

O'ZBEKISTON RESPUBLIKASI SOG'LIQNI SAQLASH VAZIRLIGI

TOSHKENT DAVLAT TIBBIYOT UNIVERSITETI

**COVID-19 NING OG'IR KLINIK SHAKLLARINI RIVOJLANISHIDA
QON IVISH TIZIMI FAOLLASHUVINI ERTA TASHXISLASH VA
DAVOLASHNI OPTIMALLASHTIRISH**

Toshkent – 2025

«TASDIQLAYMAN»
Sog'liqni saqlash vazirligi
Ilmiy texnik kengashi raisi
_____ Sh.K.Atadjanov
«___» _____ 2025 y.

Sabitxodjaeva S.U.

**COVID-19 NING OG'IR KLINIK SHAKLLARINI RIVOJLANISHIDA
QON IVISH TIZIMI FAOLLASHUVINING IMMUNOLOGIK JIHATLARI
VA DAVOLASHNI OPTIMALLASHTIRISH**

(monografiya)

Toshkent – 2025

UO‘K 616.155.194.9-08

KBK 54.11 O‘90 X.X.

COVID-19 ning og‘ir klinik shakllarini rivojlanishida qon ivish tizimi faollashuvining immunologik jihatlarini va davolashni optimallashtirish [Matn] /

Mualliflar:

S.U.Sabitxodjaeva – Toshkent davlat tibbiyot universiteti gematologiya, transfuziologiya va laboratoriya ishi kafedrası katta oqituvchisi, Phd;

Taqrizchilar:

D.S. MATKARIMOVA – tibbiyot fanlari doktori, Toshkent tibbiyot akademiyasi gematologiya, transfuziologiya va laboratoriya ishi kafedrası professori.

K.T. BOBOEV – tibbiyot fanlari doktori, professor, RIGIATM citigenetika, molekulyar genetika FISH laboratoriyasi mudiri.

Monografiyada COVID-19 ning og‘ir klinik shakllarini rivojlanishida qon ivish tizimi faollashuvining immunologik jihatlarini o‘rganish va gemostaz tizimida aniqlangan o‘zgarishlarni tuzatish natijalari taqdim etilgan. Monografiyada xorijiy mualliflarning ko‘p yillik kuzatuvlari va tadqiqotlari, shuningdek, shaxsiy tadqiqotlarimiz natijasi keltirilgan bo‘lib, uning davomida umumiy qon tekshiruvi, koagulogramma fonida yuzaga keladigan buzilishlarni tuzatishning yangi tamoyillari ishlab chiqilgan. Monografiya Toshkent davlat tibbiyot universiteti ilmiy tadqiqot rejasiga muvofiq tayyorlangan. Monografiya barcha tibbiyot yo‘nalishlarida tahsil olayotgan talabalar, gematolog, reanimatolog va magistrlar uchun mo‘ljallangan. Mazkur monografiya Toshkent davlat tibbiyot universiteti Kengashi tomonidan 2025- yil _____ -sonli bayonnoma asosida nashrga tavsiya etilgan.

MUNDARIJA

ASOSIY BELGILAR VA QISQARTMALAR	3
 I BOB.KORONAVIRUS INFEKTSIYASI: EPIDEMIOLOGIYA, KLINIKA,ETIOPATOGENEZ, DAVOLASH	4
§ 1.2. Koronavirus infeksiyasining laboratoriya nazorati	11
§ 1.3. COVID-19 bilan kasallangan bemorlarda hujayra va gumoral immunitet	15
§ 1.4. COVID -19 bilan kasallangan bemorlarda ARDS	20
§ 1.5. COVID -19 bilan og'rigan bemorlarda plazmoferezdan foydalanish	28
II BOB. KORONAVIRUS INFEKTSIYASINING ASOSIY TEKSHIRISH USULLARI.	29
§ 2.1. Tekshirilgan shaxslarning umumiy xususiyatlari	29
§ 2.2. Klinik, laboratoriya va instrumental tekshiruv.	35
§ 2.3. Gemostazni tekshirish usullari	37
§ 2.4 Trombotsitlar funksiyasini o'rganish	38
§ 2.5. Statistik tadqiqot usullari	39
III BOB. <u>COVID-19 BEMORLARIDAGI KOAGULOGRAMMA SKRINING TESTLARINI VA ANTIKOAGULYANT TESTLARNI O'ZGARISHI</u>	41
§ 3.1 COVID-19 BEMORLARIDAGI KOAGULOGRAMMA SKRINING TESTLARINI TEKSHIRISH	41
§ 3.2. COVID-19 da qon ivishining plazma omillari, trombotsitlar soni va funktsiyasini o'rganish	45
§ 3.3. COVID-19 bemorlarida gemostaz o'zgarishini me`yorlash usullari	48
IV BOB. OG'IR DARAJADAGI COVID-19 BEMORLARDA YANGI MUZLATILGAN PLAZMA BILAN IMMUNOGLOBULIN TERAPIYASINING KLINIK VA IMMUNOLOGIK NATIJALARINI TAHLIL QILISH	54
FOYDALANILGAN ADABIYOTLAR RO'YXATI.....	61

ASOSIY BELGILAR VA QISQARTMALAR

GIT	Geparin induktsiyalangan trombositopeniya
ORDS	O'tkir respirator distress sindromi
YJ	Yallig'lanish jarayoni
CRO	C-reaktiv oqsil
IL-1 β	Interleykin-1beta
IL-6	Interleykin-6
Xa	Qon ivish omili 10 a
AChTV	Faollashtirilgan qisman tromboplastin vaqti
PV	Protrombin vaqti
TV	Trombin vaqti
FIB	Fibrinogen
F	Qon ivish omili
DDU	D-dimer birliklari
AT - III	Antitrombin-III
PS	Protein S
PC	Protein C
VIIG	Vena ichiga immunoglobulin terapiyasi
YMP	Yangi muzlatilgan plazma

KIRISH

Monografiya mavzusiga bo'lgan talabning dolzarbligi. Yangi koronavirus COVID-19 tarqalishining dastlabki kunlaridan boshlab O'zbekiston Respublikasi hukumati vaziyatni doimiy ravishda kuzatib boradi va o'z vaqtida javob choralarini ko'radi. O'zbekiston Respublikasi sog'liqni saqlash vazirligi ilmiy ma'lumotlarni tezda olish, uning tarqalishini kuzatish, virulentlikni baholash va aholiga sog'liqni himoya qilish va epidemiya tarqalishining oldini olish chora-tadbirlari to'g'risida tavsiyalar berish uchun xalqaro ekspertlar va sheriklar bilan yaqindan hamkorlik qiladi. JSSTning yangi COVID-19 koronavirusi bo'yicha vaqtinchalik tavsiyalari asosida dunyoning barcha mamlakatlarida, shu jumladan O'zbekiston Respublikasida ham shifokorlar bunday bemorlar bilan ishlash uchun zarur ma'lumotlarni taqdim etishga qaratilgan ishchi hujjatlar, uslubiy tavsiyalar va milliy qo'llanmalar ishlab chiqilmoqda.

Hozirgacha JSST 34 milliondan ortiq xabar qilingan holatlar va 6 000 000 dan ortiq o'lim holatlari haqida xabar olgan. 2019 yil dekabr oyida Xitoy Xalq Respublikasida (Vuxan) noma'lum koronavirus tufayli nafas olish yo'llari infeksiyasi tarqaldi. Xitoydan tashqarida birinchi holat 2020 yil yanvar oyida ma'lum bo'ldi va Xitoy hukumati tomonidan qabul qilingan karantin choralariga qaramay, infeksiya turli mamlakatlarga tez tarqala boshladi.

Ushbu kasallikning turli xil asoratlari patogenezining jihatlari faol o'rganilmoqda, hujayra chiziqlari o'rganilmoqda, shuningdek, dori metabolizmi, sitotoksiklik va antikor ishlab chiqarish sinovdan o'tkazilmoqda. Shubhasiz, O'zbekiston Respublikasi Prezidentining qabul qilingan qarorlari va farmonlariga hamda O'zbekiston Respublikasi Vazirlar Mahkamasining qaroriga muvofiq, yangi COVID-19 Korona virusi infeksiyasi pandemiyasi sharoitida ushbu muassasaning asosiy vazifalari va faoliyat yo'nalishlaridan biri quyidagilardan iborat: yangi davolash shakllari va usullarini ishlab chiqish va amaliyotga joriy etish, sog'likka ta'sir etuvchi xavfli omillarni tizimli monitoring qilish va tahlil qilish.

1. Ўзбекистон Республикаси Президентининг 2020 йил 25 июлдаги «Коронавирус пандемиясини юмшатиш, аҳолининг санитария-эпидемиологик

осойишталиги ва саломатлигини сақлаш тизимини тубдан такомиллаштириш чора-тадбирлари тўғрисида»ги ПФ-6035-сон фармони.

Mazkur loyiha doirasida olib borilayotgan ushbu ilmiy tadqiqot O'zbekiston Respublikasi Prezidentining 2020-yil 26-martdagi "O'zbekiston Respublikasida koronavirus infeksiyasining keng tarqalishining oldini olish bo'yicha qo'shimcha chora-tadbirlar to'g'risida" gi PQ-4649-son qarorlari bilan tasdiqlangan vazifalarni bajarishga xizmat qiladi; "sanitariya-epidemiologik osoyishtalik va jamoat salomatligi xizmati faoliyatini tashkil etish chora-tadbirlari to'g'risida "2020-yil 27-iyuldagi PQ-4790-son uchun; O'zbekiston Respublikasi Prezidentining 2020 yil 25 iyuldagi PF-6035-son "koronavirus pandemiyasini yumshatish, sanitariya-epidemiologik osoyishtalik va aholi salomatligini muhofaza qilish tizimini tubdan takomillashtirish chora-tadbirlari to'g'risida" gi farmonlari bilan; O'zbekiston Respublikasi Vazirlar Mahkamasining" koronavirus infeksiyasiga qarshi kurash davrida tez tibbiy yordam xizmati tomonidan aholini keng qamrab olish chora-tadbirlari to'g'risida " gi 446-son qarori bilan 2020-yil 20-iyuldagi, shuningdek, ushbu sohada qabul qilingan boshqa normativ-huquqiy hujjatlar.

COVID-19 pandemiyasi sharoitida O'zbekiston Respublikasi Prezidentining qabul qilingan qarorlari va Farmonlari asosida sog'liqni saqlashni tashkil etish tizimini qo'llab-quvvatlash va optimallashtirishga e'tibor qaratildi, bu esa yangi ixtisoslashtirilgan ko'p tarmoqli tibbiyot markazi negizida tashkil etilgan keng ko'lamli yuqumli kasalliklar shifoxonasining mavjudligi va samaradorligini tezda oshirishga yordam berdi.

O 'zbekiston Respublikasi Prezidentining qabul qilingan qarorlari va farmonlariga hamda o'zbekiston Respublikasi Vazirlar Mahkamasining qaroriga muvofiq, yangi covid-19 koronavirus infeksiyasi pandemiyasi sharoitida o'zbekiston Respublikasi sanitariya-epidemiologik osoyishtalik va jamoat salomatligi xizmatining asosiy vazifalari va faoliyat yo'nalishlaridan biri, xususan, 2020-yil 26-martdagi PQ-4649-son koronavirus infeksiyasining O'zbekiston Respublikasida keng tarqalishining oldini olish";

² Sohrabi C, Alsafi Z, O'Neill N, et al. World Health Organization declares global emergency: A review of the 2019 novel coronavirus (COVID-19). Int J Surg. 2020; 76:71-76.

"Koronavirus pandemiyasini yumshatish, sanitariya-epidemiologik farovonlik va aholi salomatligini muhofaza qilish tizimini tubdan takomillashtirish chora-tadbirlari to'g'risida"2020 yil 25 iyuldagi PF-6035-son;

O'zbekiston Respublikasi Vazirlar Mahkamasining "koronavirus infeksiyasi bilan kasallangan bemorlarga tibbiy yordam ko'rsatish samaradorligini oshirish chora-tadbirlari to'g'risida"2020-yil 4-avgustdagi 461-son qarori bilan tasdiqlangan. Bugungi kunda normativ-huquqiy hujjatlar markazning davolash-profilaktika faoliyatini ta'minlash uchun asos bo'lib xizmat qilmoqda.

I BOB. KORONAVIRUS INFEKTSIYASI: EPIDEMIOLOGIYA, KLINIKA, ETIOPATOGENEZ, DAVOLASH

Etiologiya, rivojlanish patogenezi va klinikasi haqida umumiy ma'lumot

Atrof-muhitning o'zgarishi, iqlimning isishi, aholi zichligining oshishi va boshqa omillar ularning paydo bo'lishiga turtki beradi va aholining yuqori migratsiya faolligi butun dunyo bo'ylab tarqalishiga yordam beradi dunyoning barcha mintaqalarida 584,179,691 yuqumli kasalliklar va butun dunyo bo'ylab 6,417,815 o'lim bilan qayd etilgan (18.10, 42-bandlarR 507-513, 98 P. 599–607).

O'sish tendentsiyasi ayniqsa rivojlangan va rivojlanayotgan mamlakatlarda, asosan shahar aholisi orasida namoyon bo'ladi.

1.1-jadvalda 2022-yil 6-avgustdagi voqealar (bizning ma'lumotlar dunyosi loyihasi ma'lumotlariga ko'ra, 08.2022) dunyoning ayrim mamlakatlarida har 100 ming aholiga to'g'ri keladigan infeksiyalar va o'lim holatlari soni aks ettirilgan. (105.R 497500).

Jadval 1.1.

Dunyoning turli mamlakatlarida COVID -19 bilan kasallanish va o'lim (08.2022)

Mamlakat	Barcha infektsiyalar	100 000 kishiga infektsiya	Jami o'limlar	100 000 kishiga o'lim
AQSh	92197380	28447,2	1 034 152	319,1
Braziliya	34011173	16563,5	679939	331,1
Germaniya	31288314	38001,9	144858	176,3
Buyuk Britaniya	23582003	37324,1	185761	294,0
Frantsiya	34237067	51302,2	153577	230,1
Gulland	18420288	12541,0	374940	255,3
Italiya	21286771	37324,1	173062	285,2
Turkiya	16295817	20507,3	99678	125,4
Xitoy	7007453	509,2	23954	1,7
O'zbekiston	243294	770,5	1637	5,2
Qozog'iston	1454520	8220,6	19025	107,5
Tadjikistan	17786	206,6	125	1,5

COVID-19 - bu xavfli virusli kasallik bo'lib, qisqa vaqt ichida odamning oshqozon-ichak trakti va nafas yo'llariga ta'sir qiladi va keng pnevmoniyani keltirib chiqaradi. Koronavirus zoonoz virusni anglatadi, ya'ni bunday virus nafaqat odamdan odamga, balki hayvondan odamga ham yuqishi mumkin. Va koronavirusning asosiy manbai mutatsiya deb hisoblanadi, uning kaliti aynan yovvoyi hayvonlar edi [19]. R. 175 177, 38. 465-522 yillarda tug'ilgan.

COVID-19 virusi shtammi havo tomchilari orqali osongina yuqadi. Koronavirusga barcha yoshdagi odamlar ta'sir qiladi va immunitet tanqisligi, diabet, astma bilan og'rigan odamlar xavf ostida.

Koronavirus infektsiyasining birinchi belgilari Delta shtammi	Omikron shtammi infektsiyasining belgilari
mushaklar va bo'g'imlarning og'rig'i	bosh og'rig'i
tez-tez hapşırma	burun oqishi va tomoq og'rig'i
tana sovuqligining kuchayishi	g'ayrioddiy kuchli charchoq

og'riq va tomoq og'rig'i	biroz ko'tarilgan harorat
mushaklar va bo'g'imlarning og'rig'i	qo'shma og'riqlar
tez-tez hapşırma	kechasi terlash
tana sovuqligining kuchayishi	
og'riq va tomoq og'rig'i	
nafas olish qiyinlishuvi	
quruq, samarasiz yo'tal	

Klinika ko'pgina nafas yo'llari infeksiyalari singari, koronavirus uchun inkubatsiya davri odatda 10 kundan oshmaydi[50, P. 55]. Ba'zi hollarda inkubatsiya davri 14-16 kungacha, hayvon yuqtirgan taqdirda esa 21 kungacha uzaytirilishi mumkin. Bu vaqt davomida, hech qanday alomatlarisiz, odam boshqalarga yuqishi mumkin.

Kasallik deyarli barcha tipik belgilarga ega gripp yoki boshqa virusli infeksiya bilan bir xil. Infektsionning birinchi bosqichida alomatlar Arvi ga o'xshaydi, ammo har kuni yuqtirgan odamning ahvoli yomonlashadi, harorat ko'tariladi (jadvalga qarang.1.2). O'z vaqtida davolanish bilan tiklanish 5-6 kun ichida sodir bo'ladi [5, C 54-59. 8, C.468-472. 60,P76-83].

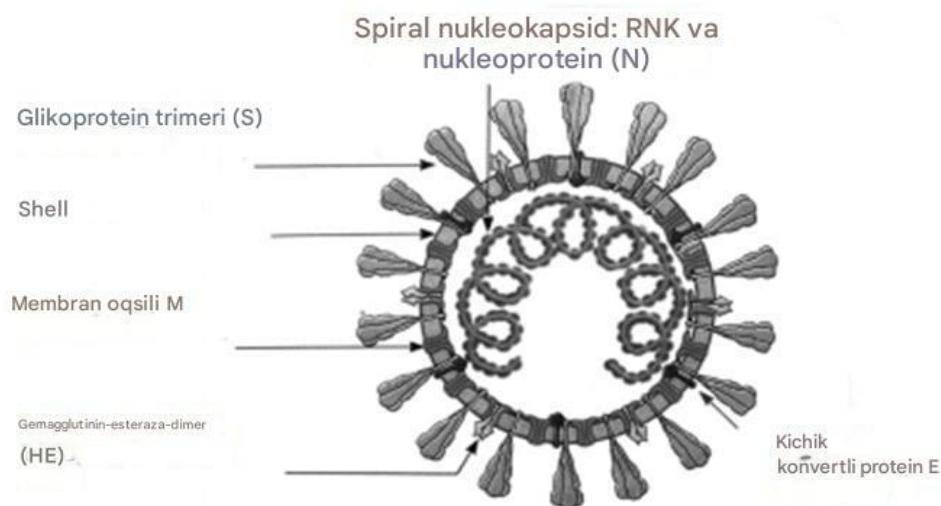
COVID-19 ning birinchi alomatlari orasida 90% hollarda tana haroratining ko'tarilishi qayd etilgan; 80% hollarda yo'tal (quruq yoki ozgina balg'am bilan); 20% hollarda ko'krak qafasidagi siqilish hissi; 55% hollarda nafas qisilishi; miyalji va charchoq (44%); balg'am ishlab chiqarish (28%); shuningdek, bosh og'rig'i (8%), gemoptizi (5%), diareya (3%), ko'ngil aynish. Infektsion debyutidagi ushbu alomatlar tana haroratining ko'tarilishi bo'lmagan taqdirda ham kuzatilishi mumkin [3. S. 237 244.16, P 26-33.8, C. 468 472, 61,P. 1446].

COVID-19 ning engil, o'rta va og'ir shakllari o'rtasida farq bor. Og'ir COVID-19 bilan og'rikan bemorlarning aksariyati kasallikning birinchi haftasida pnevmoniyani rivojlantiradi. O'pkada har ikki tomondan nam kreplus, mayda pufakchali xirillashlar eshitiladi. Perkussiya bilan o'pka tovushining xiralashishi aniqlanadi. Nafas olish balandligida xirillash kuchayadi, yo'taldan keyin ular yo'qolmaydi, bemorning

tanasining holatiga qarab o'zgarmaydi (o'tirish, turish, yotish). Rentgenografiyada o'pka maydonlarining periferik qismlarida infiltratsiya qayd etiladi. Jarayonning rivojlanishi bilan infiltratsiya kuchayadi, zararlangan hududlar ko'payadi, ARDS qo'shiladi [10, P. 17-24, 67.P2255–2273.100, P. 89-93].

Etiopatogenez

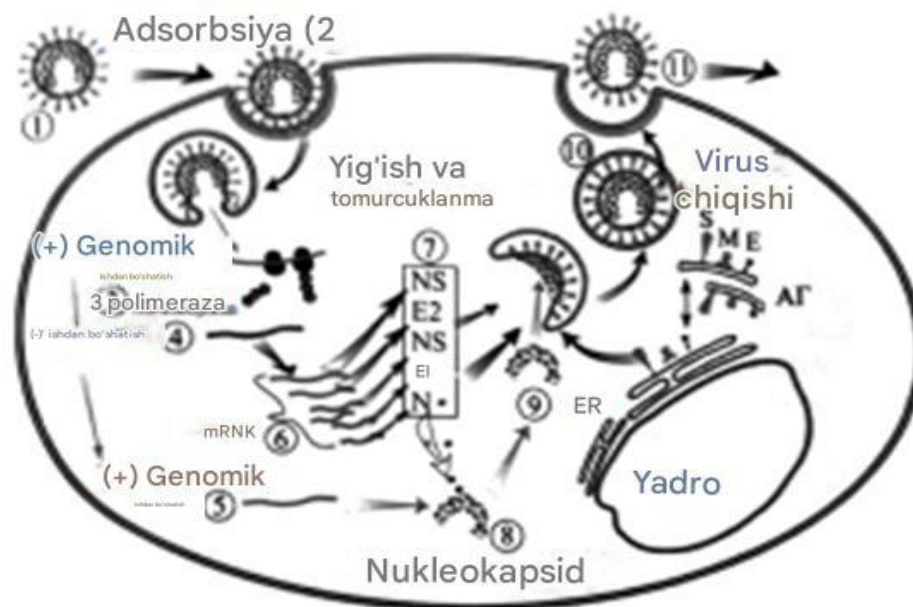
Koronaviruslar (lat.Coronaviridae) 2020 yil yanvar oyiga kelib, super kapsid bilan murakkab tashkil etilgan RNK viruslarining 40 turini o'z ichiga olgan oila. Odamlar va hayvonlarga ta'sir qiluvchi ikkita kichik oilaga birlashtirilgan [4.198-210.85-betlar. P. 731–738]. Ism virusning tuzilishi bilan bog'liq: superkapsiddan tojga o'xshash Mace shaklida katta boshhoqsimon jarayonlar chiqariladi. Virion hajmi 80-220 nm. Nukleokapsid RNKning genomik plyus ipidan va ko'p sonli nukleoprotein molekulalaridan tashkil topgan moslashuvchan spiral bo'lib, RNK genomik viruslari orasida eng katta genomga ega [15.P.76-80.90, P.1545–1546.97.P. 35]. Glikoproteinli trimmer tikanlar (glikoprotein S), membrana oqsili M, kichik konvertli oqsil E, gemagglutinin esteraza (yo'q), (rasmga qarang.1.1)



Shakl: 1.1 koronavirusning tuzilishi

Koronaviruslarda "Korona" ning maqsadi transmembran hujayra retseptorlari javob beradigan molekulalarni taqlid qilish orqali hujayra membranasiga kirishning o'ziga xos mexanizmi bilan bog'liq (rasmga qarang). 1.2). Virus glikoprotein s yordamida maqsadli hujayraga adsorbsiyalanadi va virus qobig'i va hujayraning

sitoplazmatik membranasi birlashganda yoki retseptor endotsitozi orqali hujayraga kiradi [23p.674-679.94.P1404-1409.103.P.370]. Genomik RNK ribosomalar bilan bog'lanadi va RNKga bog'liq RNK polimerazasining sint e da mRNK bo'lib xizmat qiladi, so'ngra to'liq uzunlikdagi minus ipni sintez qilish orqali genomik RNKni o'qiydi [43, P. 89-99.44,P. 122. 102 P.56-60.].



Shakl: 1.2. Koronavirusning ko'payishi

1. Koronaviruslar uchun asosiy maqsadli hujayralar alveolyar epiteliya hujayralari bo'lib, ularning sitoplazmasida virus replikatsiyasi sodir bo'ladi. Virionlar yig'ilgandan so'ng ular sitoplazmatik vakuolalarga o'tadi, ular hujayra membranasi o'tadi va ekzotsitoz orqali hujayradan tashqari bo'shliqqa chiqadi [105.P.497–506,104.P.67-70,134.146-modda. Virionlar hujayradan chiqmasdan oldin virus antijenlarining hujayra yuzasiga ifodalanishi sodir bo'lmaydi, shuning uchun Antikor hosil bo'lishi va interferon sintezi nisbatan kech rag'batlantiriladi. Virus ta'sirida sinsitiya hosil bo'lishi uning to'qimalarga tez tarqalishi ehtimolini keltirib chiqaradi [37.P.465–522,106. P.78-80]. Virusning ta'siri hujayra membranalarning o'tkazuvchanligini oshiradi va albuminga boy suyuqlikni o'pkaning interstitsial to'qimalariga va alveolalar lümenine tashishni kuchaytiradi. Bunday holda, sirt faol moddalar yo'q qilinadi, bu alveolalarning qulashiga olib keladi, gaz almashinuvining keskin buzilishi natijasida o'tkir

respirator distress sindromi rivojlanadi. Bemorning immunosupressiv holati nafas olish yo'llarining opportunistik bakterial va mikotik infektsiyalarini rivojlanishiga yordam beradi [31. P. 221–236, 107.P.321].

Yangi koronavirus infektsiyasining patogenezini yaxshi tushunilmagan. SARS-CoV-2 bilan bog'liq immunitetning davomiyligi va intensivligi haqida hozircha ma'lumotlar yo'q. Koronaviruslar oilasining boshqa a'zolari keltirib chiqaradigan infektsiyalarda immunitet doimiy emas va qayta yuqtirish mumkin [13, P. 7-9. 108.P.395].

Bugungi kunda COVID-19 uchun biron bir dori vositasidan foydalanish samaradorligi to'g'risida hech qanday dalil yo'q. Tibbiy yordamning bir qismi sifatida tez rivojlanayotgan nafas etishmovchiligi va sepsis kabi klinik buzilish belgilarini aniqlash uchun bemorning ahvolini kuzatish, bemorning ahvoliga qarab terapiya buyurish kerak. SARS-CoV-2 bilan kasallangan bemorlar qo'llab-quvvatlovchi simptomatik terapiyani olishlari kerak. Ko'pincha yon ta'sirga ega bo'lgan dori-darmonlarni uzoq muddat qo'llash bemorlarning hayot sifatini pasaytiradi [10.P.17-24,110.P.2103-2109,128.90-94-yillarda tug'ilgan. Mavjud davolash usullarining nomukammalligi va patogenez haqidagi zamonaviy tushunchalar terapiyaga yangi yondashuvlar zarurligini ta'kidlaydi [9, P. 45-50, 109 P. 2317–2324,118.335-338-yillarda tug'ilgan.

§ 1.2. Koronavirus infektsiyasining laboratoriya nazorati

Covid-19 odamining kasal yoki yo'qligini aniqlash uchun etarlicha diagnostik testlar ajratilgan: biologik materialdan virusli RNKni ajratish, PCR diagnostikasi, G va M sinf immunoglobulinlarini immunoxemilumisent aniqlash. ammo qonda mavjud va "oddiy" laboratoriya belgilarini aniqlash masalasi ochiq qolmoqda. Hozirgi vaqtda bizning laboratoriyalarimiz uchun qonda il6 ning ko'payishi, giperfibrinogenemiya, D-dimerning ko'payishi, protrombin vaqtining uzayishi, trombositopeniya, limfositopeniya, oq qon hujayralarining kamayishi va ferritin o'sishi [25, P. 84-94,111.P.90-99,15.R. 117, P. 2333 23440]. Bundan tashqari, ushbu parametrlarda qancha ko'p o'zgarishlar bo'lsa, kasallik jarayoni shunchalik qiyin bo'ladi, ya'ni.ularning

nomutanosibligini prognostik jihatdan noqulay belgi deb hisoblash mumkin va ularning butun tanadagi yallig'lanish jarayonining og'irligi bilan bevosita bog'liqligini qayd etish mumkin [2, 27-35 dan. 7, P.2-6,132. P.531–38].

Viruslar, patogen bakteriyalar yoki zamburug'lar ta'siridan kelib chiqadigan deyarli har qanday og'ir yuqumli jarayon organizmning o'ziga xos bo'lmagan umumiy patologik reaksiyasi sifatida u yoki bu darajada tarqalgan tomir ichi pıhtılaşma sindromi (DIC) rivojlanishi bilan birga keladi [1.S. 20 27.7,C. 2 6,123.166-modda. Virusli ta'sirning asoratlari sifatida DIC bilan bog'liq omillar kuchli immunitet reaksiyasining rivojlanishi va yallig'lanishga qarshi sitokinlarning chiqarilishi bilan bog'liq (sitokin bo'roni) koagulopatiya jarayonini yanada kuchaytiradigan qo'shimcha kuchli bashorat qiluvchi sifatida [2, 27-35.5, C. 54-59.97.35-modda.

Koagulyatsion gemostaz tizimining uzoq muddatli faol ishlashi natijasida qon ivish omillarining shakllanishining buzilishi yoki kamayishi va degradatsiyasining kuchayishi kuzatiladi, bu esa o'z navbatida trombositlar funktsiyalarining tugashiga olib keladi, ehtimol gipokoagulyatsiya va qon ketishiga olib keladi [24].283-modda, 25-modda.R. 84 85,133.P.1199–1207]. Bundan tashqari, fibrin parchalanish mahsulotlarining yuqori darajasi trombositlar funktsiyasiga va fibrin monomerlarining polimerizatsiyasiga (fibrinning ko'ndalang "o'zaro bog'lanishi") ta'sir qilishi va shu bilan qon ketish tendentsiyasini yanada kuchaytirishi mumkin [3, p.237-244. 6. S. 25 30, 20. R. 1813 1826, 21.R 67-72].

Geparinlashtirilgan trombositopeniya (git) - bu geparinoaterapiyaning jiddiy va potentsial hayot uchun xavfli yon ta'siri. Git paydo bo'lishining patogenezi 2007 yilda selleng k atall olimlari tomonidan o'rganilgan va batafsil tavsiflangan.[8,C.468-472, 22.56-60-betlar]. Bu trombositlar faollashishiga, qonning prokoagulyant xususiyatlarining oshishiga va natijada oyoq-qo'llarga tahdid soluvchi va hayot uchun xavfli trombozga olib keladigan Antikor vositachiligidagi jarayon. Bunday holda, venoz trombozlar arterial trombozga qaraganda tez-tez uchraydi, ayniqsa pastki ekstremitalarning chuqur tomir

trombozlari va o'pka emboliyasi [5, 54-59.14, P1197-1208.23.675-yilda tug'ilgan. Geparinoterapiya asoratlaridan o'lim 20-30% hollarda sodir bo'ladi. Gitni tashxislash qiyin. Trombotsitopeniya va tromboz kabi asosiy alomatlar juda o'ziga xos emas va saraton kasalligida va geparin ta'sirisiz kardiojarrohlik patologiyalari bo'lgan bemorlarda bo'lishi mumkin [1, C54-60. 4, 198-210-betlar. 14, P. 1197- 1208].

Trombotsitlar yuzasida IV omil (PF4) - geparin bilan bog'langan oqsil, bu limfotsitlarning faollashishiga va keyinchalik IgG tipidagi antikorlarning paydo bo'lishiga olib keladi. Ushbu antikorlar, o'z navbatida, geparin/PF4 kompleksi bilan bog'lanib, trombotsitlarning faollashishi, agregatsiyasi va yo'q qilinishiga olib keladi, natijada prokoagulyant birikmalar ajralib chiqadi [9, C. 45-50.18, P. 10.29, P320–332]. Ta'riflangan hodisalarning natijasi trombozga olib kelishi mumkin bo'lgan giperkoagulyatsion holatning oshishi [53.R. 119,55.85, 59, 85-94-Betlar]. Git tashxisini tasdiqlashda trombozni qo'zg'atuvchi geparinni zudlik bilan bekor qilish va bemorni muqobil antikoagulyant terapiyaga o'tkazish kerak [11, P341 - 342.19, P.176, 22, P 56-60].

Ma'lumki, qon ivish tizimi, agar tomir shikastlangan bo'lsa, darhol faollashadi va birinchi navbatda birlamchi tromb hosil bo'lishiga va keyinchalik ikkilamchi trombgga olib keladigan jarayonlar boshlanadi va shu bilan gemostazni ta'minlaydi. Hosil bo'lgan tromb qon reologiyasini buzmasligi uchun trombotik massalarning parchalanishi uchun javob beradigan boshqa mexanizmlar faollashadi. Trombni parchalash jarayoni antitrombin III, protein C va protein S ni o'z ichiga olgan ichki, fiziologik antikoagulyantlar tufayli sodir bo'ladi [29, P. 320–332, 60.76-83, 58–1636-1643-Yillarda Tug'ilgan.

Antitrombin III (AT III) qonni suyuq holatda saqlashda ishtirok etadigan eng muhim fiziologik antikoagulyant hisoblanadi. Bu jigar hujayralarida va qon tomir endoteliyasida sintez qilingan oqsil kelib chiqadigan moddadir. Qonda aylanib, Ha, Xiia, Ixa kabi qon ivish omillarining shakllanishini inhibe qiladi va trombin, kallikrein va plazminning inaktivatsiyasida ishtirok etadi. Uning mustaqil inhibitiv faolligi ancha past, ammo geparin bilan o'zaro ta'sirlashganda

uning faoliyati 1000 martadan ko'proq kuchayadi [11]. R. 341 342, 127.99-modda.

Trombotsitlarni quyish: trombotsitopeniya gitning asosiy xususiyati bo'lganligi sababli, o'z-o'zidan qon ketishining yo'qligi va muqobil antikoagulyantlar bilan davolash faktini hisobga olgan holda donor trombotsitlarini quyish kerakmi degan savol tug'iladi. Hozirda bu savolga aniq javob yo'q [18, P.10, 20.1813-1826 yillarda tug'ilgan, 26. 1036-1045 yillarda tug'ilgan. Ba'zi bemorlarda, ayniqsa og'ir trombotsitopeniya bilan antikoagulyant terapiya fonida qon ketishi bilan, trombotsitlar massasini quyish tavsiya etiladi. O'z-o'zidan, hayot uchun xavfli qon ketishining oldini olish uchun antikoagulyant terapiya fonida trombotsitlar soni $20 \cdot 10^9/l$ dan kam bo'lgan bemorlarda qon quyishni ko'rib chiqish ham oqilona [12. R. 120 128, 124.177-179-yillarda tug'ilgan.

Bu gitning paradoksal xususiyati bo'lgan tromboz: tromboz xavfi o'rtacha 30-50% dan og'ir trombotsitopeniya bilan 90% gacha o'zgaradi. Git birinchi marta 1960-yillarda yuqori kasallanish va o'lim darajasi bilan bog'liq holat sifatida tasvirlangan [31, p.40]. Git odatda geparin terapiyasi boshlanganidan 5-10 kun o'tgach trombotsitlar sonining keskin kamayishi (50% dan ortiq) bilan tavsiflanadi, geparin qayta ishlatilganda git rivojlanish ehtimoli yuqori [22, P 56-60. 26, 1036-104531 yillarda tug'ilgan.R. 37 R. 221236].

2019 yilda allaqachon italiyalik olim Juzeppe Lippi va boshqalar tomonidan nashr etilgan koronaviruslar to'g'ridan-to'g'ri suyak iligiga kirib, gematopoez jarayonlarini buzishi va otoimmun reaksiyalarni qo'zg'atishi mumkin [2 27-35, 47 bilan.144-modda].

O'tkir respirator sindromda trombotsitopeniyaning yana bir sababi Kovid bilan rivojlanishi zaif ifodalangan DIC sindromi bo'lishi mumkin [12 P.120-128,79.R. 102 110]. Og'ir o'tkir respirator sindromda virusli infeksiya va ventilyatorning kombinatsiyasi endotelial lezyonga, trombotsitlarning faollashishiga va agregatsiyasiga, o'pkada tromb hosil bo'lishiga va trombotsitlarni birgalikda iste'mol qilishga olib keladi. O'pka to'qimasi etuk

megakaryotsitlardan trombositlarni chiqaradigan joy bo'lishi mumkinligi sababli, kapillyar o'pka qon oqimidagi buzilishlar trombositlar iste'molining ko'payishi va ishlab chiqarishning kamayishi bilan bog'liq bo'lishi mumkin [24 P 183-185, 48.R].

Tarjima tibbiyoti tadqiqot markazi, Jinyintan kasalxonasi, (Vuxan, Xitoy) va intensiv terapiya bo'limi, Union kasalxonasi, Tongji tibbiyot kolleji, Huazhong fan va texnologiya universiteti, (Vuxan, Xitoy) Xiaobo Yang boshchiligida trombositopeniya COVID-19 bemorlarida tez-tez uchraydi va bu xavfning oshishi bilan bog'liq degan xulosaga keldi nozokomial o'lim. Trombositlar soni qancha past bo'lsa, o'lim darajasi shunchalik yuqori bo'ladi [12, P.120–128.39 P. 529–539, 49.509-modda].

§ 1.3. COVID-19 bilan kasallangan bemorlarda hujayra va gumoral immunitet

SARS-CoV-2 sabab bo'lgan COVID-19 pandemiyasi insoniyat uchun jiddiy tahdidga aylanib, er yuzidagi deyarli barcha insoniyatga ta'sir ko'rsatdi va 10 milliondan ortiq odamning o'limiga sabab bo'ldi [1 P.20-27, 50.55, 51-bandlarR. 497 511.] butun dunyoda. Odatda "sitokin bo'roni" deb ataladigan sitokin darajasining oshishi bilan namoyon bo'ladigan kuchli yallig'lanish ko'pincha ARDS (o'tkir nafas olish qiyinlishuvi sindromi) va ko'p a'zolar etishmovchiligi tufayli o'limga olib keladi [1, 20-27 betlar. 2, 27-35.4,198-210.5, 54-59.13, 1-10. 16, 25-26– Betlar].

Tug'ma immunitet reaksiyasi virusli infektsiyadan himoya qilish mexanizmining birinchi bosqichidir. Xostning dendritik hujayralaridagi naqshni aniqlash retseptorlari sitokin va kimyokin ishlab chiqarishni boshlash uchun virusning genomik DNKsi yoki RNKINI taniydi [3, 237-244. 4, 198 yildan 210 yilgacha. 9, 45-Sahifa 50.11, 341-342-Sahifalar. 12, P.120–128.16 P.25-26], bu esa o'z navbatida makrofaglar, neytrofillar va T hujayralari kabi immunitet hujayralarini manbalari va maqsadli hujayralariga qarab infektsiya joyiga jalb qiladi [2 27-35. 6, P. 25-30. 7, 2-sahifa 6.14.1197-1208 yillarda tug'ilgan. Yallig'lanishga qarshi sitokinlar, shu jumladan il-1, il-6 va boshqalar kabi

interleykinlar (il) dastlabki javobda asosiy rol o'ynaydi, il-10 kabi yallig'lanishga qarshi molekulalar esa doimiy reaksiya paytida hosil bo'ladi. yallig'lanishni nazorat qilish va immunitet gomeostazini saqlash uchun infektsiya [5, S.54-59.6, 25-30.9-Betlar, 45-50-Betlar. 15 P. 76-80]. O'limga olib keladigan sitokin bo'roni tufayli o'pkaning o'tkir shikastlanishining kuchayishi MERS-CoV va SARS-CoV infektsiyalari uchun ilgari xabar qilingan koronaviruslar oilasining belgisidir [7, P.2-6, 61. 1446-yilda tug'ilgan.].

Shunday qilib, COVID-19 bilan ko'plab klinik tadqiqotlar yallig'lanishga qarshi va yallig'lanishga qarshi sitokinlarning ko'payishi haqida xabar beradi [9, P.45-50.]. Yangi nashr etilgan keng qamrovli meta-tahlil bemorlarning og'ir guruhida il-2, il-2R, il-4, il-6, il-8, il-10, TNF-a va interferon-g (ifn-g) darajasining oshishini umumlashtirdi, ammo il-1b darajasining sezilarli darajada oshishi aniqlanmadi. Il - 17 [12,17]. Alohida bemorlarning ma'lumotlari asosida sintez qilingan ikki guruhli meta — tahlilda statistik jihatdan ahamiyatli ehtimollik nisbati ($p < 0,05$) faqat ikkita sitokin-il-6 va il-10 uchun og'ir kasallikning rivojlanishiga [13 P 1-10]. Ba'zi meta-tahlillar standartlashtirilgan o'rtacha farq yoki o'rtacha qiymat nisbati bo'yicha og'ir va og'ir bo'lmagan COVID-19 bemorlari o'rtasidagi il-6 darajasidagi farq haqida xabar berdi [16. R. 25-26 72P.244-249], bu og'ir va og'ir bo'lmagan bemorlarni farqlash uchun chegara sifatida ishlatilishi mumkin. Meta-tahlilning barcha xulosalari yuqori darajadagi heterojenlik bilan bog'liq edi. Uchta klinik tadqiqotning yana bir sintezi og'ir bemorlarda il-6/ifn- γ nisbatining oshishini aniqladi [17,P.4-11,] sezilarli heterojenlik bilan. 24 ta tadqiqotda 6242 bemorni qamrab olgan so'nggi meta-tahlil og'ir COVID-19 bilan og'rigan bemorlarda il-6 va il-10 darajasining oshganligini aniqladi, il-10 heterojenligi deyarli qayd etilmagan [18 p 9-10,73.P.90-97].

COVID-19 bemor kohortlari bo'yicha klinik tadqiqotlar il-6 ning boshqa sitokinlar, jumladan il-10, il-2, il-4, TNF-a va ifn- γ bilan birgalikda prognostik omil sifatida rolini o'rganib chiqdi. og'ir kasallik [20, P. 1813-1826,74.14-modda]. Ilgari tasvirlangan meta-tahlil tadqiqotlari og'ir COVID-19 bilan

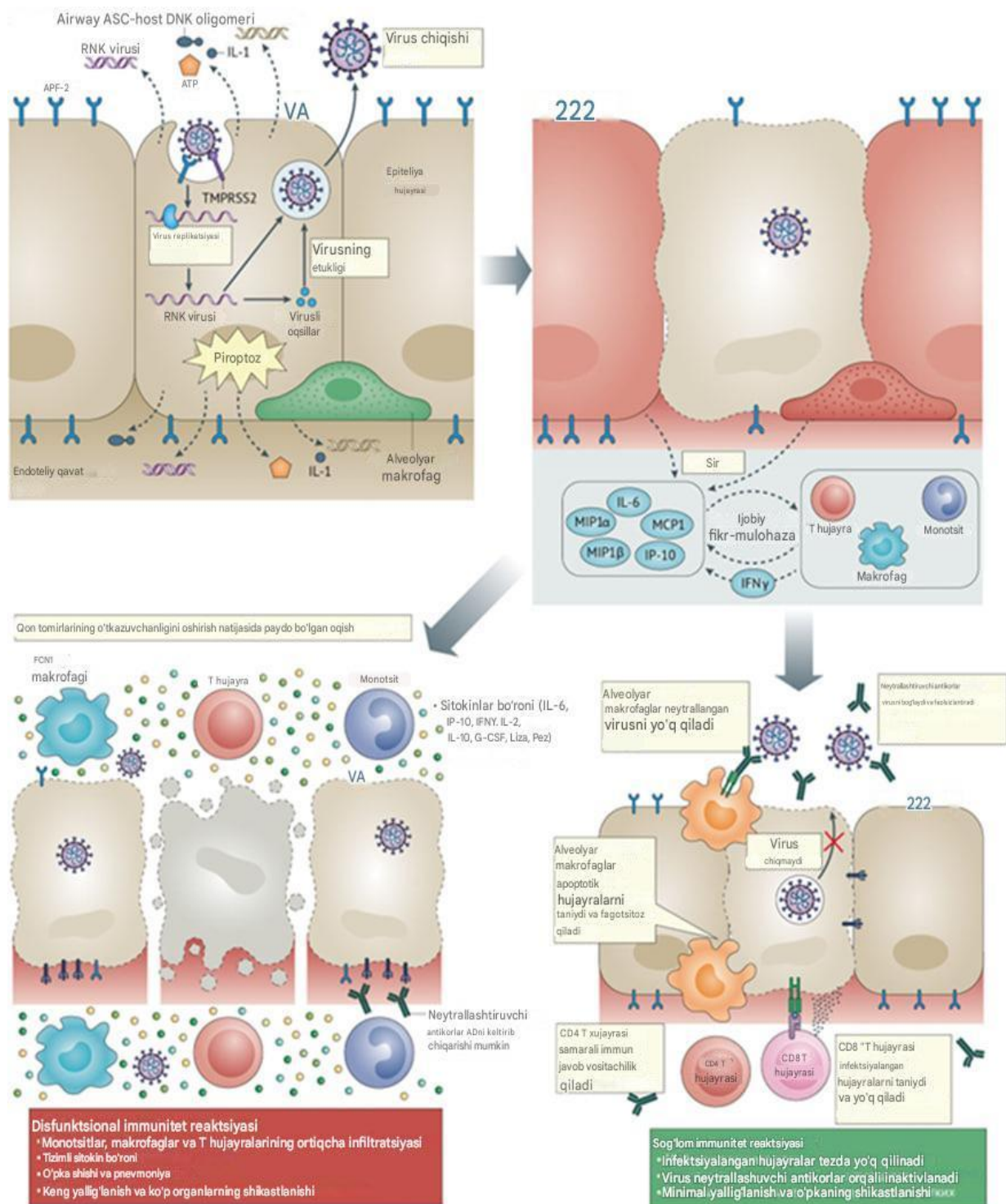
og'rigan bemorlarda sitokin darajasining oshishi haqida xulosaga keldi, ammo elshazli va boshq., qaysi qaror qabul qildi daraxt egri chizig'i va qabul qiluvchining ishlash xususiyatlarini tahlil qilish (ROC) bir nechta laboratoriya parametrlarining prognostik potentsialini baholash uchun, shu jumladan il-6 [13, P.1-10]. 501 bemordan iborat kohort bilan o'tkazilgan yana bir tadqiqotda [3, 237-244, 7.S. 2–6, 75.P. 1623-1626] bir nechta klinik parametrlar va il-6 darajasidan foydalangan holda o'lim xavfi modelini yaratishga harakat qilindi. Biroq, ko'plab klinik tadqiqotlar va meta-tahlillarga qaramay, bemorning sitokin qabul qilish darajasiga qarab kasallikning og'ir shakliga o'tishini bashorat qila oladigan har qanday ishonchli bashoratli usul erishib bo'lmaydigan bo'lib qolmoqda [78.R. 71 77, 85.731–738-yillarda tug'ilgan. Ushbu tadqiqotda biz logistik regressiya modelidan foydalangan holda Klassifikatorni qurish orqali og'ir va og'ir bo'lmagan bemorlar guruhlari o'rtasida tez-tez ishlatiladigan 13 sitokin markerlari darajasini meta-tahlil qilish orqali prognostik usulga erishishga harakat qilamiz.

Yuqoridagilardan kelib chiqqan holda, davom etayotgan COVID-19 pandemiyasini keltirib chiqargan SARS-CoV-2 tadqiqotining maqsadi kasallikning o'rtacha va og'ir kechishi bilan kasallangan bemorlarda il-1 betta, il-6, ifn- γ va boshqalar kabi sitokinlarning yuqori darajasini keltirib chiqaradi. Shunga qaramay, ma'lum bo'lishicha, ushbu sohadagi ko'plab nashrlarga qaramay, SITOKINLARNING COVID-19dagi roli yaxshi tushunilmagan. COVID-19 paytida sitokinlarning rolini aniqlash klinikalarda bemorlarni samarali boshqarish uchun kalit hisoblanadi. Ushbu tadqiqot prognozlash va klinik davolashda yordam berish uchun induktsiyalangan sitokinlar va COVID-19 kasalligining og'irligi o'rtasidagi bog'liqlikni aniqlash uchun keng qamrovli meta-tahlilni o'tkazdi [88. P.459–468, 92. P.693–704].

SARS-CoV-2 infeksiyasi va o'pka hujayralarining yo'q qilinishi infeksiyaga javob beradigan, sitokinlar va t va b hujayralarining birlamchi adaptiv immun javoblarini chiqaradigan makrofaglar va monotsitlarni jalb qilgan holda mahalliy immunitet reaksiyasini qo'zg'atadi. Ko'pgina hollarda, bu jarayon infeksiyani hal qilishga olib kelishi mumkin [90.P.1545–1546, 115.P.1362-

1388]. Biroq, ba'zi hollarda disfunktsional immunitet reaksiyasi paydo bo'ladi, bu og'ir o'pka yoki hatto tizimli patologiyaga olib kelishi mumkin (1.3-rasmga qarang).

Aksariyat odamlarda yollangan hujayralar o'pkada infektsiyani yo'q qiladi, immunitet pasayadi va bemorlar tuzalib ketadi. Biroq, ba'zi bemorlarda disfunktsional immunitet reaksiyasi mavjud bo'lib, u sitokin bo'ronini qo'zg'atadi, bu bilvosita o'pka to'qimalarida aniq yallig'lanishni keltirib chiqaradi. Kasalxonalarda intensiv davolanishga muhtoj bo'lgan og'ir COVID-19 bilan og'rigan bemorlarda IL-2, IL-7, IL-10, granulotsitlarni koloniyani ogohlantiruvchi omil (g-CSF), IP-10, MCP1, makrofag yallig'lanish oqsili 1a (Mip1a) va omilning yuqori darajasi qayd etilgan qon plazmasidagi o'sma nekrozi (TNF) [11, P.341-342. 35, 15-48-betlar]. Ushbu bemorlarda IL-6 darajasi vaqt o'tishi bilan o'sishda davom etdi va o'liklarda omon qolganlarga qaraganda nisbatan yuqori edi.



Rasm 1.3. Inson tanasida virus yo'li

SARS-CoV-2 ga t-hujayrali va b-hujayrali immunitet reaksiyasi COVID-19 belgilari boshlanganidan taxminan 1 hafta o'tgach amalga oshiriladi. CD8+ t hujayralari virus bilan kasallangan hujayralarga to'g'ridan-to'g'ri hujum qilish va yo'q qilish uchun muhim, CD4+ t hujayralari esa CD8 + t hujayralari va B hujayralarini faollashtirish uchun juda muhimdir. CD4 + t hujayralari immunitet

hujayralarini jalb qilishni boshqaradigan sitokinlarni ishlab chiqarish uchun ham javobgardir. COVID-19 bemorining birinchi otopsi o'pkada mononuklear hujayralar (ehtimol monotsitlar va T hujayralari) to'planishini va periferik qonda giperaktiv t hujayralarining past darajasini aniqladi [116. P.998–1000,121.P.507-535]. Bemorlarda limfopeniya va periferik t hujayralari darajasining pasayishi haqidagi xabarlar bilan bir qatorda [6, P.25-30.34, P. 4-8.40, P. 12-18], bu dalillar shuni ko'rsatadiki, t hujayralari virusli infeksiyani nazorat qilish uchun qon oqimidan infeksiya markaziga jalb qilinadi. COVID-19 bilan og'rigan bemorlarda t hujayralarining kuchli tükenmesi va funktsional xilma-xillikning pasayishi kasallikning og'ir kechishining rivojlanishini ko'rsatdi [8,P.468-472,125.P.495]. Javobning zaiflashishiga qaramay, SARS-CoV infeksiyasidan tuzalib ketgan bemorlarda koronavirusga xos xotira t hujayralari paydo bo'ldi, ular tiklanishdan 2 yil o'tgach aniqlandi [32, P.43-45, 130.P.670].

COVID-19 bilan og'rigan bemorlarda b-hujayrali immunitet reaksiyasi simptomlar boshlanganidan taxminan 1 hafta o'tgach, t-yordamchi follikulyar hujayralar reaksiyasi bilan bir vaqtda sodir bo'ladi [30, P 3-13]. SARS-CoV infeksiyasi bo'lgan bemorlarda B hujayrali javob odatda birinchi navbatda nukleokapsid (N) oqsiliga qarshi sodir bo'ladi. Birinchi alomatlar paydo bo'lganidan keyin 4-8 kun ichida boshqoq oqsillariga Antikor titrining oshishi aniqlanadi [33 P 251-261]. Spike oqsillariga neytrallashtiruvchi antikorlar kasallikning 2-haftasida ishlab chiqarila boshlaydi va ko'pchilik bemorlarda neytrallashtiruvchi antikorlar 3-haftada ishlab chiqariladi [11.S.341-342,14.1197-1208 yillarda tug'ilgan. Virusli yuk SARS-CoV-2 uchun SARS-CoV [19, P 175-177] ga qaraganda tezroq cho'qqisiga chiqishini hisobga olsak, Antikor ishlab chiqarish ham erta boshlanishi mumkin. Ko'rinib turibdiki,bemorlarning bir qismida SARS-CoV-2 ga uzoq muddatli antikorlar ishlab chiqarilmasligi mumkin [15, P.76-80.]. Ushbu bemorlar qayta infeksiyaga duchor bo'ladimi yoki yo'qmi noma'lum bo'lib qolmoqda, bu haqda alohida xabarlar mavjud [17, P.4-11, 96.73-84-betlar].

§ 1.4. COVID -19 bilan kasallangan bemorlarda ARDS

O'tkir respirator distress sindromi (ARDS) - o'pka parenximasining o'tkir diffuz yallig'lanish shikastlanishi, turli xil zarar etkazuvchi omillarga o'ziga xos bo'lmagan reaksiya sifatida rivojlanadi va o'pka to'qimalarining tuzilishi buzilganligi va gazlangan o'pka to'qimalarining massasining pasayishi tufayli o'tkir nafas etishmovchiligi (ODN) (ko'p a'zolar etishmovchiligining tarkibiy qismi sifatida) shakllanishiga olib keladi [29, P.320-332,112.R. 1-6].

O'pka trombozi ARDS sabab bo'lgan sepsisda tez-tez uchraydi [30, P.3-13]. Koagulyatsion disfunktsiya COVID-19da juda keng tarqalgan va D-dimerning ko'payishi bilan aniqlanadi [29, P.320–332.]. O'lim holatlarida diffuz mikrovaskulyar tromboz kuzatiladi, bu trombotik mikroangiopatiyani ko'rsatadi va COVID-19 SARS o'limining ko'p qismida trombotik DIC belgilari mavjud[29, P.320-332. 30, 3-13-betlar]. Bu o'pkada kuzatilgan atipik yoki kutilmagan ko'rinishlarning ayrimlarini, masalan, ko'krak qafasi kompyuter tomografiyasida kengaygan o'pka tomirlarini va plevrit og'rig'i epizodlarini tushuntirishi mumkin. Oddiy ARDS kamdan-kam hollarda vazodilatatsiya haqida xabar beradi, ammo ko'p hollarda COVID-19 ARDS kuzatilgan [9, p.45-50. 29, 320-332-betlar].

Asta–sekin infektsiyaning patologik namoyon bo'lishi nafaqat og'ir nafas olish etishmovchiligini keltirib chiqaradigan virusli pnevmoniya, balki qon tizimidagi giperkoagulyatsion holat ekanligi aniq bo'ldi [29, P.320-332]. COVID-19 bilan og'rigan bemorlarda kuzatilgan giperkoagulyatsiya yoki gipokoagulyatsiya asosidagi molekulyar mexanizmlar yallig'lanish bilan kuchli bog'liqlikni ko'rsatadi [2, 27-35 dan. 30, 3-13-betlar].

Og'ir covid-19 bilan og'rigan bemorlarda trombositopeniya tez-tez rivojlanadi, ammo gemorragik asoratlari kam uchraydi [30,P.3-13]. Ushbu tadqiqotning dolzarbligi shundan iboratki, COVID-19 bemorlariga tibbiy yordam ko'rsatishning iqtisodiy jihatdan samarali sxemasi ishlab chiqilgan bo'lib, bu davlatning moliyaviy yukini sezilarli darajada kamaytirishi mumkin. Gemostaz o'zgarishlarini o'rganish kasallikning rivojlanish patogenezini tubdan qayta ko'rib chiqish, differentsial diagnostika, komorbidlikning kasallik kurslariga ta'siri,

COVID-19 kasallarini maqsadli davolash uchun covid-19 kasalligining dori terapiyasi uchun muhim bosqichdir[131.P.438–440,126.P.1907–1918].

Viruslar ta'siridan kelib chiqadigan deyarli har qanday og'ir yuqumli jarayon ma'lum darajada yoki boshqa darajada o'rtacha trombositopenik holatning rivojlanishi bilan birga keladi [2, 27-35 dan.]. Virusli infeksiyalar trombositlarning faollashishiga va allaqachon faollashtirilgan trombositlarning leykotsitlarga yopishishiga olib keladigan tizimli yallig'lanishga olib kelishini hisobga olsak[29, P.320–332,93.P.5474-5480]. Trombositopeniya bilan bog'liq omillar, virusli ta'sirning asoratlari sifatida, kuchli immunitet reaksiyasining rivojlanishi va yallig'lanishga qarshi sitokinlarning chiqarilishi bilan bog'liq (sitokin bo'roni) koagulopatiya jarayonini yanada kuchaytiradigan qo'shimcha kuchli bashorat qiluvchi sifatida [8 C468-472].

Og'ir o'tkir respirator sindromda virusli infeksiya endotelial disfunkciya, trombositlarning faollashishiga va agregatsiyasiga, o'pkada trombositlar hosil bo'lishiga va trombositlarni birgalikda iste'mol qilishga olib keladi [17, P.4-11,94.1404-1419betlar}. O'pka to'qimasi etuk megakaryotsitlardan trombositlarni chiqaradigan joy bo'lishi mumkinligi sababli, kapillyar o'pka qon oqimidagi buzilishlar trombositlar iste'molining ko'payishi va ishlab chiqarishning kamayishi bilan bog'liq bo'lishi mumkin [12 P.120–128.].

Trombositlar suyak iligida gematopoetik ildiz hujayralaridan rivojlanadigan megakaryotsitlar tomonidan ishlab chiqarilishi ma'lum [4, P.198– 210.26]. Koronavirus infeksiyasi suyak iligiga osongina kirib, to'g'ridan-to'g'ri megakaryotsitlarga ta'sir qilishi mumkin. Megakariopoez turli sitokinlar (masalan, GM-CSF, IL-3, IL-6, IL-11, FGF4 va SDF-1) tomonidan qo'zg'atiladi, trombopoetin (tpo) bu erda eng muhim hisoblanadi [27,P. 230-232.28.R. 517 525.]. Trombositlar gemostazdagi Markaziy roldan tashqari, oq qon hujayralari va endotelial hujayralar bilan to'g'ridan-to'g'ri o'zaro ta'sir qilish va oq qon hujayralarini jalb qilishni kuchaytiradigan va ularning faollashishiga olib keladigan eruvchan yallig'lanish vositachilarini chiqarish orqali yallig'lanish reaksiyalari va immunitet reaksiyalarini modulyatsiya qiladi. Trombositlarning neytrofillar bilan bog'lanishi

ularning fagotsitozi bilan birga keladi, bu trombositlar sonining kamayishiga yordam beradi va natijada qon ketishi mumkin [29, P. 320-332 betlar}

Koagulyatsion gemostaz tizimining uzoq muddatli faol ishlashi natijasida qon ivish omillarining shakllanishi buziladi yoki susayadi va degradatsiyasi kuchayadi, bu esa o'z navbatida trombositlar funktsiyalarining tugashiga olib keladi, ehtimol gipokoagulyatsiya va qon ketishiga olib keladi [8.B.468 472,89.P.632–644]. Bundan tashqari, fibrin parchalanish mahsulotlarining yuqori darajasi trombositlar funktsiyasiga va fibrin monomerlarining polimerizatsiyasiga (fibrinning ko'ndalang "o'zaro bog'lanishi") ta'sir qilishi va shu bilan qon ketish tendentsiyasini yanada kuchaytirishi mumkin [3, 237-244. 6 B. 25 30].

Ushbu mavzuning dolzarbligi, shuningdek, kech koagulogik kasalliklar og'ir kursning sabablaridan biri, uzoq muddatli kasalxonaga yotqizish va kamdan-kam hollarda kasallikning halokatli natijasidir.

Tasdiqlangan COVID-19 infeksiyasi bo'lgan odamda ARDS ARDS diagnostik mezonlariga javob beradi: (1, B. 20-27,) o'tkir gipoksik nafas etishmovchiligi, (2 .B. 27-35,) nafas olish alomatlari yomonlashgandan keyin 1 hafta ichida namoyon bo'lishi; (3 C 237-244) ko'krak qafasi rentgenografiyasi, kompyuter tomografiyasi yoki ultratovush, bu effuziyalar bilan to'liq izohlanmaydi; va (126.P. 943-947) yurak etishmovchiligi bu o'tkir gipoksik nafas etishmovchiligining asosiy sababi emas [29,P. 320-332.87.P113-115] deb nomlangan.

ARDS o'pkada diffuz alveolyar shikastlanishga olib keladi[2 27-35,]. O'tkir bosqichda alveolalarda gialin membranasi hosil bo'ladi, so'ngra internod kengayishi, shish paydo bo'ladi, so'ngra fibroblastlarning tashkiliy bosqichda ko'payishi kuzatiladi. COVID-19 o'pkada diffuz alveolyar shikastlanishning tipik ARDS patologik o'zgarishini keltirib chiqaradi [29, P. 320-332].

Ushbu o'ziga xos ARDS ning funktsional oqibatlari shamollatish-perfuziya muvozanatining keskin oshishi va mikrovaskulyar o'pka trombozining aniq komponenti bilan gipoksik vazokonstriksiya refleksining yo'qolishi bo'lib, bu lak-tatdegidrogenaza va D-dimer darajasining oshishi bilan tasdiqlanadi [4,P.198–210.30, P. 3-13]. ARDS ning ilg'or bosqichlarida mikrovaskulyar trombozda

endotelial shikastlanishning rivojlanishi nafaqat o'pkada mahalliy darajada tarqalishi, balki buyraklar, miya va boshqa hayotiy organlarning mikrovaskulyar to'shagini o'z ichiga olgan tizimli yallig'lanish reaksiyasini kuchaytirishi mumkin [5,B. 54-59].

§ 1.5. COVID -19 bilan og'rigan bemorlarda plazmoferezdan foydalanish

O'tkir pnevmoniya fonida yuzaga keladigan o'pkaning nafas olish parenximasi shikastlanishining rivojlanishida asosiy patologik jarayonning havo yo'llari bo'ylab tarqalishi emas, balki endotoksemiya ham tirik mikroblarning, ham yallig'lanish mahsulotlarining aylanishiga olib keladi, bu endotelial hujayra membranalarining o'tkazuvchanligini buzilishiga olib keladi. nafaqat suyuqlik, balki oqsil ham [4, C. 198 210.5,C. 54 59. 8, S468 472]. Shuni ham yodda tutish kerakki, poroz endoteliy orqali kiradigan oqsil gialin membranalarining shakllanishini hosil qiladi, ular davolangandan keyin ham bunday bemorlarning surunkali nafas olish etishmovchiligining rasmini aniqlaydi. Buyrak parenximasida bir xil darajada jiddiy shikastlanish yuzaga keladi, bu esa o'tkir buyrak etishmovchiligiga, anuriyaga olib keladi. Va bunday o'zgarishlar davolanishdan keyin ham izziz o'tmaydi, bu surunkali buyrak etishmovchiligining rivojlanishiga olib keladi [136.P.105–113]

O'tkir pnevmoniya bilan og'rigan bemorlarda o'pka shikastlanishining ikki turi rivojlanadi – birlamchi, patogenlarning nafas olish teshiklari orqali tarqalishiga bog'liq va ikkilamchi, mikroblar va yallig'lanish mahsulotlarining toksemiya rivojlanishi bilan birlamchi o'choqdan qonga kirib borishi natijasida yuzaga keladi. Shu bilan birga, o'pka parenximasi uchun xavf endi nafas yo'llarining epiteliysi tomonidan emas, balki qon tomirlari endoteliyasi orqali qon tomonidan tahdid qilinadi. Qonda aylanib yuradigan toksik mahsulotlar nafaqat qon tomirlari devorining endoteliyiga, balki qonning tarkibiy qismlariga, asosan uning hujayralariga zararli ta'sir ko'rsatadi. Xususan, trombotsitlarning faollashishi ularning yopishqoqligini oshirishga, mikroagregatlarning paydo bo'lishiga yordam beradi, ular keyinchalik DIC reaksiyalari kaskadini shakllantirish uchun yadroga aylanadi, rag'batlantiruvchi va mikrotrombozlar va qon ketish [5,p.54-59.80.P.122,81.P.791–796]. Bunday sharoitda RDS nafas olish parenximasining

ikkilamchi toksik shikastlanishi bo'lib, hujayra membranalarining o'tkazuvchanligi buzilganda yuzaga keladi. Bu juda yuqori o'limni belgilaydigan koronavirus infeksiyasidagi lezyonlarning bunday "yig'indisi" -80% gacha [4, C468-472.78. P.791–796.83. P. 2411–2418].

RDSNI davolashning an'anaviy yondashuvlari asosan yuqoridagi tashxislar va ushbu asoratni keltirib chiqargan sabablarni baholash tufayli etarli emasligi bilan belgilanadi. Agar sabab patogenezning faqat yallig'lanish komponenti bo'lsa, sa'y-harakatlar antibiotik terapiyasini ta'minlashga, "Ultra keng" ta'sirga ega yangi, kuchliroq antibiotiklarni izlashga qaratilgan. Jarayonning rivojlanishi patogenlarning antibiotiklarga nisbatan past sezgirligi bilan bog'liq deb ishoniladi [84, P. 98-110.86, P. 6785–6797. 71, P.681–686]. Biroq, mikroblarni o'ldiradigan har qanday, hatto eng samarali antibiotiklar ham ularning toksinlarini yo'q qila olmaydi va mikroblar tanalarining o'zi maxsus yo'q qilish tizimini talab qiladi va fagotsitik faollikning pasayishi sharoitida ular tanada saqlanib qoladi va zararli ta'sirini davom ettiradi. ARDS uchun o'ziga xos davolash usullari hali topilmaganligi sababli, faqat sun'iy shamollatish (ventilyator) ga umidlar saqlanib qolmoqda [Fan E. va boshq., 2018; Patel B. et al., 2019]. Shu bilan birga, uzoq muddatli ventilyatsiyaning tabiiy asoratlari pnevmoniya va sepsis bo'lib, ular nafaqat nafas yo'llarining mikrobial urug'lantirilishi tufayli, balki interleykinlar 6 va 8 (IL-6, IL-8) kabi sitokinlarni ajratish bilan tizimli yallig'lanish reaksiyasi sindromi (septik shok) rivojlanishi bilan ham rivojlanadi. o'simta nekrozi omili α (TNF- α) [67, P. 2255–2273.68.3437–3470.64-yillarda tug'ilgan.P.242-247]. Shunday qilib, yana ayanchli tsikl boshlanadi, uni yirtib tashlashning iloji yo'qdek. Taqdim etilgan tahlil RDSNI davolash muammosining to'liq murakkabligini ko'rsatadi, lekin ayni paytda uning terapiyasiga patogenetik yondashuvning deyarli to'liq yo'qligi, o'pka va boshqa organlarning shikastlanishining endotoksik tabiati faktini e'tiborsiz qoldirishdan iborat va natijada detoksifikatsiya usullaridan foydalanmaslik [69, P. 286. 70.P.126, 99}.

Gemosorbtsiya RDS uchun tavsiya etilgan detoksifikatsiya usullaridan biridir. 3-4 BCC gacha bo'lgan uglerod sorbentlari bo'lgan ustun orqali o'tish bilan

gemosorbtsiya bilan ko'plab patologik mahsulotlarning to'liq yo'q qilinishi va hatto tirik bakteriyalarning kechikishi va fiksatsiyasi sodir bo'ldi, masalan, *Pseudomonas aeruginosa* infeksiyasi bilan gemosorbtsiya antibiotik terapiyasining etarli emasligi sababli yagona haqiqiy samarali davolash usuli edi[65].R. 130 136.66.P.24,113.R. 1491-1502] o'rtacha molekulalar darajasi pasaygan, umuman qonning toksikligi (protozoa omon qolish vaqtiga ko'ra), umumiy holat yaxshilangan, o'pkada o'zgarishlar teskari rivojlangan, rentgenologik tekshiruvda ko'rinadigan [62, P.519–550.63 P. 369].

V. A. Voinov va hammualliflarning tadqiqotida 1998-2015 yillarda davolanayotgan ARDS og'ir bosqichi bo'lgan 44 bemorni davolash tahlili o'tkazildi, ular orasida 15 bemor an'anaviy dori terapiyasi usullari bilan davolandi va ARDS og'irligi bilan taqqoslanadigan 29 bemor gemosorbtsiya yoki plazmaferoz yordamida zararsizlantirildi. Gemosorbtsiya ustunlar orqali aylanma qonning 1-2 hajmini o'tkazish bilan amalga oshirildi. Membranali plazmaferoz Rossiyaning PFM-800 yoki rosa plazmofiltrlari yordamida Gemos-PF va Gemofeniks apparatlarida (Texnoloji Trackpor, Moskva) plazma almashinuvi rejimida 1,2-2,5 l yoki 0,5-1,0 hajmli aylanma plazma (OCP) olib tashlandi va yangi muzlatilgan donor plazmasi bilan almashtirildi [4, C. 198-210. 5 S. 54 59,114.334]

Barcha bemorlar an'anaviy dori terapiyasini oldilar va nafas olish etishmovchiligi rivojlanishi bilan-o'pkaning sun'iy ventilyatsiyasi (ventilyator), og'ir holatlarda ekshalatsiya oxirida ijobiy bosim (MPCV). Shu bilan birga, agar 29 bemorning asosiy guruhida 21 kishi (72,4%) qutqarilgan bo'lsa, 19 bemorning taqqoslash guruhida atigi 6 kishi (31,6%) omon qoldi. [4, C.198-210]

MZRFNING vaqtinchalik uslubiy tavsiyalarida (09.2021 yildagi 12-versiya), shuningdek, covid-19 kritik kursi bo'lgan bemorlarda vaskulyar endotelial disfunktsiya, koagulopatiya, fosfolipidlarga antikorlari bo'lgan trombozlar, klinik ko'rinishi halokatli antifosfolipid sindromiga o'xshashligi tasvirlangan. Klinik va patologik o'zgarishlarni DIC va trombotik mikroangiopatiya (TMA) bilan rivojlanadigan ko'p organli tromboz bilan farqlash qiyin. COVID-19 patogenezida tromboz muhim rol o'ynaydi. O'pka arteriyalarining trombozi ba'zan yurakning o'ng

qismlariga o'tadi, turli organlarning arteriyalarining trombozi ularning infarktlari (miokard, miya, ichak, buyrak, taloq) rivojlanishi bilan tavsiflanadi, ekstremitalarning gangrenasi ham tasvirlangan [3 dan 237-244]. Bu COVID-19 o'pkasidagi o'zgarishlarni a/H1N1 grippi va boshqa koronavirus infeksiyalarida ilgari kuzatilganlardan ajratib turadi.[46.P. 829-838.45 P. 220] yuqoridagi tavsiyalarning 5.6.4-bandida ekstrakorporeal membranani kislorod bilan ta'minlash usuli (ECMO) tasvirlangan bo'lib, u ekstrakorporeal membrana plazmaferenzi usuliga asoslangan. ECMO-dan foydalanish to'g'risida qaror faqat standart terapiyaning barcha arsenalidan, shu jumladan shamollatish va pron-joylashishni (qorin bo'shlig'i holati) samarasiz ishlatilgandan keyingina qabul qilinishi kerak. Vena-venoz ECMO ko'rsatkichi quyida keltirilgan ko'rsatkichlarni umumlashtirishda 3 ball yoki undan ko'p natijadir: polis-segmental pnevmoniya KT 3-4, (1 ball) RO2/FiO2 60 mm simob ustuni. 12 soatdan ortiq (2 ball), o'pkaning protektiv shamollatilishi sharti bilan - MPCV \ u003e 10 sm suv. , 4-6 ml/kg gacha, havo yo'llarida eng yuqori bosim [3, 237-bet-244,43.P146,44.P123].

Rossiyaning gemaferenz va ekstrakorporeal gemokorreksiya sohasidagi mutaxassislar milliy jamiyati 2020 yil 27 martda COVID-19 bilan bog'liq pnevmoniyada ekstrakorporeal detoksifikatsiya (membrana plazmaferenzi) dan foydalanish bo'yicha tavsiyalar e'lon qildi. Bunday holda, plazma donorga almashinuvi shaklida ekstrakorporeal detoksifikatsiya usulini tanlash tavsiya etiladi (eksfuziya qilingan/qayta ishlangan plazmaning tavsiya etilgan umumiy hajmi – 1 SSP) yoki sitokinlarning selektiv gemosorbsiyasi(stirol va divinilbenzol kopolimeriga asoslangan gemosorbentlar: Sitosorb (AQSh), NA330 (XXR), Decepta (RF), Efferon (RF)) (hajmi va protseduralarning ko'pligi ishlatilgan sorbsiya ustunining xususiyatlari bilan belgilanadi) [32.P45, 30, P 3-13].

Amerika plazmaferenz jamiyati 2019 yilda ko'p a'zolar etishmovchiligi va aralash etiologiya sepsisini davolash uchun terapevtik plazmaferenzni 2-darajali usul sifatida tavsiya qildi.dalil. Va 2020 yil noyabr oyida Amerika aferez jamiyati nashrlarida ARDS kompleks terapiyasida terapevtik aferez invaziv shamollatish vaqtini 7-12 kundan 40-44 soatgacha qisqartirishga olib kelgan klinik holatlar

tasvirlangan [1 P.20-27.42, P. 507–513]. Shu bilan birga, samarali plazmaferezning asosiy mexanizmi yallig'lanish sitokinlarini yo'q qilishdir [41, P.130,100.89-93-betlar].

Yuqoridagi ma'lumotlardan ko'rinib turibdiki, ARDS ning og'ir darajalarida ekstrakorporal detoksifikatsiya usullaridan foydalanish kasallikning umumiy natijasiga ta'sir ko'rsatdi. Bemorning olib tashlangan plazmasini "qobiliyatsiz" antikorlar, immunoglobulinlar, komplement, opsoninlar bilan yangi muzlatilgan donor plazmasiga almashtirish bilan plazma almashinuvi yanada barqaror natija beradi, uning yuqoridagi immun komponentlari darhol patogenlar va boshqa patologik mahsulotlar bilan kurashishni boshlaydi.[40.12 33-Modda, 251-Modda 261,34-Modda.P.78]. Shuni ta'kidlash kerakki, ushbu yondashuv nafaqat gumoral, balki hujayra immunitetini ham normallashtiradi, chunki makrofag retseptorlari opsonizatsiyasi komplementsiz sodir bo'lmaydi, ularsiz patogenlarni ushlash va keyinchalik yo'q qilish mumkin emas. Bu, ayniqsa, bemorning GCP ga yaqinlashadigan hajmdagi plazmani almashtirishda yanada ishonchli natijani beradi [39, P.529–539,35 P. 15-48].

Qon tomirlarining porozligini yo'q qilishga yordam beradigan detoksifikatsiyadan foydalanish RDS uchun patogenetik jihatdan ancha oqlangan davolash usuli hisoblanadi, chunki alveolaga toksik moddalar qabul qilishni to'xtatgandan so'ng, yaqin soatlarda tabiiy sirt faol moddalarning ko'payishi tiklanadi, bu uning ekzogen preparatlarini kiritish zaruratini yo'q qiladi [3, 237-244].

Faol detoksifikatsiya terapiyasini o'tkazish ham oqilona –plazmaferez. Darhaqiqat, deyarli har doim buyraklardan "toksik matbuot" olib tashlanganidan so'ng, ularning ekskretor funksiyasi tiklandi. Ertasi kuni diurez kamida 500-700 ml ni tashkil etdi.shu bilan birga, boshqa hayotiy organlar-o'pka, jigar, yurak, miyaning funksional holati yaxshilandi [138].P.335-337].

O'tkir jigar etishmovchiligining qo'shilishi bilan transaminaz – Alt va ast kabi bilirubin darajasi oshadi. Va gepatotsitlardan "toksik press" ni olib tashlash jigar faoliyatini tezda normallashtiradi. Haddan tashqari gipoksiya bilan miya tuzilmalari,

chuqur gipoksik komaga qadar zararlanadi. Markaziy va periferik qon aylanishining buzilishi kuchaymoqda [139.P.67-78].

Ko'p a'zolar etishmovchiligining qo'shilishi bilan juda og'ir RDS bilan buzilishlar va gemodinamikalar paydo bo'ladi, bu esa ekstrakorporeal detoksifikatsiyaning har qanday protseduralarini bajarishni qiyinlashtiradi. Shu bilan birga, Rossiyaning "Gemofeniks" apparatlari mavjud bo'lib, ular "shudring" plazmofiltrlari bilan plazmaferezni ham, mavjud bo'lgan gemosorbentlar bilan gemosorbsiyani ham amalga oshirishga imkon beradi, hatto beqaror gemodinamika bilan ham, faqat simpatomimetika yordamida nisbatan qoniqarli darajada saqlanadi. Bu 65-70 ml dan oshmaydigan ushbu apparatning ekstrakorporeal konturini to'ldirishning kichik hajmini hisobga olgan holda mumkin bo'ldi, bu hatto chaqaloqlarda ham, hatto chaqaloqlarda ham bunday davolanishni amalga oshirishga imkon beradi [4, P. 198-210]

Shuning uchun ARDS bilan kasallangan bunday bemorlarni o'ta og'ir holatda davolash juda qiyin vazifadir. Bir qator patogenlarning qonda aylanish ehtimoli kattaligini hisobga olgan holda, birinchi bosqichda massiv gemosorbsiyaga murojaat qilish tavsiya etiladi, bu 1-2 BCC ni sorbsiya kolonnasi orqali o'tkazishda sezilarli detoksifikatsiyadan tashqari, dekontaminatsiyani ham ta'minlaydi – patogenlarning sorbentidagi kechikish, ham tirik, ham o'lik, bu bemorlarning holatini barqarorlashtirishga olib keladi. Nafaqat o'pkaning, balki boshqa barcha hayotiy organlarning funktsiyalari yaxshilanadi [5, p.54-59].

Ikkinchi bosqichda, ertasi kuni, siz kamida 60-80% SSPni olib tashlash va yangi muzlatilgan donor plazmasining teng hajmini almashtirish bilan plazmaferezni boshlashingiz mumkin. Shu bilan birga, detoksifikatsiyadan tashqari, nafaqat gumoral, balki uyali immunitetni tiklash bilan immunitetni himoya qilish tizimini tuzatish ("protezlash") ham mavjud. Ko'pincha bu gemosorbsiya va plazmaferез seanslari tananing o'zi avtoregulyatsiya tizimlarini tiklashi va kritik holatdan chiqishi uchun etarli bo'ladi [141. P.565–574,135.P.491].

Shuni yodda tutish kerakki, qon ketishining yuqori xavfi antikoagulyantlardan foydalanishning maxsus taktikasini talab qiladi. Avvalo, geparin butunlay chiqarib

tashlanadi va ekstrakorporeal konturda qon trombozining oldini olish natriy sitrat eritmalari (ACD-A) bilan ta'minlanadi. Shunga qaramay, bunday o'ta og'ir sharoitlarni kutmaslik va RDS ning dastlabki bosqichlarida, uning rivojlanishining salbiy dinamikasi allaqachon paydo bo'lganda etarli davolanishni amalga oshirish kerak. Bunday holda, ba'zi hollarda ORDS zo'ravonligining tez o'sishini hisobga olish kerak, bu erda bir necha soat ichida bunday bemorlarni "yo'qotish" mumkin[137.P. P.1141].

Shunday qilib, eksperimental va klinik tadqiqotlar ARDS ning toksik tabiatini etarlicha ishonch bilan ko'rsatadi, bu esa in vitro detoksifikatsiyaning turli usullarini amalga oshirishni asosli qiladi[140.P.364–374]. Toksik mahsulotlarni olib tashlash va yangi muzlatilgan donor plazmasi bilan almashtirish bilan plazmaferoz, ayniqsa dori terapiyasi samarasiz bo'lsa, ijobiy natijalarga erishishi mumkin.

II BOB. KORONAVIRUS INFEKTSIYASINING ASOSIY TEKSHIRISH USULLARI

§ 2.1. Tekshirilgan shaxslarning umumiy xususiyatlari

Ushbu tadqiqot bir markazli, istiqbolli, randomizatsiyalangan kohort ilmiy tadqiqoti bo'lib, yangi turdagi koronavirus infeksiyasining laboratoriya-klinik usullari bilan immunologik va gemostaz buzilishlarini aniqlash vazifasini qo'ydi.

Bemorlarni tadqiqotga kiritish va chiqarib tashlashning umumiy xususiyatlari va mezonlari.

Biz bemorlarni tadqiqotga kiritish va chiqarib tashlash mezonlarini ishlab chiqdik. Bemorni tadqiqotga kiritishning asosiy mezoni bemorning xohishi va bemorning yoki yaqin qarindoshlarining ixtiyoriy roziligi bo'lib, tadqiqotning maqsadi va vazifalari haqida batafsil tushuntirishdan so'ng.

Tadqiqotda shaxsning maxfiyligi va bemorning identifikatsiyasi ushbu tadqiqot uchun maxsus ishlab chiqilgan kodlash orqali kuzatilgan. Tadqiqotning istiqbolli xususiyatini hisobga olgan holda, tadqiqotda bemorlarning ishtiroki to'g'risida ixtiyoriy ravishda xabardor qilingan rozilik varaqalari qo'llanildi.

Tadqiqotning kuzatuv xususiyati tufayli tadqiqotda ishtirokchilar uchun xavf yo'q edi. Tadqiqotda manfaatlar to'qnashuvi yo'q. Ikkala tomon ham hech qanday mukofot yoki pul kompensatsiyasini olmagan tadqiqotda ishtirok etish orqali.

Tadqiqot jinsi, kursning og'irligi, kasallikning natijasi, bemorning shikoyatlari (isitma, zaiflik, bosh og'rig'i, mushak og'rig'i, bo'g'im og'rig'i, diareya, ko'ngil aynishi, qusish, shuningdek ta'm, hid, ko'rish qobiliyatini yo'qotish) va doimiy o'zgaruvchilar kabi quyidagi kategorik o'zgaruvchilarni to'playdi. yoshi, bo'yi, vazni, yotoqlarning davomiyligi-kasalxonadagi kunlar, isitma kunlarining davomiyligi, o'pka to'qimalarining shikastlanish foizi, klinik va laboratoriya tekshiruvlarining dinamik ko'rsatkichlari, shu jumladan sitokin darajasi sifatida immunologik testlar.

Tadqiqotga qo'shilish mezonlari quyidagicha edi:

-Zangiota-1 ixtisoslashtirilgan klinikasida statsionar davolanayotgan 18 yoshdan oshgan erkaklar va ayollar;

- qonda RNK virusi mavjudligi bilan tasdiqlangan koronavirus infeksiyasi;

- tadqiqotda ishtirok etish uchun bemorning ixtiyoriy roziligi.

Istisno mezonlari quyidagilardan iborat edi:

- surunkali qon kasalliklari

- tizimli otoimmun kasalliklar

- inson immunitet tanqisligi virusi bilan kasallangan

- koronavirus infeksiyasini yuqtirishdan oldin buyrak yoki jigar shikastlanishining og'ir darajasi

- homilador ayollar

- 18 yoshgacha bo'lgan bemorlar

- etarli ma'lumotlarga ega bo'lmagan bemorlar tadqiqot ehtiyojlarini qondiradi.

Tadqiqot ob'ekti va joyi:

Barcha tadqiqotlar koronavirus infeksiyasi bilan og'rigan bemorlarni davolash uchun Zangiota №1 ixtisoslashtirilgan shifoxonasi gu klinik-laboratoriya bazasida o'tkazildi. Tadqiqotga 2021-yil 1-avgustdan 2022-yil 30-iyulgacha tasdiqlangan COVID-19 tashxisi bilan statsionar davolangan bemorlar kiritilgan. COVID-19 tashxisi kasalxonaning dam olish shifokori maslahati asosida va polimeraza-zanjir reaksiyasi orqali qondagi virusning RNKINI aniqlash orqali aniqlandi.

Tadqiqot namunasini hisoblash.

O'tkazilgan adabiy sharhga asoslanib, kasallikning asoratlari bo'lgan va og'ir va ba'zan tanqidiy bo'lgan bemorlarda interleykinlar darajasi engil va o'rta darajadagi kasallikka chalinganlarga qaraganda 2,9 baravar yuqori ekanligi

aniqlandi (Coomes EA, Haghbayan H. Interleukin-6 in Covid-19: a systematic ko'rib chiqish va meta-tahlil. Rev Med Virol. 2020 Nov;30(6):1-9. doi: 10.1002/rmv.2141. Epub 2020 Aug 26. PMID: 32845568; PMCID: PMC7460877).

Biz interleykin – 6 ning 2 barobar kattaligi bemorning ahvolini og'ir baholashga olib kelishi mumkinligini taxmin qildik. Ushbu gipoteza asosida bizning tadqiqotimiz uchun bemorlarning namunaviy hajmi hisoblab chiqilgan. Hisob-kitob, shuningdek, Zangiota-1 koronavirus infeksiyasi bo'lgan bemorlarni davolash uchun ixtisoslashgan klinikaga bemorlarni qabul qilishning og'irligini baholash nisbatlarini ham hisobga oldi. Ushbu nisbat taxminan 70: 30 ni tashkil etdi (engil va o'rtacha og'ir bemorlar): (og'ir va o'ta og'ir bemorlar) mos ravishda.

Bunda hisoblashda qo'llanilgan variatsiya koeffitsiyentlari quyidagicha hisoblangan: 0,5/0,6/0,7 ko'rsatkichlar asosida meta-tahlillarda berilgan α yoki birinchi turdagi xato ehtimoli darajasi 0,05, β yoki ikkinchi turdagi xato ehtimoli 0,1 sifatida tanlangan. Shunday qilib, tadqiqot kuchi 90% sifatida tanlangan.

Namunani hisoblash pass NCSS 21.0.3 (NCSS, LLC, Kaysville, Utah, AQSh)da amalga oshirildi.

§ 2.2. Klinik, laboratoriya va instrumental tekshiruv.

Kasalhonaga qabul qilingan barcha bemorlar klinikaning qabul bo'limida tekshirildi, demografik ma'lumotlar, kasallik tarixi va epidemiologik tarix (infeksiya vaqti, infeksiyaning mumkin bo'lgan yo'llari va boshqalar) aniqlandi. Ob'ektiv tekshiruv jarayonida antropometrik o'lchovlar (bo'y, vazn, tana massasi indeksi (BMI)), organlar, tizimlar bo'yicha tekshiruv o'tkazildi va qonda COVID-19 antijeni borligi uchun tezkor test o'tkazish orqali tashxis tasdiqlandi. Shu bilan birga, qabul bo'limida umumiy klinik qon tekshiruvi, biokimyoviy qon tekshiruvi va bronxlar va o'pkalarni radiovizuallashtirish bo'yicha tadqiqotlar uchun qon olindi.

Klinik tadkikotda yangi turdagi koronavirus antikorlarini aniqlash SARS-CoV 2: 2019-nCoV total Ab koronavirusining retseptorlarini bog'laydigan

domeniga antikorlarni Ekspress tahlil usuli bilan aniqlashni o'z ichiga olgan. Yuqoridagi testlar o'tkazildi sinov tezkor tahlil qilish uchun tizimlar. Ushbu usul klinik jihatdan COVID-19 ga o'xshash, ammo o'zlari bilan PCR test natijalariga ega bo'lmagan bemorlarga qo'llanilgan.

Bemorni kasalxonaga yotqizgandan so'ng, birinchi kuni nazofarengeal tamponlardan PCR testi o'tkazildi va ishlab chiqaruvchining ko'rsatmalariga binoan klinika laboratoriyasida virusning RNKINI aniqlash uchun molekulyar tahlil o'tkazildi.

Abo tizimi va RH faktori bo'yicha qon guruhini aniqlash tsoliklonlar yordamida standart usul bo'yicha amalga oshirildi.

Gematologik analizatorida klinik qon tekshiruvi o'tkazildi va leykotsitlar, eritrotsitlar, gemoglobin, trombositlar, shuningdek leykotsitlar formulasi aniqlandi.

Umumiy bilirubin, umumiy oqsil, aspartat aminotransferaza (Asat), alanin aminotransferaza (Alat) fermentlarining faolligi darajasini aniqlashni o'z ichiga olgan biokimyoviy qon tekshiruvi. Alat, qon glyukoza, karbamid va qon kreatinin Abbot Laboratories (AQSh) tomonidan ishlab chiqarilgan architect C8000 avtomatik biokimyoviy analizatorida fotometrik va potansiyometrik usullar bilan amalga oshirildi.

Koagulogramma ko'rsatkichlari protrombin vaqti, trombin vaqti, faollashtirilgan qisman tromboplastin vaqti, fibrinogen, protrombin indeksi, xalqaro normallashtirilgan nisbat ASL top 350 (AQSh) avtomatik koagulometrida aniqlangan.

Zardob ferritin temir metabolizmining ko'rsatkichi sifatida keng o'rganilgan, ammo yaqinda u COVID-19 rivojlanishi kontekstida katta ahamiyatga ega ekanligini ko'rsatdi. Ferritin o'tkir fazali oqsil bo'lib, odatda har qanday yallig'lanish reaksiyasi bilan ko'tariladi. Giperinflamatuvar COVID-19 bilan og'rigan bemorlarda ferritin miqdori yuqori ekanligi haqida xabar berilgan. Og'ir holatlarda zardob ferritin darajasi engil va o'rtacha og'ir shakllarga nisbatan ancha yuqori edi (Bozkurt, F. T., Terkan, M., Patmano, G., Tanriverdi,

T. B., Demir, H. A., Yurekli, U. F., 2021. Can Ferritin Levels Predict the Severity of Illness in Patients With COVID-19 Cureus, 13).

D-dimer fibrin parchalanishining asosiy qismidir va asosan fibrin tolasining qayta sinteziga o'tadi. Sog'lom odamlarda qon oqimida o'rtacha D-dimer darajasi mavjud, tromboz bilan bog'liq kasalliklarda yuqori darajalar mavjud. Ko'pgina tadqiqotlar shuni ko'rsatdiki, D-dimer koagulyatsiya va fibrinolizni faollashtirish uchun yaxshi belgidir. Berger va boshqalarning tadqiqotlari. D-dimerning g'ayritabiiy darajasi ko'pincha COVID-19 bilan kasalxonaga yotqizilganida aniqlangan va jiddiy kasallik, trombotik asoratlar, o'tkir buyrak shikastlanishi va o'lim xavfining oshishi bilan bog'liq (Berger J.S., Kunichoff D., Adhikari S., Ahuja T., Amoroso N., Aphinyanaphongs Y., Cao M., Goldenberg R., Hindenburg A., Horowitz J. Prevalence and outcomes of D-dimer elevation in hospitalized patients with COVID-19. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2020;40:2539–2547.).

Prokalsitonin qalqonsimon bezning parafollikulyar hujayralari tomonidan chiqariladigan kalsitonin glikoprotein prohormonidir. Mikrob infeksiyasida prokalsitonin darajasi sezilarli darajada oshadi, chunki u endotoksinlar va yallig'lanishga qarshi sitokinlar ta'sirida butun parenximal to'qima tomonidan chiqariladi (Ahmed S, Siddiqui I, Jafri L, Hashmi M, Xan AH, gani F. Prospective evaluation of serum procalcitonin in critically ill patients with suspected sepsis - experience from a tertiary pakistandagi parvarishlash kasalxonasi. *Ann Med Surg (Lond)* 2018;35:180–184. doi: 10.1016/j.amsu.2018.10.004.). Shunday qilib, fiziologik holatda qon zardobidagi prokalsitonin 0,05 ng/ml dan ancha past bo'ladi. PCT ko'pincha COVID-19 uchun bashoratli vosita sifatida ishlatiladi.

(Bhandari S, Bhargava A, Sharma S, Keshwani P, Sharma R, Banerjee S. Clinical profile of Covid-19 infected patients admitted in a tertiary care hospital in North India. *J Assoc Physicians India.* 2020;68(5):13–17).

Cao H, Ruan L, Liu J, Liao W. The clinical characteristic of eight patients of COVID-19 with positive RT-PCR test after discharge. J Med Virol. 2020;92(10):2159–2164. doi: 10.1002/jmv.26017.)

Bizning tadqiqotimiz bemorlarning og'irligini baholash uchun ferritin, prokalsitonin va D-dimer darajasidagi dinamik o'zgarishlarni ham ko'rib chiqdi.

COVID-19 epidemiyasi sharoitida "koronavirus etiologiyasi deb taxmin qilingan jamoat pnevmoniyasi" tashxisi bemorda KT bilan tasdiqlangan o'pka to'qimalarining infiltratsiyasi mavjud bo'lganda, klinik belgilar bilan yoki ijobiy PCR testi mavjud bo'lganda aniqlandi. COVID-19 da yuqumli jarayonning nafas olish xususiyatini hisobga olgan holda, kasalxonaga yotqizish paytida bronxopulmoner tizimning holatini radio-vizual baholash o'tkazildi. O'pka to'qimalariga zarar etkazgan va yaqinda tomografiya qilingan bemorlarga qabul paytida kompyuter tomografiyasi o'tkazilmagan, bu esa bo'shatish paytida amalga oshirilgan. Boshqa bemorlar majburiy ravishda kompyuter tomografiyasi, bemorni bo'shatishdan oldin takrorlangan. Ushbu qoidalardan istisno, covid-19 tasdiqlangan bemor bilan aloqada bo'lgan, klinik belgilari bo'lmagan va engil Arvi klinik belgilari bo'lgan bemorlar edi.

Koronavirus infeksiyasida o'pka shikastlanishining KT semiotikasini tahlil qilishda atamalar ishlatilgan:

o'pka to'qimasini har xil shakldagi "muzli shisha" turi bo'yicha muhrlash, retikulyar o'zgarishlar bilan "muzli shisha" turi bo'yicha muhrlanish joylari (qalinlashgan interlobular bo'linmalar) - "patchwork", "toshli yulka" rasmlari, o'pka to'qimasini konsolidatsiya qilish joylari, "teskari halo" sindromi, siqilgan o'pka to'qimasida tomir diametrining oshishi va tortish bronxoektaz. Biroq, statistik ishlov berish uchun ma'lumotlar qulay emas edi, shuning uchun biz o'pka to'qimalarining taxminiy foizli shikastlanishidan foydalandik.

§ 2.3. Gemostazni tekshirish usullari

Qon tomir-trombotsitlar aloqasini o'rganish

Qon tomir trombositlari gemostazini tekshirishning asosiy laboratoriya usullari pıhtı retraksiyasi, trombositlar sonini hisoblash, trombositlarning yopishishi va agregatsiyasini o'rganishdir. Retraksiya (pıhtının qisqarishi va siqilishi) trombositlar tomonidan ma'lum moddalarning sintezi bilan bog'liq bo'lib, ularning ta'siri ostida fibrin tolalari tuzilib, burmalar hosil qiladi. Retraksiya tufayli qon pıhtısı ixcham bo'lib qoladi va hatto qon zardobini ham o'tkazib yubormaydi. Pıhtı hajmining pasayishi odatda 40-60% ni tashkil qiladi va 2-3 soat ichida tugaydi. Retraksiya trombositlarning miqdoriy va sifat xususiyatlarini baholashga imkon beradi, trombositopeniya bilan u bo'lmasligi mumkin. Bundan tashqari, test fibrinning funksional xususiyatlarini baholashga imkon beradi. Gemostazning qon tomir-trombositlar aloqasini baholashning yana bir keng tarqalgan laboratoriya usuli trombositlarni miqdoriy baholashdir. Ularning qondagi normal tarkibi $150 - 450 \times 10^3/\text{mkl}$, qon plitalarining umri o'rtacha 10 kun. Trombositlarning ikkita havzasi mavjud: aylanma va parietal. Hayotning dastlabki 3 kunida trombositlar qon oqimida erkin suzadi, so'ngra qon tomir devoriga yopishadi, u erda ular bir hafta davomida endoteliyning hayotiy faoliyatini saqlashga qaratilgan asosiy trofik funktsiyalarini bajaradilar. Agar trombositlarning miqdoriy patologiyasiga shubha tug'ilsa, tahlilni har 3 kunda bir martadan ko'p bo'lmagan holda takrorlash tavsiya etiladi, chunki ularning aylanma hovuzi to'liq yangilanadi, chunki parietal hovuzni hisoblash mumkin emas. Hozirgi vaqtda aylanma trombositlar sonini o'lchash uchun gematologik analizatorlar ham, mikroskopik usul ham qo'llaniladi. Ko'pgina sog'liqni saqlash muassasalarida qo'llaniladigan eng arzon gematologik analizatorlar impedans aniqlash usulidan foydalanadilar. Bu ingichka kapillyar orqali o'tayotganda har bir hujayra lümen ichidagi elektr qarshiligini turlicha o'zgartirishiga asoslanadi. Hujayraning diametri qanchalik katta bo'lsa, qarshilik shunchalik katta bo'ladi, agar hujayrada yadro bo'lsa, elektr o'tkazuvchanlik xususiyatlari ham o'zgaradi. Tadqiqotda "Biola"gematologik analizatori ishlatilgan.

§ 2.4 Trombositlar funktsiyasini o'rganish

Trombotsitlar funktsiyasi 4 induktor yordamida tekshiriladi.

Trombotsitlarning ADP bilan agregatsiyasi (5,0 mkmol/ml), trombotsitlarning ADP bilan agregatsiyasi (0,5 mkmol/ml), trombotsitlarning adrenalin bilan agregatsiyasi, trombotsitlarning kollagen bilan agregatsiyasi.

In vitro tizimda trombotsitlar agregatsiyasini o'rganish usuli bemorning trombotsitlarga boy plazmasining yorug'lik o'tkazuvchanligini baholashga asoslangan bo'lib, unga agregatsiya induktorlari qo'shilgandan so'ng (ADP, kollagen, adrenalin eng ko'p ishlatiladi), ularning ta'siri ostida trombotsitlarni faollashtirishning turli mexanizmlari ishga tushirilishi mumkin. Ularning kompleks qo'llanilishi trombotsitlarning reaktivligi to'g'risida to'liqroq ma'lumot beradi va aniqlangan o'zgarishlarning sababini ko'rsatadi.

Antibiotik ristotsetinni (ristomitsin) induktor sifatida ishlatish alohida ahamiyatga ega. Bu aglutinatsiyani keltirib chiqaradi, so'ngra trombotsitlar agregatsiyasi, bu faqat plazmadagi jarayon faktori – Villebrand va trombotsitlarda unga retseptorlari mavjud bo'lganda kuzatiladi. Ushbu reaksiya Villebrand kasalligi va Bernard-Sule sindromida buziladi, shu bilan birga boshqa induktorlar ta'sirida faollashish qobiliyati saqlanib qoladi.

Trombotsitlar agregatsiyasini o'rganish odatda ularning funktsiyalarining irsiy buzilishlariga shubha qilinganida (qon ketish tendentsiyasi oshganda), murakkab jarrohlik aralashuvlardan oldin yoki yuqori xavfli homiladorlik paytida qon ketish xavfini baholashda qo'llaniladi.

Trombotsitlarning qoldiq reaktivligini o'rganish antiplatelet dori terapiyasining samaradorligi yoki o'zgaruvchanligi haqida ma'lumot berishi mumkin. Tadqiqotda "Biola"gematologik analizatori ishlatilgan.

§ 2.5. Statistik tadqiqot usullari

Birlamchi tibbiy hujjatlardagi ma'lumotlar Microsoft Office Excel litsenziyalangan dasturidan foydalangan holda tadqiqot boshlanishidan oldin ishlab chiqilgan bemorlarning shaxsiy ro'yxatga olish kartalariga kiritilgan. Umumiy aholi uchun xulosalarning vakilligini ta'minlash uchun ushbu tadqiqot uchun bemorlarning namunaviy hajmini baholash va hisoblash pass NCSS

21.0.3 (NCSS, LLC, Kaysville, Utah, AQSh) da amalga oshirildi. Bunday holda, quyidagi asosiy hisoblangan qiymatlar hisobga olindi: α yoki birinchi turdagi xato ehtimoli darajasi-0,05; β yoki ikkinchi turdagi xato ehtimoli-0,1; tadqiqot kuchi 90% ni tashkil qiladi.

Statistik tahlil va ma'lumotlarni vizualizatsiya qilish IBM SPSS Statistics version 26.0 (IBM, Chicago, IL, USA) va GraphPad Prism 8.0.1 (GraphPad Software, San Diego, CA, USA) yordamida amalga oshirildi. Birinchi bosqichda D'agostin-Pirson va Kolmogorov-Smirnov sinovlari yordamida Lilliforsning p qiymatlari bilan namunalardagi miqdoriy xususiyatlarning taqsimlanish turi (taqsimotning normalligi) baholandi va ma'lumotlarni keyingi tahlil qilish uni hisobga olgan holda amalga oshirildi.

Oddiy taqsimotda o'rtacha qiymat va uning standart og'ishi ($M \pm SD$) hisoblab chiqilgan. Farqlarning ahamiyatini baholash uchun (p) guruhlar o'rtasida mustaqil namunalalar uchun talabani t-mezonidan foydalanilgan. Ning qiymati $r \geq 2$ tomonlama tanqidiy maydon uchun 0.05 dan kam statistik ahamiyatga ega deb hisoblangan. Statistik tahlillar uchun IBM SPSS Statistics version 26.0 (IBM, Chicago, IL, USA) versiyasi ishlatilgan. O'rganilayotgan indikatorning o'rtacha arifmetikasini (M), o'rtacha kvadratik og'ishni, standart xatoni (m), nisbiy qiymatlarni (chastota,%) hisoblash bilan variatsion statistika usullaridan foydalanildi. O'rtacha qiymatlarni taqqoslashda olingan o'lchovlarning statistik ahamiyati talaba mezoni (t) bilan xato ehtimolini hisoblash bilan aniqlandi (P). $R < 0,05$ ishonchlilik darajasi statistik jihatdan muhim o'zgarishlar sifatida qabul qilindi. Shu bilan birga, ular klinik va laboratoriya tadqiqotlari ma'lumotlarini statistik qayta ishlash bo'yicha mavjud ko'rsatmalarga rioya qilishdi.

Bog'lanish kuchi (r) taqsimot turiga qarab Pearson yoki Spearman ikki tomonlama korrelyatsion tahlil yordamida baholandi.

Oddiy taqsimotdan farq qiladigan taqsimotda o'rtacha qiymatlar va 95% (Di) ishonchli intervallar hisoblab chiqilgan. Mustaqil namunalalar orasidagi farqlarning (p) ahamiyati studentning t-testi yoki Mann-Uitni u-testi va qaram

bo'lganlar o'rtasida Wilcoxon testi bilan baholandi. Guruhlar yordamida taqqoslandi χ^2 -kategorik o'zgaruvchilar uchun mezon.

Tadqiqot uchun vektor-Best, Novosibirsk Elishay tadqiqotlari to'plamlari ishlatilgan. Grafpad Prism dasturiy ta'minotining 8.0 versiyasi (GraphPad Software Inc.). Kategorik o'zgaruvchilar chastotalar yoki foizlar sifatida, doimiy o'zgaruvchilar esa o'rtacha $\pm$ standart og'ish yoki kvartal oralig'idagi medianlar (IQR) sifatida ko'rsatilgan. Talabalar parametrik ikki tomonlama t-testi va Mann - Uitni parametrik bo'lmagan U-testi guruhlar o'rtasidagi o'rtacha farqni hisoblash uchun to'g'ri ishlatilgan. Kategorik o'zgaruvchilar Fisherning aniq mezonidan foydalangan holda taqqoslandi. R 0,05 dan kam qiymatlar muhim deb hisoblangan.

Ko'p o'lchovli tahlil mutanosib tahlil yordamida amalga oshirildi koks-ushbu xavflarni baholashning bosqichma - bosqich usuli bilan xavf modeli (koks proportional Hazards Model proportional intensivlik modellari).

III BOB.

COVID-19 BEMORLARIDAGI KOAGULOGRAMMA SKRINING TESTLARINI VA ANTIKOAGULYANT TESTLARNI O'ZGARISHI

SARS-Cov-2 bemorlarni qanday yuqtirishini, kasallik qanday rivojlanishini va nima uchun ba'zi bemorlarda kechiktirilgan immunitet reaksiyasini boshdan kechirishini tushunish kasallikni yaxshiroq davolash va nazorat qilish hamda istiqbolli terapevtik strategiyalarni amalga oshirish uchun uzoq yo'lni bosib o'tadi. Yosh va mavjud patologiyalar bilan bog'liqlik hozirda yaxshi hujjatlashtirilgan, ammo og'ir yoki o'limga olib keladigan asoratlari bo'lgan bemorlarda kasallikning borishini tushuntiruvchi sabablar to'liq tushunilmagan.

Bemorlarning xususiyatlari birinchi marta reanimatsiya bo'limiga yotqizilganida to'plangan. Bemorlar vaqtinchalik tavsiyalar uchun davolash standartlariga muvofiq davolangan .

Jadval 3.1 og'ir va o'ta og'ir COVID-19 bilan kasallangan 40 bemorni reanimatsiya paytida gemostaz parametrlarining o'zgarishi ko'rsatilgan. Gemostaz tizimidagi eng muhim belgilarni aniqlash uchun biz koagulogramma ko'rsatkichlarini o'rganib chiqdik, ular o'zgarishlarga eng moyil edi. Kuzatilgan minimal va maksimal qiymatlar ham taqdim etiladi. Tasvirlangan "me'yoriy qiymatlar" biz foydalanadigan reagentlar bilan ISTH ta'rifiga ko'ra Dic chegara qiymatlariga mos keladi.

Laboratoriya tekshiruvlari yordamida qon ivish tizimining holatini nazorat qilish eng muhim tadqiqot bo'lib, klinik ko'rinishlardan ancha oldin gipokoagulyatsiya fonida kasallikning prognozi, natijasi, tromboz, qon ketish yoki tromboz rivojlanishini aniqlashi mumkin. Ushbu mexanizmlarni shifokor tomonidan tushunish, ayniqsa tibbiyot xodimlarining katta ish yuki mavjud bo'lganda va noqulay prognoz belgilarini aniqlash, asoratlar alomatlari paydo bo'lishidan oldin ham pıhtılaşma tizimining holatini tuzatishga imkon beradi.

Og'ir darajadagi bemorlarda koagulogramma ko'rsatkichlari
Qabul qilinganidan keyingi birinchi kun ichida reanimatsiya blokidagi
COVID-19, $M \pm m$, (n=50)

Test	Normativ qiymat	O'rtacha qiymat	Maksimal $M \pm$	Minimal $m \pm$
Fibrinogen	1,8-3,5g/L	10,13	8,95	3,16
AChTV	27-36Cek	41,4	180,2	20,7
APT-Ssradio	До 1.2 cek	1,34	5,85	0,67
Protrombin vaqti	11-16 cek	22,4	35,3	9,6
Men	0,8-1,2	1,87	2,91	0,83
PTI	70-130%	48	100	24
Protrombin vaqtining nisbati	До 1,1	1,27	3,04	0,83
Trombin vaqti	14-21 cek	15,8	25,8	12,1
D-dimer	$\leq 0,2$ MKГ/МЛ	2,12	14,4	0,6

Kengaytirilgan protromblangan vaqt (PV) >20 soniya va **AChTV** > 50 soniya gemorragik asoratlarning mustaqil bashoratchisi bo'lib xizmat qildi. Bundan tashqari, ba'zi hollarda **AChTV** uzayishi PV ga qaraganda kamroq aniqlangan. O'rtacha PV 22,4 soniyani, **AChTV** esa 41,4 soniyani tashkil etdi. 180,2 dan 20,7 sekundgacha bo'lgan qiymatlarning tarqalishi bilan. Shu bilan birga, **AChTV** 50 soniyadan ko'proq cho'zilgan bemorlarda 14-da Markaziy venoz kateter o'rnatilgan joydan qon ketish, 19-da burundan qon ketish, bachadondan qon ketish-2x,

oshqozon - ichak traktidan qon ketish-5 kuzatilgan. **AChTV** uzayishi 100 soniyadan ortiq bo'lgan 2 bemorda gematuriya kuzatilgan.

Gemorragik sindrom gemostaz skrining testlari o'zgarganda ham paydo bo'ldi. Ushbu guruhda **AChTV** 60 soniyadan ko'proq, **PV** 30 soniyadan ko'proq davom etdi, bu 9 holatda burundan qon ketishiga, 25 holatda teri gematomalariga, 4 holatda gemoptizaga olib keldi. Gemostaz skrining testlarida **AChTV**, **PV** qisqarishi tromboz xavfi yuqori ekanligini ko'rsatdi. II guruh bemorlarining 35 (25%) da **PV** <12 sek, **AChTV** < 21sek **PTI** darajasi < 50% kamaygan holda kuzatilgan. 2 holatda gemostazdagi o'zgarishlarning bunday kombinatsiyasi ishemik tipdagi otkir respirator distress sindromi (ORDS) rivojlanishiga olib keldi.

Fibrinogen oshishi giperkoagulyatsiya belgilaridan biridir. Giperfibrinogenemiya bemorlarning 90 foizida jami 2 guruhdan qayd etilgan, uning qiymatlari 370 dan 1149 mg/dl gacha bo'lgan va uning o'sish darajasi yallig'lanish jarayonining og'irligi bilan bog'liq. 10 (5%) bemorlarda 7 (10,5%), biz fibrinogen tarkibining keskin pasayishi ≤ 1 g/l ni kuzatdik, ya'ni bu holda fibrinogen darajasining pasayishi koagulopatiyaning kuchayishi va gemorragik asoratlardan xavfi paydo bo'lishining belgisi sifatida harakat qildi. Afsuski, bu bemorlar gemorragik asoratlardan vafot etdilar.

D-dimerning ko'tarilishi o'ta og'ir kurslarga ega bo'lgan barcha bemorlarda qayd etilgan (II guruh). O'rtacha D-dimer 2000 FU/ml gacha ko'tarildi. 5 ta bemorda 5 000 FU/ml dan yuqori. shu bilan birga, D-dimer darajasi yuqori bo'lgan barcha 5 ta bemorda fibrinogen darajasi 6 g/l dan yuqori edi. bu bemorlarning o'pkalari 75% dan ortiq zarar ko'rgan va ularning barchasi o'limga olib kelgan. Shu munosabat bilan, bunday kombinatsiyani rivojlanayotgan trombotik asoratning asosiy belgisi va salbiy natijani bashorat qiluvchi deb hisoblash mumkin.

O'rtacha, tekshirilayotgan bemorlarda prothrombin indeksi (**PTI**) 48% ni tashkil etdi, (norma-100 dan 74%) gacha. Antitrombotik omillarning bunday etishmasligi 5 ta holatda ishemik tipdagi ORDS rivojlanishiga, 1-holatda kavernoz sinus tromboziga olib keldi. Afsuski, barcha 5 bemor mos ravishda 5-7 kunlik kuzatuvda vafot etdi.

Og'ir septik asoratlari, bakterial infeksiya qo'shilishi bilan og'rigan 4 bemorda PTI ning past ko'rsatkichlari ham aniqlangan. Bundan tashqari, uning darajasi 56% dan oshmadi. 15-20 soatdan keyin bu bemorlarda DVS sindromining klinik belgilari paydo bo'ldi, CRP > 48g/l keskin oshdi va intensiv terapiyaga qaramay, bemorlarning ahvoli keskin yomonlashdi.

Koagulogramma skrining testlari COVID-19 bemorlarining qonida jiddiy buzilishlar mavjudligini ko'rsatdi. Avvalo, fibrinogenning 2 yoki undan ko'p marta keskin o'sishiga e'tibor qaratildi, bu nafaqat giperkoagulyatsiya belgisi, balki yallig'lanish jarayonining kuchayishining belgisi ham bo'ldi. Bundan tashqari, fibrinogenning ko'payishi, D-dimer va CRP ning o'sishi va bemorning somatik holatining keskin yomonlashishi o'rtasida to'g'ridan-to'g'ri bog'liqlik aniqlandi, bu sepsis, DVS sindromi va o'limga olib keladi.

Fibrinogenning 1 g/l dan kam kamayishi ham muhim ahamiyatga ega edi. gipofibrinogenemiya bilan og'rigan barcha 17 bemor gemorragik asoratlardan vafot etdi. D-dimerning ko'payishi gemostaz va giperfibrinoliz tizimining faollashuvidan dalolat beruvchi o'ta og'ir kursi bo'lgan barcha bemorlarda qayd etilgan. Qabul qilishda D-dimerning ko'payishi va vaqt o'tishi bilan uning sezilarli darajada oshishi yuqori o'lim bilan bog'liq bo'lib, ehtimol infeksiya/sepsis, sitokin bo'roni va yaqinlashib kelayotgan ko'p a'zolar etishmovchiligi natijasida qon ivishining faollashishini aks ettiradi. Shu munosabat bilan, ushbu uchlik salbiy natijaning asosiy belgisi va bashoratchisi deb hisoblanishi mumkin. Giper-yallig'lanish PTI darajasini sezilarli darajada kamaytirishi va uning fiziologik ta'sirini kamaytirishi mumkin. Bu shuni ko'rsatadiki, antitrombotik terapiya past pti (geparin qarshiligi) bo'lgan bemorlarda samarasiz bo'lishi mumkin. Shunga qaramay, COVID-19 PTI darajasiga ta'sir qiladimi va antikoagulyant omillar va COVID-19 natijalari o'rtasida bog'liqlik bormi, adabiyotda aniq tadqiqotlar hech qachon o'tkazilmaganligini hisobga olsak, noaniqligicha qolmoqda.

Ma'lumki, PC va erkin PS faol bo'lmagan holatda qonda doimiy aylanishda bo'ladi va uning faollashishi buzilmagan endotelial hujayralar va trombositlar yuzasida trombin va trombomodulin kompleksi ta'sirida sodir bo'ladi. PC va erkin

PS kompleksi antikoagulyant tizimni ishga tushirishda eng muhim kalit hisoblanadi. Faollashtirish jarayonida bu oqsillar VIIa plazma omillarini yo'q qiladi va inaktiv qiladi [7], bu qon tomirlari va mikrosirkulyatsiyalar orqali qonning erkin aylanishini ta'minlaydi. Jigarda sintez qilingan antikoagulyant omillar, shuningdek, qaram fermentlar kompleksiga kiritilgan. Tadqiqot davomida olingan natijalar PTI pasayishining to'g'ridan-to'g'ri bog'liqligi va antikoagulyant tizim omillari shaklida ko'rsatilganidan dalolat beradi. Shu bilan birga, bemorlarning bir qismi ORDS, kavernöz sinus trombozi shaklida trombotik asoratlarni rivojlantiradi, boshqa qismida esa hayot uchun xavfli qon ketish mavjud. Gipo - yoki giperkoagulyatsiya yo'nalishi bo'yicha asoratlarni rivojlanishida bakterial infeksiya qo'shilishi katta rol o'ynaydi. DVS va qon ketishi rivojlangan bemorlarda gemostazdagi o'zgarishlar CRP ning ko'payishi bilan bevosita bog'liq edi, bu bakterial sepsis rivojlanishining dalili va qon madaniyati bilan tasdiqlangan.

Buni tasdiqlashda koronavirus infeksiyasining og'ir kechishi bo'lgan bemorlar guruhida asosiy yallig'lanishga qarshi sitokinlar – il-1 β va il-6 ning faollashgan ishlab chiqarishining ishonchli o'sishi aniqlandi, ularning ortiqcha miqdori tanadagi yallig'lanish jarayonini qo'llab-quvvatlaydi va organdagi shikastlanishning kuchayishiga yordam beradi, ayniqsa o'pkada, kasallikning og'irligini oshiradi. Ushbu asosiy yallig'lanishga qarshi sitokinlarning o'z-o'zidan ishlab chiqarilishi kasallikni bashorat qilish va yallig'lanish potentsialining oshishi uchun marker bo'lib xizmat qiladi.

§ 3.2. COVID-19 da qon ivishining plazma omillari, trombositlar soni va funksiyasini o'rganish

COVID-19 ta'siriga oid zamonaviy ma'lumotlarni o'rganib chiqib, biz o'tkir virusli infeksiyada gemostaz o'zgarishi uchun eng "javobgar" testlarni aniqladik. FVIII, FIX, FVW, FV, FVII, FX koagulyatsion omillari hayot uchun xavfli qon ketishining etiologiyasida katta rol o'ynaydi. Muhim omil-bu omillar etishmasligi va sitolitik fermentlarning ko'payishi. Bu, ehtimol, jigar hujayralarining

shikastlanishi natijasida jigarining sintetik funktsiyasi buzilishining bilvosita dalilidir.

Plazma omillaridan mustaqil bo'lgan ko'rsatkich - trombositlar soni va ularning funktsiyasi muhim ahamiyatga ega. Tadqiqot uchun og'ir darajadagi bemorlar 2 guruhga bo'lingan: I-chi guruh - og'ir va II- chi guruh - o'ta og'ir deb ajratildi (ogirlik darajasi bemorlarning o'pka shikastlanishi darajasiga va nafas olish ko'rsatkichlariga qarab ajratilgan). Tadqiqot davomida trombositlar darajasi 30 mingdan past (10% dan kam) I guruhdagi 12 (40 %) va II guruhdagi 15 (46%) bemorlarda tashxis qo'yilganiga e'tibor qaratildi. Shu bilan birga gemorragik sindromni, I guruhning 5 (25%), II guruhda 7 (38%) bemorni rivojlantirdi.

Shuningdek, I-chi guruh og'ir daraja (n=20) va II- chi guruh o'ta og'ir daraja (n=20) bemorlarda trombositlarning adgeziya va agregatsiya funktsiyasi o'rganildi.

3.2-jadvalda olingan natijalar keltirilgan, natijada trombositlarning aniqlangan sifatli nuqsonlari qon ketishini qo'zg'atishda muhim rol o'ynaydi va shuning uchun bu bemorlar qon ketish xavfi yuqori.

Jadval 3.2

Trombositlarning gemostaz ko'rsatkichlari

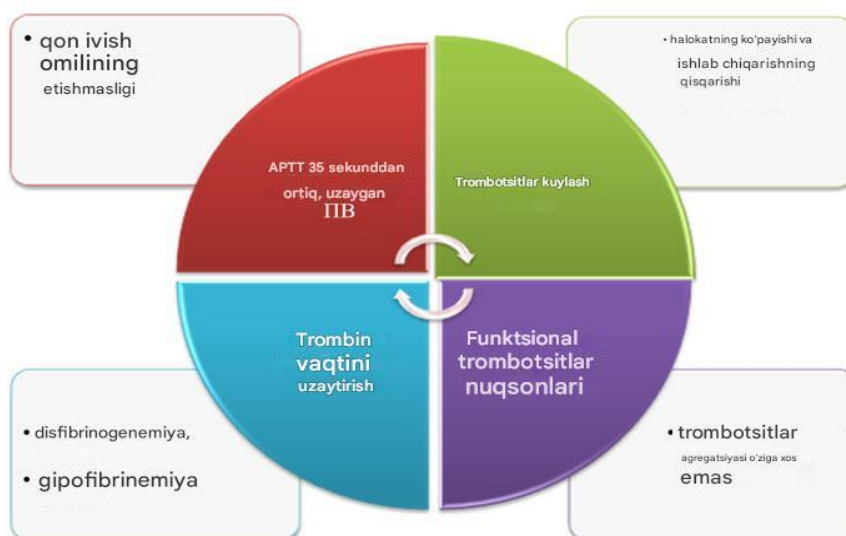
Ko'rsatkichlar	I guruh og'ir oqim (n=20)	II guruh juda og'ir oqim (n=20)	Nazorat (n=20)	P₁< K	P₂< K	P₃< 1-2
Trombositlar soni, 10⁹ l	36±2,2	27±8,1	240±10, 8	0,01	0,0 1	0,00 1
ADPF agregatsiyasi,%	24,7±2,7 *	34,2±0,4	60,2±6,1	0,00 1	0,0 5	0,00 1
Yopishqoqlik,%	17,1±0,1	11,6±0,9	26,8±0,4	0,01	0,0 1	0,05

Ristomitsin agregatsiyasi,%	32,6±2,5 *	22,4±2,3	68,6±8,9	0,00 1	0,0 5	0,00 1
GAT: MK (10-2), sek	24,7±0,4 41,8±0,7	13,01±0,3 16,49±0,4 *	13,3±0,2 34,3±0,3	0,00 1 0,01	0,0 5 0,0 5	0,01 0,00 1

Izohlar: P1, P2 – nazoratga nisbatan ishonchli farqlar;

P3-taqqoslangan guruhlar o'rtasidagi ishonchli farqlar.

Shu bilan birga, I-chi va II-chi guruhlardagi 17(8.5%) va 30 (20%) bemorlarda trombositlarning ristomitsin va ADF bilan agregatsiyasi mos ravishda 30% gacha kamaydi. Og'ir kursli bemorlarda trombositlarning yopishishi 17,1±0,1%, o'ta og'ir guruhda esa 11,6±0,9%, shartli sog'lom nazorat guruhida esa bu ko'rsatkich 26,8±0,4% ni tashkil etdi.



Rasm: 3.1. COVID -19 bemorlarida gemostaz tizimidagi buzilishlar

Shunday qilib, o'ta og'ir COVID-19 bilan og'rigan bemorlarda hayot uchun xavfli gemorragik sindrom nafaqat koagulyasion gemostaz buzilishi, balki trombositopeniya bilan ham bog'liq (rasm.3.1). Yangi koronavirus infeksiyasi

trombotsitopoezga qanday ta'sir qiladi, bu alohida savol, ammo gemorragik namoyon bo'lgan bemorlarning 20 foizida trombotsitopeniya va qon ivish omillarining pasayishi kombinatsiyasi aniqlandi. Trombotsitopeniya bilan og'rigan bemorlarda suyak iligi holatini o'rganish uchun suyak iligi holati o'rganilmoqda.

Suyak iligini yig'ish Kassirskiy ignasi yordamida amalga oshirildi va natijalar 3.3-jadvalga kiritildi.

Jadval 3.3.

COVID-19 da suyak iligidagi morfologik o'zgarishlar (n=54)

COVID-19 da suyak iligidagi morfologik o'zgarishlar	Bemorlar soni	Bemorlarda o'zgarish darajasi	Norma
Qizil kurtakning pasayishi	32 (59,2%)	0-0,5%	0,4-2,1%
Megakaryotsitik kurtakning pasayishi	34(62,9%)	Ko'rish sohasida 0-5	10
Limfotsitar kurtakning pasayishi	14(25,9%)	1,4±1.2%	3,2-14%
Kam hujayrali suyak iligi	14(25,9%)	100 hujayra hisoblash	200 hujayra hisoblash
Toksigen donadorlik	28(51,8)	++++	Yo`q

Suyak iligidagi bemorlarda neytrofil o'simtaning kupayishi va toksigen donadorlik kuzatildi, bu tanadagi septik jarayonning boshlanishi yoki rivojlanishini ko'rsatadi. shuningdek periferik qonda limfotsitopeniya, Qizil va megakaryotsitik kurtaklarning pasayishi va kam hujayrali suyak iligi kuzatildi.

COVID-19 infeksiyasi og'ir tromboz bilan kechadigan 20 bemorda Willebrand omilining qayd etilgan o'sishi muhim diagnostik fakt bo'ldi. Ushbu bemorlarning 2 tasida kavernoz sinus trombozi rivojlangan, ulardan 1 tasida yuqori Willebrand omil aniqlangan. Biz bunday holat patogenezini

patofiziologlarga qoldiramiz, ammo bunday kombinatsiya o'ta xavfli ekanligini va o'lim xavfini oshirishini ushbu tadqiqotda ta'kidlash mumkin.

Gemorragik sindromning rivojlanishi - bu fibrinogenning 1 g/ l dan past pasayishi va trombotsitopeniya 30 mingdan past bo'lgan holatlar edi. Shu bilan birga, rivojlanayotgan qon ketishini to'xtatish juda qiyin yoki deyarli imkonsiz edi. Dori-darmonlarni yuborish paytida intubatsiya qilingan bemorlarda oshqozondan qon ketish asoratlari bo'lgan, bu holat qon yo'qotish natijasida qon bosimi keskin pasayganidan keyin ma'lum bo'lgan.

Tromboz rivojlanishining "hayot uchun xavfli" bashoratchisi aniqlandi, unga 13 ta holatda 10 g/l dan yuqori fibrinogen va 3000DDU dan yuqori D-dimer kombinatsiyasi kuzatildi. Shu bilan birga, ushbu bemorlarda PTI darajasi laboratoriya me'yorlaridan past edi. Ushbu bemorlar antikoagulyant terapiysiga muhtoj edilar va ko'p holatlarda dozani oshirish geparin indusirlangan trombositopeniya rivojlanishiga sabab boldi.

Shunday qilib, virus koagulopatiya qon ivish omillarining etishmasligi bilan ham sodir bo'lishi mumkin, ehtimol virusning jigar va endoteliotsitlarning sintetik funksiyasiga zarar etkazishi va trombozga olib keladigan plazma omillarining ko'pligi, xuddi shu endotelial shikastlanish tufayli, qon ivish kaskadini qo'zg'atuvchi sifatida, ayanchli doirani hosil qiladi.

§ 3.3. COVID-19 bemorlarida gemostaz o'zgarishini me'yorlash usullari

O'z ma'lumotlarimizga asoslanib, asoratlarning eng katta qismi tromboz ekanligi aniqlandi. Kasallikning og'irligi kechishi asosan koagulogramma natijalari bilan belgilanadi. Gemorragik asoratlarda koagulyatsion omillarning etishmasligi va trombositopeniya sabab boldi. Qon ivish omillari darajasini meyorlashning eng qulay usuli sifatida tadqiqotda krioprecipitat, trombokonsentrat va protrombin kompleksi konsentrati qo'llanilgan.

I guruhdagi 20 bemorning 66 nafari (33%) antikoagulyant omillarni quyish terapiyasiga, 4 nafari (2%) trombositar massa quyishga muhtoj edi. Gemorragik sindrom rivojlangan, PTI - 40% dan pasaygan bemorlarga kuniga 10-15 ml/kg yangi muzlatilgan plazma (YMP) quyish tavsiya etilgan. Agar

bemorda qon hajmning haddan tashqari yuklanishi xavfi bo'lsa, kriyoprecipitat tavsiya etilgan. Ushbu guruhdagi 3 bemorga VIII omilning pasayishi tashxisi qo'yilgan, 5 bemorda V, VII, X omillari kamaygan, ulardan 7 nafarida kuniga 40 ml/kg protrombin kompleksi bilan quyish terapiyasi o'tkazilgan.

II guruhda bemorlar gemostazda aniqroq o'zgarishlarga duch kelishdi. 5 bemorda fibrinogen 1 g / l dan past bo'lgan, 7 bemorda bir vaqtning o'zida vitamin K-ga bog'liq va k-mustaqil omillar etishmovchiligi bo'lgan. Adabiyotga ko'ra, gipofibrinogenemiya fibrinogen konsentrati bilan davolanadi. Biroq, mamlakatda fibrinogen preparati yo'qligi sababli, gipofibrinogenemiya ham krioprecipitat bilan davolandi. Ushbu guruhda antikoagulyant tizim omillari etishmovchiligi bo'lgan bemorlar ham bor edi. Ushbu omillarni meyorlashtirish PTIdarajasi 45% dan past bo'lgan 5 bemorda amalga oshirildi. Dori-darmonlarning yo'qligi sababli bu holatni krioprecipitat yoki YMP quyish yordamida amalga oshirildi.

Ikkala guruhda ham trombositopeniya bilan og'rigan bemorlar 34 kishini tashkil etdi. Shu bilan birga, 21 bemorda og'ir trombositopeniya tufayli hayot uchun xavfli qon ketish bo'lgan. Ulardan 7 tasida qon ketish vaqtida onkogematologik tashxis qo'yilgan. Ushbu bemorlarning 11 nafari trombokonsentrat quyildi. O'rnini bosuvchi terapiyadan so'ng trombositlar darajasi 50 ming xavfsiz darajaga yetdi va 9 bemorda qon ketishini asorati bartaraf etildi.

Shunday qilib, plazma omillari va antikoagulyant tizimning yetishmasligi sharoitida gemostaz tizimini tartibga solishning yagona usuli bu ornini bosuvchi gemokomponent terapiyasidir. Tadqiqot natijalariga ko'ra, COVID-19 koronavirus infeksiyasining oldini olish, tashxislash, davolash va reabilitatsiya qilish bo'yicha vaqtinchalik uslubiy tavsiyalarning 9-versiyasida gemokomponent terapiyaga qo'shimchalar kiritildi.

§ 3.4. Antikoagulyant terapiyani me`yorlash va nazorat qilish

COVID-19 kursining o'ziga xos xususiyati qon tomir endotelial shikastlanishi bo'lib, keyinchalik endotelial disfunktsiyaning rivojlanishi va

natijada aniq giperkoagulyatsion sindrom. Og'ir va o'ta og'ir shakli bo'lgan bemorlarni davolash uchun antikoagulyantlar-geparin, past molekulyar og'irlikdagi geparin (enoksaparin) va rivaroksaban ishlatilgan. Antiagregantlardan 75-100 mg dozada klinik amaliyotda eng ko'p ishlatiladigan aspirin preparatlari. Geparin, enoksaparin (PMG) ni tayinlash og'ir va o'ta og'ir darajadagi COVID-19 koronavirus infeksiyasining oldini olish, tashxislash, davolash va rehabilitatsiya qilish bo'yicha 9-vaqtinchalik uslubiy tavsiyalarga muvofiq amalga oshirildi.

Biroq, ko'plab asoratlarni hisobga olgan holda, antikoagulyantlar monitoringga muhtoj edi. I guruhning 10 (5%) da antikoagulyant terapiya samarasiz bo'lib, keyingi tadqiqotda bu bemorlarda antikoagulyant tizim omillari darajasi 45,5% gacha pasayganligi aniqlandi. Shu maksadda biz ASL TOP 450 koagulometri yordamida Anti X-A testini otkazishni to'g'ri deb topdik. Bu test orsali bemor qon plazmasida tabiiy antikoagulyant Antitrombin-III darajasi past yoki balandligini aniqlash mumkin. Geparin yoki Enoksaparin bilan boglanib ishlaydi, shuning uchun bu test Geparin yoki Enoksaparinning samaradorligini aniqlashga yordam beradi. Bemorlarga yuborilgan Enoksaparin 3 soat o'tgach, Anti X-A darajasi 0,1 dan oshmadi (norma 0,3-0,7). Va faqat PTI darajasi 75% gacha tiklangandan so'ng, antikoagulyant terapiya va klinik yaxshilanish ta'siri paydo bo'ldi.

Antikoagulyantlarning dozasi oshirib yuborilganda esa, I guruhda qon ketish va teri-gemorragik toshmalar 18 ta (9 %) bemorda uchradi. Bunday holda, Anti X-A ko'rsatkichi $1,2 \pm 0,2$ (norma 0,3-0,7) ga kotarilgan edi. Geparinning dozani passaytirilganda bemorning ahvoli barqarorlashdi, qon ketish to'xtatildi.

II guruhda antikoagulyantlarni qo'llashda ham xuddi shunday holat mavjud edi. Ushbu guruhda bemorning 22 (14%) tana vazniga qarab antikoagulyantlarni qabul qilishdi. Lekin bu bemorlarda trombotik asoratlardan ORDS sindromining rivojlanishi kuzatildi. Tadqiqotda gemostazning antikoagulyant omillari darajasining pasayishi ham aniqlandi. Mamlakat bozorida antitrombin preparatining yo'qligini hisobga olib, ushbu omilni

almashtirish YMP yuborish bilan amalga oshirildi. 5 ta (3%) bemorning, gipervolemik yuklama tufayli ahvoli keskin yomonlashdi va YMP dan foydalanishni imkonsiz qildi. Ushbu bemorlarga to'g'ridan - to'g'ri XA- omil ingibitori – rivoroksaban(20mg-kuniga 2 marta), PTI nazorati ostida tavsiya etildi.

Qolgan 19 holatda, bunday taktika bemorlarning ahvolini yaxshilashga, nafas olish funksiyasini yaxshilashga olib keldi va 4-6-kuni mustaqil nafas olishga erishildi.

II guruhdagi qon ketish holatlari antikoagulyantlarni qabul qilgan 22 (14.5%) bemorda kuzatilgan. Ulardan 10 tasi (6,6%) geparinning kunlik qo'llanilishida bemorning vazniga qarab kuniga 40-60 ming birlik. Shu bilan birga, anti XA testi $1,4 \pm 0,2$ ni tashkil etdi, geparin dozasi 0,5-1,0 terapiya oralig'ida anti XA testi darajasiga moslashtirildi. Gemorragik sindrom bartaraf etidi.

3-bobga xulosalar:

1. COVID-19 bilan bog'liq pnevmoniya tufayli ORDS bilan og'rigan bemorlarda antikoagulyant terapiyani kuzatish katta ahamiyatga ega. Dori vositalarining individual metabolizmini hisobga olgan holda, antikoagulyantlarning terapevtik dozalari har xil bo'lishi mumkin.

2. Avtomatik analizator yordamida qonda Anti -XA preparatlarining faolligini aniqlashning yangi usuli 31 bemorda hayot uchun xavfli qon ketishining oldini oldi, bu tekshirilayotgan barcha shaxslarning 9.5 foizini tashkil etdi. Shuning uchun yatrogen gemorragik holatning 31 ta holati bartaraf etidi.

IV BOB. O'RTACHA VA OG'IR COVID-19 KASALLIGI BO'LGAN BEMORLARNING IMMUNOLOGIK KO'RSATKICHLARINING XUSUSIYATLARI

Adabiyotda pandemiya davrida va yaqinda immunitet holatini, ayniqsa immunitet tizimining effektor funktsiyalarini o'rganish bo'yicha ko'plab ma'lumotlar paydo bo'ldi. Bugungi kunda yuqumli patologiya fonida yuzaga keladigan immunopatofiziologik mexanizmlar to'g'risida COVID-19 rivojlanish mexanizmlarini tushunish uchun laboratoriya tomonidan tasdiqlangan SARS-CoV-2 infeksiyasi bo'lgan bemorlarning immunologik xususiyatlarini baholash muhim bo'lib qolmoqda.

SARS-CoV-2 infeksiyasi sezilarli immunitet tanqisligini, ayniqsa hujayra va gumoral immunitetni keltirib chiqarishi ma'lum. Shu munosabat bilan biz kasallikning o'rtacha va og'ir darajasi bo'lgan bemorlarda immunitet holatini o'rganish bo'yicha maqsad va vazifalarni qo'ydik va og'ir COVID-19 bilan og'rigan bemorlarning immunitet reaksiyasining xususiyatlarini aniqlash muhim deb topdik.

§ 4.1. Patologik jarayonning og'irligini baholashda immunitet korsatkichlarining roli

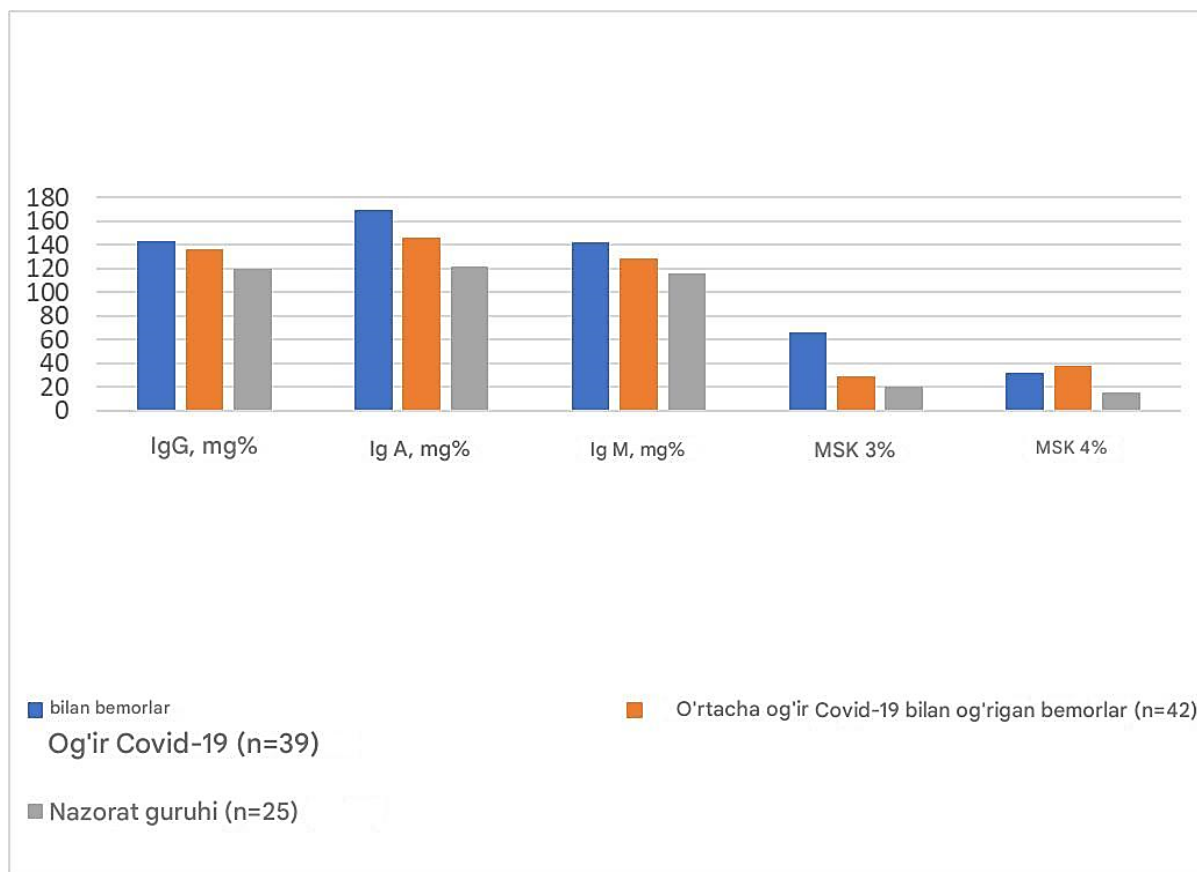
Pandemiya davrida olib borilgan tadqiqotlar shuni ko'rsatadiki, immunitet tizimi jiddiy o'zgarishlarga uchraydi, bu COVID-19 bilan kasallangan bemorlarning ko'pchiligida periferik qon limfotsitlarining umumiy sonining kamayishida, ayniqsa kasallikning og'ir kechishi, shuningdek, alohida populyatsiyalar va subpopulyatsiyalar fonida aks etishi mumkin.

Quyida immunitet tizimining holati yoki rolini, xususan, yuqumli jarayonning og'irligiga, ya'ni jarayonning o'rtacha va og'ir jarayoniga qarab bemorlarda immunitetning hujayrali va gumoral parametrlarini o'rganishga bag'ishlangan tadqiqotlarimiz natijalari keltirilgan. Biz bilamizki, himoya antiviral immunitet reaksiyasi CD8 + T - limfotsitlarining faollashishiga va infeksiyalangan hujayralarning tabiiy ravishda yo'q qilinishiga bog'liq, ammo shu bilan birga, COVID-19 bilan og'rigan bemorlarda limfotsitlarning umumiy soni va samarali antiviral immunitet reaksiyasi bostiriladi. Buni biz jahon adabiyoti ma'lumotlariga

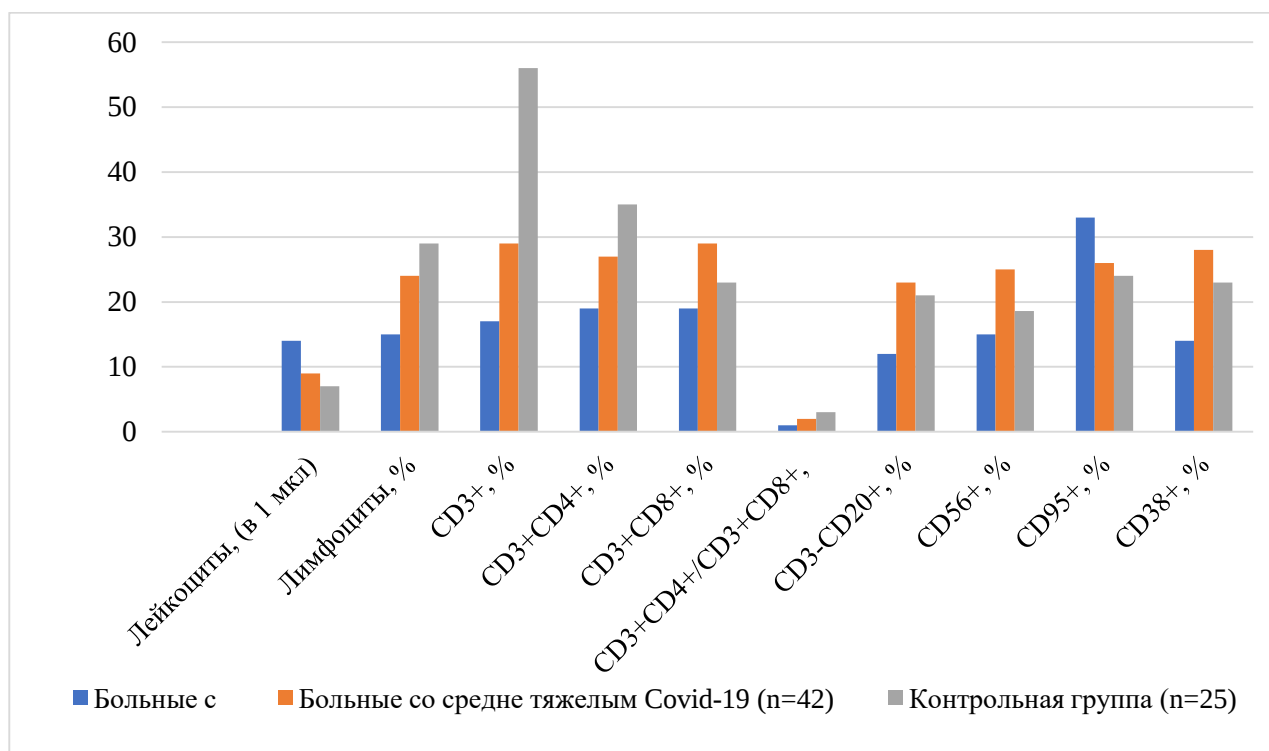
mos keladigan tarzda aniqladik. Limfopeniyadan ta hqari, COVID-19 bilan og'rigan bemorlarda, ayniqsa, og'ir holatlarda, sitokin chiqarish sindromi ham kuzatilgan, bu kasallikning rivojlanishini ko'rsatishi mumkin. Bu juda muhim, chunki sitokin chiqarish sindromi va limfopeniya kasallikning yomon prognozini ko'rsatishi mumkin, bu 2009 yilgi gripp pandemiyasining og'ir holatlarida ham ko'rsatilgan [37, P.19-24; 72, p. 49-52;]. Shu munosabat bilan biz immunitet holatining xususiyatlarini, ya'ni kasallikning o'rtacha va og'ir shakllari bo'lgan COVID-19 bemorlarining immunoreaktivligini o'rganishni maqsad qildik. Bu yuqumli kasallikning immunopatogenezi o'rganishga o'xshaydi, bu adabiyotga ko'ra o'zini jiddiy asoratlardan, ko'pincha ko'p a'zolar etishmovchiligining shakllanishi bilan progressiv zarar etkazuvchi yuqumli jarayon sifatida namoyon qiladi. Immunologik tadqiqotlar kasalxonaga yotqizishning dastlabki ikki kunida va terapiya boshlanishidan oldin o'tkazildi. Quyida rasm keltirilgan.5 va rasm.6, bu erda hujayra va gumoral immunitet omillarining parametrlari ko'rsatilgan. Tahlil, ayniqsa periferik immunitet hujayralari populyatsiyalari, bemorlar guruhlarida umumiy limfotsitlar soni sezilarli darajada va sezilarli darajada kamayganligini va og'ir bemorlar guruhida eng past ko'rsatkich kuzatilganligini ko'rsatdi. CD4+ t hujayralari va CD8 + t hujayralari ham normaga nisbatan kamaygan. Aniqlanishicha, COVID-19 bilan og'ir va orta og'irlikdagi bemorlarning aksariyati immunitetning hujayra parametrlarining pasayishini boshdan kechirmoqda va og'ir holatlarda tendentsiya yanada aniqroq davom etmoqda. Shunday qilib, koronavirus infeksiyasining og'ir kechishi uchun o'rtacha og'ir bo'lgan bemorlarning ma'lumotlari bilan taqqoslaganda quyidagi mezonlar xarakterlidir: leykotsitlar soni 1,5 baravar, limfotsitlar kamayadi-1,6 baravar, CD3 + t-limfotsitlar-1,7 baravar, CD4+ - 1,4 baravar, CD8 + kamayadi-1,5 baravar, immunoregulyator indeks (IRI) – 1,5 marta, CD20+ - 1,9 marta, CD56+ - 1,63 marta, CD95+ - 1,2 marta, CD38+ - 1,97 marta kamaydi.

Gumoral immunitet shuni ko'rsatdiki, asosiy immunoglobulinlar ham ko'tarilgan yoki kamaygan. Ko'rinib turibdiki, immunoglobulin - G nazorat ma'lumotlari bilan og'ir bemorlar guruhida ishonchli tarzda 1,2 baravar, immunoglobulin- A normaga nisbatan 1,4 baravar, o'rtacha og'irlikdagi guruh

ma'lumotlari bilan esa 1,2 baravar ko'payadi. Va immunoglobulin -M nazorat ma'lumotlari bilan taqqoslaganda og'ir bemorlar guruhida ishonchli tarzda 1,3 baravar oshdi. Aylanma immunitet komplekslarining (AIK) tarkibiga kelsak, shuni ta'kidlash kerakki, kasallikning o'rtacha va og'ir kursi bo'lgan bemorlarning ikkala guruhida ham ularning qiymatlari oshgan va katta va kichik aylanma immunitet komplekslarining ko'payishi kuzatildi. Shunday qilib, og'ir bemorlar guruhida yirik komplekslar o'rtacha og'ir darajadagilarga nisbatan 2,4 baravar oshdi. Kichik komplekslar og'ir bemorlar guruhida o'rtacha og'ir bemorlarga nisbatan 1,2 baravar oshdi. Bundan tashqari, taqqoslash paytida nazorat guruhi bilan bemorlarning ikkala guruhida ham katta va kichik komplekslarning ishonchli o'sishi kuzatiladi, shuning uchun aylanma immunitet komplekslari nafaqat diagnostik, balki kasallikning o'rtacha va og'ir darajasi bo'lgan bemorlarda COVID-19 ogirlik darajasini belgilovchi bashoratli mezondir. B-limfotsitlarning ko'payishi va keyinchalik kamayishi qisman T-limfotsitlar sonining sezilarli darajada bostirilishi va ularning subpopulyatsiyasi fonida kompensatsion mexanizm bilan bog'liq bo'lishi mumkin, ayniqsa og'ir holatlarda. Shuni ta'kidlash kerakki, T- va B- limfotsitlarini sezilarli darajada bostirgan va t yordamchi/induktor va T- sitotoksik limfotsitlarning eng past ko'rsatkichlari bo'lgan bemorlarda o'lim kuzatilgan. Shunday qilib, og'ir darajadagi bemorlarda CD4+, CD8+ va CD56+ darajasi kamaygan, shuningdek kasallikning og'ir shaklidagi bemorlar o'lim xavfi ostida edi. Shunday qilib, biz og'ir holatlarda CD4+, CD8+ va CD56+ qiymatlarining sezilarli darajada pasayishini va o'rtacha og'ir holatlarda umumiy holatning yomonlashishini aniqladik. Olingan natijalar rasm.4.2 da korsatilgan.



Rasm: 4.1 o'rtacha va og'ir Covid-19, m±m bo'lgan bemorlarning Immunofenotipi (gumoral immunitet)



Rasm: 4.2 o'rtacha va og'ir Covid-19, m±m bo'lgan bemorlarning Immunofenotiplash (hujayra immuniteti)

Eslatma: * - nazorat guruhi bilan farqlarning ishonchliligi ($p < 0,05$); ^ - guruhlar o'rtasidagi farqlarning ishonchliligi.

Shunday qilib, immunofenotiplash natijalari nazorat guruhiga ($p < 0,01$) nisbatan o'rtacha va og'ir COVID-19 bilan og'rigan bemorlarda T - limfotsitlar-CD4+ va CD8+ t-limfotsitlarning asosiy subpopulyatsiyalari foizining sezilarli darajada kamayganligini ko'rsatdi. Shuningdek, CD56+ NK hujayralari ekspressiyasining bostirilishi kuzatilmoqda, bu esa nazorat guruhi ma'lumotlari bilan va o'zaro hujayra antiviral immunitetining kamayishini yana bir bor tushuntiradi. Shunday qilib, T-limfotsitlar subpopulyatsiyasining pasayishi immunoregulyatsiya indeksining (iri) pasayishiga olib keladi, bu hujayra antiviral immunitetini bostirishning muhim mezonidir. Shuning uchun t-hujayrali immunitet reaksiyasini bostirish hosil bo'ladi, bu antiviral himoyaning pasayishiga olib keladi. Bundan tashqari, shuni ta'kidlash kerakki, kasallikning og'ir kechishi bo'lgan odamlar guruhida IRI, T-yordamchi/induktorlarning o'rta ogir bo'lgan bemorlarning ma'lumotlariga nisbatan ishonchli bostirilishi kuzatiladi.

Ma'lumki, immunofenotiplashni o'rganishning muhim mezoni CD95 + apoptoz markerini oqim sitofluorimetriyasida o'rganishdir. Shunday qilib, tahlil shuni ko'rsatdiki, limfotsitlarning apoptozi og'ir COVID-19 fonida o'rganilgan, u nazorat guruhi va guruhlar o'rtasida baholangan va taqqoslangan. Tadqiqot natijalari shuni ko'rsatdiki, apoptotik hujayralar foizi COVID-19 bemorlarida nazorat guruhiga ($p < 0,01$) nisbatan sezilarli darajada oshgan. Bundan tashqari, og'ir COVID-19 bilan og'rigan bemorlarda apoptotik hujayralar bilan kasallanish kasallikning o'rtacha davomiyligiga nisbatan sezilarli darajada yuqori bo'lgan, bu kasallikning og'ir holatlarida ishonchli intensiv limfopeniyani tasdiqlaydi, bu muhim diagnostik va prognostik ahamiyatga ega. Olingan barcha natijalar ishonchli tarzda ajralib turdi, bu o'tkazilgan tadqiqotlarning ahamiyatini aks ettiradi, ularning natijalari kasallikning klinik darajasi bilan taqqoslanadi. Ma'lumki, koronavirus infeksiyasining o'zi sitokinlar va hemokinlarning uzoq muddatli reaksiyalariga olib kelishi mumkin, bu esa immunitet nuqsonlariga olib keladi. Organizmning ushbu virusga qarshi antiviral immuniteti tug'ma va adaptiv immun javob o'rtasidagi o'zaro ta'sirga bog'liq deb hisoblanadi va immunitet tizimining barcha tarkibiy qismlari, shu jumladan CD4+ T- hujayralari, CD8 + T- hujayralari, NK- hujayralari va B -

hujayralari antiviral himoyani amalga oshirishda muhim rol o'ynaydi . Shunday qilib, COVID-19 bilan og'rigan bemorlarda limfopeniya aniqlandi, bundan tashqari, limfotsitlar populyatsiyalari va subpopulyatsiyalari tarkibini bilish juda muhim va immunitet tizimining mexanizmlari, shuningdek kasallikning immunopatogenezi haqida yangi tushuncha berishi mumkin.

Shunday qilib, tahlil shuni ko'rsatdiki, COVID-19 bemorlarida limfopeniya va CD4+ va CD8+ T-limfotsitlar darajasi sezilarli darajada pasaydi. Shuni ta'kidlash kerakki, og'ir klinik bosqichdagi bemorlarda CD4+ T- hujayralari, CD8+ T- hujayralari va NK- hujayralari soni ko'proq kamaygan. Bundan tashqari, ma'lumki, COVID-19 bilan kasallanish va uning rivojlanishi virus va infektsiyalangan bemorlarning immun reaksiyasi o'rtasidagi o'zaro ta'sirga bog'liq. Ba'zi tadqiqotchilar SARS-CoV-2 limfotsitlarga, ayniqsa T- hujayralariga ta'sir qiladi va keyin kasallik paytida immunitet tizimidagi nuqsonlar paydo bo'ladi, deb taxmin qilishadi. Turli nashrlarda COVID-19 bemorlarining periferik qonidagi CD4+ T - hujayralari, CD8+ T- hujayralari, B- hujayralari va NK- hujayralari soni nazorat guruhiga qaraganda pastroq bo'lganligi ko'rsatilgan. Boshqa tadqiqotlar shuni ko'rsatadiki, qarish, diabet, gipertoniya, yurak-qon tomir, serebrovaskulyar va surunkali kasalliklar kabi xost omillari ham bu holatlarda limfopeniyaga olib kelishi mumkin, shuningdek, virusning qo'shilishi yoki yallig'lanish vositachilarining bilvosita immunitetiga zarar etkazishi mumkin. Shunday qilib, og'ir COVID-19 bilan og'rigan barcha bemorlarda limfotsitlar sonining kamayishi kuzatildi, bu COVID-19 ogirlik darajasi bo'yicha xorijiy tibbiyot ma'lumotlariga mos keladi. O'rta va og'ir daraja guruhlarida o'rtasida limfotsitlarda ishonchli farq aniqlandi. Bundan tashqari, og'ir darajadagi bemorlar guruhida umumiy qon testida ham, immunofenotiplashda ham limfotsitlarning umumiy tarkibini ishonchli kamayishi kuzatiladi, bu virusli infektsiyaning makroorganizm immunitetiga immunosuppressiv ta'sir ko'rsatish qobiliyatini ko'rsatadi va limfotsitlarning kamayishi koronavirus infektsiyasining og'ir bo'lgan bemorlar guruhida kuzatildi. Shuning uchun limfotsitlar va ularning subpopulyatsiyalari COVID-19da kasallikning klinik samaradorligi va ogirligining potentsial bashoratchisi bo'lishi mumkin. Shunday

qilib, COVID-19 bilan og'rig'an bemorlarda CD4+/CD8+ nisbati kasallikning og'irligiga qarab past bo'lgan. CD4+ va CD8+ T- limfotsitlari SARS-CoV-2 uchun sezgir nishon bo'lib xizmat qilishi ko'rsatilgan, bu bemorning og'irligini baholashning muhim belgisi edi. Natijada, biz olgan natijalar shuni ko'rsatdiki, CD4+ T- hujayralari, CD8+ T- hujayralari va NK- hujayralari sonining kamayishi COVID-19 bemorlarida kasallikning kechishi va og'irligi bilan bog'liq. Adabiyotga ko'ra, biz bilamizki, CD4+ t hujayralari immunitet hujayralarini, ayniqsa CD8+ T- hujayralarini yo'q qilish va kuchaytirishni tashkil qilish orqali immunitet reaksiyalarini tartibga solishda muhim rol o'ynaydi. CD4 + T- hujayralari B- hujayralarining T-ga bog'liq faollashuvi orqali virusga xos antikorlarni ishlab chiqarishga yordam beradi. Biroq, CD8 + T hujayralari o'z ta'sirini asosan ikkita mexanizm orqali amalga oshiradi: maqsadli hujayralarga qarshi sitolitik faollik yoki sitokin sekretsiyasi. Aylanma CD8+ T- hujayralarida granulalarning sitotoksik tarkibiy qismlari, shu jumladan perforin va granulizinning yuqori konsentratsiyasi borligi aniqlandi. Bundan tashqari, ushbu populyatsiyalarning deyarli barchasida kasallikning boshida bemorlarda sitokin bo'roni kuzatilgan. Biz olgan ma'lumotlardan ko'rinib turibdiki, immunitet tizimi ushbu kasallikda muhim rol o'ynaydi. Ushbu tadqiqotda biz kasalxonaga yotqizish paytida steroidlardan foydalanish tufayli ba'zi limfopeniyalar kuchayishi ehtimolini istisno qila olmadik. Xulosa qilib shuni ta'kidlash kerakki, SARS-CoV-2 infeksiyasi sitokin bo'roni va limfopeniyani keltirib chiqardi, xususan CD4+ va CD8+ T- hujayralari sonining kamayishi, bu COVID-19 kasalligining og'irligi bilan bog'liq. Limfotsitlarga ta'sir qiluvchi omillarni, ayniqsa T-limfotsitlar sonini va ularning SARS-CoV-2 infeksiyasi bo'lgan bemorlarda kasallikning og'irligi bilan bog'liqligini chuqurroq tushunish COVID-19 klinik boshqaruvi uchun juda muhimdir.

Shuning uchun biz o'tkazilgan va tavsiflangan tadqiqotlardan quyidagi xulosani chiqarishimiz mumkin:

1. Immunologik tadqiqotlar statsionar terapiya boshlanishidan oldin kasalxonaga yotqizishning dastlabki ikki kunida o'tkazildi. Bemorlarning guruhlarida limfotsitlarning umumiy soni sezilarli darajada kamaydi va og'ir

bemorlar guruhida eng past ko'rsatkich kuzatiladi, leykotsitlar darajasi ham ko'tarildi. CD4+ T- hujayralari va CD8 + T- hujayralari normaga nisbatan kamaygan. Koronavirus infeksiyasining og'ir kechishi o'rtacha kursi bo'lgan bemorlarning ma'lumotlari bilan taqqoslaganda quyidagi mezonlar bilan tavsiflandi: leykotsitlar soni 1,5 baravar, limfotsitlar – 1,6 baravar, CD3+ t-limfotsitlar – 1,7 baravar, CD4+ - 1,4 baravar, CD8+ - 1,5 baravar, IRI – 1,5 baravar kamaydi. CD20+ 1,9 marta, CD56+ 1,63 marta, CD95+ 1,2 marta, CD38+ 1,97 marta kamaydi. CD56+ NK hujayralari va IRI pasayishi yana bir bor nazorat guruhi ma'lumotlari bilan va o'zaro hujayra antiviral immunitetining kamayishini tushuntiradi.

2. Gumoral immunitet shuni ko'rsatdiki, immunoglobulin- G nazorat ma'lumotlari bilan jarohat olgan og'ir bemorlar guruhida ishonchli tarzda 1,2 baravar, immunoglobulin- A normaga nisbatan 1,4 baravar, o'rtacha og'irlikdagi guruh ma'lumotlari bilan esa 1,2 baravar ko'paygan. ishonchli. Immunoglobulin -M nazorat ma'lumotlariga nisbatan og'ir bemorlar guruhida 1,3 baravar yuqori. (rasmga qarang.4.1)

3. Kasallikning o'rtacha va og'ir kursi bo'lgan bemorlarning ikkala guruhida aylanma immunitet komplekslarining tarkibi oshirildi va katta va kichik aylanma immunitet komplekslarining ko'payishi kuzatilmoqda. Og'ir bemorlar guruhida yirik komplekslar o'rtacha og'ir darajaga nisbatan 2,4 baravar oshirildi. Kichik komplekslar og'ir bemorlar guruhida o'rtacha og'ir bemorlarga nisbatan 1,2 baravar oshirildi. Bundan tashqari, taqqoslash paytida nazorat guruhi bilan bemorlarning ikkala guruhida ham katta va kichik komplekslarning ishonchli o'sishi kuzatiladi, shuning uchun aylanma immunitet komplekslari nafaqat diagnostik, balki kasallikning o'rtacha va og'ir darajasi bo'lgan bemorlarda COVID-19 ogirligining bashoratli mezonidir. (rasmga qarang.4.1)

§ 4.2. O'rtacha va og'ir COVID-19 bilan kasallangan bemorlar guruhida sitokinlarning o'z-o'zidan ishlab chiqarilishini o'rganish

Qondagi asosiy sitokinlarning tarkibini o'rganish muhim diagnostik ahamiyatga ega. Ko'pgina og'ir holatlarda yallig'lanishga qarshi sitokinlar va yallig'lanishga qarshi sitokinlarning sarum konsentratsiyasi oshadi, bu sitokin

bo'ronlari kasallikning og'irligi bilan bog'liq bo'lishi mumkinligini ko'rsatadi. Ma'lumki, sitokin darajasining oshishi bilan namoyon bo'ladigan kuchli yallig'lanish, odatda "sitokin bo'roni" deb ataladi, ko'pincha ORDS (o'tkir respirator distress sindromi) kabi muhim holatlarga va ko'p a'zolar etishmovchiligi tufayli o'linga olib keladi. Bundan tashqari, endi bilamizki, tug'ma immunitet reaksiyasi virusli infektsiyadan himoya qilish mexanizmining birinchi bosqichidir. Sitokin bo'roni bu birinchi navbatda yallig'lanishga qarshi mexanizm, ya'ni dastlabki javobda asosiy rol o'ynaydigan IL-1, IL-6 va boshqalar. Yuqoridagilar bilan bog'liq holda, biz bemorlarning sitokin tizimining holatini, ayniqsa kasallikning og'ir kechishi bilan o'rganishni rejalashtirdik. Mavjud adabiyotlar va olingan natijalarni hisobga olgan holda, koronavirus infektsiyasining o'rtacha va og'ir kursi fonida immunitet tizimining asosiy sitokinlarini ishlab chiqarishni o'rganish bo'yicha tadqiqotlar o'tkazildi. Biz bilamizki, nafaqat zardobni, balki sitokinlarning o'z-o'zidan ishlab chiqarilishini o'rganish to'qimalarga zarar etkazadigan mexanizmlarni tushunishda katta ahamiyatga ega. Shunday qilib, tahlil natijalari shuni ko'rsatdiki, biz taklif qilgan sitokinli panel COVID-19 kasalligining yomonlashishi xavfi yuqori bo'lgan bemorlarni tashxislash uchun bashorat qiluvchi sifatida ishlatilishi mumkin va shu bilan ijobiy va salbiy prognozlarni baholash uchun yaxshi ishlatilishi mumkin. Shunday qilib, IL-1 betta va IL-6 sitokinlarining umumiy miqdorini o'lchash koronavirus infektsiyasi tufayli kelib chiqqan yallig'lanishning asosiy belgilarini baholashga imkon beradigan ikkita marker panelining immunoassayi sifatida ko'rsatilgan. Har bir markerning o'rtacha qiymatini tahlil qilish ikkita sitokinning ($p < 0,01$) og'ir bemorlarida o'rtacha va statistik jihatdan sezilarli o'zgarishlarni ko'rsatdi. Bizning topilmalarimiz shuni ko'rsatadiki, tahlil qilingan sitokinlardan faqat yallig'lanishga qarshi IL-6 va IL-1 betta darajasi og'ir bemorlar guruhida sezilarli darajada oshgan, bu boshqa tadqiqotlarda ham qayd etilgan [122, P.57-61; 148, p. 63-67;]. Biz bilamizki, COVID-19 bilan og'rigan bemorlarda IL-1 betta va IL-6 ning ko'tarilishi tana haroratining ko'tarilishi, grippga o'xshash sindrom, CRP va zardob ferritinining ko'tarilishi kabi o'tkir klinik belgilari bilan bog'liq, shuningdek, ko'krak qafasining kompyuter tomografiyasining progressiv

tasvirlari IL-6 darajasining oshishi bilan bog'liq.[148,85-89-betlar; 126, 27-32-betlar;]. Biz o'rgangan yallig'lanishga qarshi sitokinlarning ko'tarilgan qiymatlari qisqa muddatda og'ir COVID-19 bemorlari uchun foydali bo'lishi mumkin. Biz olgan tadqiqot natijalari jadval-4.3. da keltirilgan.

Jadval-4.3

COVID-19 og'ir va o'ta o'g'ir kechishida yallig'lanishga qarshi sitokinlarning qiyosiy xususiyatlari $M \pm m$

Bemor guruhi	IL-1 β zardobdagi miqdori	IL-6 zardobdagi miqdori
Orta ogir (n=30)	28,7 $\pm$ 1,54*	16,57 $\pm$ 1,40*
ogir(n=30)	19,73 $\pm$ 1,26*^	47,56 $\pm$ 1,84*^
nazorat (n=25)	6,53 $\pm$ 1,80	4,82 $\pm$ 1,33

Eslatma: * - mos yozuvlar qiymatlari bilan farqlar; ^ - o'rganilayotgan bemor guruhlar o'rtasidagi farqlar

Ko'rinib turibdiki, bizning topilmalarimiz uchta IL-1 betta va IL-6 sitokinlari bilan tavsiflangan COVID-19 ga qarshi immunitet reaksiyasining mumkin bo'lgan disregulyatsiyasiga ishora qilib, o'rtacha va og'ir oqim o'rtasidagi muvozanatni o'zgartiradi. Bunday o'lchov kasallikning og'ir shaklga o'tishi ehtimoli yuqori bo'lgan bemorlarni aniqlash va shu bilan zarur choralarni ko'rish uchun kalit bo'ladi. Diagnostika potentsialidan tashqari, IL-6 yoki IL-1 betta yoki ikkalasiga qaratilgan mumkin bo'lgan terapevtik strategiyaning bir varianti bunday ma'lumotlarni tahlil qilish natijasida paydo bo'lishi mumkin.

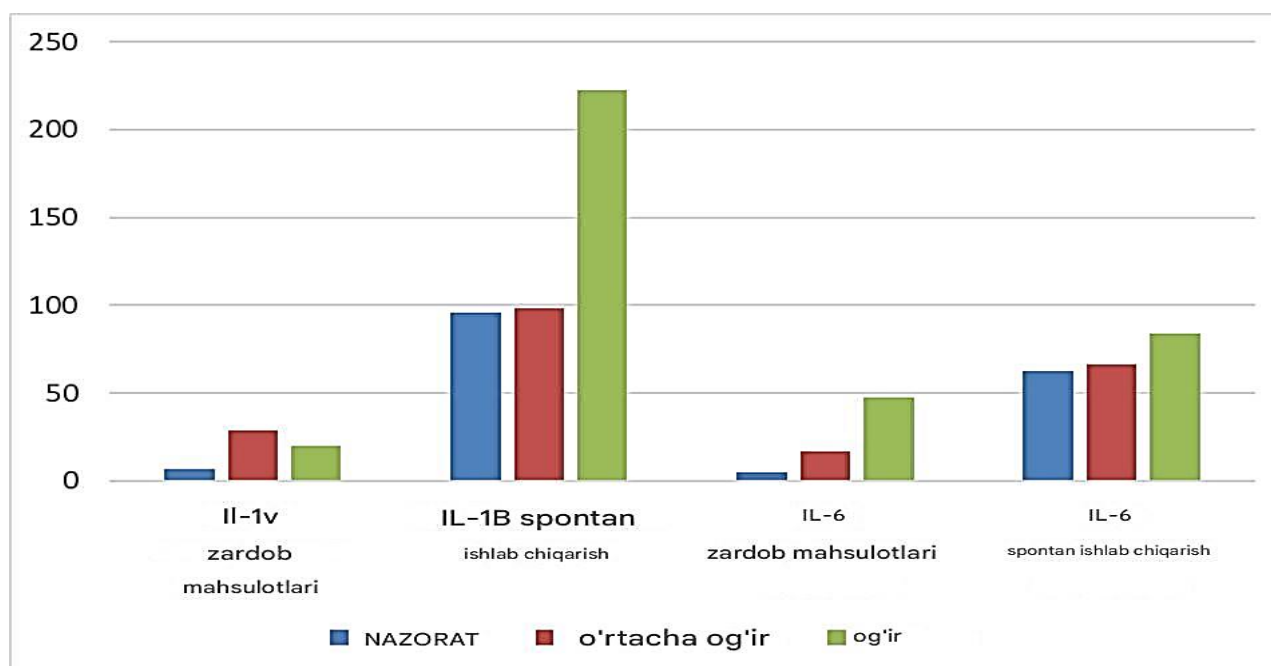
Biz birinchi navbatda IL-1 betta va IL-6 kabi immunitet tizimining asosiy sitokinlarining zardob qiymatlarini o'rgandik. Tahlil shuni ko'rsatdiki, o'rtacha va og'ir COVID-19 bemor guruhlarida IL1 betta kontsentratsiyasi nazorat guruhi ma'lumotlariga nisbatan sezilarli darajada oshgan. Shunday qilib, o'rtacha ogir bemorlarda IL-1 betta zardobining qiyosiy tahlili koronavirus infeksiyasining og'ir bo'lgan bemorlarning ma'lumotlariga nisbatan sezilarli darajada oshdi. Ko'rinib turibdiki, IL-1 betta ning eng katta qiymati og'ir bemorlarning ma'lumotlariga nisbatan o'rtacha ogir bemorlar guruhida aniqlangan. Bizning ma'lumotlarimiz

adabiyot ma'lumotlariga mos keladi, bu erda og'ir bemorlar guruhida IL-1 betta ning ozgina ko'payishi ham ko'rsatilgan. Shunday qilib, biz immunitet hujayralari tomonidan ishlab chiqariladigan kuchli yallig'lanishga qarshi oqsil bo'lgan IL-1 betta ning ko'payishini kuzatmoqdamiz, bu og'ir darajadagi bemorlarning ma'lumotlariga nisbatan o'rtacha ogir bemorlar guruhida 1,5 baravar ko'paygan. Ammo nazorat ma'lumotlari bilan taqqoslaganda, o'rtacha ogir bemorlar guruhida IL-1 betta nazorat ma'lumotlariga nisbatan 4,4 baravar, ogir bemorlar guruhida esa 3 baravar ko'payganligi aniqlandi. Ko'rib turganingizdek, o'rtacha ogir bemorlar guruhida IL-1 betta ning sezilarli o'sishi aniqlandi.

Keyinchalik IL-6 ishlab chiqarilishi o'rganildi, shuningdek, har doim oraliq deb ataladigan kuchli sitokin, ammo COVID-19 pandemiyasida kasallikning og'ir kechishini tashxislashda, kasallikning og'irligini bashorat qilishda va yuqumli jarayonni tiklashda muhim rol o'ynadi. Shunday qilib, o'rtacha va og'ir COVID-19 bo'lgan bemorlarning guruhlarida IL-6 kontsentratsiyasi nazorat guruhi ma'lumotlariga nisbatan sezilarli darajada oshdi. Shunday qilib, o'rtacha ogir bemorlar IL-6 zardob mahsulotlarining qiyosiy tahlili, shuningdek, koronavirus infeksiyasining ogir bemorlar ma'lumotlariga nisbatan sezilarli darajada oshdi. Ko'rinib turibdiki, IL-6 ning eng katta qiymati o'rtacha ogir bemorlar ma'lumotlariga nisbatan og'ir bemorlar guruhida aniqlangan. Bizning ma'lumotlarimiz adabiyot ma'lumotlariga mos keladi, bu erda og'ir bemorlar guruhida IL-6 ning sezilarli darajada oshishi ham ko'rsatilgan. Shunday qilib, biz COVID-19 og'ir bemorlar guruhida IL-1 ning o'rtacha ogir bemorlar ma'lumotlariga nisbatan 3 baravar ko'payishini kuzatmoqdamiz. Ammo nazorat ma'lumotlari bilan taqqoslaganda, o'rtacha ogir bemorlar guruhida IL-6 nazorat ma'lumotlariga nisbatan 3,44 baravar, og'ir bo'lgan bemorlar guruhida esa 9,87 baravar ko'payganligi aniqlandi. Ko'rib turganingizdek, kasallikning og'ir kechishi bo'lgan bemorlar guruhida IL6 ning sezilarli o'sishi qayd etilgan. Shuning uchun biz periferik qon zardobida immunitet tizimining kuchli yallig'lanishga qarshi sitokinlari bo'lgan IL-1 betta va IL-6 ning sezilarli darajada ishonchli o'sishini aniqladik, bu organizmning tizimli umumiy yallig'lanishiga olib keladi. Shunday qilib, ikkita yallig'lanishga qarshi sitokindan

ikkala sitokin ham klinik jihatdan ahamiyatli bo'lib chiqdi, IL-6 eng qiziqarli va, ehtimol, bashoratli ahamiyatga ega.

Yuqoridagilar bilan bog'liq holda, tadqiqotning kasallikning o'rtacha va og'ir darajada bo'lgan bemorlarda o'rganilgan IL-1B va IL-6 sitokinlarining o'z-o'zidan ishlab chiqarilishini o'rganish edi. Ushbu tadqiqot induktsiyalangan sitokinlar va COVID-19 kasalligining og'irligi o'rtasidagi bog'liqlikni aniqlash va bashorat qilish va klinik davolashda yordam berish uchun tahlil qilindi. Shuning uchun, odatda immunitet tizimiga infeksiyalarga qarshi kurashishda yordam beradigan sitokinlar COVID-19 ni keltirib chiqaradigan infeksiyalar uchun potentsial xavflidir. Shuning uchun sitokin chiqarish sindromi og'ir COVID-19 bilan og'rigan bemorlarda hal qiluvchi rol o'ynaydi. Bizning tadqiqotimizning maqsadi koronavirus infeksiyasining og'ir darajasi bo'lgan bemorlarning immunoreaktivligini tavsiflash uchun immunitet tizimining asosiy sitokinlarini o'rganish edi. Ishonchimiz komilki, bu topilmalar muhim amaliy ahamiyatga ega bo'lgan barcha og'ir COVID-19 bemorlarida giperinflamatsiyani o'lchash uchun sitokin skrining yondashuvlarining muhimligini ta'kidlaydi. Shunday qilib, sitokinlar kasallikning natijasini bashorat qilib, davolanish natijalarini yaxshilashlari va o'lim darajasini pasaytirishlari mumkin. Bunday hollarda IL-6, IL-1 va boshqa muhim yallig'lanishga qarshi sitokinlarning blokadalari ham samarali bo'lishi mumkin.



Rasm 4.3. COVID-19 da yallig'lanishga qarshi sitokinlarning qiyosiy xususiyatlari,

Qizig'i shundaki, IL-1B va IL-6 sitokinlarining o'z-o'zidan ishlab chiqarish darajasi ikki guruhda farq qiladi. Shunday qilib, kasallikning og'ir kechishi uchun IL-1B spontan ishlab chiqarishning o'rtacha oqimga nisbatan 1,6 baravar ko'payishi xarakterlidir. Og'ir bemorlar guruhida IL-6 ning o'z-o'zidan ishlab chiqarilishi o'rtacha bemorlar guruhida o'z-o'zidan ishlab chiqarishning 2,8 baravariga oshdi. Biz olgan tadqiqot natijalari, ehtimol, davom etayotgan yallig'lanishni, ehtimol tizimli yallig'lanishni ko'rsatadi, biz kasallikning og'ir kechishi bo'lgan odamlar guruhida eng ko'p qayd etdik.

Binobarin, biz kasallikning o'rtacha va og'ir shakllarida sitokinlarning asosiy zardob va o'z-o'zidan ishlab chiqarilishining ishonchli o'sishini aniqladik. Bundan tashqari, koronavirus infeksiyasining og'ir darajasi bo'lgan bemorlar guruhida asosiy yallig'lanishga qarshi sitokinlarning o'z-o'zidan ishlab chiqarilishi sezilarli darajada oshdi. Ma'lumotlardan ma'lumki, yallig'lanishga qarshi sitokinlarning ortiqcha miqdori tanadagi yallig'lanish jarayonini qo'llab-quvvatlaydi va ta'sirlangan organning fibrogenezini kuchayishiga yordam beradi. Bemorlarning periferik qon zardobida yallig'lanishga qarshi sitokinlarning ko'payishi va o'z-o'zidan ishlab chiqarilishi aniqlandi. Yallig'lanishni qo'zg'atuvchi muhim sitokin IL-1B ekanligi ma'lum. Bunday holda, kasallik paytida IL-1B har doim ham ijobiy rol o'ynamaydi. IL-1B ning haddan tashqari ko'payishi tomon sitokin muvozanatining buzilishi yallig'lanishning ortiqcha belgilari bilan birga keladi va ba'zida o'pka shikastlanishlari patogenezining Markaziy bo'g'ini va tizimli darajada bo'ladi. Biz olgan natijalar immunologik diagnostika va klinik amaliyotda ham ilmiy, ham muhim amaliy ahamiyatga ega.

Xulosa. IL-1 betta va IL-6 immunitet tizimining asosiy yallig'lanish sitokinlarining zardob qiymatlarini o'rganish shuni ko'rsatdiki, IL-1 betta o'rtacha og'ir guruhida og'ir guruh ma'lumotlari bilan solishtirganda 1,5 baravar, IL-1 betta nazorat ma'lumotlari bilan solishtirganda. o'rtacha og'ir bo'lgan shaxslar guruhi nazorat ma'lumotlariga nisbatan 4,4 baravar, og'ir bo'lgan bemorlar guruhida esa 3 baravar ko'paygan.

O'rtacha va og'ir COVID-19 bemor guruhlaridagi IL-6 kontsentratsiyasi nazorat guruhi ma'lumotlariga nisbatan sezilarli darajada oshdi. O'rtacha ogir bo'lgan bemorlarda IL-6 zardob mahsulotlarining qiyosiy tahlili, shuningdek, koronavirus infeksiyasining og'ir bo'lgan odamlarning ma'lumotlariga nisbatan sezilarli darajada oshdi. Ko'rinib turibdiki, IL-6 ning eng katta qiymati o'rtacha ogir bemorlarning ma'lumotlariga nisbatan og'ir bemorlar guruhida aniqlangan. Og'ir COVID-19 bilan kasallanganlar guruhida IL-6 ning o'rtacha darajadagi ma'lumotlarga nisbatan 3 baravar ko'payishi kuzatilmoqda. O'rtacha ogir bo'lgan bemorlar guruhida IL – 6 nazorat ma'lumotlariga nisbatan 3,44 baravar, og'ir bo'lgan bemorlar guruhida esa 9,87 baravar oshdi. IL-6 ning sezilarli darajada oshishi kasallikning og'ir kechishi bo'lgan bemorlar guruhida qayd etilgan. Shuning uchun biz periferik qon zardobida IL-1b va IL-6 ning sezilarli darajada ishonchli o'sishini aniqladik, ular immunitet tizimining kuchli yallig'lanishga qarshi sitokinlari bo'lib, ular organizmning tizimli umumiy yallig'lanishiga olib keladi.

O'rtacha va og'ir COVID-19 bilan og'rigan bemorlarda IL-1B va IL-6 kabi yallig'lanishga qarshi sitokinlarning zardobdagi va o'z-o'zidan spontan kontsentratsiyasini o'rganish quyidagi o'zgarishlarni aniqladi. o'rtacha ogir bemorlar uchun quyidagilar xos edi: IL-1 betta zardobda ishlab chiqarish o'rtacha 28,7 PG/ml ni tashkil etdi, o'z – o'zidan spontan ishlab chiqarish esa 78,22 PG/ml ni tashkil etdi, ya'ni o'z-o'zidan ishlab chiqarish IL-1 betta zardobidan 2,7 baravar oshdi. Xuddi shu guruhda IL-6 ning o'z-o'zidan paydo bo'lishi zardob darajasidan 2 baravar oshdi, ya'ni sitokin ma'lumotlarini ishlab chiqarishda IL-1 betta va IL-6 ning ishonchli o'sishi kuzatilmoqda. Shunday qilib, ogir bemorlar uchun IL-1 betta o'z-o'zidan ishlab chiqarilishi IL-1 betta zardobiga nisbatan 6 baravar ko'payganligi xarakterli edi. Xuddi shu guruhda IL-6 ning o'z-o'zidan paydo bo'lishi sarum darajasidan 2 baravar oshdi, ya'ni o'z-o'zidan ishlab chiqarishda IL-6 ning ishonchli o'sishi kuzatilmoqda. Qizig'i shundaki, IL-1 betta va IL-6 sitokinlarining o'z-o'zidan ishlab chiqarish darajasi ikki guruhda farq qiladi. Shunday qilib, kasallikning og'ir bemorlarda IL-1 betta spontan ishlab

chiqarishning o'rtacha ogir bemorlarga nisbatan 1,6 baravar ko'payishi xarakterlidir. Og'ir bemorlar guruhida IL-6 ning o'z-o'zidan ishlab chiqarilishi o'rtacha ogir bemorlar guruhida o'z-o'zidan ishlab chiqarishning 2,8 baravariga oshirildi.

V BOB. OG'IR DARAJADAGI COVID-19 BEMORLARDA YANGI MUZLATILGAN PLAZMA BILAN IMMUNOGLOBULIN TERAPIYASINING KLINIK VA IMMUNOLOGIK NATIJALARINI TAHLIL QILISH

Og'ir o'tkir respirator sindromli COVID-19 bu o'ziga xos davolash usuli hali topilmagan kasallik. Shunday qilib, vena ichiga yuboriladigan immunoglobulin (VIIG) dunyoda birlamchi va ikkilamchi immunitet tanqisligi va otoimmün/yallig'lanish kasalliklari bo'lgan bemorlarda hayot uchun xavfli infeksiyalarning oldini olish uchun foydalanish natijalarini ko'rsatdi. VIIG yuborish og'ir COVID-19 bilan og'rigan bemorlarni davolashda foydali bo'lishi mumkin. Shu munosabat bilan, ushbu bobni tavsiflashning asosiy vazifasi vena ichiga immunoglobulin terapiyasi o'tkazilgan og'ir COVID-19 bemorlarining asosiy klinik va immunologik ma'lumotlarini o'rganish bo'yicha olingan natijalarni tahlil qilishdir. (Jadval-4.1) Ushbu bobda koronavirus keltirib chiqaradigan og'ir va orta ogir bemorlarda immunofenotiplash natijalarini tahlil qilish va ogir bemorlarda Yangi muzlatilgan plazma (YMP) va immunoglobulinning (IVIG) yuqori dozalarini qo'llash samaradorligini o'rganish natijalari keltirilgan.

Jadval-4.1

Bemor guruhlarida immunofenotiplash

korsatkich	nazorat	Orta ogir	Ogir
Monocit (%)	5,50 ± 1,13	5,68 ± 1,85	4,92 ± 2,40
Limfocit (%)	24,77 ± 5,50	19.02 ± 5.32	12,21 ± 6,55

CD3 ⁺ (%)	72,53 (65,58–75,37)	68,90 (45,10–81,01)	71,42 (11,88–80,40)
CD4 ⁺ (%)	42,96 ± 5,40	38,15 ± 10,73	33,76 ± 13,89
CD8 ⁺ (%)	22,84 ± 5,30	23,68 ± 8,73	27,30 ± 12,49
CD4/CD8	1,98 ± 0,55	2,00 ± 1,23	1,52 ± 1,22
NK (%)	10,29 ± 5,03	14,37 ± 6,36	17,60 ± 12,05

Statsionar ma'lumotlar tahlil qilindi va koronavirus infeksiyasi bo'lgan bemorlarni davolash uchun Zangiota-1 ixtisoslashtirilgan gu kasalxonasida kasalxonaga yotqizilgan og'ir bemorlar guruhidagi 27 bemorga Yangi muzlatilgan plazma (YMP) va immunoglobulin terapiyasi sitokinlarning spontan induksiyasi yuqori bo'lgan bemorlarga maxsus buyurildi. Barcha bemorlarga YMP va IVIG terapiyasi "OKTAGAM" buyurilgan. "OKTAGAM" tarkibi 1ml infuzion eritmada 50 mg protein mavjud bo'lib, ularning kamida 95% insonning normal immunoglobulini G, A va M immunoglobulinlari esa 100 mkg dan kam. Chikarilish shakli flakonda 5gr-100ml, 10gr-200ml. Davolash kursi dozasi -0,5gr-2gr/kg tana vazniga. Vena ichiga sekin tomchilab yuboriladi. Farmakologiyasi: xujayraviy va gumoral immunitetni tiklash хусусиятига эга. "OKTAGAM" **preparatini qo'llash uchun bemorlarni kiritish mezonlari:** yoshi 60 yoshdan oshgan; qandli diabet, ortiqcha vazn, yurak-qon tomir tizimining surunkali kasalligi, nafas yetishmovchiligi II va III darajasi, o'pka to'qimasining zararlanishi KT-2- KT-4.

Qo'llashga qarshi ko'rsatmalar: inson immunoglobuliniga yuqori sezuvchanlik, preparatning tarkibiy qismlariga yuqori sezuvchanlik, inson qon mahsulotlariga allergik reaksiyalar tarixi - homiladorlik va emizikli onalar.

Ushbu bemorlarga standart terapiyaga javob yo'qligi sababli, klinik kursni yaxshilash, natijalarni yaxshilash va adabiyotlarga ko'ra o'limni kamaytirish maqsadida buyurilgan. Deyarli barcha paitsentlarda giperinflamatuvar/sitokin bo'roni belgilari kuzatilgan. Adabiyotlardan VIIG turli patogenlardan passiv immunitet himoyasini ta'minlash qobiliyatiga ega ekanligi ko'rsatilgan. Ma'lumki, VIIG sitokinlarni bog'laydigan yoki boshqa antikorlar bilan komplekslar hosil qiluvchi

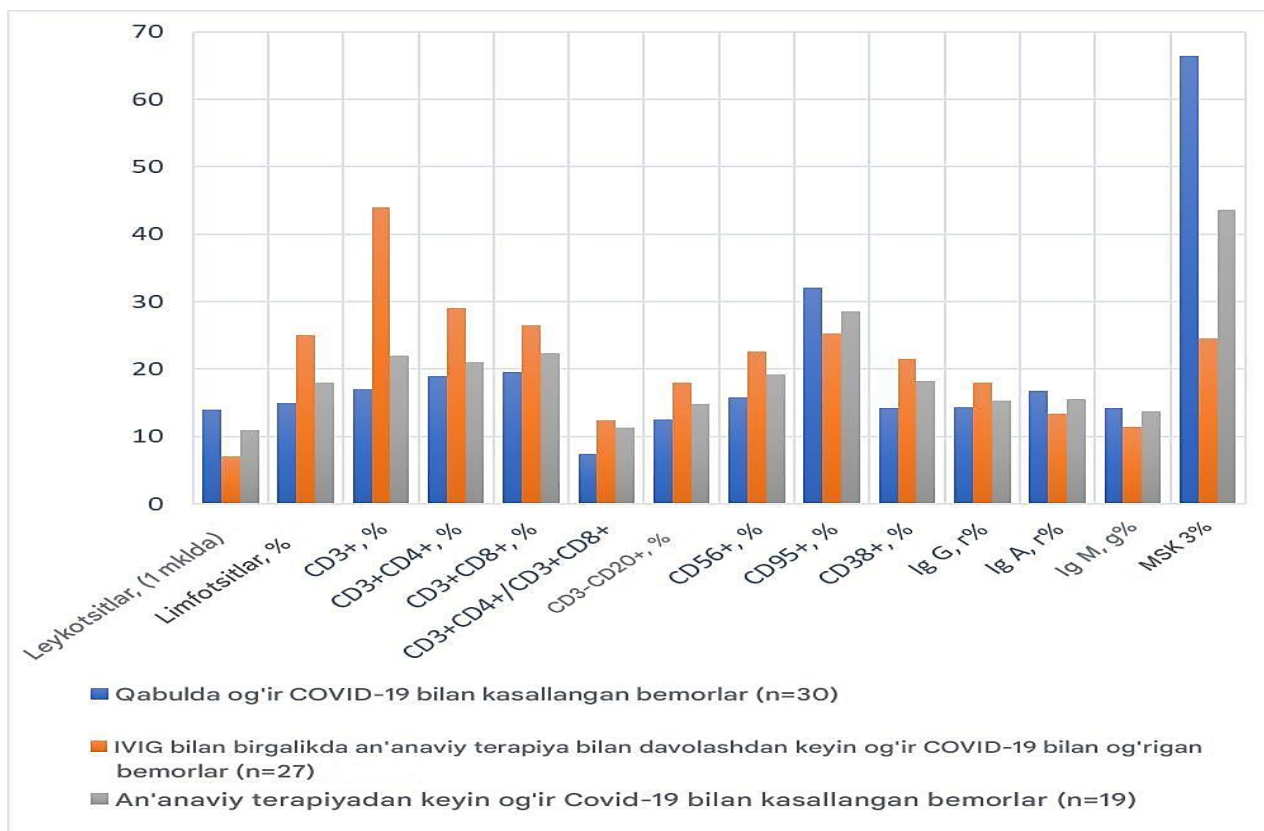
avtoreaktiv antikorlar mavjudligi tufayli COVID-19 da yallig'lanish reaksiyasini kamaytirishi mumkin. Klinik tadqiqotlar shuni ko'rsatdiki, 5-7 kun davomida kuniga 0,5-2 g/kg VIIG olgan og'ir COVID-19 bilan og'rigan bemorlarda davolanishning ikkinchi kunida harorat pasaygan va 5 kun ichida nafas olish alomatlari yengillashgan. Immunoglobulinlar antiviral terapiyani o'z ichiga olgan stasinar kompleks terapiya fonida buyurilgan. Shuningdek, bemorlarning klinik laboratoriya ma'lumotlaridan ko'rinib turibdiki, VIIG dan foydalanish fonida leykopeniyada leykotsitlar, trombositopeniyada trombositlar, limfositopeniyada limfotsitlar sonining ko'payishi kuzatiladi. Ushbu tadqiqotlarning barchasi SARS-CoV-2 ni davolash uchun tomir ichiga immunoglobulinlardan foydalanishni qo'llab-quvvatlovchi klinik dalillarni ko'rsatadi.(5.1 rasmga qarang)

Shuning uchun immunogramma tahlili orqali qo'llaniladigan terapiya samaradorligini baholash amalga oshirildi. VIIG terapiyasi fonida og'ir COVID-19 bemorlarida immunitet holatini tahlil qilish shuni ko'rsatdiki, kuzatilgan rasmning yaxshilanishida ifodalangan ishonchli o'zgarishlar kuzatilgan. Ya'ni, leykotsitlar umumiy sonining kamayishi va limfotsitlar umumiy sonining ko'payishi, t-limfotsitlar havzasi va ularning subpopulyatsiyalari, shuningdek Immunoregulyatsiya indeksi aniqlandi. Immunofenotiplash natijalari VIIG T-sitotoksik limfotsitlar fonida sezilarli o'sishni, t-hujayrali immunitet faolligini va asosiy T-limfotsitlarning apoptozini aniqlaydigan faollashuv belgilarining pasayishini ko'rsatdi. Tadqiqot natijalari shuni ko'rsatdiki, apoptotik hujayralar ulushi ancha kamaydi, bu T-limfotsitlarning omon qolishiga va ularning periferik qonda ko'payishiga yordam berdi ($p < 0,01$). Leykotsitlar soni 1,9 baravar kamaydi, VIIG qabul qilish fonida limfotsitlarning umumiy soni 1,7 baravar oshdi. Bundan tashqari, T-limfotsitlar soni 2,6 baravar, T-yordamchi/induktorlar soni 1,7 baravar, t – sitotoksik limfotsitlar-1,5 baravar, IRI – 1,8 baravar, B – limfotsitlar soni-1,5 baravar, NK-qatil hujayralar-1,51 baravar, CD95 + apoptotik hujayralar soni kamaydi. 1,4 marta, CD38+ prekursor hujayralari 1,6 baravar ko'paydi. Gumoral immunitetga kelsak, siz ko'rishingiz mumkin immunoglobulin g darajasi biroz oshdi, immunoglobulinlar a va M mos ravishda 1,4 baravar va 1,3 baravar kamaydi;

VIIG fonida yirik yadroli aylanma komplekslar 2,5 kamaydi. Shunday qilib, biz immunomodulyatsiya va immunitet tarkibiy qismlarini hujayra sifatida tiklash, tananing yallig'lanishini kamaytirish va tananing hujayra potentsialini tiklashda namoyon bo'ladigan gumoral omillarning ozgarishini kuzatamiz. Immunoglobulinlarning asosiy parametrlarini o'rganish shuni ko'rsatdiki, ularning tarkibi VIIG terapiyasi fonida qonda Ig-M va Ig-A bostirilishi va Ig -G ning kotarilishi kuzatiladi. Bizning tadqiqotlarimiz shuni ko'rsatdiki, klinik samaradorlik uning sitokinga qarshi ta'siri, komplement faollashuvini ingibitsiya qilish orqali yallig'lanishni kamaytirish va B va T limfotsitlar funktsiyalarini bostirishga bog'liq bo'lishi mumkin. Yallig'lanishning turli belgilari orasida CRP va D-dimer darajasi pasaygan. VIIG terapiyasi sitokinlarning o'z-o'zidan ishlab chiqarilishi yuqori bo'lgan bemorlarga buyurilgan, ular yallig'lanishga qarshi sitokinlarning o'z-o'zidan yuqori ishonchli ishlab chiqarilishi kuzatilganligini ko'rishgan. VIIG ko'p valentli immunoglobulin ekanligi aniqlandi, unga Ig-G va oz miqdori Ig-A, eriydigan CD4, CD8 molekulalari va ba'zi sitokinlar kiradi. VIIG ning immunitetni tartibga soluvchi ta'siriga immunitet hujayralarida FC- retseptorlari blokadas, limfotsitlar proliferatsiyasining salbiy regulyatsiyasi va yallig'lanish reaksiyalari kiradi. VIIG davolash passiv immunitetning potentsial ta'siriga va yallig'lanishga qarshi ta'sirga ega bo'lib, og'ir infeksiyalarda VIIG dan foydalanishga asos beradi. Ma'lumki, VIIG ning yuqori dozalari turli mexanizmlar orqali immunomodulyatsion ta'sir ko'rsatishi mumkin. Bizning tadqiqotimiz retrospektiv ko'p markazli tadqiqotlar ma'lumotlariga mos keladi. Og'ir bemorlar guruhida 28 kunlik o'lim xavfini kamaytirish aniqlandi. Og'ir COVID-19 bilan kasallangan, VIIG kursini olgan bemorlar ushbu muddatlarda tirik bo'lib, uylariga yuborilgan, shuningdek, ushbu terapiya kasalxonada qolish vaqtini qisqartiradi, opka ventilyatsiyaga bo'lgan ehtiyojni kamaytiradi va bemorlarning erta tuzalishiga yordam beradi. Xulosa qilib shuni ta'kidlash kerakki, ushbu klinik va etarli immunologik tajriba VIIG terapiyasi og'ir COVID-19 bilan og'irgan bemorlarni davolashda foydali ekanligini ko'rsatadi. Jadvaldan ko'rinib turibdiki, immunitet holati VIIG dan keyingi bemorlarning ma'lumotlariga nisbatan an'anaviy terapiyani qo'llagan bemorlarda hujayra va

gumoral immunitet omillaridagi asosiy o'zgarishlarni ko'rsatadi. Quyidagi qiymatlar bo'yicha VIIG dan keyingi ma'lumotlarga nisbatan an'anaviy terapiyani qo'llaganidan keyin bemorlar guruhida immunitetning ishonchli o'zgarishi kuzatildi: limfotsitlar soni, CD3+, CD4+, CD8+, IRI, kichik va katta yadroli aylanma komplekslar miqdori.

Terapiya fonida leykotsitlar soni 1,9 baravar kamaydi, VIIG qabul qilish fonida limfotsitlarning umumiy soni 1,7 baravar oshdi. Bundan tashqari, T-limfotsitlar soni 2,5 baravar, T-yordamchi/induktorlar soni 1,5 baravar, T – sitotoksik limfotsitlar-1,4 baravar, IRI – 1,7 baravar, B – limfotsitlar soni-1,4 baravar, NK-qotil hujayralar-1,44 baravar, CD95 + apoptotik hujayralar soni 1,3 marta kamaydi, CD38 + hujayralar o'tmishdoshlar 1,5 baravar ko'paydi. IgG darajasi biroz oshdi, Ig-A va -M mos ravishda 1,3 baravar va 1,25 baravar kamaydi; IVIG fonida yirik yadroli aylanma komplekslar 2,6 baravar, kichik yadroli aylanma komplekslar esa 1,8 baravar kamaydi. Tanadagi yallig'lanishning pasayishi va hujayra potentsialining tiklanishi, holatning klinik yaxshilanishi kuzatiladi. Quyidagi qiymatlar bo'yicha VIIG dan keyingi ma'lumotlarga nisbatan an'anaviy terapiyani qo'llaganidan keyin bir guruh odamlarda immunitetning hujayrali va gumoral qiymatlari sezilarli darajada kamayganligi aniqlandi: limfotsitlar soni, CD3+, CD4+, CD8+, iri, kichik va katta yadroli aylanma komplekslar. (rasmga qarang.5.1)

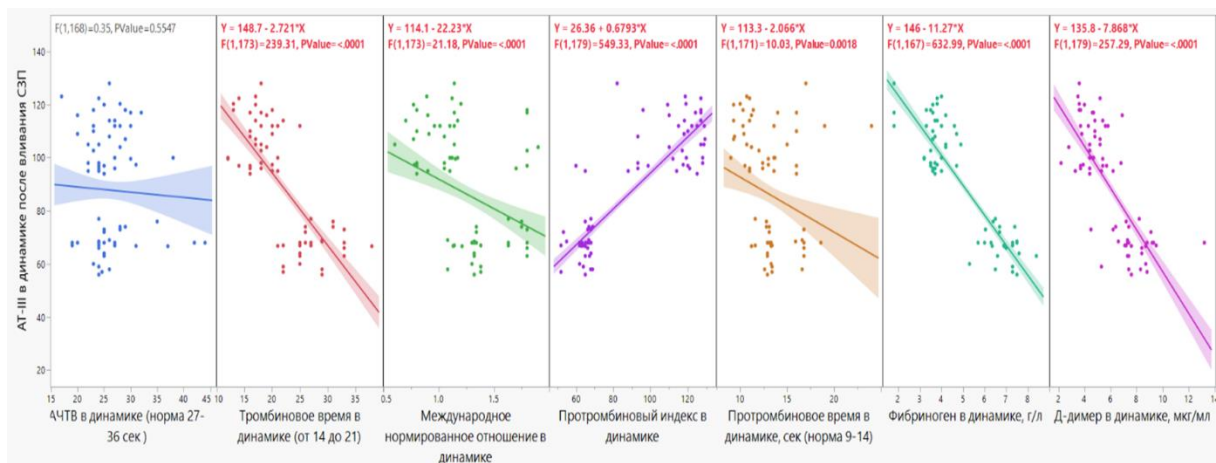


Rasm №4.1. Taqqoslash "Oktagam" VIIG va an'anaviy terapiyani qo'llash fonida og'ir COVID-19 bilan og'rigan bemorlarning immunofenotiplash.

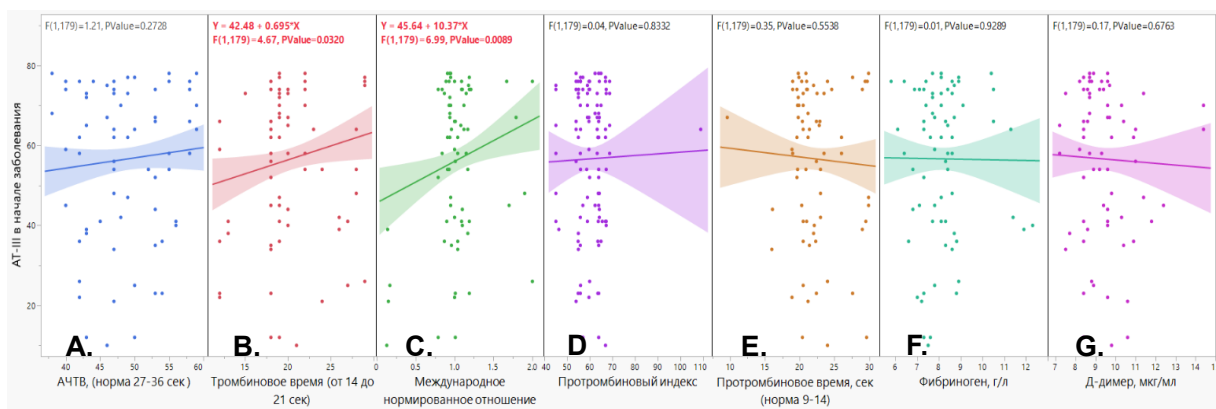
Koagulopatiya asoratlari aniqlangan bemorlarga mahsus YMP va immunoglobulin terapiyasi tavsiya etildi. YMP va immunoglobulin terapiyasida bemorlar koagulogrammasi dinamikada kuzatildi. (rasm- 6) Yangi muzlatilgan plazma bu donor qonidan tayorlangan qon komponenti bolib tarkibida hamm qon ivish faktorlarini, tabiiy antikoagulyantlarni saqlaydi. Guruh mutanosibligiga kora kuyiladi. Plazma qo'llash uchun korsatmalar: qon ketish, gemofiliya, DVS sindrom, koagulopatiyalar.

YMP va immunoglobulin terapiyasidan song, AChTV, PTI, miqdori oshdi 20% Protrombin vaqti, Trombin vaqti, MHO Fibrinogen va D-dimer darajalari 50 % ga kamaydi, bu esa o'z navbatida yallig'lanish potentsiali koagulopatiya rivojlanishi bilan to'g'ri korrelyativ bog'liqlik borligina tasdiqlaydi. (Rasm-6).

YAMP terapiyasidan oldin



YAMP terapiyasidan keyin



Расм №4.2 Gemostaz ko'rsatkichlarining YAMP terapiyasidan oldin va keyingi korrelyatsion bog'liqligi

A. AChTV; B. Trombin vaqti; C. MHO; D. PTI; E. Protrombin vaqti; F. Fibrinogen; G. D. D-dimer.

Shundat qilib, Immunoglobulin hamda YAMPdan terapiyasi so'ng, klinikadagi bemorlarning umumiy ahvoli sezilarli darajada yaxshilandi, o'pka sun'iy ventilyatsiyasiga zarurat kamaydi, bu esa ularning erta tuzalishiga yordam berdi va kasalxonada yotish vaqtini qisqartirdi.

FOYDALANILGAN ADABIYOTLAR RO'YXATI

1. Ageykin A. V., Usenko D. V., Gorelov A. V. va boshqalar. COVID-19da yurak shikastlanishining shakllanishi va rivojlanishining patogenetik xususiyatlari. Epidemiologiya va yuqumli kasalliklar. Tegishli masalalar. 2022.№2. 20-27 betlar.
2. Akimkin V. G., Kuzin S. N., Semenenko T. A. va boshqalar. Moskvadagi epidemiyaning turli bosqichlarida COVID-19 bilan kasallangan bemorlarning jinsi va yoshiga xos xususiyatlari. Ayniqsa xavfli infektsiyalar muammolari. 2020.№3. 27-35 dan.
3. Bilichenko T. N. COVID-19 ning og'ir kursining xavf omillari, immunologik mexanizmlari va biologik belgilari (tadqiqot sharhi). RMJ. Tibbiy sharh. 2021.№5. 237-244 yillarda.
4. Gudima G. O., Haitov R. M., Kudlay D. A., Haitov M. R. koronavirus infektsiyasini tashxislash, oldini olish va davolashning molekulyar immunologik jihatlari. Immunologiya. 2021. №3. 198-210 yillar.
5. Demina I. A., Komarova A. G., Ilyina M. V., Ploskireva A. A. arterial gipertenziya bilan og'rigan bemorlarda COVID-19 koronavirus infektsiyasining klinik xususiyatlari // davolovchi shifokor. 2022; №4. 54-59 dan.
6. Jidkova E. A., Gutor E. M., Tkachenko yu.A va boshqalar. Ishlayotgan aholi orasida COVID-19 uchun xavf omillarini retrospektiv tahlil qilish // yuqumli kasalliklar: yangiliklar, fikrlar, o'rganish. 2021. 10-jild, 2-son. 25-30-betlar.
7. Korchagin V. I., Mironov K. O., Gaponova I. I. va boshqalar. COVID-19 bilan og'rigan bemorlarda gipertenziya xavfi bilan bog'liq genetik omillar. RMJ. 2022. №5. 2-6-betlar.
8. Muhamadiyeva L. R., Maqbarutova G. A., Mirsayeva G. X. va boshqalar. Ambulator bemorlarda COVID-19 terapiyasida immunokorreksiya imkoniyatlari. RMJ. Tibbiy sharh. 2021.(7): C468-472.
9. Nurpeysova A. X., Alimova L. K., Ponejeva J. B. va boshqalar. Yosh odamlarda COVID-19 klinik va laboratoriya xususiyatlari // davolovchi shifokor. 2021; 3 (24): 45-50 betlar.
10. Panchenko D. I., Kanorskiy S. G., Bystrov A. O., Moysova D. L., gorodin

V. N., Ionov A. yu. kasalxonadan chiqqanidan 6 oy o'tgach, covid-19 bilan kasallangan odamlarda klinik va ekokardiyografik o'zgarishlar // zamonaviy fan va ta'lim muammolari. 2023.(11) 17-24 bilan.

11. Abbate M, Rottoli D, Gianatti A. COVID-19 attacks the kidney: ultrastructural evidence for the presence of virus in the glomerular epithelium. *Nephron*. 2020.(4).C. 341- 342.

12. Ackermann M, Verleden SE, Kuehnel M et al. Pulmonary vascular endothelialitis, thrombosis, and Angiogenesis in covid-19. *N Engl J Med*. 2020;383: P. 120–128.

13. Ahmed M.H., Hassan A. Dexamethasone for the treatment of coronavirus disease (covid-19): A review. *SN Compr. Clin. Med*. 2020: P 1–10.

14. Amani B, Amani B, Zareei S, Zareei M. Efficacy and safety of arbidol (umifenovir) in patients with COVID-19: A systematic review and meta-analysis. *Immun Inflamm Dis*. 2021 Dec;9(4):1197- 1208.

15. Amann K, Boor P, Wiech T, et al. COVID-19 effects on the kidney. *Pathologe*. 2021 Nov;42(Suppl 1):P.76-80.

16. ARDS Definition Task Force, Ranieri VM, Rubenfeld GD, Thompson BT et al. Acute respiratory distress syndrome: the Berlin Definition. *JAMA*. 2012 Jun 20;307(23):P.25-26.

17. Azevedo RB, Botelho BG, Hollanda JVG, et al. Covid-19 and the cardiovascular system: a comprehensive review. *J Hum Hypertens*. 2021 Jan;35(1): P 4-11.

18. Bangalore S, Sharma A, Slotwiner A et al. ST-segment elevation in patients with COVID-19—a case series. *N Engl J Med*. 2020;382:2478 P 10.

19. Batah SS, Fabro AT. Pulmonary pathology of ARDS in COVID-19: A pathological review for clinicians. *Respir Med*. 2021 Jan; P 176:106239.

20. Beigel J.H., Tomashek K.M., Dodd L.E. et al. Remdesivir for the treatment of COVID-19—final report. *N. Engl. J. Med*. 2020. P 1813–1826.

21. Bernard-Valnet R, Pizzarotti B, Anichini A, et al. Two patients with acute meningoencephalitis concomitant with SARS-CoV-2 infection. *Eur J Neurol*.

2020. P 67-72.

22. Bester J., Pretorius E. Effects of IL--1 β , IL--6 and IL--8 on erythrocytes, platelets and clot viscoelasticity. *Sci. Rep.* 2016;6:32188. P 56-60.

23. Bi X, Su Z, Yan H et al. Prediction of severe IL-ness due to COVID-19 based on an analysis of initial fibrinogen to albumin ratio and platelet count. *Platelets.* 2020. P 674–679.

24. Bieksiene K, Zaveckiene J, Malakauskas K, et al. Post COVID-19 Organizing Pneumonia: The Right Time to Interfere. *Medicina (Kaunas).* 2021 Mar 18;57(3): P 283.

25. Blaising J, Polyak SJ, Pécheur EI. Arbidol as a broad-spectrum antiviral: An update. *Antiviral Res.* 2014;107: P 84–94.

26. Blanco-Melo D., Nilsson-Payant B.E., Liu W.C. et al. Imbalanced Host Response to SARS-CoV-2 Drives Development of COVID-19. *Cell.* 2020;e9. 181 P. 1036–1045

27. Bois MC, Boire NA, Layman AJ et al. COVID-19-Associated nonocclusive fibrin microthrombi in the heart. *Circulation.* 2021. P 230–243

28. Boulware DR, Pullen MF, Bangdiwala AS et al. A randomized trial of hydroxychloroquine as postexposure prophylaxis for Covid-19. *N Engl J Med.* 2020.(6).P.517–525.

29. Bradley BT, Maioli H, Johnston R, et al. Histopathology and ultrastructural findings of fatal COVID-19 infections in Washington state: a case series. *Lancet.* 2020;396: P 320–332.

30. Brandão SCS, Godoi ETAM, de Oliveira Cordeiro LH et al. COVID-19 and obesity: the meeting of two pandemics. *Arch Endocrinol Metab.* 2021 Nov (1). P 3-13.

31. Cai Q., Yang M., Liu D et al. Experimental Treatment with Favipiravir for COVID-19: An Open-Label Control Study. *Engineering.* 2020. P 123

32. Cao Z, Li T, Liang L, et al. Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 patients in Beijing, China. *PLoS One.* 2020;15(6): P 45

33. Castiello T, Georgiopoulos G, Finocchiaro G, et al. COVID-19 and

myocarditis: a systematic review and overview of current challenges. *Heart Fail-Rev.* 2022 Jan;27(1): P 251-261.

34. Catherine J Wang, Scott Worswick. Cutaneous manifestations of COVID-19. *Dermatol Online J.* 2021 Jan 15;27(1):13030/qt2m54r7nv. P78

35. Cecconi M, Piovani D, Brunetta E, et al. Early predictors of clinical deterioration in a cohort of 239 patients hospitalized for Covid-19 infection in Lombardy, Italy. *J Clin Med Res.* 2020;9(5): P. 1548

36. Chai X., Hu L., Zhang Y., et al. Specific ACE2 expression in cholangiocytes may cause liver damage after 2019-nCoV infection. *BioRxiv.* 2020

37. Chan JF, Kok KH, Zhu Z, et al. Genomic characterization of the 2019 novel human-pathogenic coronavirus isolated from a patient with atypical pneumonia after visiting Wuhan. *Emerg Microbes Infect.* 2020;9: P. 221–236

38. Chan JF, Lau SK, To KK, et al. Middle East respiratory syndrome coronavirus: another zoonotic betacoronavirus causing SARS-like disease. *Clin Microbiol Rev.* 2015;28: P. 465–522

39. Channappanavar R., Perlman S. Pathogenic human coronavirus infections: Causes and consequences of cytokine storm and immunopathology. *Semin. Immunopathol.* 2017.P.529–539.

40. Chen C., Zhang Y., Huang J., et al. Favipiravir versus Arbidol for COVID-19: A Randomized Clinical Trial. *medRxiv.* 2020 P. 126

41. Chen G, Wu D, Guo W et al. Clinical and immunologic features in severe and moderate Coronavirus Disease 2019. *J Clin Invest.* (2020) P.130:2620–9.

42. Chen N, Zhou M, Dong X et al. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *Lancet.* 2020. P 507–513.

43. Chen R, Sang L, Jiang M, et al. Longitudinal hematologic and immunologic variations associated with the progression of COVID-19 patients in China. *J Allergy Clin Immunol.* 2020; P.146-149.

44. Chen X., Zhao B., Qu Y et al. Detectable serum SARS-CoV-2 viral load (RNAemia) is closely associated with drastically elevated interleukin 6 (IL-6)

level in critically IL-1 COVID-19 patients. Clin. Infect. Dis. 2020. P.134-140.

45. Cheng Y, Luo R, Wang K, et al. Kidney disease is associated with in-hospital death of patients with COVID-19. Kidney Int. 2020.(5): P 829-838

46. Chibane S, Gibeau G, Poulin F, et al. Hyperacute multi-organ thromboembolic storm in COVID-19: a case report. J Thromb Thrombolysis. 2020. P.78-80.

47. Christian Zanza, Tatsiana Romenskaya , Alice Chiara Manetti et al. Cytokine Storm in COVID- 19: Immunopathogenesis and Therapy. Medicina (Kaunas). 2022 Jan 18;58(2): P 144.

48. Chu CM, Cheng VC, Hung IF, et al. Role of lopinavir/ritonavir in the treatment of SARS: initial virological and clinical findings. Thorax. 2004. P.252–256.

49. Ciceri F, Castagna A, Rovere-Querini P, et al. Early predictors of clinical outcomes of COVID-19 outbreak in MIL-an, Italy. Clin Immunol. 2020. P 509

50. Clerkin KJ, Fried JA, Raikhelkar J, et al. Coronavirus disease 2019 (COVID-19) and cardiovascular disease. Circulation. 2020;141:1648 P 55.

51. Consortium W.H.O.S.T., Pan H., Peto R., Henao-Restrepo A.M., Preziosi M.P., et al. Repurposed antiviral drugs for covid-19—Interim who solidarity trial results. N. Engl. J.Med. 2021. P.497–511.

52. Crance JM, Scaramozzino N, Jouan A, Garin D. Interferon, ribavirin, 6-azauridine and glycyrrhizin: antiviral compounds active against pathogenic flaviviruses. Antiviral Res 2021. P 73–79

53. Crayne C.B., Albeituni S., Nichols K.E., Cron R.Q. The Immunology of Macrophage Activation Syndrome. Front. Immunol. 2019. P.119.

54. Dandan Tian, Yanhong Sun, Jianming Zhou, Qing Ye. The Global Epidemic of the SARS-CoV-2 Delta Variant, Key Spike Mutations and Immune Escape, Frontiers in Immunology, 10.3389/fimmu.2021.P.751-778.

55. Dastan F. Subcutaneous administration of interferon beta-1a for COVID-19: A non-controlled prospective trial. Int. Immunopharmacol. 2020; 106688 P.85

56. Dawson P., Rabold E.M., Laws R.L., Connors E.E., Gharpure R., Yin S.,

Buono S.A., Dasu T., Bhattacharyya S., Westergaard R.P., et al. Loss of Taste and Smell as Distinguishing Symptoms of COVID-19. *Clin. Infect. Dis.* 2020;21 P-76-80

57. Dehelean CA, Lazureanu V, Coricovac D, Mioc M, Oancea R, Marcovici I, Pinzaru I, Soica C, Tsatsakis AM, Cretu O. SARS-CoV-2: Repurposed Drugs and Novel Therapeutic Approaches-Insights into Chemical Structure-Biological Activity and Toxicological Screening. *J Clin Med.* 2020 Jul 2;9(7):P.2086.

58. Del Valle D.M., Kim-Schulze S., Huang H.H. et al. An inflammatory cytokine signature predicts COVID-19 severity and survival. *Nat. Med.* 2020;26: P.1636–1643.

59. Delang L., Abdelnabi R., Neyts J. Favipiravir as a potential countermeasure against neglected and emerging rna viruses. *Antivir. Res.* 2018.153: P.85–94.

60. Deshmukh V, Motwani R, Kumar A, et al. Histopathological observations in COVID-19: a systematic review. *J Clin Pathol.* 2021. P.76–83.

61. Dina Ragab, Haitham Salah Eldin, Mohamed Taeimah et al. The COVID-19 Cytokine Storm; What We Know So Far. *Front Immunol.* 2020; 11: P.1446.

62. Dinarello C.A. Immunological and inflammatory functions of the interleukin-1 family. *Annu. Rev. Immunol.* 2009. P.519–550.

63. Docherty A.B., Harrison E.M., Green C.A., et al. Features of 20 133 UK patients in hospital with covid-19 using the ISARIC WHO Clinical Characterisation Protocol: Prospective observational cohort study. *BMJ.* 2020. P.369

64. Du YX, Chen XP. Favipiravir: Pharmacokinetics and Concerns About Clinical Trials for 2019- nCoV Infection. *Clin Pharmacol Ther.* 2020 Aug.(2): P. 242-247.

65. Duan J, Wang X, Chi J, et al. Correlation between the variables collected at admission and progression to severe cases during hospitalization among patients with COVID-19 in Chongqing. *J Med Virol.* 2020. P.130-136.

66. Duong L, Xu P, Liu A. Meningoencephalitis without respiratory failure

in a young female patient with COVID-19 infection in Downtown Los Angeles, early April- 2020. P.105-108.

67. Fajgenbaum D.C., June C.H. Cytokine Storm. N. Engl. J. Med. 2020.P.2255–2273.

68. Favas TT, Dev P, Chaurasia RN, Chakravarty K, et al. Neurological manifestations of COVID- 19: a systematic review and meta-analysis of proportions. Neurol Sci. 2020;41(12): P.3437–3470.

69. FDA Coronavirus (Covid-19) Update: Fda Authorizes Monoclonal Antibodies for Treatment of Covid-19. Available online: <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/coronavirus-COVID-19-update-fda-authorizes-monoclonal-antibodies-treatment-COVID-19>. Accessed on 26 May 2021.P.56-60.

70. Figliozi S., Masci P. G., et al. Predictors of Adverse Prognosis in COVID-19: A Systematic Review and Meta-Analysis. Eur. J. Clin. Invest. 50 (10), e13362. P. 126

71. Fox SE, Akmatbekov A, Harbert JL, et al. Pulmonary and cardiac pathology in African American patients with COVID-19: an autopsy series from New Orleans. Lancet Respir Med. 2020;8: P. 681–686

72. Franks CE, Scott MG, Farnsworth CW. Elevated cardiac troponin I is associated with poor outcomes in COVID-19 patients at an academic medical center in Midwestern USA. J Appl Lab Med. 2020. P. 244-249

73. Freeman EE, McMahon DE, Lipoff JB, et al. The spectrum of COVID-19-associated dermatologic manifestations: an international registry of 716 patients from 31 countries. J Am Acad Dermatol. 2020 Jul;S0190-9622((20)):32126–5 P.90-97

74. Frisoni P., Neri M., D’Errico S., 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 Forensic Sci. Med. Pathol. 2021;31: P.1–15

75. Galeotti C., Boucheron A., Guillelaume S., Kone-Paut I. Sustained

remission of multicentric castleman disease in children treated with tocilizumab, an anti-interleukin-6 receptor antibody. *Mol. Cancer*. 2012; 11: P. 1623–1626.

76. Galloway JB, Norton S, Barker RD, et al. A clinical risk score to identify patients with COVID-19 at high risk of critical care admission or death: an observational cohort study. *J Infect*. 2020. P.176-180.

77. Galván Casas C, Català A, Carretero Hernández G et al. Classification of the cutaneous manifestations of COVID-19: a rapid prospective nationwide consensus study in Spain with 375 cases. *Br J Dermatol*. 2020 Jul;183((1)): P.71–77.

78. Gao Y, Li T, Han M, et al. Diagnostic utility of clinical laboratory data determinations for patients with the severe COVID-19. *J Med Virol*. 2020.(7):791–796.

79. Garvin MR, Alvarez C, Miller JJ, et al. A mechanistic model and therapeutic interventions for COVID-19 involving a RAS-mediated bradykinin storm. *Elife*. 2020;9: e59177.P.102-110.

80. Gasecka A, Borovac JA, Guerreiro RA, et al. Thrombotic complications in patients with COVID-19: pathophysiological mechanisms, diagnosis, and treatment. *Cardiovasc Drugs Ther*. 2020. P.45-49.

81. Gautret P, Lagier JC, Parola P, et al. Clinical and microbiological effect of a combination of hydroxychloroquine and azithromycin in 80 COVID-19 patients with at least a six-day follow up: a pilot-observational study. *Travel Med Infect Dis*. 2020.P.101-103.

82. Gautret P, Lagier JC, Parola P, et al. Hydroxychloroquine and azithromycin as a treatment of COVID-19: results of an open-label non-randomized clinical trial. *Int J.Antimicrob Agents*. 2020;56(1)P.45-49.

83. Geleris J, Sun Y, Platt J, et al. Observational study of hydroxychloroquine in hospitalized patients with Covid-19. *N Engl J Med*. 2020. P.2411–2418.

84. Ghahramani S., Tabrizi R., Lankarani K. B., et al. Laboratory Features of Severe vs. non-Severe COVID-19 Patients in Asian Populations: A Systematic

Review and Meta-Analysis. *Eur. J. Med. Res.* 25 (1), 30. 2020 doi: 10.1186/s40001-020-00432-3. P.109-111.

85. Giavridis T., van der Stegen S., Eyquem J., et al. M. CAR T cell–induced cytokine release syndrome is mediated by macrophages and abated by IL--1 blockade. *Nat. Med.* 2018. P. 731–738.

86. Gordon C.J., Tchesnokov E.P., Woolner E., et al. Remdesivir is a direct-acting antiviral that inhibits rna-dependent rna polymerase from severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 with high potency. *J. Biol. Chem.* 2020.P.6785–6797.

87. Gordon DE, Hiatt J, Bouhaddou M, et al. Comparative host-coronavirus protein interaction networks reveal pan-viral disease mechanisms. *Science.* 2020;370:eabe9403. P.113-115.

88. Gordon DE, Jang GM, Bouhaddou M, et al. A SARS-CoV-2 protein interaction map reveals targets for drug repurposing. *Nature.* 2020;583: P. 459–468

89. Gottlieb R.L., Nirula A., Chen P., Boscia J., Heller B., Morris J., Huhn G., Cardona J., Mocherla B., Stosor V., et al. Effect of bamlanivimab as monotherapy or in combination with etesevimab on viralload in patients with mILD to moderate covid-19: A randomized clinical trial. *JAMA.* 2021. P.632–644.

90. Grasselli G., Pesenti A., Cecconi M. Critical Care Utilization for the COVID-19 Outbreak in Lombardy, Italy: Early Experience and Forecast during an Emergency Response. *JAMA.* 2020;323: P.1545–1546.

91. Grasselli G., Zangrillo A., Zanella A., et al. Baseline characteristics and outcomes of 1591 patients infected with SARS-CoV-2 admitted to ICUs of the Lombardy Region, Italy. *JAMA.* 2020;:1574. P. 323

92. Group R.C., Horby P., Lim W.S., Emberson J.R., Mafham M., Bell J.L., Linsell L., Staplin N., Brightling C., Ustianowski A., et al. Dexamethasone in hospitalized patients with covid-19. *N. Engl. J. Med.* 2021;384:693–704.

93. Gürsoy B, Sürmeli CD, Alkan M, et al. Cytokine storm in severe COVID-19 pneumonia. *J Med Virol.* 2021 Sep;93(9): P.5474-5480.

94. Gust J., Hay K.A., Hanafi L.A., et al. Endothelial Activation and Blood–

Brain Barrier Disruption in Neurotoxicity after Adoptive Immunotherapy with CD19 CAR-T Cells. *Cancer Discov.* 2017(7). P.1404–1419.

95. Hadid T., Kafri Z., Al-Katib A. Coagulation and anticoagulation in COVID-19. *Blood Rev.* 2020.P.100-118.

96. Hariri LP, North CM, Shih AR, et al. Lung Histopathology in Coronavirus Disease 2019 as compared With severe acute respiratory syndrome and H1N1 influenza: A systematic review. *Chest.* 2021;159: P.73–84.

97. Hassan Mahmoudi. Bacterial co-infections and antibiotic resistance in patients with COVID-19. *GMS Hyg Infect Control.* 2020 Dec 17;15: P.35.

98. Henry B.M., Benoit S.W., Vikse J., et al. The anti-inflammatory cytokine response characterized by elevated interleukin-10 is a stronger predictor of severe disease and poor outcomes than the pro-inflammatory cytokine response in coronavirus disease 2019 (COVID-19) *Clin. Chem. Lab. Med.* 2021;59: P.599–607.

99. Hernández-Garduño E Obesity is the comorbidity more strongly associated for Covid-19 in Mexico. A case-control study. *Obes Res Clin Pract.* 2020. P. 125

100. Herold T., Jurinovic V., Arnreich C. et al. Elevated levels of IL--6 and CRP predict the need for mechanical ventilation in COVID-19. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2020. P. 89-93.

101. Horby P.W., Estcourt L., Peto L. et al. Convalescent plasma in patients admitted to hospital with covid-19 (recovery): A randomised, controlled, open-label, platform trial. *medRxiv.* 2021. P 340

102. Horby P.W., Pessoa-Amorim G., Peto L. et al. Tocilizumab in patients admitted to hospital with covid-19 (recovery): Preliminary results of a randomised, controlled, open-label, platform trial. *medRxiv.* 2021. P.56-60

103. Hua A, O’Gallagher K, Sado D, Byrne J. Life-threatening cardiac tamponade complicating myo- pericarditis in COVID-19. *Eur Heart J.* 2020;41:2130. P. 370

104. Huan Han, Qingfeng Ma, Cong Li et al. Profiling serum cytokines in

COVID-19 patients reveals IL--6 and IL--10 are disease severity predictors. *Emerg Microbes Infect.* 2021; 9(1): 1123–1130. doi: 10.1080/22221751.2020.1770129. P.67-70.

105. Huang C. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in wuhan, China. *Lancet.* 2020; P.15–21(10223): Febr(3) P. 497–506.

106. Huang J, Cheng A, Kumar R, et al. Hypoalbuminemia predicts the outcome of COVID-19 independent of age and co-morbidity. *J Med Virol.* 2020. P.78-80

107. Huang W, Berube J, McNamara M, et al. Lymphocyte subset counts in COVID-19 patients: a meta-analysis. *Cytometry A.* 2020. 10.1002/cyto.a.24172

108. Hung IF, Lung KC, Tso EY, et al. Triple combination of interferon beta-1b, lopinavir-ritonavir, and ribavirin in the treatment of patients admitted to hospital with COVID-19: an open-label, randomised, phase 2 trial. *Lancet.* 2020; 1695–1704 :P.395

109. Hwang J, Kim J, Park J, Chang M, Park D. Neurological diseases as mortality predictive factors for patients with COVID-19: a retrospective cohort study. *Neurol Sci.* 2020;41: P.2317–2324.

110. Iba T, Levy JH, Levi M, ThachIL- J. Coagulopathy in COVID-19. *J Thromb Haemost.* 2020 Sep;18(9): doi: 10.1111/jth.14975. Epub 2020 Jul 21 P.2103-2109.

111. Imam Z, Odish F, GIL-l I, et al. Older age and comorbidity are independent mortality predictors in a large cohort of 1305 COVID-19 patients in Michigan, United States. *J Intern Med.* 2020. P. 90-99

112. Inciardi RM, Lupi L, Zacccone G et al. Cardiac Involvement in a Patient With Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *JAMA Cardiol.* 2020;5: P.1–6.

113. Investigators R.-C., Gordon A.C., Mouncey P.R. et al. Interleukin-6 receptor antagonists in critically IL-l patients with covid-19. *N. Engl. J. Med.* 2021. P.1491–1502.

114. Jalkanen J., Hollmén M., Jalkanen S. Interferon beta-1a for COVID-19: critical importance of the administration route. *Crit. Care.* 2020;24(1):335.

115. Jayani C Kariyawasam, Umesh Jayarajah, Rishdha Riza et al. Gastrointestinal manifestations in COVID-19. *Trans R Soc Trop Med Hyg.* 2021 Dec 2. P.1362-1388.
116. Jiang HW, Zhang HN, Meng QF, et al. SARS-CoV-2 Orf9b suppresses type I interferon responses by targeting TOM70. *Cell Mol Immunol.* 2020;17: P.998–1000.
117. John H. Stone, Matthew J. Frigault, Naomi J. Serling-Boyd et al. Efficacy of Tocilizumab in Patients Hospitalized with Covid-19. December 10, 2020 *N Engl J Med* 2020; 383 DOI: 10.1056/NEJMoa2028836: P.2333-2344
118. Jutzeler C. R., Bourguignon L., Weis C. V. et al. Comorbidities, Clinical Signs and Symptoms, Laboratory Findings, Imaging Features, Treatment Strategies, and Outcomes in Adult and Pediatric Patients With COVID-19: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Travel Med. Infect. Dis.* 37,101825. doi: 10.1016/j.tmaid.2020.P.109-125
119. Kalil- A.C., Patterson T.F., Mehta A.K., et al. Baricitinib plus remdesivir for hospitalized adults with covid-19. *N. Engl. J. Med.* 2021;384: P.795–807.
120. Karadaş O, Ozturk B, Sonkaya AR. A prospective clinical study of detailed neurological manifestations in patients with COVID-19. *Neurol Sci.* 2020;41: P.1991–1995.
121. Kelvin Kai-Wang To, Siddharth Sridhar, Kelvin Hei-Yeung Chiu et al. Lessons learned 1 year after SARS-CoV-2 emergence leading to COVID-19 pandemic. *Emerg Microbes Infect.* 2021 Dec;10(1): P.507-535.
122. Keyhanian K, Umeton RP, Mohit B, et al. SARS-CoV-2 and nervous system: From pathogenesis to clinical manifestation. *J Neuroimmunol.* 2020; P.350.
123. Kirschenbaum D, Imbach LL, Ulrich S, et al. Inflammatory olfactory neuropathy in two patients with COVID-19. *Lancet.* 2020;396: P/166
124. Kotak S., Khatri M., Malik M., Malik M., Hassan W., Amjad A. Use of Tocilizumab in COVID-19: a systematic review and meta-analysis of current evidence. *Cureus.* 2020;12.P.108-119.

125. Koyama T., Platt D., Parida L. Variant analysis of SARS-CoV-2 genomes. *Bull. World Health Organ.* 2020;98(7): P.495.
126. Kuderer NM, Choueiri TK, Shah DP, et al. Clinical impact of COVID-19 on patients with cancer (CCC19): a cohort study. *Lancet.* 2020; 395(10241): P.1907–1918.
127. Lagunas-Rangel FA, Chávez-Valencia V. High IL--6/IFN- γ ratio could be associated with severe disease in COVID-19 patients. *J Med Virol.* 2020; 6736:19
128. Lauren Schwartzberg, Ann Lin, Joseph Jorizzo. Cutaneous Manifestations of COVID-19. *Cutis.* 2021 Feb;107(2):. doi: 10.12788/cutis.0176. P.90-94
129. Le R.Q., Li L., Yuan W., Shord S.S., Nie L., Habtemariam B.A., Przepiorka D., Farrell A.T., Pazdur R. Fda approval summary: TocIL-izumab for treatment of chimeric antigen receptor t cell-induced severe or life-threatening cytokine release syndrome. *Oncologist.* 2018;23: P.943–947.
130. Lechien JR, Chiesa-Estomba CM, De Siati DR et al. Olfactory and gustatory dysfunctions as a clinical presentation of mild-to-moderate forms of the coronavirus disease (COVID-19): a multicenter European study. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 2020. P. 670.
131. Levi M, Thachil J, Iba T, Levy JH. Coagulation abnormalities and thrombosis in patients with COVID-19. *Lancet Haematol.* 2020;7(6): P. 438–440.
132. Li B, Yang J, Zhao F et al Prevalence and impact of cardiovascular metabolic diseases on COVID-19 in China. *Clin Res Cardiol* 2020; 109: P.531–38.
133. Li Q, Guan X, Wu P, et al. Early transmission dynamics in Wuhan, China, of novel coronavirus-infected pneumonia. *N Engl J Med.* 2020;382: P.1199–1207
134. Li X, Xu S, Yu M, et al. Risk factors for severity and mortality in adult COVID-19 inpatients in Wuhan. *J Allergy Clin Immunol.* 2020. P.146.
135. Li Xiao, Hiroshi Sakagami, ACE2: The key Molecule for Understanding the Pathophysiology of Severe and Critical Conditions of COVID-19: Demon or

Angel. Viruses 2020, 12(5), P. 491;

136. Li Y, Xie Z, Lin W et al. Efficacy and Safety of lopinavir/ritonavir or arbidol in adult patients with mild/moderate COVID-19: an exploratory randomized controlled trial. *Med (N Y)*. 2020 Dec 18; 1(1):e4. Doi: 10.1016/j.medj.2020.04.001 P.105–113

137. Liang W, Feng Z, Rao S et al. Diarrhoea may be underestimated: a missing link in 2019 novel coronavirus. *Gut*. 2020;69(6):P.1141.

138. Liang W, Guan W, Chen R, et al. Cancer patients in SARS-CoV-2 infection: a nationwide analysis in China. *Lancet Oncol*. 2020;21(3): P. 335–337.

139. Liguoro I., Piliotto C., Bonanni M., Ferrari M.E., Pusiolo A., Nocerino A., Vidal E., Cogo P. SARS-CoV-2 infection in children and newborns: A systematic review. *Eur. J. Pediatr*. 2020. P. 67-78.

140. Liu Y, Yang Y, Zhang C, et al. Clinical and biochemical indexes from 2019-nCoV infected patients linked to viral loads and lung injury. *Sci China Life Sci*. 2020.(3). P.364–374.