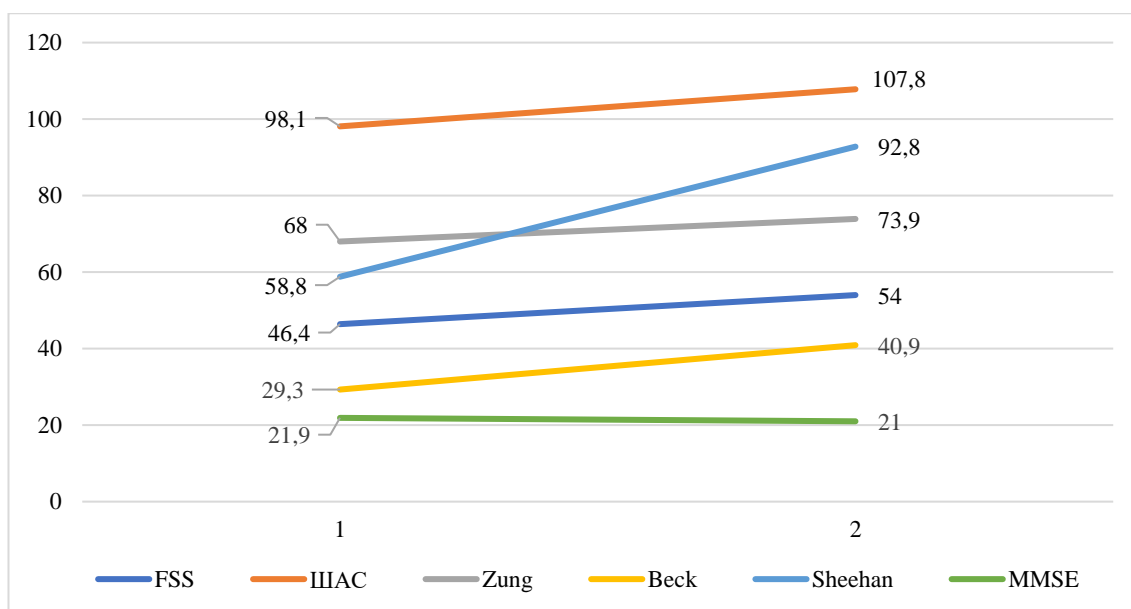
Текширувдан ўтган 120 нафар беморнинг 40 нафарида церебро-астеник ва хавотир синдроми белгилари қайд этилди.

Беморларнинг ушбу гуруҳи юқоридаги иккала шаклнинг янада жиддий намоён бўлиши билан ажралиб турарди, бу тадқиқотни давомини ўтказиш учун клиник қизиқиш уйғотди. Ушбу гуруҳда ҳам С-реактив оқсил, Д-димер натижалари баҳоланган.

§5.4.1. С-реактив оқсили натижаларнинг таҳлили

СРОнинг церебро-астеник ва хавотир синдромларининг даражасига таъсирини ўрганиш FSS, ШАС, Zung, Beck ва Sheehan клиник шкалалари ёрдамида миқдорий баҳолаш асосида амалга оширилди. Когнитив бузилишлар MMSE шкаласи ёрдамида ўрганилди.

5.9-расмга кўра, СРО даражасининг ошиши беморда астениянинг кучайиши билан бирга келади.



5.9-расм. Церебро-астеник ва ҳавотирли фобик синдроми билан ташхисланган пациентларда С реактив оқиси натижалари («1» 0-12 мг/л; «2» 13-48 мг/л; «3» 49 мг/л ва ундан юқори).

Шундай қилиб, 13 дан 48 мг/л гача бўлган СРО даражасида астенизация даражаси FSS шкаласи бўйича 46,4 баллни ташкил этди. СРО нинг максимал концентрациясида (49 мг/л ва ундан кўп) астения даражаси максимал бўлган (FSS шкаласи бўйича 54,0 балл).

Шуни таъкидлаш керакки, СРО да ўрганилган «2» ва «3» гуруҳлар ўртасида статистик жиҳатдан сезиларли фарқлар мавжуд ($F=8,0$ ($P<0,01$)).

Астенизациянинг оғирлигини баҳолаш учун ШАС шкаласи ҳам ишлатилган. 5.9-расмда кўрсатилганидек, COVID-19 дан кейинги асоратли синдроми бўлган беморларда СРО даражаси ошиши билан астенизациянинг оғирлиги ҳам ортади.

Олинган натижалар асосида 13-48 мг/л СРО қиймати билан астенизация даражаси ШАС шкаласи бўйича 98,1 баллга тўғри келди.

СРО даражасининг 49 мг/л ва ундан юқори даражага кўтарилиши билан ШАС шкаласи бўйича ўртача балл 107,8 баллни ташкил этди.

Шуни таъкидлаш керакки, СРО да ўрганилган «2» ва «3» гуруҳлар ўртасида статистик жиҳатдан сезиларли фарқлар мавжуд ($F= 31,7$ ($P<0,01$)) лиги кўриниб турибди.

СРО даражасининг ҳавотир синдромининг даражасига таъсирини таҳлил қилиш СРО даражаси ва Zung шкаласи кўрсаткичлари ўртасидаги

кореляцион боғлиқликни кўрсатди: СРО даражасининг ошиши хавотир даражаси ошиши билан бирга келди.

Шундай қилиб, 13-48 мг/л СРО даражасида Zung шкаласи бўйича ўртача балл 68,0 баллни ташкил этди.

СРО даражасининг 49 мг/л ва ундан юқори даражага кўтарилиши билан Zung шкаласи бўйича ўртача балл 73,9 баллни ташкил этди, олинган натижалар сезиларли фарқларга эга ($F=27,2$ ($P<0,01$)).

Хавотир синдроми билан тахминан шунга ўхшаш ҳолат Beck шкаласида аниқланган, бу ерда қон плазмасидаги СРО даражасининг ошиши билан хавотирланиш ўсиши аниқланади. СРО даражаси 13-48 мг/л бўлганида, хавотир даражаси Beck шкаласи бўйича 29,3 баллни ташкил этди. СРО «3» нинг максимал қийматлари-49 мг/л ва ундан кўп бўлса, хавотир синдроми даражаси Beck шкаласи бўйича 40,9 баллни ташкил этди ($F=79,6$ ($P<0,01$)).

Хавотир синдроми динамикаси, Sheehan шкаласи бўйича аниқланган, СРО даражасининг ошиши хавотир синдроми даражасининг ошиши билан бирга бўлганда, илгари аниқланган тенденцияга ҳам боғлиқ бўлди. Шундай қилиб, СРО 13-48 мг/л билан Sheehan шкаласи бўйича хавотир даражаси «ўртача» даражага тўғри келиб (58,8 балл)ни ташкил қилди.

Sheehan бўйича хавотир шкаласи СРО нинг максимал қийматларида («3» қиймати — 49 мг/л ва ундан юқори) хавотир даражаси ҳам максимал (92,8 балл) эди, бу Sheehan шкаласи бўйича «оғир» хавотир даражасига тўғри келади ($F=227,6$ ($P<0,01$)).

Мнестик бузилишларнинг оғирлиги кўп жиҳатдан беморнинг психосоматик ҳолатига боғлиқ беморда аниқ астеник ёки хавотир синдроми мавжудлиги миянинг когнитив фаолиятларига салбий таъсир қилади. Ушбу муносабатни аниқлаш учун биз MMSE шкаласидан фойдаландик. СРО қийматлари 13-48 мг / л бўлганида, MMSE шкаласи бўйича когнитив бузилиш 21,9 баллни ташкил этди. СРО нинг максимал қийматларида (49 мг/л ва ундан кўп) максимал когнитив бузилиш аниқланди — MMSE шкаласи бўйича ўртача

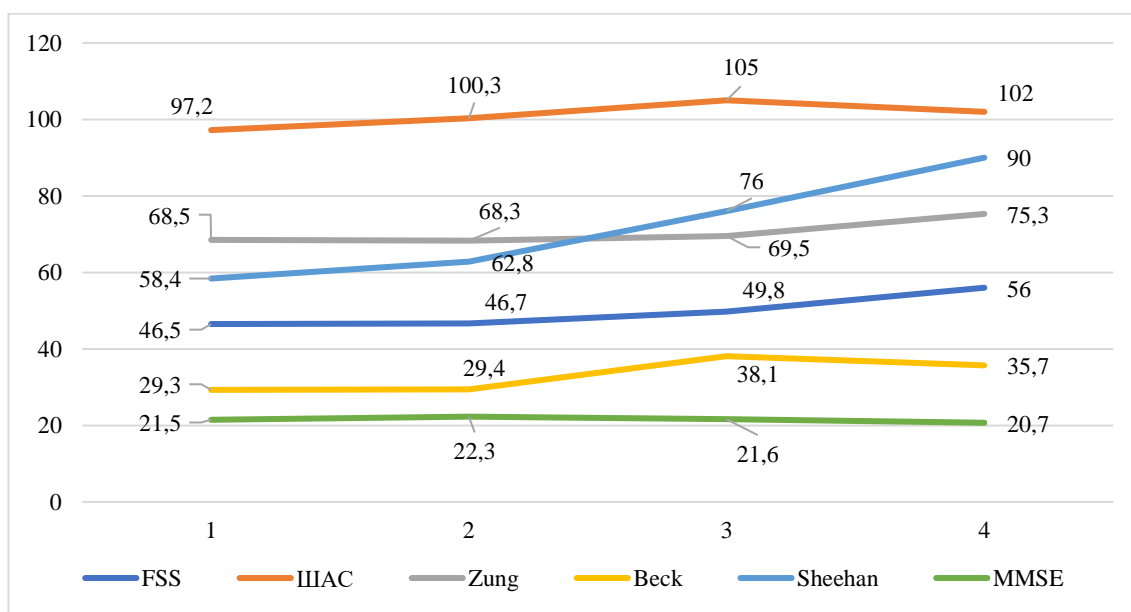
балл 21,0 баллни ташкил этди. Статистик таҳлил сезиларли гуруҳлараро фарқларни аниқламади ва ушбу натижа ($F=1,02$ ($P>0,05$))ни ташкил қилди.

Даволашдан олдин С-реактив оқсилнинг ўртача қиймати $39,4\pm 22,1$ мг/л, даволашдан кейин (12 ҳафтадан кейин) — $14,2\pm 9,2$ мг/л. Даволашдан олдин ва кейин С-реактив оқсилнинг натижаларини солиштирганда, гуруҳлар ўртасида статистик жиҳатдан муҳим фарқлар аниқланди ($W_{Wilcoxon} = 5,5$ $P<0,01$).

Шундай қилиб, СРО ишончли кўрсаткич бўлиб чиқди, унинг қон плазмасидаги концентрация си COVID-19 асорати синдроми бўлган беморларда церебро-астеник, хавотир синдроми ва когнитив бузилишнинг оғирлиги билан боғлиқлигини кўрсатиб турибди.

§5.4.2. Д-димер даражаси бўйича таҳлил қилиш

Ҳозирги вақтда Д-димернинг COVID-19 асорати синдромининг клиник кўринишидаги ўрни ва аҳамиятини баҳолаш ва таҳлил қилиш ўзига хос бўлиб комбинацияланган шакллари (церебро-астеник ва хавотир синдроми) бўлган беморларда амалга оширилган.



5.10-расм. Церебро-астеник ва хавотирли фобик синдроми билан ташхисланган пациентларда Д-димернинг миқдорий кўрсаткичлари-нинг натижалари («1» 0-100нг/мл; «2» 101-200нг/мл; «3» 201-300нг/мл; «4» 301-400нг/мл; «5» 401-500нг/мл; «6» 501 нг/мл ва ундан юқори)

FSS бўйича кўрсаткичлар шкаласи бўйича Д-димер миқдориға боғлиқлиги $F=1,7$ ($P>0,05$)ни ташкил қилди.

Шунга ўхшаш ҳолат ШАС шкаласи бўйича астения даражасини баҳолашда ҳам аниқланди, бунда Д-димер даражаси ошиши билан ШАС шкаласи бўйича астения даражасининг ошиши кузатилади ($F=4,4$ ($P<0,01$)).

Д-димер 201-300 нг/мл даражасида астениянинг оғирлиги минимал бўлиб, ШАС шкаласи бўйича 97,2 баллни ташкил этди. «4» қиймати билан (Д-димер даражаси 301-400 нг / мл), астения даражаси 100,3 баллни ташкил этди; «5» қиймати билан (Д-димер даражаси 401-500 нг / мл), астения даражаси 105 баллни ташкил этди; «6» қиймати билан (Д-димер даражаси 501нг/мл ва ундан кўп), астения даражаси ШАС шкаласи бўйича 102 баллни ташкил этди ($F=4,4$ ($P<0,01$)).

5.9-расмда кўрсатилганидек, Д-димернинг концентрацияси ортиб бораётганлиги сабабли хавотирнинг ортиши кузатилади. Шундай қилиб, Д-димер 201-300 нг/мл даражасида, хавотир даражаси Zung шкаласи бўйича 68,5 баллни ташкил этди, бу «ўрта» даражасига тўғри келади. Д-димер даражасининг «5» (401-500 нг/мл) қийматига кўтарилиши хавотирнинг «ўртача» даражаси (Zung шкаласи бўйича 69,5 балл) билан тавсифланган. Д-димернинг максимал қийматларида (501 нг / мл ва ундан кўп) хавотирнинг оғирлиги Zung шкаласи бўйича 75,3 баллни ташкил этди. Олинган натижалар статистик жиҳатдан аҳамиятли гуруҳлараро фарқга эга ($F=3,9$ ($P<0,05$)).

Беск шкаласи бўйича хавотир синдромини таҳлил қилиш натижалари шунга ўхшаш расмга эга эди, бу эрда Д-димер даражасининг ошиши билан хавотир даражасининг ошиши кузатилди.

Д-димернинг минимал қийматларида («3» қиймати 201-300 нг/мл) хавотир даражаси «ўрта» га тўғри келади (Беск шкаласи бўйича 29,3 балл). Хавотир синдромининг энг юқори даражаси 401-500 нг/мл Д-димер даражасида қайд этилган ва Беск шкаласи бўйича 38,1 баллга тўғри келади («оғир»хавотир даражаси) ($F=8,7$ ($P<0,01$)) (5.10-расмга қаранг).

Sheehan шкаласи бўйича хавотир синдромини таҳлил қилиш натижалари олдинги иккита шкала натижалари билан ўхшаш эди: Zung ва Беск.

Хавотир даражаси ҳам Д-димер даражаси билан бевосита боғлиқ.

Шундай қилиб, Д-димер 201-300 нг / мл даражасида хавотир даражаси Sheehan шкаласи бўйича 58,4 баллни ташкил этди, бу «ўртача» даражага тўғри келади.

Максимал хавотир даражаси Д-димернинг 501 нг/мл ёки ундан кўп концентрациясида кузатилди, бунда хавотир даражаси Sheehan шкаласи бўйича 90,0 баллни ташкил этди, бу «оғир» хавотир даражасига тўғри келади. Олинган натижалар статистик ($F=8,8$ ($P<0,01$)) ишончлидир.

Когнитив бузилишнинг оғирлигини таҳлил қилишда Д-димер даражаси билан боғлиқлик аниқланди. Д-димер концентрация сининг ошиши когнитив фаолиятини ёмонлашуви билан бирга келди.

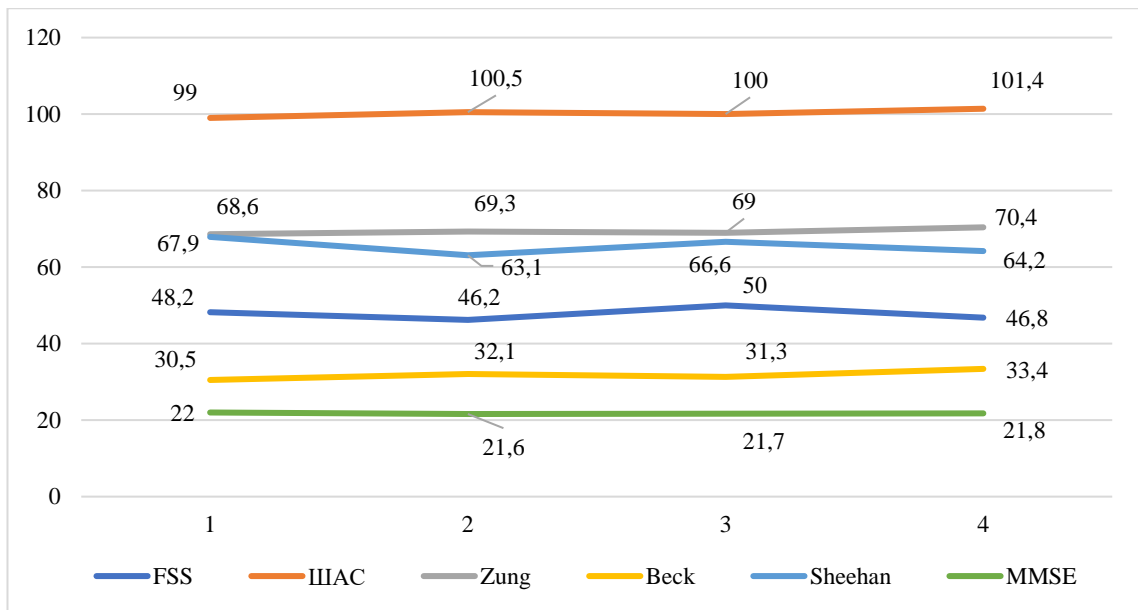
Шундай қилиб, 201-300 нг/мл Д-димер даражасида когнитив бузилишнинг оғирлиги MMSE шкаласи бўйича 21,5 баллни ташкил этди. Д-димернинг максимал концентрациясида (қиймати «6» 501 нг/мл ёки ундан кўп) MMSE шкаласи бўйича ўртача балл 20,7 баллни ташкил этди ва $F=0,49$ ($P>0,05$) кореляцион натижасини кўрсатди.

Даволашдан олдин ва даволанишдан 12 ҳафта ўтгач Д-димер даражасининг ўртача қийматлари динамикасини таҳлил қилиш ушбу икки гуруҳ ўртасида статистик жиҳатдан сезиларли фарқ мавжудлигини аниқлади ($W_{Wilcoxon}=5,3$ $P<0,01$). Даволашнинг Д-димер индекси $350,2\pm 90,7$, даволашдан кейин (12 ҳафтадан кейин) — $233,8\pm 79,3$ ни ташкил қилди.

Илмий натижалар асосида таъкидлаш ва кўрсаткичларнинг умумий натижаларнинг жамламасидан кўриниб турибдики, Д-димер индикатори ишончли кўрсаткич билан тавсифланади, унинг даражаси COVID-19 асорати синдроми бўлган беморларда астенизация ва хавотирнинг оғирлигини миқдорий баҳолаш учун ишлатилиши мумкинлиги тасдиқлайди.

§5.4.3. Ферритин таҳлили

COVID-19 асорати синдромининг клиник кечишида ферритиннинг миқдорий нисбатини ўрганиш долзарб бўлиб қолмоқда, чунки бу биомаркер ўткир фаза оксиллари гуруҳига киради ва организмдаги яллиғланиш жараёнининг дастлабки босқичларида аллақачон кучаяди.



5.11-расм. Церебро-астеник ва ҳавотирли фобик синдроми билан таъхисланган пациентларда ферритиннинг натижалари («1» 0-200нг/мл; «2» 201-400 нг/мл; «3» 401-600 нг/мл; «4» 601 нг/мл ва ундан юқори).

5.11-расмдаги маълумотларнинг таҳлили шуни кўрсатадики, «1» ва «2» қийматлари билан (ферритиннинг меъёрий қийматларига тўғри келади — 0-200 ва 201-400 нг/мл), беморларда астенизация 48,2 ва FSS шкаласи бўйича мос равишда 46,2 баллни ташкил қилди. Ферритин индексининг янада ошиши билан табиий тенденция аниқланмади. 401-600 нг/мл ферритин даражасида астенизация FSS шкаласи бўйича 50 баллни, ферритин концентрацияси 601 нг/мл ва ундан юқори бўлганида эса 46,8 баллни ташкил этди. ($F=0,57$ ($P>0,05$)) орасида сезиларли фарқлар топилмади.

Кейинги вазифада 5.11-расмда ШАС шкаласи бўйича кўрсаткичлар ферритин миқдорига боғлиқ равишда ($F=0,22$ ($P>0,05$)) ни ташкил қилди.

ШАС шкаласи бўйича астенизация даражасини таҳлил қилиш шуни кўрсатадики, ферритин даражаси ортиши билан астенизация даражасининг ортиши кузатилади.

Шундай қилиб, ферритиннинг минимал даражаси 0-200 нг/мл бўлган беморларда астенизациянинг оғирлиги минимал ва ШАС шкаласи бўйича 99,0 баллни ташкил этди. Ферритин таркибининг кейинги ўсиши ферритин даражасида 401-600 нг/мл ва 601 нг/мл ва ундан юқори бўлган ферритин

даражасида 101,4 баллда мастифланишнинг 100 баллгача кўтарилиши билан тавсифланади. ($F=0,22$ ($P>0,05$)).

Zung шкаласи бўйича 5.11- расмда қон плазмасида ферритин концентрациясининг ошиши билан хавотир синдроми ортишига мойиллик аниқланади. Ферритиннинг минимал ва ўртача қийматларида хавотир синдромининг оғирлиги минимал эди ва 68,6 ва 69,3 баллни ташкил этди. Ферритин концентрациясининг янада ошиши хавотир даражасининг янада ошиши билан бирга келди ва ферритин даражаси 601 нг/л ва ундан юқори бўлган Zung шкаласи бўйича 70,4 баллни ташкил этди. Олинган натижалар сезиларли фарқларга эга эмас $F=0,25$ ($P>0,05$).

Zung бўйича депрессия даражаси ферритин миқдorigа боғлиқ равишда $F=0,25$ ($P>0,05$) ни Beck шкаласи бўйича хавотирнинг оғирлик даражасини баҳолаш ферритин миқдorigа ва хавотир синдроми даражаси ўртасида қандайдир боғлиқлик мавжудлигини кўрсатди. Zung шкаласи ҳолатида бўлгани каби, Beck шкаласи бўйича таҳлил қилинганда, ферритин концентрациясининг ортиши хавотир синдроми оғирлигининг ошиши билан бирга келди. Ферритиннинг минимал қийматлари билан хавотир даражаси Beck шкаласи бўйича 30,5 баллни хавотир даражаси максимал бўлиб, Beck шкаласи бўйича 33,4 баллни («оғир» даража) ташкил этди ($F=0,31$ ($P>0,05$)).

Beck бўйича депрессияни ферритин миқдorigа боғлиқлиги ($F=0,31$ ($P>0,05$)).

Хавотир синдромини Sheehan шкаласи бўйича таҳлил қилинганда, ферритин даражаси ва хавотир синдромининг оғирлиги ўртасида мунтазам боғлиқлик топилмади.

Ферритиннинг минимал қийматлари (қиймати «1» 0-200 нг/мл) билан хавотир даражаси Sheehan шкаласи бўйича максимал 67,9 баллни («ўртача» даража) ва ферритин даражасининг бир даражага кўтарилиши билан «4» қиймати (601 нг/мл ва ундан кўп) хавотир даражаси минимал бўлиб, Sheehan шкаласи бўйича 64,2 баллни («ўртача» даража) ташкил этди ($F=1,4$; ($P>0,05$)).

Когнитив бузилиш динамикасида ферритин даражаси ва когнитив бузилиш даражаси ўртасида алоҳида мунтазам боғлиқлик йўқ эди. Ферритиннинг минимал қийматлари билан («1» қиймати 0-200 нг / мл ва «2» қиймати 201-400 нг/мл) когнитив бузилиш даражаси энг минимал бўлиб, MMSE шкаласи бўйича 22,0 баллни ташкил этди. MMSE бўйича кўрсаткичнинг ферритинга боғлиқлиги ($F=0,06$ ($P>0,05$)) ни ташкил қилди.

Ферритин даражасининг «4» қийматиغا кўтарилиши (601 нг/мл ёки ундан кўп) когнитив бузилиш даражаси MMSE шкаласи бўйича 21,8 баллни ($F=0,06$ ($P>0,05$)) ни ташкил қилди.

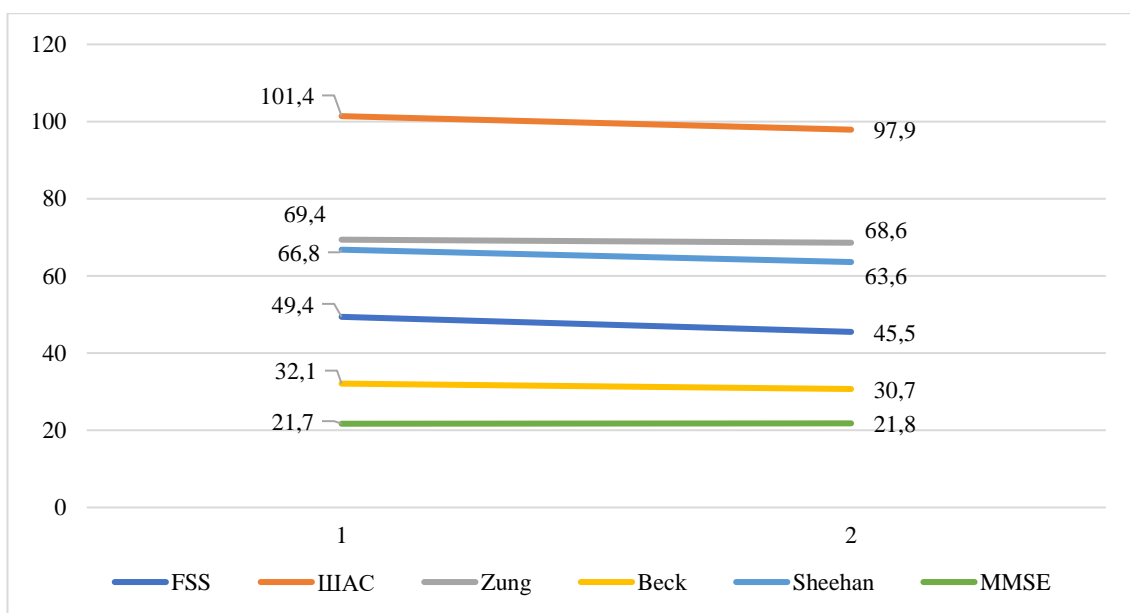
Даволашдан олдин $361,0 \pm 187,2$ нг/мл ни, даволашдан кейин (12 ҳафтадан кейин) $-223,8 \pm 47,2$ нг/мл ни 1,61 мартага пасайди. 3-гурухдаги 40 нафар беморда ферритин даражасининг динамикаси қизиқиш уйғотади.

Ферритиннинг даволанишдан олдин ва кейин натижаларини солиштирганда, гуруҳлар ўртасида ($W_{Wilcoxon} = 4,07$ $P<0,01$) статистик жиҳатдан сезиларли фарқлар аниқланди.

5.4.4. IL-6 миқдори бўйича таҳлили натижалари

IL-6 ва унинг COVID-19 асорати синдромининг ривожланиш даражасига таъсири клиник мушоҳада талаб қилди. Биз астениянинг ва хавотирни миқдорий FSS, ШАС, Zung, Beck, Sheehan ҳамда MMSE шкалаларидан клиник натижаларни ишончли баҳолаш учун фойдаландик.

FSS шкаласи бўйича IL-6 нинг астения кўрсаткичларига таъсирини баҳолашда клиник кўринишни аниқламадик, IL-6 астения даражаси паст бўлди. Шундай қилиб, IL-6 концентрацияси 0-7,0 нг/мл бўлганида, FSS шкаласи бўйича астения максимал бўлиб, FSS шкаласи бўйича 49,4 баллни ташкил қилди ($F=2,7$ ($P>0,05$)) (5.12- расмга қаранг).



5.12-расм. Церебро-астеник ва ҳавотирли фобик синдроми билан ташхисланган пациентларда ПЛ-бни миқдорий кўрсаткичлари («1» 0-7нг/мл, «2» 7,1 нг/мл ва ундан юқори)

FSS шкаласи бўйича эса ($F=2,7$ ($P>0,05$)) енгил даражада бўлди.

Кейинги вазифамизда ишончли кўрсаткичларни олишда ШАСнинг клиник шкаласидан фойдаланган ҳолда церебро-астеник ва ҳавотирлик фобик синдромнинг оғирлик даражасини ўрганиш учун ПЛ-б даражаси ва астениянинг оғирлиги ўртасидаги ҳудудий боғлиқликни аниқланмади.

FSS шкаласида бўлгани каби ПЛ-б даражасининг ошиши танадаги астениянинг пасайиши ($F=3,6$ ($P>0,05$)) ШАС шкаласи бўйича яққол астенияни кўрсатди ($F=3,6$ ни) ПЛ-б меъёрида (0-7 нг/мл) Zung кўрсаткичи 69,4, ПЛ-б қиймати 7 нг/мл дан юқори бўлганда 68,8 баллни ташкил этди ($F=0,21$ ($P>0,05$)).

Худди шунга ўхшаш ҳолат Beck шкаласи бўйича ҳавотир даражасини баҳолашда қайд этилган. Шу билан бирга, ПЛ-б нинг меъёрий қийматлари юқори даражадаги ҳавотир билан тавсифланган. ПЛ-б (0-7 нг/мл) Beck шкаласи бўйича ўртача 32,1 баллни, ПЛ-б 7,1 нг/мл ва ундан юқори кўрсаткичида эса, ҳавотир синдроми даражаси Beck шкаласи бўйича 30,7 баллни, яъни, оғир даражасини кўрсатди ($F=0,59$ ($P>0,05$)).

Хавотир синдромини IL-6 кўрсаткичига қараб Sheehan шкаласи бўйича таҳлил қилиш, Zung ва Beck шкаласи бўйича таҳлилларда бўлгани каби натижаларни кўрсатди.

Sheehan бўйича хавотир даражасини аниқлаш шкаласида IL-6нинг меъёрий қийматлари билан хавотир синдромининг оғирлиги максимал бўлиб, Sheehan шкаласи бўйича 66,8 баллни ташкил этди, бу хавотир синдромининг «оғир» даражасига тўғри келди.

IL-6 даражаси 7,1 нг/мл дан юқори бўлганида, хавотир синдроми оғирлигининг Sheehan шкаласи бўйича 63,6 баллгача пасайиши ($F=0,43$ ($P>0,05$)). IL-6 даражасининг когнитив бузилиш даражасига таъсирида корреляцион боғлилик аниқланмади.

Олинган натижалар IL-6 даражасининг ошиши билан когнитив фаолиятининг яхшиланиши билан тавсифланади.

IL-6 (0-7 нг/мл) меъёрий даражаси билан когнитив бузилиш даражаси MMSE шкаласи бўйича 21,7 баллни, IL-6 даражасининг 7,1 нг/мл дан ортиқ ошиши билан MMSE шкаласи бўйича ўртача 21,8 баллни ташкил этиб, енгил даражасини кўрсатди ($F=0,01$ ($P>0,05$)). IL-6 нинг ўртача кўрсаткичларини таҳлил қилганда, даволашдан олдин $6,7\pm 1,8$ нг/мл ни, даволашдан кейин (12 ҳафтадан кейин) эса $4,6\pm 1,2$ нг/мл эканлиги ва 1,45 мартага камайган.

Даволанишдан олдин ва кейин IL-6 натижаларини солиштирганда, гуруҳлар ўртасида ($W_{Wilcoxon} = 5,47$ $P<0,01$) статистик жиҳатдан муҳим фарқлар аниқланди. Умуман олганда, клиник шкалалар кўрсаткичлари ва IL-6 даражаси ўртасида аниқ бир қонуният аниқланмади.

Ушбу бобнинг хулосалари. Илмий ишимизнинг асосий мазмуни COVID-19 асорати синдромда яллиғланиш даражасини ифодаловчи энг информатив биомаркерни аниқлаш эди. Биз, асосан 4 та асосий COVID-19 биомаркерлари С-реактив оқсил, Д-димер, Ферритин, Интерлейкин-6 дан фойдаланилдик.

Қўйилган мақсадларга эришиш учун биз COVID-19 асорати синдромли беморларда хавотир, депрессия ва церебро-астеник синдромларининг намоён

бўлишини FSS, ШАС, Zung, Beck ва Sheehan шкаллари билан баҳоладик. Тадқиқотимизнинг тўлиқлиги учун биз текширган беморларда когнитив бузилишнинг оғирлигини аниқлаш учун MMSE шкаласидан ҳам фойдаландик.

Кузатувлар олиб боришда биомаркерлар танлашнинг асосий талабларидан бири унинг тавсифи бўлиб, унда кўрсаткичлар ошиши билан беморларда астения, депрессия, хавотир ва когнитив бузилишнинг ёмонлашуви кузатилади.

Статистик ишончли натижа олишда қўлланилган биомаркерлар ва аниқ клиник шкаллалар кўрсаткичлари орасида мутаносибликни аниқлашда бир омили дисперс таҳлил усулидан фойдаланилди. Икки боғлиқ намуналар ўртасидаги фарқлар мавжудлигини аниқлаш учун нопараметрик Wilcoxon (W) усулини қўладик. Ушбу усул даволашдан олдин ва даволанишдан 12 ҳафта ўтгач биомаркерлар учун қўлланилган. Биомаркерлар таҳлили шуни кўрсатдики, фақат С-реактив оқсил ва Д-димерда боғлиқлиги, бунда бу икки биомаркернинг плазма концентрациясининг ошиши церебро-астения, депрессия ва хавотир даражасининг ошишига олиб келади ва шунингдек, миянинг когнитив фаолиятини пасайиши қайд этилди.

Шуни таъкидлаш керакки, статистик ҳисоб-китобларнинг 88,5%да СРО ва Д-димер кўрсаткичлари статистик жиҳатдан муҳимдир.

Хулоса қилиб айтганда, олинган натижаларни умумлаштириб, биз С-реактив оқсил ва Д-димер биомаркерларини COVID-19 асорати церебро-астеник синдром оғирлигининг ташхисий биомаркерлари сифатида кўриб чиқиш мумкин деган хулосага келишимиз мумкин.

ХОТИМА

Бугунги кунда мамлакатимизда юқумли бўлмаган касалликларни олдини олиш ва унинг асорати билан боғлиқ бўлган хасталикларнинг профилактикаси ва аҳолига кўрсатилаётган тиббий хизматнинг самарадорлигини ошириш ўта муҳим муаммолардан биридир.

Шу нуқати назардан 2019 йил 31 декабр кунида Хитойнинг Ухан шахрида аниқланган SARS-CoV-2ни дунёда тарқалиши ва 2020 йил 10 март куни мамлакатимизда аниқланган карантин шароит бизни ҳам чеклаймай қолмади. Унинг асорати бугунги кунгача аҳоли орасида сақланиб қолмоқда.

SARS-CoV-2 вируси организм иммун тизими манипуляцилаш қобилиятига эга бўлгани сабабли, айниқса носпецифик иммун жавобдан қоча олади ва про-яллиғланиш цитокинларини гиперпродукцияланишини индуцирлаш орқали гиперэргик яллиғланиш жараёнини келтириб чиқаради. COVID-19 ўтказган беморларда церебро-астеник синдромини келиб чиқиши SARS-CoV-2 индуцирлаган МНТ турли жараҳотловчи омилларнинг комплексини сурункали таъсири натижасида ҳисобланади.

Жаҳон соғлиқни сақлаш ташкилоти берган изоҳга кўра –COVID-19 асорати синдром–SARS-CoV-2 инфекцияси эҳтимоли ёки тасдиқланган анамнези бўлган шахсларда учрайди, одатда COVID-19 симптомлари билан бошланганидан 3 ой ўтгач ва камида 2 ой давом этади ва уни алтернатив ташхис билан изоҳлаб бўлмайди. Унинг асосий симптомларига чарчоқ, нафас қисилиши, когнитив дисфункцияни ўз ичига олади, аммо бошқалар ва одатда бу симптомлар кундалик фаолиятга таъсир кўрсатади. Симптомлар ўткир COVID-19 ҳолатидан дастлабки тикланишдан кейин янги бошланиши ёки дастлабки касалликдан кейин ҳам давом этиши мумкин. Симптомлар ҳам вақт ўтиши билан ўзгариши ёки қайталаниши мумкин.

COVID-19 асорати синдроми инциденти COVID-19 ўтказган беморларда 10%дан 35% гача, хатто 85% гача ҳам учраши аниқланди. COVID-19 асорати синдроми хос бўлган узоқ сақланаётган симптомларга – кучсизлик, чарчоқ, ақл чалкашиши, аутоном дисфункциялар, бош оғриғи, таъм ва ҳид

билиш қобилияти йўқолгани сақлашини, йўтал, депрессия, юқори бўлмаган иситма, юрак уриши тезлашиши, бош айланиши, мушакларда ва бўғмилардаги оғриқлар, ҳамда кам частотада баъзи неврологик бузилишлар—миелитлар, цереброваскуляр касалликлар (ишемик инсульт, геморрагия, церебрал васкулитлар).

Тадқиқот давомида амалга оширилган мета-анализ натижаларига кўра, COVID-19 асорати синдроми ривожланиши механизмида цитокинлар гиперпродукцияси натижасида ГАМК ва глутамат нейротрансмиттерлари балансини бузилиши (МНТ меъёрий тормозланиш ва кўзғалишини бузилиши, ҳамда глутаматнинг юқори концентрацияси индуцирлаган нейродегенератив ўзрагишлар туфайли) сурункали чарчоқ келиб чиқишида муҳимдир. Бундан ташқари цитокинлар индуцирлаган нейромедиаторлар, хусусан серотонин, дофамин ва норадленалин етишмаслиги – ўзига хос клиник белгилар, хавотир, онг чалкашиши, стресс, депрессия, уйқусизлик келтириб чиқаради ва сурункали чарчоқ келиб чиқишида муҳим аҳамият касб этади. Зеро, нейротрансмиттерлар етишмаслиги, РАСнинг ўзидан юқори соҳаларда жойлашган марказларга кўзгатувчи таъсири сусаяди ва ўзига хос астеник симптомокомплекс ривожлантиради.

Бу борада, Ўзбекистонда Туйчиев Л.Н. Тўйчиев, Г.С. Рахимбаева () томонидан амалга оширилган мета-анализ хулосаларига кўра, COVID-19 асорати синдроми ривожланиши натижасида сурункали когнитив ва бошқа хил дисфункциялар келиб чиқиши, каронавируснинг нейротроп таъсири натижасида МНТ бевосита альтерацияси ва гиперкоагулопатия натижасида тромбозларни ривожланиши, шуниндек, SARS-CoV-2 сурункали аутоиммун касаллиги келиб чиқишини индуцирланиши мумкин.

Тадқиқот давомида текшириб ўтилган барча неврологик текширувлар бўйича (церебро-астения, хавотир ва аралаш) назорат гуруҳи нисбатан статистик ишончли ўзгариш мавжудлиги аниқланди. Турли церебро-астеник (биринчи гуруҳ) ва хавотир (иккинчи гуруҳ) синдроми мавжуд беморлар неврологик-когнитив шкалалар текшируви солиштирилганда, биринчи гуруҳ

беморларда ШАС ва FSS шкалалари бўйича, иккинчи гуруҳдан ишончли устунлик қилди (мос равишда 1,33 ($p<0,05$) ва 1,32 ($p<0,05$) марта), иккинчи гуруҳда Zung, Beck ва Sheehan шкалаларини статистик ишончли (мос равишда 1,2 ($p<0,05$), 1,62 ($p<0,05$), 2,64 ($p<0,05$) мартага юқори бўлган. Ҳам церебро-астения, ҳам хавотир синдромлари кузатилган учинчи гуруҳ беморларида биринчи ва иккинчи гуруҳга хос ўзгаришларни комплекс ҳолда намоён бўлганлиги аниқланди. Хусусан, ШАС шкаласи натижаси деярли биринчи гуруҳга тенглиги ($p>0,05$), Zung, Beck ва Sheehan шкалаларида эса бошқа беморлар гуруҳдар статистик ишончли юқори бўлиб ($p<0,05$), COVID-19 асорати синдроми индуцирлаган церебро-астения ва хавотир белгилари мавжуд беморларда, МНТ нисбатан кучлироқ зарарланганлиги билан изоҳланган.

Шунингдек, бемор гуруҳларни ўзаро ажратишда Zung, Beck ва Sheehan шкалаларидан фойдаланиш самарали бўлган ва бемор гуруҳлардаги натижаларида ўзаро статистик ишончли фарқ мавжудлигини тасдиқланган.

Тадқиқот давомида фойдаланилган неврологик текширув усуллари натижалари билан беморларни ёшга оид гуруҳлаштириб солиштирилганда MMSE шкаласидан ташқари барча шкалалардан ёшга оид ўзгариш мавжудлиги, ШАС ва FSS шкалалари кўрсаткичларини ёшга оид ортиши, Zung, Beck ва Sheehan шкалалари натижаларини ёшга оид камайган. Бу эса, COVID-19 асорати синдроми мавжуд беморларда ёши ўсиб боргани сари астенияга мойиллиги ортса, COVID-19 асорати синдроми мавжуд нисбатан ёш беморларда эса аксинча хавотир ва депрессия кузатилиши эхтимоли юқорилиги аниқланди.

Виллиамс ва бошқа ҳамкасблари амалга оширган мета-анализ натижаларига кўра, Маё клиникасида COVID-19 реабилитация қилиш дастури бўйича амалга оширилган текширув тахлилига кўра, беморларда COVID-19 асорати синдроми мавжуд беморларда энг кенг тарқалган клиник бузилиш–сурункали чарчоқ синдроми (80%) беморларда аниқланди.

Европада амалга оширилган текширувлар, хусусан Пилотто ва бошқ COVID-19 ўтказган 165 нафар беморларда 6 ойдан сўнг текширилган натижага кўра, чарчоқ, хотира ва эътибор, уйқу бузилишлари деярли барча беморларда кузатилган.

Шуниндек, параклиник текширув натижасига кўра, барча текширилган маркерлар натижалари юзасидан барча асосий ва назорат гуруҳлари орасида статистик ишончли фарқ мавжудлиги тасдиқланди. Шуниндек, Д-димер кўрсаткичи бўйича I гуруҳ энг юқори (бошқа гуруҳларга нисбатан ($p < 0,05$)), IL-6 маркери бўйича III гуруҳ энг юқори (бошқа гуруҳларга нисбатан, ($p < 0,05$)), СРО маркери бўйича I ва III гуруҳлар деярли тенг миқдорда энг юқори ($p < 0,05$), ферритин кўрсаткичи бўйича эса III гуруҳ энг юқори (бошқа гуруҳларга нисбатан ($p < 0,05$)) натижалар аниқланди.

COVID-19 асорат синдроми бор беморлар 4 ой давомида текширилганда, уларнинг 25,3% қисмида Д-димер юқори миқдори сақланиб қолинганлиги, бундан фарқли равишда бошқа маркерлар миқдори, хусусан протромбин вақти, фибриноген, тромбоцитлар миқдори, СРО, IL-6, 90% беморларда меъёрий ҳолатга қайтганлиги аниқланди.

Маамар ва ҳаммуаллифлар олиб борган тадқиқот натижасига кўра, COVID-19 асорати синдромида кучсиз сурункали яллиғланиш ҳолати сақланиб қолганлиги, СРО, фибриноген ва бошқа яллиғланиш маркерларлари абберант равишда юқорилиши ва бу ҳолатда юқори даражада чарчоқ белгиси кузатилганлиги аниқланди.

EMGPS ва ТМТАСО дори воситаларидан фойланалиб, мос равишда церебро-астеник ва хавотир синдромларини коррекциялашда амалга оширилган тадқиқот натижаларига кўра: россиялик олимлар Т.А.Воронина (2020) ва унинг ҳамкасблари EMGPS дори воситасини COVID-19 кейинги ривожланган церебро-астеник синдромида ижобий аҳамиятга эғалигини исботлашди.

М.Х.Аль-Замилъ ва ҳаммуалифлар ишлаб чиққан усулга кўра, EMGPSнинг 5% эритмасини эндоназал электрофорезини амалга ошириш

орқали COVID-19 асоратига алоқадор аносмияни тикланиши 1,5 марта тезлашганлигини аниқлашди. Бу эса, EMGPSнинг нафақат антиоксидантлик хусусияти орқали МНТ зарарланиши, балки яллиғланишдан кейинги тикланиш жараёнларини ҳам тезлаштириш хусусияти мавжудлигини кўрсатади.

Бундан ташқари, П.Р.Камчатов COVID-19 асоратига алоқадор церебро-астенияда EMGPS самарадорлигини астенияни баҳолаш шкаласи–MFI-20, когнитив фаолиятини – МосА шкаласи, хавотир ва депрессияни Хамилтон ва депрессия шкалалари орқали текшириб баҳо берилди. Унга кўра, COVID-19 асорати синдроми мавжуд беморларни EMGPS билан даволаш натижасида бу шкалаларни натижалари ишончли пасайган. Бу эса, EMGPS нафақат хужайраларда оксидатив стрессни камайтиради балким, гипоксия натижасида бузилган меъёрий метаболизмини кучайтириш орқали COVID-19 кейинги МНТ тикланиш жараёнига ижобий таъсир кўрсатишини билдиради.

Н.Н. Шилина (2013) олиб борган илмий тадқиқот хулосасига кўра, адаптол дори воситасини бир донадан 28-32 кун давомида беморларга буюриш орқали, адаптолнинг анксиолитик, стресспротектор, вегетомеъёрлаштирувчи ва кучсиз антиастеник хусусияти орқали беморларда хавотирланиш ва паник бузилишлар камайтириш орқали ишемик инфарктни клиник кўринишини яхшилайдди.

Бундан ташқари, Д.Р. Хасанова (2021) олиб борган илмий тадқиқотлар бўйича чиқарган хулосасига кўра, адаптол дори воситасини COVID-19 ўткир ва асорати ҳолатларида қўллаш беморларда хавотирланиш ва депрессия ҳамда суицидал каби асоратлардан олдини олишда ижобий аҳамиятга эга.

Бизнинг тадқиқот хулосаларига кўра EMGPS дори воситаси орқали даволанган церебро-астения бегилари устунлик қилган COVID-19 асорати синдроми мавжуд биринчи гуруҳ текширилувчиларида Zung шкаласи бўйича енгил депрессия ҳолатидан ижобий ҳолатга ўзгариши; Sheehan хавотирланиш ва хавотир бузилишини клиник намоён бўлиши ҳолатидан, даволашдан кейин хавотирланиш ва хавотир бузилишини йўқолиши, MMSE когнитив

дисфункция мавжуд бўлгандан, меъерий ҳолатга тикланишга эришилган. Бошқа томондан, ШАС даволашдан олдинги кучли ривожланган астения ҳолатидан кучсиз астениягача камайиши, Beck шкаласи бўйича эса даволашдан олдинги чегара чизиғидаги депрессиядан кайфиятни кучсиз бузилиши (депрессия йўқолиши)гача, FSS шкаласи бўйича сурункали чарчоқ ҳолатидан чарчоқ йўқолишига эришилди. Шуниндек, биринчи гуруҳда биокимёвий кўрсаткичлар бўйича даволанишдан кейин Д-димер маркерини 1,3 марта ($p < 0,05$), СРО кўрсаткичи 2,56 марта ($p < 0,05$) ва ферритин кўрсаткичи 1,69 марта ($p < 0,05$) камайганлиги аниқланди, аммо интерлейкин-6 кўрсаткичида бундай ўзгариш кузатилмади.

COVID-19 асорати синдроми мавжуд ва хавотирланиш белгилари устунлик қилган иккинчи гуруҳ беморларида 30 кун давомида ТМТАСО дори воситаси (кунига 2 марта 500 мг миқдорда) орқали даволаниб, натижада неврологик ва когнитив фаолиятлар, хусусан ШАС шкаласи даволашдан олдин ўртача даражадаги астения йўқолгани, Zung шкаласи эса даволашдан олдин оғир депрессиядан меъерий ҳолатга қайтганлиги, Beck шкаласида эса даволашдан олдин кучли ривожланган депрессия даволашдан кейин кайфиятни кучсиз бузилишигача камайган бўлса, FSS шкаласида эса даволашдан олдинги сурункали чарчоқ йўқолган бўлса, Sheehan шкаласида эса даволашдан олдин хавотирланиш ва хавотир бузилишини кучли намоён бўлиши – паник бузилиш ҳолати қайд этилган бўлса, даволашдан кейин хавотирланиш ва хавотир бузилиши умуман йўқолган. MMSE шкаласида даволашдан олдинги когнитив дисфункция белгилар йўқолди. Шуниндек, иккинчи гуруҳда биокимёвий кўрсаткичлар бўйича даволаш амалиёти олиб борилганидан сўнг Д-димер маркерини 1,08 марта ($p > 0,05$), СРО кўрсаткичи 2,1 марта ($p < 0,05$) ва ферритин кўрсаткичи 1,93 марта ($p < 0,05$) интерлейкин-6 кўрсаткичи 1,32 марта ($p < 0,05$) камайган.

Учинчи гуруҳ беморларида (церебро-астения+хавотирли фобик) EMGPS ва ТМТАСО дори воситаларини комплекс (таблетка ТМТАСО иккинчи гуруҳ беморларига буюрилган миқдор ва давомийликда) ва инфузия

шаклида EMGPS (биринчи гуруҳ беморларига буюрилган миқдор ва давомийликда)) қўлланилиши натижасида, деярли барча шкалаларда статистик ишончли ижобий ўзгаришга эришилди. Хусусан, Zung шкаласида даволашдан олдинги оғир депрессия кўрсаткич меъёрлашган бўлса, Sheehan шкаласида эса даволашдан олдин хавотирланиш ва хавотир бузилишини аниқланган бўлса, даволашдан кейин бу кўрсаткичлар меъёрий ҳолатга қайтган. MMSE шкаласида эса даволашдан олдинги когнитив дисфункция йўқолган ва келтирилган шкалаларда кўрсаткичларнинг сезиларли ўзгариши натижасида назорат гуруҳи кўрсаткичларига тенглашди. Шуниндек, ШАС шкаласида даволашдан олдин кучли ривожланган астения кўрсаткичи кучсиз даражадаги астенияга қайтган бўлса, Beck шкаласида бўйича эса даволашдан олдин кучли ривожланган депрессия кайфиятни кучсиз бузилиши ҳолатига ва FSS шкаласи даволашдан олдин сурункали чарчоқ йўқолган. Бундан ташқари, иккинчи гуруҳда биокимёвий кўрсаткичлар бўйича даволаш амалиётидан сўнг Д-димер маркерини 1,25 ($p < 0,05$), интерлейкин-6 кўрсаткичи 1,45 ($p < 0,05$), СРО кўрсаткичи 2,76 ($p < 0,05$) ва ферритин кўрсаткичи 1,62 мартага ($p < 0,05$) камайган.

Турли гуруҳларда келтирилган натижалар бўйича нисбий динамика ўзгаришларидан фойдаланиб, шуни хулоса қилиш мумкинки, деярли барча шкалалар бўйича (Sheehan ва FSS шкалаларидан ташқари) учинчи гуруҳда олиб борилган комплекс даволаш (EMGPS+TMTACO) амалиёти энг юқори даволаш самарадорлигига эга бўлганлиги аниқланди. Шуниндек биринчи ва иккинчи гуруҳлар ўзаро солиштирилганида, ШАС, Zung, FSS, MMSE шкалаларида эса биринчи гуруҳ, Beck ва Sheehan шкалаларида иккинчи гуруҳда даволаш самарадорлиги статистик ишончли юқори бўлди.

ХУЛОСАЛАР

«COVID-19 дан кейинги церебро-астеник синдромини ташхислаш ва даволаш хусусиятлари» мавзусидаги фалсафа доктори (PhD) диссертацияси бўйича олиб борилган натижалари асосида қуйидаги хулосалар шакллантирилди.

1. COVID-19ни асорати кузатилган беморларда қўлланилган шкалалар FSS>50 (45-63гача юқори астения) ни ташкил қилиб юқори астениянинг даражасига тўғри келиб, ШАС>95 (ривожланган астения) ни ташкил этиб, олинган натижаларга асосланиб, бундай беморларга COVID-19 асоратининг церебро-астения синдроми ташхиси қўйилди. Қўлланилган шкалалар таҳлили Sheehan<60 (30-79 ўртача); Zung<60 (тарқалган даража); Beck<27 (ўртачадан оғир) натижани қайд этса, бундай беморларга COVID-19 асоратидаги хавотирли фобик синдромида, беморларга қатор даволаш профилактика ишларни самарали тартибда оширишни тақоза қилади.

2. COVID-19дан кейинги церебро-астения ва хавотирли-фобик синдроми мавжуд беморларда неврологик-когнитив шкалалар текшируви ўзаро солиштирилганда, биринчи гуруҳ беморларида ШАС ва FSS шкалалари бўйича, иккинчи гуруҳдан ишончли даражада устунлик қилди (мос равишда, 1,33 ва 1,32 ($p<0,05$) мартага), MMSE шкаласи бўйича когнитив фаолиятларни баҳолаш натижаларининг ўртача бали 18,7 ($p<0,05$), иккинчи гуруҳда Zung, Beck, Sheehan шкалаларининг натижалари статистик ишончли ($p<0,05$) устунлиги кузатилди (мос равишда 1,2;1,62 ва 2,64 ($p<0,05$) марта). MMSE шкаласи бўйича когнитив фаолият ўртача 19,2 ($p<0,05$) баллни ташкил этди.

3. COVID-19дан кейинги синдроми мавжуд беморларда биокимёвий маркерларнинг натижалари, хусусан Д-димер, IL-6, СРО, ферритин кўрсаткичлари назорат гуруҳига натижаларига нисбатан юқорилиги аниқланди ($p<0,05$). Церебро-астения белгилари устунлик қилган беморларда Д-димер ва ферритин кўрсаткичлари, бошқа гуруҳ беморларидан аҳамиятли юқори бўлди.

4. Текширувларнинг корреляцион боғлиқлиги баҳоланганда беморларда текширилган шкалалар FSS>50; ШАС>95; Sheehan<60; Zung<60; Beck<27 ни ташкил этса, COVID-19 асоратида церебро-астения синдромини даволашда EMGPS гуруҳи 500мг/кун 10 кун ва 3x125мг/кун 20 кун тавсия этилиб, FSS<50; ШАС<95; Sheehan>60; Zung>60; Beck>27 ни ташкил этса, хавотир синдроми ташхисланган ва ТМТАСО 2x500мг/кун 30 кун давомида тавсия этилади ва 12 ҳафталик динамик кузатиш тавсия этилади.

АМАЛИЙ ТАВСИЯЛАР

1. COVID-19 асорати церебро-астеник синдромида, когнитив дисфункциясини баҳолаш учун Д-димерни киритиш тавсия этилади

Д-димер, IL-6, СРО ва ферритин каби биомаркерлар бўйича олинган натижалар шуни хулосалаш мумкинки, COVID-19 асорати синдроми мавжуд беморларни COVID-19 асорати синдроми мавжуд бўлмаган текширувчилардан дифференцирлашда ишончли маркерлар ҳисобланади.

2. COVID-19 асорати церебро-астеник ва ҳавотир синдромларини дифференциялаш учун нейропсихологик ШАС, Zung, Beck, FSS, Sheehan, MMSE шкалаларни қўллаш тавсия этилади

Барча беморлар ва назорат гуруҳи текширувчиларни когнитив ва невропсихологик ҳолати ҳақида хулоса чиқиришда қўлланилган – ШАС, Zung, Beck, FSS, Sheehan, MMSE шкалалари, COVID-19 асорати синдроми индуцирлаган МНТ функционал бузилишида церебро-астения синдроми ва ҳавотир синдромларини дифференцирлашда, ҳамда шу касалликларни специфик даволашда қўлланилган EMGPS ва ТМТАСО дори воситаларини мониторинглаш текшируви учун самарали методлар ҳисобланади.

3. COVID-19 асорати церебро-астения синдромида астения устунлик қилганда EMGPS ҳавотир устунлиги билан кечганда ТМТАСО гуруҳидаги дори воситалари қўлланилиши тавсия этилади

COVID-19 асорати церебро-астения синдроми мавжуд беморларда касалликни коррекциялаш мақсадида 1-гуруҳдаги беморларга 10 кун давомида томир ичига 500 мг миқдорда EMGPS дори воситаси буюрилди, сўнгра 20 кун давомида, EMGPS дори воситасини кунига 3 марта 125 мг таблетка шаклида қўллаш орқали, даволашдан олдинги натижаларга нисбатан ишончли мусбат ўзгаришга эришилди. Ҳавотирланиш синдромини коррекциялаш учун 2-гуруҳ беморлари ТМТАСО дори воситасини таблетка шаклида кунига 2 марта 500 мг миқдорда 30 кун давомида қўлланилганида ҳам, текширилган шкалаларда ишончли мусбат ўзгариш кузатилди. Беморларда умумий кучсизлик (цереброастения) ва ҳавотирлик ҳисси (ҳавотир синдроми)

билан шикоят қилган ҳолларда, комплекс даволаш амалга оширилди – таблетка холидаги ТМТАСО (иккинчи гуруҳ беморларига буюрилган қиймати ва давомийликда) ва инфузия шаклида ЕМGPS (биринчи гуруҳ беморларига буюрилган қийматида ва давомийликда) қўллаш орқали ҳам шу гуруҳ беморларида ишончли мусбат ўзгаришга эришилди.

ФОЙДАНИЛГАН АДАБИЁТЛАР РЎЙХАТИ

1. Аль-Замиль М.Х. и соавт. Применение эндоназального электрофореза с мексидолом в сочетании с акупунктурой при лечении пациентов с постковидной аносмией // Вестник современной клинической медицины. — 2022. — Т. 15, вып. 2. — с.124—130. DOI: 10.20969/VSKM.2022.15(2).124-130.
2. Болдырева М.Н. Вирус SARS-CoV-2 и другие эпидемические коронавирусы: патогенетические и генетические факторы развития инфекций. // Иммунология. 2020. – Т.41(3). – с.197–205. DOI: 10.33029/0206-4952-2020-41-3-197-205
3. Бурчинский С.Г. Астенический синдром и цереброваскулярная паталогия: возможности патогенетической фармакотерапии. // Международный неврологический журнал. – 2014. №7. с.69. ISSN 2224-0713. УДК 616-009.17-008.6+616.831:616.13/.16]-092-085. 69-74.
4. В.В. Храмелашвили. Астения как раннее проявление дезадаптации. – 2013. – р.1-12. DOI:10.18698/2306-8477-2013-12-143.
5. Воробьева О.В. Астенические состояния: эффективная и безопасная терапия. // РМЖ. – 2009. – Т 20. – с.1330—1334.
6. Громов Л., Дудко Е. Типичные и атипичные транквилизаторы // Вестник фармакологии и фармации. – 2003. – № 10. с.11–16.
7. Ильин В.Н. Феномен хронического утомления у спортсменов // Ульяновский медико-биологический журнал. – 2015. №3.с.108-117.
8. Иноятова Ф.Х. и соавт. Роль нейротропных аутоантител в диагностике поражений нервной системы ассоциированных, с COVID-19. УДК: 616.8+616-097:616.9:578.834.1. // Вестник Ташкентской медицинской академии Научно-практический журнал. – 2022. – с.15-20.
9. Йокота Ш. и соавт. Новая коронавирусная болезнь (COVID-19) и «цитокиновый шторм». Перспективы эффективного лечения с точки зрения патофизиологии воспалительного процесса // Инфекционные болезни: новости, мнения, обучение. – 2020. – Т. 9. – с. 13–25. DOI: <https://doi.org/10.33029/2305-3496-2020-9-4-13-25>.

10. Кирова Ю.И, Германова ЭЛ. Новые аспекты энерготропного действия мексидола. // Патологическая физиология и экспериментальная терапия. – 2018. – Т.62(4). с.42-46. DOI: 10.25557/0031-2991.2018.04.36-40.

11. Кирова Ю.И. и соавт. Влияние Мексидола на церебральный митохондриогенез в молодом возрасте и при старении. // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С.Корсакова. – 2020. – р.62-69. DOI: 10.17116/jnevro202012001162.

12. Котова О.В., Акарачкова Е.С. Астенический синдром в практике невролога и семейного врача // РМЖ. 2016. № 13. С. 824– 829.

13. Л.С. Чутко, С.Ю. Сурушкина. Паническое расстройство. Клинические особенности и подходы к лечению. ТЕРАПЕВТИЧЕСКИЙ АРХИВ 8, 2014 ст. 133-137.

14. Лебедев М.А. Усталость и ее проявления // Российский мед. журн. – 2014. – Т.4. – с.282–287.

15. Павелкина В.Ф. Клинико-патогенетические аспекты эндогенной интоксикации и ее коррекция при заболеваниях вирусной и бактериальной этиологии. // Автореферат диссертации докт. мед. наук. Москва. – 2010. – 389

16. Пашенков М.В., Хаитов М.Р. Иммунный ответ против эпидемических коронавирусов. // Иммунология. – 2020. – Т.41 (1). – с.5–18. DOI: 10.33029/0206-4952-2020-41-1-5-18.

17. Туйчиев Л.Н., Рахимбаева Г.С., Газиева Ш.Р., Атаниязов М.К. Новая коронавирусная инфекция и постковидные неврологические последствия заболевания. УДК: 616.981.21/958.7:831-009.11. Вестник Ташкентской медицинской академии Научно-практический журнал (2020/3 выпуск).

18. Хасанова Д. Р. Постинсультные тревожно-депрессивные расстройства в контексте пандемии COVID-19. // Фармакология & Фармакотерапия. Выпуск № 2. – 2021. – с.38-40.

19. Шейдер Р., Гринблат Д. Тревожные состояния. // Психиатрия. Под ред. Р. Шейдера. – 1998. – с.353—381.

20. Шилина Н.Н. и соавт. Эффективность адаптола и возможность его дифференцированного применения у больных с тревожными расстройствами в постинфарктном периоде. //Терапевтический архив 9. – 2013. – с.29-34.

21. Шишкова В.Н. Астенический синдром в неврологической и общетерапевтической практике. *Consilium Medicum*. 2020; 22 (9): 65–67. DOI: 10.26442/20751753.2020.9.200343.

22. Щулькин А.В. Влияние мексидола на развитие феномена эксайтотоксичности нейронов *in vitro*. // Журнал неврологии и психиатрии имени С.С.Корсакова. – 2012. – с.35-39.

23. Якушева Е.А. и соавт. Влияние мексидола на экспрессию фактора, индуцируемого гипоксией HIF-1 α , в коре больших полушарий головного мозга крыс при ишемии. // Журнал неврологии и психиатрии. – 2017. – Т.10. р. 62-66. DOI: 10.17116/jnevro2017117101.

24. Якушева Е.А. соавт. Влияние мексидола на экспрессию транскрипционного фактора Nrf2 в коре больших полушарий головного мозга при экспериментальной ишемии. // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С.Корсакова. – 2018. – с.63-67. DOI: 10.17116/jnevro 20181186163-67.

25. Яснецов В.В. Влияние некоторых нейротропных веществ на дыхание митохондрий клеток головного мозга крыс. // Вестник Волгоградского Государственного Медицинского Университета. – 2009. – с.72-73.

26. Abou-Ismaïl M.Y. et al. The hypercoagulable state in COVID-19: Incidence, pathophysiology, and management. // *Thromb Res*. – 2020. Vol.194. p.101-115. doi: 10.1016/j.thromres.2020.06.029.

27. Ahirwar A.K. et al. The study of serum hsCRP, ferritin, IL-6 and plasma D-dimer in COVID-19: a retrospective study [published online ahead of print, 2022 Mar 31]. // *Horm Mol Biol Clin Investig*. – 2022.10.1515/hmbci-2021-0088. doi:10.1515/hmbci-2021-0088

28. Alenina N, Bader M. ACE2 in Brain Physiology and Pathophysiology: Evidence from Transgenic Animal Models. // *Neurochem Res*. – 2019. – Vol.44(6). – p.1323-1329. doi:10.1007/s11064-018-2679-4.

29. Alenina N, Bader M. ACE2 in Brain Physiology and Pathophysiology: Evidence from Transgenic Animal Models. // *Neurochem Res.* – 2019. – Vol.44(6). – p.1323-1329. doi:10.1007/s11064-018-2679-4.
30. Amiri H.A. et al. The Effects of COVID-19 on Patients with Acute Ischemic and Hemorrhagic Stroke. // *J Stroke Cerebrovasc Dis.* – 2022. – Vol.31. p.7. doi:10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2022.106512.
31. Angileri F. et al. Molecular mimicry may explain multi-organ damage in COVID-19. // *Autoimmun Rev.* – 2020. – Vol.19(8). – p.102591. doi: 10.1016/j.autrev.2020.102591. Epub 2020 Jun 11. PMID: 32535095; PMCID: PMC7289093.
32. Ariño H. et al. Neuroimmune disorders in COVID-19. // *J Neurol.* – 2022. – Vol.269(6). p.2827-2839. doi:10.1007/s00415-022-11050-w.
33. Arm J. et al. Altered in vivo brain GABA and glutamate levels are associated with multiple sclerosis central fatigue. // *Eur J Radiol.* – 2021 – p.137. doi: 10.1016/j.ejrad.2021.109610. Epub 2021 Feb 24. PMID: 33657474; PMCID: PMC8900256.
34. Assunção F.B. et al. COVID-19-Associated Acute Disseminated Encephalomyelitis-Like Disease. // *AJNR Am J Neuroradiol.* – 2021. – Vol.42(4). p.21-23. doi:10.3174/ajnr.A6967.
35. Attademo L, Bernardini F. Are dopamine and serotonin involved in COVID-19 pathophysiology?. // *Eur J Psychiatry.* – 2021. – Vol. 35(1) – p.62-63. doi:10.1016/j.ejpsy.2020.10.004
36. Bai C. Overview of SARS-CoV-2 genome-encoded proteins. // *Sci China Life Sci.* – 2022. – Vol.65(2). p.280-294. doi:10.1007/s11427-021-1964-4.
37. Bai Z. et al. The SARS-CoV-2 Nucleocapsid Protein and Its Role in Viral Structure, Biological Functions, and a Potential Target for Drug or Vaccine Mitigation. // *Viruses.* – 2021. – Vol.13(6). p.1115. doi:10.3390/v13061115.
38. Barger S.W. Glutamate release from activated microglia requires the oxidative burst and lipid peroxidation. // *J Neurochem.* – 2007. – Vol.101(5). – p.1205-1213. doi:10.1111/j.1471-4159.2007.04487.x.

39. Battaglini D. et al. Neurological Manifestations of Severe SARS-CoV-2 Infection: Potential Mechanisms and Implications of Individualized Mechanical Ventilation Settings. // *Front Neurol.* – 2020. – Vol.11. – p.845. doi:10.3389/fneur.2020.00845
40. Bauer L. The neuroinvasiveness, neurotropism, and neurovirulence of SARS-CoV-2. // *Trends Neurosci.* – 2022. – Vol.45(5). p.358-368. doi:10.1016/j.tins.2022.02.006.
41. Beghi E. et al. Acute and post-acute neurological manifestations of COVID-19: present findings, critical appraisal, and future directions. // *J Neurol.* – 2022. – Vol.269(5). p. 2265-2274. doi:10.1007/s00415-021-10848-4.
42. Behl T, et al. CD147-spike protein interaction in COVID-19: Get the ball rolling with a novel receptor and therapeutic target. // *Sci Total Environ.* – 2022. – Vol.808. – p.152072. doi:10.1016/j.scitotenv.2021.152072.
43. Blaylock RL. Excitotoxicity (immunoexcitotoxicity) as a critical component of the cytokine storm reaction in pulmonary viral infections, including SARS-CoV-2. // *IJVTPr.* – 2021. – Vol.1. – p. 42–223.
44. Bo H.X. et al. Posttraumatic stress symptoms and attitude toward crisis mental health services among clinically stable patients with COVID-19 in China. // *Psychol Med.* – 2020. – p.1–7. 10.1017/S0033291720000999.
45. Boldrini M. et al. How COVID-19 Affects the Brain. // *JAMA Psychiatry.* – 2021. – Vol.78(6). – p.682-683. doi:10.1001/jamapsychiatry.2021.0500.
46. Bouvet M, Lugari A, Posthuma CC, et al. Coronavirus Nsp10, a critical co-factor for activation of multiple replicative enzymes. // *J Biol Chem.* – 2014. – Vol.289(37). – p.25783-25796. doi:10.1074/jbc.M114.577353.
47. Brison, Elodie et al. “Glutamate excitotoxicity is involved in the induction of paralysis in mice after infection by a human coronavirus with a single point mutation in its spike protein.” // *Journal of virology.* – 2011. – Vol. 85,23 – p.12464-73. doi:10.1128/JVI.05576-11.
48. Bruera E. Sweeney C. Cachexia and asthenia in cancer patients. .. *Lancet Oncol.* – 2000. – p.138-147. doi:10.1016/s1470-2045(00)00033-4.

49. Butenas S. et al. Tissue factor in coagulation: Which? Where? When? . // *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* – 2009. – Vol.29(12). – p.1989–1996.
50. Bwire G.M.. Coronavirus: Why Men are More Vulnerable to Covid-19 Than Women?. *SN Compr Clin Med.* – 2020. – Vol.2(7). p. 874-876. doi: 10.1007/s42399-020-00341-w. Epub 2020 Jun 4. PMID: 32838138; PMCID: PMC7271824.
51. C. Huang, Y. Wang, X. Li, L. Ren, J. Zhao, Y. Hu, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China *Lancet*, 395 (10223) (2020), pp. 497-506, 10.1016/S0140-6736(20)30183-5
52. Chaudhury S.S. et al. COVID-19 and central nervous system interplay: A big picture beyond clinical manifestation. // *J Biosci* – 2021. – p.46-47. <https://doi.org/10.1007/s12038-021-00165-3>.
53. Cheng V.C. et al. Severe acute respiratory syndrome coronavirus as an agent of emerging and reemerging infection. // *Clin. Microbiol Rev.* – 2007. – Vol.20. – p.660–694. doi: 10.1128/CMR.00023-07.
54. Collier ME, Zhang S, Scrutton NS, Giorgini F. Inflammation control and improvement of cognitive function in COVID-19 infections: is there a role for kynurenine 3-monooxygenase inhibition?. // *Drug Discov Today.* – 2021. Vol.26(6). – p.1473-1481.doi:10.1016/j.drudis.2021.02.009.
55. Cornillez-Ty C.T. Severe acute respiratory syndrome coronavirus nonstructural protein 2 interacts with a host protein complex involved in mitochondrial biogenesis and intracellular signaling. // *J. Virol.* – 2009. – p.89.
56. Cottam E.M. Coronavirus NSP6 restricts autophagosome expansion. // *Autophagy.* – 2014. – Vol 10(8) – p.1426–1441.
57. Demelo-Rodríguez P. et al. Incidence of asymptomatic deep vein thrombosis in patients with COVID-19 pneumonia and elevated D-dimer levels. // *Thromb Res.* – 2020. – Vol.192. p.23–26. doi: 10.1016/j.thromres.2020.05.018.
58. Desai A.D. et al. Long-term complications of COVID-19. // *Am J Physiol Cell Physiol.* – 2022. – p.322. doi:10.1152/ajpcell.00375.2021.

59. Desforges M. et al. Human Coronaviruses and Other Respiratory Viruses: Underestimated Opportunistic Pathogens of the Central Nervous System?. // *Viruses*. – 2019. – Vol.12(1). – p.14. doi:10.3390/v12010014.

60. Duarte G. The SARS-CoV-2 envelope (E) protein has evolved towards membrane topology robustness. // *Biochim Biophys Acta Biomembr*. – 2021. – Vol.1863(7). – p.183608. doi:10.1016/j.bbamem.2021.183608

61. Duman R.S. Altered Connectivity in Depression: GABA and Glutamate Neurotransmitter Deficits and Reversal by Novel Treatments. // *Neuron*. – 2019. – Vol.102(1). – p.75-90. doi:10.1016/j.neuron.2019.03.013.

62. Fang S.G. Proteolytic processing of polyproteins 1a and 1ab between non-structural proteins 10 and 11/12 of Coronavirus infectious bronchitis virus is dispensable for viral replication in cultured cells. // *Virology*. – 2008. – p.175–180.

63. Fedin A.I. Zh Nevrol Psikhiatr Im S S Korsakova. – 2014. – Vol.114(12). – p.104-111. doi:10.17116/jnevro2014114121104-111.

64. Ferreira A.C. et al. SARS-CoV-2 engages inflammasome and pyroptosis in human primary monocytes [published correction appears in *Cell Death Discov*.. // *Cell Death Discov*. – 2021. – Vol 7(1). – p.43. Published 2021 Mar 1. doi:10.1038/s41420-021-00428-w.

65. Frisoni P. et al. Cytokine storm and histopathological findings in 60 cases of COVID-19-related death: from viral load research to immunohistochemical quantification of major players IL-1 β , IL-6, IL-15 and TNF- α [published correction appears in *Forensic Sci Med Pathol*. 2021 Dec 15;:]. // *Forensic Sci Med Pathol*. – 2022. – Vol.18(1). p.4-19. doi:10.1007/s12024-021-00414-9.

66. Fu Y. et al. Understanding SARS-CoV-2-Mediated Inflammatory Responses: From Mechanisms to Potential Therapeutic Tools. // *Virol Sin*. – 2020. – Vol.35(3). – p.266-271. doi:10.1007/s12250-020-00207-4.

67. Gajcy K. et al. A role of GABA analogues in the treatment of neurological diseases. // *Curr Med Chem*. – 2010. – Vol.17(22). – p.2338-2347. doi:10.2174/092986710791698549.

68. Galea M. et al. Neurological manifestations and pathogenic mechanisms of COVID-19 [published online ahead of print, 2022 Jan 6]. // *Neurol Res.* – 2022. – p.1-12. doi:10.1080/01616412.2021.2024732.

69. Ganesh B. et al. Epidemiology and pathobiology of SARS-CoV-2 (COVID-19) in comparison with SARS, MERS: An updated overview of current knowledge and future perspectives // *Clin Epidemiol Glob Health.* – 2021;10:100694. doi:10.1016/j.cegh.2020.100694.

70. Giannis D. et al. Coagulation disorders in coronavirus infected patients: COVID-19, SARS-CoV-1, MERS-CoV and lessons from the past. // *J Clin Virol.* – 2020. – p.127. doi: 10.1016/j.jcv.2020.104362.

71. González-Sanguino C. et al. Mental health consequences during the initial stage of the 2020 Coronavirus pandemic (COVID-19) in Spain. // *Brain Behav. Immun.* – 2020. – Vol.87. p.172–176. doi: 10.1016/j.bbi.2020.05.040.

72. Gorkhali R. et al. Structure and Function of Major SARS-CoV-2 and SARS-CoV Proteins. // *Bioinform Biol Insights.* – 2021. – p.15.doi:10.1177/11779322211025876

73. Guerriero R.M. et al. Glutamate and GABA Imbalance Following Traumatic Brain Injury. // *Curr Neurol Neurosci Rep.* – 2015. – Vol. 15. – p.27. <https://doi.org/10.1007/s11910-015-0545-1>.

74. Gupta M., Weaver DF. COVID-19 as a Trigger of Brain Autoimmunity. // *ACS Chem Neurosci.* – 2021. – Vol.12(14). – p.2558-2561. doi:10.1021/acschemneuro.1c00403.

75. Holmes E.A. et al. Multidisciplinary research priorities for the COVID-19 pandemic: a call for action for mental health science. // *Lancet Psychiatry.* – 2020. – Vol.7(6). – p.547-560. doi:10.1016/S2215-0366(20)30168-1.

76. Ivanov K.A. Multiple enzymatic activities associated with severe acute respiratory syndrome coronavirus helicase. // *J Virol.* – 2004. – Vol.78(11). – p.5619-5632. doi:10.1128/JVI.78.11.5619-5632.2004

77. Jackson C.B. et al. Mechanisms of SARS-CoV-2 entry into cells. // *Nat Rev Mol Cell Biol.* – 2022. – Vol.23(1). p. 3-20. doi:10.1038/s41580-021-00418-x.

78. Jiang Y. et al. Cytokine storm in COVID-19: from viral infection to immune responses, diagnosis and therapy. // *Int J Biol Sci.* – 2022. – Vol.18(2). p.459-472. doi:10.7150/ijbs.59272.

79. Jimenez-Guardeño J.M. et al. The PDZ-binding motif of severe acute respiratory syndrome coronavirus envelope protein is a determinant of viral pathogenesis. // *PLoS Pathog.* – 2014. – Vol.10(8). – p.1004320. doi:10.1371/journal.ppat.1004320.

80. Jimeno-Almazán A. et al. Post-COVID-19 Syndrome and the Potential Benefits of Exercise. // *Int J Environ Res Public Health.* – 2021. Vol.18(10). p.5329. doi:10.3390/ijerph18105329.

81. Kalaivani MK and Shanthi Dinakar. Association between D-dimer levels and post-acute sequelae of SARS-CoV-2 in patients from a tertiary care center *Biomarkers in Medicine.* – 2022. – Vol.16:11. p. 833-838.

82. Kamchatnov P.R. et al. Neurological Signs of PostCovid Syndrome. // *Neurosci Behav Physiol.* – 2022. – Vol.52(7). p.968-975. doi: 10.1007/s11055-022-01324-1. Epub 2022 Dec 24. PMID: 36589208; PMCID: PMC9789305.

83. Kappelmann N. et al. Interleukin-6 as potential mediator of long-term neuropsychiatric symptoms of COVID-19. // *Psychoneuroendocrinology.* – 2021. – p.131. doi: 10.1016/j.psyneuen.2021.105295. Epub 2021 Jun 3. PMID: 34119855; PMCID: PMC8172271.

84. Karnati H.K. et al. Neuronal Enriched Extracellular Vesicle Proteins as Biomarkers for Traumatic Brain Injury. // *J Neurotrauma.* – 2019. Vol.36(7). p. 975-987. doi:10.1089/neu.2018.5898.

85. Keyhanian K. et al. SARS-CoV-2 and nervous system: From pathogenesis to clinical manifestation [published online ahead of print, 2020 Nov 7]. // *J Neuroimmunol.* – 2020. – Vol.350. – p.577436. doi:10.1016/j.jneuroim.2020.577436.

86. Khan S. et al. Endotoxemia in Critically Ill Patients with COVID-19 [published online ahead of print, 2021 Aug 20]. // *Blood Purif.* – 2021. – p.1-7. doi:10.1159/000518230.

87. Kichloo A. et al. COVID-19 and Hypercoagulability: A Review. // *Clin Appl Thromb Hemost.* – 2020. – p. 26:1076029620962853. doi: 10.1177/1076029620962853. PMID: 33074732; PMCID: PMC7592310.

88. Krasemann S. et al. The blood-brain barrier is dysregulated in COVID-19 and serves as a CNS entry route for SARS-CoV-2. // *Stem Cell Reports.* – f 2022. – Vol.17(2). p.307-320. doi:10.1016/j.stemcr.2021.12.011.

89. Kumar A. et al. COVID-19 Mechanisms in the Human Body-What We Know So Far. // *Front Immunol.* – 2021. – Vol.12. – p.693938. doi:10.3389/fimmu.2021.693938

90. Leasure A.C., et al. Intracerebral hemorrhage in patients with COVID-19: an analysis from the COVID-19 Cardiovascular Disease Registry. // *Stroke.* – 2021. – Vol. 52. p.321–323.

91. Lee W.S. Antibody-dependent enhancement and SARS-CoV-2 vaccines and therapies. // *Nat Microbiol.* – 2020. – Vol.5(10). – p.1185-1191. doi:10.1038/s41564-020-00789-5.

92. Li S.W. et al. SARS Coronavirus Papain-Like Protease Inhibits the TLR7 Signaling Pathway through Removing Lys63-Linked Polyubiquitination of TRAF3 and TRAF6. // *Int J Mol Sci.* – 2016. – Vol.17(5). – p.678. doi:10.3390/ijms17050678

93. Lu Ding et al. Glutaminase in microglia. // *A novel regulator of neuroinflammation, Brain, Behavior, and Immunity.* – 2021. – Vol 92. – p.139-156. ISSN 0889-1591, <https://doi.org/10.1016/j.bbi.2020.11.038>.

94. Lu J.H. Sequence analysis and structural prediction of the severe acute respiratory syndrome coronavirus nsp5. *Acta Biochim. // Biophys. Sin.* – 2005. – Vol. 37(7) – p.473–479.

95. Lu Y. et al. The relationship between COVID-19's severity and ischemic stroke: a systematic review and meta-analysis. // *Neurol Sci.* – 2021. – Vol.42(7). – p.2645-2651. doi:10.1007/s10072-021-05299-8.

96. Maamar M. et al. Post-COVID-19 syndrome, low-grade inflammation and inflammatory markers: a cross-sectional study. // *Curr Med Res Opin.* – 2022. –

Vol.38(6). p.901-909. doi: 10.1080/03007995.2022.2042991. Epub 2022 Mar 9. PMID: 35166141; PMCID: PMC8935459.

97. Magdy R, Hussein M. Could SARS-CoV-2 Infection Be a Novel Risk Factor for Multiple Sclerosis? [published online ahead of print, 2022 Mar 2]. // *Neuroimmunomodulation*. – 2022. – p.1-4. doi:10.1159/000521891.

98. Mahalakshmi A.M. et al. Does COVID-19 contribute to development of neurological disease?. // *Immun Inflamm Dis*. – 2021. – Vol.9(1). – p.48-58. doi: 10.1002/iid3.387. Epub 2020 Dec 17. PMID: 33332737; PMCID: PMC7860611.

99. Maltezou H.C. et al. Post-COVID Syndrome: An Insight on Its Pathogenesis. // *Vaccines (Basel)*. – 2021. Vol.12;9(5). p. 497. doi: 10.3390/vaccines9050497. PMID: 34066007; PMCID: PMC8151752.

100. Maltezou H.C. Post-COVID Syndrome: An Insight on Its Pathogenesis. // *Vaccines (Basel)*. – 2021. Vol.9(5). p.497. doi:10.3390/vaccines9050497.

101. Mandal S. et al. Long-COVID: a cross-sectional study of persisting symptoms, biomarker and imaging abnormalities following hospitalisation for COVID-19 *Thorax*. – 2021. Vol.76. p.396-398.

102. Marasco, Giovanni et al. “Implications of SARS-CoV-2 infection for neurogastroenterology. // *Neurogastroenterology and motility : the official journal of the European Gastrointestinal Motility Society*. – 2021. – Vol.33,3. e14104. doi:10.1111/nmo.14104

103. Margos N.P., et al. Intracerebral hemorrhage in COVID-19: a narrative review. // *J. Clin. Neurosci*. – 2021. – Vol.89. p.271–278.

104. Mazzeffi M.A. COVID-19 Associated Hypercoagulability: Manifestations, Mechanisms, and Management. // *Shock*. – 2021. – Vol.55(4). – p.465-471. doi: 10.1097/SHK.0000000000001660. PMID: 32890309; PMCID:PMC7959868.

105. McBride. "The Coronavirus Nucleocapsid Is a Multifunctional Protein". // *Viruses*. – 2014. – Vol.6 (8). – p.2991–3018. doi:10.3390/v6082991. PMC 4147684. PMID 25105276.

106. McGonagle D. et al. Immune mechanisms of pulmonary intravascular

coagulopathy in COVID-19 pneumonia. // *Lancet Rheumatology*. – 2020. – Vol.2(7). p.437–e445. doi:10.1016/S2665-9913(20)30121-1.

107. Meredith N Frazier. Characterization of SARS2 Nsp15 nuclease activity reveals it's mad about U. // ***Nucleic Acids Research***. – 2021. – Vol 49. – p.10136–10149. <https://doi.org/10.1093/nar/gkab719>.

108. Mielech A.M. Nidovirus papain-like proteases: multifunctional enzymes with protease, deubiquitinating and deISGylating activities. // *Virus Res*. – 2014. – p.184–190.

109. Miknis ZJ. Severe acute respiratory syndrome coronavirus nsp9 dimerization is essential for efficient viral growth. // *J Virol*. – 2009. – Vol.83(7) – p.3007-3018. doi:10.1128/JVI.01505-08

110. Miller A.H. et al. Cytokine targets in the brain: impact on neurotransmitters and neurocircuits. // *Depress Anxiety*. – 2013. – Vol.30. – p.297–306. 10.1002/da.22084

111. Millet J.K. et al. Host cell proteases: Critical determinants of coronavirus tropism and pathogenesis. // *Virus Res*. – 2015. – Vol.202. – p.120-134. doi:10.1016/j.virusres.2014.11.021.

112. Mir, T. et al. Coronavirus disease 2019 (COVID-19): Multisystem review of pathophysiology. // *Annals of medicine and surgery*. – 2021. – Vol.69. – p.102745. <https://doi.org/10.1016/j.amsu.2021.102745>.

113. Mirawati, D. K. et al.(2022). Long-COVID neurological symptoms are associated with D-dimer levels in COVID-19 patients. // *Universa Medicina*. – 2022. – Vol.41(2). p. 169–175. <https://doi.org/10.18051/UnivMed.2022.v41.169-175>.

114. Moore P. et al. Hypercoagulability of COVID-19 and Neurological Complications: A Review. // *J Stroke Cerebrovasc Dis*. – 2022. – Vol.31(1). p. 106163. doi:10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2021.106163.

115. Moriguchi T. et al. A first case of meningitis/encephalitis associated with SARS-Coronavirus-2. // *Int J Infect Dis*. – 2020. – Vol.94. – p.55-58. doi:10.1016/j.ijid.2020.03.062.

116. Nacul L. et al. How Myalgic Encephalomyelitis/Chronic Fatigue

Syndrome (ME/CFS) Progresses: The Natural History of ME/CFS. // *Front Neurol.* – 2020. Vol.11. p. 826. doi: 10.3389/fneur.2020.00826. PMID: 32849252; PMCID: PMC7431524.

117. Nakatomi Y. Neuroinflammation in Patients with Chronic Fatigue Syndrome/Myalgic Encephalomyelitis: An ¹¹C-(R)-PK11195 PET Study. // *J Nucl Med.* – 2014. Vol.55(6). p.945-50.

118. Narayanan K. Coronavirus nonstructural protein 1: common and distinct functions in the regulation of host and viral gene expression. // *Virus Res.* – 2015. – p.89–100.

119. Neha Vithani. SARS-CoV-2 Nsp16 activation mechanism and a cryptic pocket with pan-coronavirus antiviral potential. // *Biophysical Journal.* – 2021. – Vol.120. – Issue 14. – p.880-2889. ISSN 0006-3495, <https://doi.org/10.1016/j.bpj.2021.03.024>.

120. Netland J. et al. Severe acute respiratory syndrome coronavirus infection causes neuronal death in the absence of encephalitis in mice transgenic for human ACE2. // *J Virol.* – 2008. – Vol.82(15). – p.7264-7275. doi:10.1128/JVI.00737-08.

121. Ni W. et al. Role of Angiotensin-Converting Enzyme 2 (ACE2) in COVID-19. // *Crit. Care.* – 2020. – Vol.24. p.422. doi: 10.1186/s13054-020-03120-0.

122. Niedźwiedzka-Rystwej P. et al. Immune Signature of COVID-19: In-Depth Reasons and Consequences of the Cytokine Storm. // *Int J Mol Sci.* – 2022. – Vol.23(9). p.4545. doi:10.3390/ijms23094545.

123. Nordstrom SM, Weiss EJ. Sex differences in thrombosis. // *Expert Rev Hematol.* – 2008. – Vol.1(1). p.3-8. doi:10.1586/17474086.1.1.3.

124. Nwachukwu I. et al. COVID-19 Pandemic: Age-Related Differences in Measures of Stress, Anxiety and Depression in Canada. // *Int J Environ Res Public Health.* – 2020. – p.17. doi: 10.3390/ijerph17176366. PMID: 32882922; PMCID: PMC7503671.

125. Oddo M. et al. Acute lung injury is an independent risk factor for brain hypoxia after severe traumatic brain injury. // *Neurosurgery.* – 2010. -Vol.67 –

p.33844.10.1227/01.NEU.0000371979.48809.D9.

126. Oostra M. Localization and membrane topology of coronavirus nonstructural protein 4: involvement of the early secretory pathway in replication. // *J. Virol.* – 2007. – Vol.81(22) – p.12323–12336.

127. Orooji Y. et al. An Overview on SARS-CoV-2 (COVID-19) and Other Human Coronaviruses and Their Detection Capability via Amplification Assay, Chemical Sensing, Biosensing, Immunosensing, and Clinical Assays. // *Nanomicro Lett.* – 2021. – Vol.13(1) – p.18. doi:10.1007/s40820-020-00533-y.

128. Ortelli P. et al. Neuropsychological and neurophysiological correlates of fatigue in post-acute patients with neurological manifestations of COVID-19: Insights into a challenging symptom. // *J. Neurol.* – 2021. – p.420:117271. doi: 10.1016/j.jns.2020.117271.

129. Paolo Boscolo-Rizzo. et al. Long COVID In Adults at 12 Months After Mild-to-Moderate SARS-CoV-2 Infection. // *medRxiv.* 2021. 21255343; doi: <https://doi.org/10.1101/2021.04.12.21255343>.

130. Pavli A. et al. Post-COVID Syndrome: Incidence, Clinical Spectrum, and Challenges for Primary Healthcare Professionals. // *Arch Med Res.* – 2021. – Vol.52(6). – p.575-581. doi:10.1016/j.arcmed.2021.03.010.

131. Pilotto A. et al. Long-term neurological manifestations of COVID-19: prevalence and predictive factors. // *Neurol Sci.* – 2021. – Vol.42(12). p.4903-4907. doi: 10.1007/s10072-021-05586-4. Epub 2021 Sep 15. PMID: 34523082; PMCID: PMC8439956.

132. Ponnappan S, Ponnappan U. Aging and immune function: molecular mechanisms to interventions. // *Antioxid Redox Signal.* – 2011. – Vol.14(8). p.1551-85. doi: 10.1089/ars.2010.3228. Epub 2011 Jan 8. PMID: 20812785; PMCID: PMC3061194.

133. Pozdnyakov D.I. Correction of mitochondrial dysfunction with cinnamic acids in experimental hypercytokinemia. // *Research Results in Biomedicine.* – 2022. – Vol.8(3). p.351-364. Russian. DOI: 10.18413/2658-6533-2022-8-3-0-7.

134. Que Y. et al. Cytokine release syndrome in COVID-19: a major

mechanism of morbidity and mortality. // *Int Rev Immunol.* – 2022. – Vol. 41(2). p.217-230. doi:10.1080/08830185.2021.1884248.

135. Raony Í. Psycho-Neuroendocrine-Immune Interactions in COVID-19: Potential Impacts on Mental Health. // *Front Immunol.* – 2020. – Vol.11 – p.1170. doi:10.3389/fimmu.2020.01170.

136. Ravi V. Et al. Basic virology of SARS-CoV 2. // *Indian J Med Microbiol.* – 2022. – Vol.40(2). p.182-186. doi:10.1016/j.ijmmb.2022.02.005.

137. Redondo N. SARS-CoV-2 Accessory Proteins in Viral Pathogenesis: Knowns and Unknowns. // *Front Immunol.* – 2021. – Vol.12. – p.708264. doi:10.3389/fimmu.2021.708264

138. Reshamwala SMS. Mutations in SARS-CoV-2 nsp7 and nsp8 proteins and their predicted impact on replication/transcription complex structure. // *J Med Virol.* – 2021. – Vol.93(7) – p.4616-4619. doi:10.1002/jmv.2679.

139. Robles JP et al. The spike protein of SARS-CoV-2 induces endothelial inflammation through integrin $\alpha 5\beta 1$ and NF- κ B signaling. // *J Biol Chem.* – 2022. – Vol.298(3). – 101695. doi:10.1016/j.jbc.2022.101695.

140. Rogers J.P. et al. Psychiatric and neuropsychiatric presentations associated with severe coronavirus infections: a systematic review and meta-analysis with comparison to the COVID-19 pandemic. // *Lancet Psychiatry.* – 2020. – Vol.7(7). – p.611-627. doi:10.1016/S2215-0366(20)30203-0.

141. Romero, A. et al. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) and Its Neuroinvasive Capacity: Is It Time for Melatonin?. // *Cell Mol Neurobiol* 42. – 2022. – p. 89–500. <https://doi.org/10.1007/s10571-020-00938-8>.

142. Sandler CX, Lloyd AR. Chronic fatigue syndrome: progress and possibilities. // *Med J Aust.* – 2020. Vol.212(9). p.428-433. doi:10.5694/mja2.50553.

143. Sastry S. et al. COVID-19 and thrombosis: The role of hemodynamics. // *Thromb Res.* – 2022. – Vol.212. p.51-57. doi:10.1016/j.thromres.2022.02.016.

144. Sattler R., Tymianski M. Molecular mechanisms of calcium-dependent excitotoxicity. // *J. Mol. Med.* – 2000. – Vol.78. – p.3–13.

145. Savelieff M.G. et al. Neurological sequela and disruption of neuron-glia homeostasis in SARS-CoV-2 infection. // *Neurobiol Dis.* 2022. – p.168. doi:10.1016/j.nbd.2022.105715.
146. Schwarz R. et al. Fatigue in the general population. // *Onkologie.* – 2003. – Vol.26(2). p.140–144.
147. Sepehrinezhad A, Gorji A, Sahab Negah S. SARS-CoV-2 may trigger inflammasome and pyroptosis in the central nervous system: a mechanistic view of neurotropism. // *Inflammopharmacology.* – 2021. – Vol.29(4). – p.1049-1059. doi:10.1007/s10787-021-00845-4.
148. Shilov Y.E., Bezrukov M.V. Kynurenines in pathogenesis of endogenous psychiatric disorders // *Annals of the Russian academy of medical sciences.* - 2013. - Vol. 68. - N. 1. - P. 35-41. doi: 10.15690/vramn.v68i1.535.
149. Šimundić A.M. Measures of Diagnostic Accuracy: Basic Definitions. // *EJIFCC.* – 2009. – Vol.19(4). p.203-11. PMID: 27683318; PMCID: PMC4975285.
150. Sonnweber, T. et al. Persisting alterations of iron homeostasis in COVID-19 are associated with non-resolving lung pathologies and poor patients' performance: a prospective observational cohort study. // *Respir Res* 21. – 2020. – p. 276. <https://doi.org/10.1186/s12931-020-01546-2>.
151. Spudich S, Nath A. Nervous system consequences of COVID-19. // *Science.* – 2022. – Vol.375(6578). p.267-269. doi:10.1126/science.abm2052.
152. Stobart C.C. et al. Chimeric exchange of coronavirus nsp5 proteases (3CLpro) identifies common and divergent regulatory determinants of protease activity. // *J Virol.* – 2013. – Vol.87(23) – p.12611-12618. doi:10.1128/JVI.02050-13.
153. Sun B. et al. Characterization and Biomarker Analyses of Post-COVID-19 Complications and Neurological Manifestations. // *Cells.* – 2021. Vol.13. p.386. doi: 10.3390/cells10020386. PMID: 33668514; PMCID: PMC7918597.
154. Tahir M. Coronavirus genomic nsp14-ExoN, structure, role, mechanism, and potential application as a drug target. // *J Med Virol.* – 2021. – Vol.93(7). – p.4258-4264. doi:10.1002/jmv.27009.

155. te Velthuis A.J.W. The RNA polymerase activity of SARS-coronavirus nsp12 is primer dependent. // *Nucleic Acids Res.* – 2010. – Vol.38(1). – p.203–214.
156. Toscano G. et al. Guillain-Barré syndrome associated with SARS-CoV-2. // *N Engl J Med.* – 2020. Vol.382(26). p.2574–2576.
157. Townsend L. et al. Prolonged elevation of D-dimer levels in convalescent COVID-19 patients is independent of the acute phase response. // *J Thromb Haemost.* – 2021. Vol.19(4). p.1064-1070. doi:10.1111/jth.15267.
158. Townsend L. et al. Prolonged elevation of D-dimer levels in convalescent COVID-19 patients is independent of the acute phase response. // *J Thromb Haemost.* – 2021. – Vol.19(4). p.1064-1070. doi:10.1111/jth.15267.
159. Tremblay M.E. et al. Neuropathobiology of COVID-19: The Role for Glia. // *Front Cell Neurosci.* – 2020. – Vol.14. – p.592214. doi:10.3389/fncel.2020.592214.
160. V'kovski. et al. Coronavirus biology and replication: implications for SARS-CoV-2. // *Nat Rev Microbiol.* – 2021. – Vol. 19. – p.155–170. <https://doi.org/10.1038/s41579-020-00468-6>.
161. Воронина Т.А. Antioxidants/antihypoxants: the missing puzzle piece in effective pathogenetic therapy for COVID-19. // *Инфекц. болезни (Infectious diseases).* – 2020. – Vol.18(2). p.97–102. (In Russian). DOI: 10.20953/1729-9225-2020-2-97-102.
162. Wang C. et al. Immediate Psychological Responses and Associated Factors during the Initial Stage of the 2019 Coronavirus Disease (COVID-19) Epidemic among the General Population in China. // *Int. J. Environ. Res. Public Health.* – 2020. – Vol.17. p.1729. doi: 10.3390/ijerph17051729.
163. Wang Y., Perlman S.. COVID-19: Inflammatory Profile. // *Annu Rev Med.* – 2022. – Vol.7. p.65-80. doi:10.1146/annurev-med-042220-012417.
164. Wang, W. et al. SARS-CoV-2 nsp12 attenuates type I interferon production by inhibiting IRF3 nuclear translocation. // *Cell Mol Immunol* 18. – 2021. – p.945–953.
165. Weiss, S. R. Coronavirus pathogenesis. // *Advances in virus research.* –

2011. – Vol.81. – p.85–164.

166. Williams S. et al. Long-COVID: neurological manifestations and management. // *J Neurol.* – 2021. – Vol.268(12). p.4915-4917. doi: 10.1007/s00415-021-10847-5. Epub 2021 Oct 21. PMID: 34674007; PMCID: PMC8529360

167. Wostyn P. COVID-19 and chronic fatigue syndrome: Is the worst yet to come?. // *Med Hypotheses.* – 2021. – p.14. doi: 10.1016/j.mehy.2020.110469. Epub 2021 Jan 2. PMID: 33401106; PMCID: PMC7836544.

168. Yang R. et al. SARS-CoV-2 Accessory Protein ORF7b Mediates Tumor Necrosis Factor- α -Induced Apoptosis in Cells. // *Front Microbiol.* – 2021. – p.12. doi:10.3389/fmicb.2021.654709

169. Yiwen Zhang J.Z. et al. The ORF8 Protein of SARS-CoV-2 Mediates Immune Evasion Through Potently Downregulating MHC-I. // *bioRxiv* – 2020. .111823. 10.1101/2020.05.24.111823

170. Young R.E. et al. Neutrophil elastase (NE)-deficient mice demonstrate a nonredundant role for NE in neutrophil migration, generation of proinflammatory mediators, and phagocytosis in response to zymosan particles in vivo. // *Journal.* – 2004. – Vol.172. – p.4493–4502.

171. Yuki K. COVID-19 pathophysiology: A review. // *Clin Immunol.* – f 2020. – Vol.215. – p.108427. doi:10.1016/j.clim.2020.108427.

172. Zamani R. et al. Central neuroinflammation in Covid-19: a systematic review of 182 cases with encephalitis, acute disseminated encephalomyelitis, and necrotizing encephalopathies. // *Rev Neurosci.* – 2021. – Vol.33(4). p.397-412. doi:10.1515/revneuro-2021-0082.

173. Zanza C. et al. Cytokine Storm in COVID-19: Immunopathogenesis and Therapy. // *Medicina (Kaunas).* – 2022. – Vol.58(2). p. 144. doi:10.3390/medicina58020144.

174. Zhang L, Wang H. Targeting the NF-E2-Related Factor 2 Pathway: a Novel Strategy for Traumatic Brain Injury. // *Mol Neurobiol.* – 2018. – Vol.55(2). p.1773-1785. DOI: 10.1007/ s12035-017-0456-z.

175. Zhang Q. et al. Molecular mechanism of interaction between SARS-

CoV-2 and host cells and interventional therapy. // Signal Transduct Target Ther. – 2021. – Vol.6(1). – p.233. doi:10.1038/s41392-021-00653-w.

176. Zhao H. et al. Guillain-Barre syndrome associated with SARS-CoV-2 infection: causality or coincidence?. // The Lancet Neurology. – 2020. – Vol.19(5).p. 383–384.

177. Zhu C.B. et al. The proinflammatory cytokines interleukin-1beta and tumor necrosis factor-alpha activate serotonin transporters. // Neuropsychopharmacology.–2006.–31(10).–P.2121-2131.

178. Zimakova I.E.. Unique combination of therapeutic effects of day tranquilizer Mebicar. // Terra Medica Nova–2000.–P.4-30.

179. Zolotovskaia I.A. Astenicheskiy sindrom u patsientov, perenesshikh COVID-19 [Post-COVID-19 asthenic syndrome]. // Zh Nevrol Psikhiatr Im S S Korsakova. – 2021. – Vol.121(4). – P.25-30.

**COVID-19 дан кейинги церебро-астеник ва хавотирланиш
синдромини ташхислаш ва даволаш алгоритми**

