

**O‘ZBEKISTON RESPUBLIKASI SOG‘LIQNI SAQLASH VAZIRLIGI
TOSHKENT TIBBIYOT AKADEMIYASI**

«TASDIQLAYMAN»

Sog‘liqni saqlash vazirligi

Ilmiy texnik kengashi raisi

_____Sh.K.Atadjanov

«____» _____ 2024 y.

BOLTOYEVA F.G., BABADJANOVA SH.A., ZAYNUTDINOVA D.L.

**COVID-19 O‘TKAZGAN BEMORLARDA GEMOSTAZ TIZIMIDAGI
BUZILISHLARNI DAVOLASH USULLARI**

(Monografiya)

Toshkent 2024

Mualliflar:

Boltoyeva F.G. - Toshkent tibbiyot akademiyasi Urganch filiali «Harbiy dala terapiyasi, gematologiya va diagnostika» kafedrasida katta o'qituvchisi, Phd.

Babadjanova Sh.A. - Toshkent tibbiyot akademiyasi Gematologiya, transfuziologiya va laboratoriya ishi kafedrasida professori, t.f.d.

Zaynutdinova D.L. - Toshkent tibbiyot akademiyasi Gematologiya, transfuziologiya va laboratoriya ishi kafedrasida katta o'qituvchisi.

Taqrizchilar:

Saidov A.B. - Respublika qon quyish markazi direktori, t.f.d., dotsent.

Satlikov R.K. - Toshkent tibbiyot akademiyasi Urganch filiali «Harbiy dala terapiyasi, gematologiya va diagnostika» kafedra mudiri, t.f.n.

Monografiyada COVID-19 ning rivojlanish mexanizmlarini, gemostaz tizimidagi o'zgarishlarni o'rganish natijalari mavjud bo'lib, bu oxirgi uch yillikda dolzarb ilmiy muammolardan biriga aylandi. Monografiya mualliflarning ko'p yillik kuzatishlari, tadqiqot ishlari natijasi bo'lib, unda koronavirus infeksiyasida endotelial disfunktsiyasining o'zgarishlarni klinik laborator diagnostika tamoyillari shakllantirilgan. Shuningdek, ushbu masala bo'yicha boshqa mualliflarning ilmiy ishlarining batafsil talqini va tahlili berilgan.

Monografiya gematologlar, infeksiyonistlar, terapevtlar, umumiy amaliyot shifokorlari va barcha tibbiyot mutaxassisliklariga bag'ishlangan.

KIRISH

Muammoning dolzarbligi.

2019 yilda birinchi bor aniqlangan koronavirus infeksiyasi (COVID-19) qisqa vaqt ichida ko'plab davlatlarga tarqaldi va pandemiyaga sababchi bo'ldi. Xitoy olimlari bu kasallikni yangi turdagi beta-koronavirus infeksiyasi chaqirganligini isbotlashdi [23]. COVID-19 deyarli barcha a'zolari, jumladan, o'pka, taloq, yurak, qon tomirlar, oshqozon-ichak, peshob ajratish, nevr, qon yaratish va immun tizimlarni zararlashi mumkin [17].

KIning patogenetik aspektlari xozirda ham o'rganilmoqda, infeksiyaning tarqalishi, klinik ko'rinishlari, kasallikning asoratlarini oldini olish va davolash taktikasi o'zgarib bormoqda [18].

Kasallik tarqalgan dastlabki davrda o'lim xolati yuqori bo'ldi, keyinchalik letallikning asosiy sababi qon ivish tizimining faollashuvi natijasida qon quyilishi va trombozlar rivojlanishi ekanligi aniqlandi [5, 14]. Og'ir infeksiyon kasalliklarda gemostaz tizimi faollashib, organizmga mikroorganizmlar tarqalishini to'xtatadi. COVID-19 bemorlarda qon ivish tizimining barcha bo'g'inlarida kuchli giperkoagulyatsiya bo'lishi kuzatiladi. Qon ivish tizimidagi giperkoagulyasion o'zgarishlar esa ko'plab trombozlarga sababchi bo'ladi [7].

Bularning orasida o'pka arteriyasi tromboemboliyasi (O'ATE) va chuqur venalar trombozi eng ko'p kuzatiladigan trombotik asoratlar bo'lib, og'ir darajadagi bemorlarda 20–30% holatlarda uchraydi. Trombotik asoratlar kuzatilgan bemorlarda o'lim ko'rsatkichi 5 marta ko'pligi aniqlangan va O'ATE asosan kasallikning dastlabki 6 kunida kuzatilgan [9]. Shuning uchun COVID-19, boshqa og'ir virusli respirator infeksiyalardan farq qilib, kuchli trombotik yuqumli kasallik xisoblanadi [16].

Og'ir va o'ta og'ir darajali COVID-19 bilan xastalangan bemorlarning 89% ini 50-69 yoshdagi bemorlar tashkil etib, bu bemorlarda bu bemorlarda tromboembolik asoratlar rivojlanish xavfi yuqori bo'ladi [19].

Tromboembolik asoratlar antiagregant va antikoagulyant terapiya olsada ko‘p uchradi. Bu kabi asoratlar asosan yurak va bosh miya qon tomirlarida kup uchraydi. COVID-19 bemorlarda o‘pka arteriyasi tromboemboliyasi bo‘lishi kichik qon aylanish doirasida dimlanish, yurak o‘ng qorinchasida bosim oshishi, troponin miqdori oshishi, kardiogen shok rivojlanishi va qisqa vaqtda o‘limga olib keladi [21]. COVID-19 da hayotiy muhim a‘zolarga trombozlar va tromboemboliyalar vujudga kelishi oqibatida nogironlik va o‘lim holatlari rivojlanadi. Bu koronavirus infeksiyasi tomonidan indutsirlagan endoteliy hujayralarining alteratsiyasi va “sitokin bo‘roni” oqibatidir [19].

Odam organizmga SARS-Cov-2 virusining ta‘siriga javob sifatida o‘ta ko‘p miqdorda yalig‘lanish interleykinlari bo‘lgan Speaktiv oqsil, zardob ferritini, laktatdegidrogenaza, D-dimer, 1-beta, 6-, 2- interleykinlar, o‘sma nekroz omili va xemokinlar ishlab chiqariladi. Buning natijasida giperimmun reaksiya —«sitokin bo‘roni» rivojlanib, qon tomir endoteliysini zararlaydi, qon ivish tizimi faollashadi va qon kuyilishi, trombozlar rivojlanadi [20].

Hozirgi vaqtda, ayniqsa koronavirus infeksiyasi natijasida qon quyilishi kuzatilgandan so‘ng, tibbiyotning har xil sohalariga trombofiliyaning genetik xavf omillarini o‘rganish o‘ta muxim vazifaga aylanib ulgurdi [13].

Trombofiliya genlari bo‘lgan MTHFR geni A1298C (rs 1801131), C677T (rs 1801133), MTR geni rs1805087, MTRR geni rs1801394 polimorfizmlarini va gomotsistein miqdorinini o‘zbek populyasiyasida o‘rganish, trombozlarga genetik moyilligi bo‘lgan bemorlarda koronavirus infeksiyasi og‘ir asoratlarini oldini olishga yordam beradi. MTHFR, MTR va MTRR genlaridagi o‘zgarish gomotsistein miqdorini oshiradi, natijada qon tomir endoteliysi zararlanadi [3]. Gomotsistein miqdorining oshishi natijasida rivojlangan endoteliy disfunktsiyasi va oksidant stress tromboksa A2ni oshiradi, natijada trombositlar agregatsiyasi jadallashadi[10].

Trombozlarga genetik moyilligi bo‘lgan bemorlarni aniqlash, ularga maxsus profilaktik va davolash taktikasini qo‘llash orqali koronavirus

infeksiyasi natijasida rivojlanadigan og‘ir asoratlarni oldini olish mumkin [22].

Covid-19 pandemiyasi davrida o‘tkazilgan tadqiqotlar shuni ko‘rsatdiki, kasallik og‘irlik darajasi anamnezida qandli diabet bo‘lishi bilan chambarchas bog‘liq. Qandli diabet rivojlanish patogenezi metabolik, gemodinamik, gemostaziologik, genetik o‘zgarishlar ahamiyatli. Bu endotelial disfunktsiyaga va koronavirus infeksiyasining og‘ir trombotik asoratlariga sababchi bo‘ladi. Qandli diabetda S3872T geni CRP polimorfizmidagi o‘zgarishlar esa yurak-qon tomir kasalliklarini bir necha barobarga oshishiga sababchi bo‘lib [2, 4], ularda trombotik asoratlar genetik o‘zgarishlari bo‘lmagan bemorlarga nisbatan ko‘p uchraydi [12]. SHu bilan birga, trombofiliya genlarida o‘zgarish bo‘lishi bolalarda ishemik insult rivojlanishiga olib keladi [11]. Trombofiliya genlarida o‘zgarish kuzatilgan bemorlarda kuchli giperkoagulyatsiya aniqlanadi. Bu bemorlarda antiagregant terapiya uzoq mudatga tavsiya etiladi [8].

Qon tahlillari nafaqat yallig‘lanish jarayoni, ichki a‘zolarining zararlanishi (buyrak, jigar etishmovchiligi) to‘g‘risida ma’lumot beradi, balki kasallik og‘irlik darajasini aniqlash, davolash taktikasini belgilash uchun ham juda muhim. Koronavirus infeksiyasida qonda leykotsitoz, neytrofilyoz va leykoformulaning chapga siljishi, limfotsitopeniya darajasi koronavirus infeksiyasining o‘pkani zararlash darajada bog‘liq [5].

Engil darajali Covid-19 da koagulyatsion gemostaz ko‘rsatkichlari ishonchli o‘zgarmaydi, biroq o‘rta og‘ir va og‘ir darajali koronavirus infeksiyasida aktiv qisman tromboplastin vaqti 25,5 – 39,5% ga, protrombin vaqti 24 – 37% ga, trombin vaqti 22,3 - 45,2% ga qisqarishi, protrombin indeksi esa 35-62%ga, fibrinogen 57,6 - 80,2% ga oshganligi aniqlandi. O‘rta og‘ir va og‘ir darajali koronavirus infeksiyasida plazma gemostazida kuchli giperkoagulyatsion o‘zgarish kuzatildi [6].

I BOB. ADABIYOTLAR SHARHI

§1.1. Koronavirus infeksiyasining etiologiyasi va patogenezini

Xitoyda 2019-yil dekabr oyi oxirida boshlangan noma'lum pnevmoniya epidemiyasi sog'liqni saqlash sohasidagi favqulodda vaziyatni keltirib chiqardi va bu keyinchalik SARS-Cov-2 koronavirusi keltirib chiqaradigan og'ir o'tkir respirator sindrom bilan kechuvchi COVID-19 pandemiyasiga olib keldi [71; 30251-30258-b., 72; 1-6-b.].

2020 -yil 11-fevralda Jahon sog'liqni saqlash tashkiloti (JSST) SARS-Cov-2 infeksiyasiga -rasman COVID-19 (Coronavirus disease 2019) – yangi koronavirus 2019 infeksiyasi nomini berdi. Ushbu infeksiyadan o'lim 0,5-3% ni tashkil qiladi. [41; 30211-30217-b.].

Koronaviruslar tabiatda keng tarqalgan va 25% gacha turli xil shamollashlarning sabablari hisoblanadi [3; 11-18-b.]. Ularning aksariyati salomatlikka jiddiy zarar yetkazmaydigan virusli infeksiyani keltirib chiqaradi, biroq ba'zilar, masalan, SARS-Cov (koronavirus infeksiyasi - og'ir o'tkir respirator sindrom) va MERS-Cov (Middle Yeast respiratory syndrome coronavirus - Yaqin Sharq respirator sindromi koronavirusi) kabi yuqori o'limga olib keladigan og'ir respirator sindromning rivojlanishi bilan kechadi [1; 3-13-b., 2; 214-225-b.].

Tabiatda ko'rshapalaklarning ko'p turlari koronaviruslar uchun tabiiy xo'jayin bo'lib xizmat qiladi, boshqa mayda sut emizuvchilar, masalan pangolinlar esa yuqtirgan bo'lishi mumkin bo'lgan oraliq xo'jayinlardir [93]. Hozirgi vaqtda SARS-Cov-2 ning hayvonlardan odamlarga yuqishi havfi past deb hisoblanadi [92]. Biroq, moslashish jarayoni natijasida mutatsiyalar rivojlanib, koronaviruslar vaqti-vaqti bilan inson populyasiyalarida epidemiyalarni keltirib chiqaradi [10; 27-59-b.].

Yangi koronavirus Coronaviride oilasiga, beta koronaviruslarga mansub bir zanjirli RNK tutuvchi virusdir. SARS-Cov-2 zoonoz virus bo'lib, filogenetik tahlil natijasida 96%gacha SARS-Cov-1 ga o'xshash va yaqin aloqada ekanligini

ko'rsatdi. Bundan tashqari, SARS-Cov-2 ning filogenetik tahlili 88% SARS-Cov bilan va taxminan 50% MERS-Cov bilan bir xil tuzilishga ega ketma-ketlikni ko'rsatdi [5; 5-6-b., 65; 102-108-b., 95].

COVID-19 tashxisi biologik muhitda SARS-Cov-2 RNK va qon zardobida antikorlarni aniqlash bilan tasdiqlanadi. Molekulyar genetik tadqiqot usullaridan foydalangan holda SARS-Cov-2 genomi nafaqat tomoq, burun, o'pka to'qimalaridan olingan tamponlarda, balki parenxima hujayralarida, boshqa organlarning qon tomir endoteliyasida, shu jumladan gepatositlarda ham aniqlanadi [52; 11-b.].

COVID-19 ning inkubatsiya muddati 2-14 kun, o'rtacha 5-6 kun. COVID-19 bilan kasallangan odam atrofidagi 3-5 kishiga, gripp bilan kasallangan odam esa 1-2 kishiga yuqtirishi mumkin [6; 8-12-b., 94; 113-122-b.]. SARS-Cov-2 havo tomchilari (yo'tal, aksirish, gaplashganda), havodagi chang (chang zarralari havoda), aloqa (qo'l siqish, uypo'zg'or buyumlari orqali) va najas-og'iz orqali yuqadi [53; 11-b.].

Epidemiologik ma'lumotlar shuni ko'rsatadiki, yurak-qon tomir kasalliklari, arterial gipertenziya, qandli diabet, xavfli o'smalari bo'lgan bemorlar SARS-Cov-2 ga eng sezgir [7; 8-16-b., 76; 102433-b.].

COVID-19 infeksiyasi namoyon bo'lishi inkubatsiya davrining oxirgi kunlarida yoki kasallikning boshlanishidan boshlab maksimal uch kun ichida sodir bo'ladi. Aksariyat hollarda infeksiya klinik ko'rinishdagi kasallik holatlarida COVID-19 bo'lgan bemor bilan aloqa qilish natijasida yuzaga keladi, bunda oilaviy yoki qarindoshlar bilan aloqa qilish orqali kasallangan bemorlar 75-85% ni tashkil qiladi. Shuni ta'kidlash kerakki, virusning tarqalishi odatda yengil yoki o'rtacha og'ir holatlarda 12 kungacha, og'ir holatlarda 14 kundan ortiq davom etadi. Biroq, COVID-19 dan tuzalgan bemorlarda PSR tahlilida yangi koronavirusning RNKsi klinik alomatlar yo'qolganidan keyin ham ijobiy bo'lishi mumkin [4; 42-47-b.].

Ushbu virusning ximerik kelib chiqishi xozirda ham keng muhokama qilinadi. Ko'plab tadqiqotlar o'tkazilishi natijasida yangi koronavirus

infeksiyasining patogenezi haqida ma'lumotlar boyib bormoqda [77; e2000950. 89; 43-44-b.].

SARS-Cov-2 ning tashqi membranasida joylashgan S oqsilining reseptorlari bilan bog'lovchi domenining angiotenzinni o'zgartiruvchi ferment 2 reseptorlari bilan o'zaro ta'siri (ACE) - virusning hujayralarga birikishi va ichiga kirishida muhim rol o'ynaydigan asosiy virulent omil bo'lib hisoblanadi [81; 844-847-b.].

ACE alveolalar, alveolyar yo'llar va 1-3-tartibdagi nafas olish bronxiolalarida havo-suyuqlik chegarasida joylashgan bo'lib, nafas olish paytida alveolalar devorlarining bir-biriga yopishishiga to'sqinlik qiladi. ACE ning ekspressiyasi o'pkani shikastlanishdan himoya qiladi, ammo u SARS-Cov ning S oqsiliga bog'lanishi tufayli kamayadi, bu esa infeksiya xavfini oshiradi. Shu bilan birga, tajribalar shuni ko'rsatdiki, ACE miqdorining ortishi SARS-Cov bilan bog'lanishning kuchayishi ehtimolini oshiradi. Bitta nishonga uchtagacha virus biriktirilishi mumkin. ACE Yevropa va Osiyoda kelib chiqishi turlicha bo'lgan bemorlar orasida notekis taqsimlanadi, bu ham infeksiyaning intensivligiga ta'sir qilishi mumkin. Virusning faol replikatsiyasi epitelial hujayralarining himoya funksiyalarini, shilliq hosil bo'lishini sezilarli darajada kamaytiradi, bu esa virusning inson tanasiga kirib borishiga yordam beradi [17; 188-197-b.].

Koronavirusning tarqalishiga javoban giperimmun reaksiya - "sitokin bo'roni" rivojlanib, bunda yallig'lanishga qarshi interleykinlar (IL-1b, IL-6, o'simta nekrozi omili va boshqalar) miqdorining sezilarli oshishi kuzatiladi [73; 1033-1034-b.].

Sitokin bo'roni sezilarli miqdordagi yallig'lanish biomarkerlarining sintezi bilan tavsiflanadi, xususan Cpeaktiv oqsil, ferritin, laktat dehidrogenaza, D-dimer, interleykinlar 1-beta, 6, 2, o'simta nekrozi omili alfa, sitokinlar va qondagi T-limfotsitlar tarkibining pasayishi bilan birga keladi [38; 797-b., 58; 1358-1364-b., 69; 20-29-b.]. «Sitokin bo'roni» butun organizmda tarqalgan endoteliy disfunktsiyasiga olib keladi [66; 997-1001-b.].

COVID-19 da o'pkada zararlanganda diffuz alveolyar shikastlanish, gialin membranalarning shakllanishi va o'pka shishi rivojlanishi kuzatiladi. Autopsiyada

o'pkani gistologik tekshirganda alveolyar ekssudatsiya, interstisial fibrozning rivojlanishi, gialin membranalarining shakllanishi, interstisial mononuklear yallig'lanish infiltrati, ko'plab fibrin mikrotromblari, o'pka shishi, giperplaziya va o'choqli deskvamatsiya, II turdagi alveolyar deskvamatsiya bilan tavsiflanadi. Alveolyar ekssudat tarkibida ko'p miqdorda virusli birikmalar bilan makrofaglar aniqlanadi [34; 310-318-b.]. Ko'proq zararlangan sohalarda qon ketishi, nekroz, gemorragik infarkt kuzatiladi [54; 239-242-b., 89; 43-44-b.].

Bundan tashqari, SARS-Cov-2 qon tomirlar endoteliysini zararlab, u yerda joylashgan ACE 2 bilan o'zaro ta'sir qiladi va endotelial disfunktsiya, qon tomirlarda o'tkazuvchanlik, mikrosirkulyasiyaning buzilishi, qon tomir trombofiliyasi va tromboz rivojlanishiga olib keladi [35; 1233-1234-b.].

Qonning mononuklear hujayralari va endotelial hujayralarida to'qima tromboplastini ajralishini keltirib chiqaradigan yallig'lanish sitokinlariga qo'shimcha ravishda, neytrofil hujayralar, trombositlar, monosit hujayralari, XII plazma omilining faollashishi, komplement tizimining tarkibiy qismlari o'pka kasalliklarida eng muhim protrombotik omillar xisoblanadi [44; 5-9-b.].

Tadqiqotlarda aniqlanishicha, og'ir COVID-19 infeksiyasi bo'lganda fibrinolitik tizimni sezilarli darajada susayishi kuzatiladi, bu boshqa narsalar qatori tromboelastografiyada tromb lizisining to'liq yo'q bo'lishi bilan namoyon bo'ladi [86; 3-4-b.].

Kasallikning og'ir shakllari giperimmun yallig'lanish, renin-angiotensin-aldosteron tizimining nomutanosibliigi, endotelial disfunktsiyaning rivojlanishi va vaskulopatiyalarning maxsus shakllari (trombotik mikroangiopatiya va intravaskulyar koagulopatiya) bilan kechadi. Ba'zi ekspertlarning fikriga ko'ra, bu holatni trombo-yallig'lanish jarayoni yoki COVID-19 bilan bog'liq koagulopatiya deb atash mumkin [45; 6-8-b.].

SARS-Cov tuzilmaviy bo'lmagan oqsillari eritrositlardagi gemoglobin tuzilishini o'zgartirishga qodir, bu esa kislorod tashilishining buzilishiga, temirning dissosiasiyasiga, porfirin hosil bo'lishiga va ferritinning ko'payishiga olib keladi. Bunday ta'sir o'pkada yallig'lanish jarayonlarining kuchayishi, oksidlovchi stress

va gipoksiya, O'RDS belgilarining rivojlanishi, natijada ko'p a'zolarida kislorod tanqisligiga olib keladi [69; 4-14-b.].

Umuman olganda, mualliflarning fikriga ko'ra, COVID-19 ning asosiy patogenetik mexanizmlarini tahlil qilish endotelial disfunktsiya rivojlanishi va ma'lum darajada mahalliy yoki tizimli vaskulitning rivojlanishi bilan bog'liq [17; 188-197-b.].

Yangi COVID-19 ning patogenezi yaxshi tushunilmagan, COVID-19 epidemiologiyasi, klinik xususiyatlari, oldini olish va davolash bo'yicha ma'lumotlar doimiy ravishda yangilanib bormoqda [37; 6-8-b., 80; 5-6-b.].

Postkovid sindromi yoki uzoq davom etadigan COVID-19, SARS-CoV-2 boshlang'ich infeksiyasidan keyin ≥ 4 hafta davom etadigan yoki rivojlanadigan va jiddiy kasallanish va hayot sifatining pasayishi bilan bog'liq bo'lgan bir qator simptomlarni o'z ichiga oladi [101].

§1.2. Koronavirus infeksiyasining klinik-laborator diagnostikasi

Dastlab JSST va Xitoy Xalq Respublikasining yangi COVID-19 muammosiga bag'ishlangan qo'shma hisobotda kasallikning tipik o'pka zararlanishi belgilari va uni davolash keltirilgan. Pnevmoniya COVID-19 ning yetakchi klinik shaklidir. COVID-19da pnevmoniya tashxisi epidemiologik anamnez va klinik tekshiruv ma'lumotlari, shuningdek, laboratoriya va instrumental usullar natijalariga asoslanadi [29; 25-27-b.].

COVID-19 ning klinik kechishi, kasallik og'irlik darajasi bo'yicha 4 xil shaklga ajratilgan: yengil va o'rta og'ir (81%), og'ir (14%) va o'ta og'ir yoki kritik (5%) shakllar. Yengil darajali COVID-19 da virus zararlash faqat yuqori nafas yo'llariga ta'sir qiladi, o'rta og'ir darajali COVID-19 da nafas yetishmovchiligisiz pnevmoniya, og'ir darajali COVID-19 da nafas yetishmovchiligi rivojlanishi bilan kuzatiladigan pnevmoniya bo'lib, bunda 24-48 soat ichida o'pkaning 50% dan ko'prog'ini egallagan zararlanish kuzatilsa, o'ta og'ir yoki kritik shaklda pnevmoniya, O'RDS, sepsis, septik shok, ko'plab a'zolar yetishmovchiligi kuzatiladi [73; 1033-1034-b., 99].

Asimptomatik COVID-19 ulushi aniq emas. Biroq, shikoyatlar va klinik ko‘rinishlar bo‘lmasa ham, infeksiyaning yashirin kechishida o‘pkaning kompyuter tomografiyasida “jilosiz shisha sindromi”, o‘pka turli qismlarda infiltratlar va interstisial o‘zgarishlarni qayd etilishi mumkin, bu esa pnevmoniya tashxisini qo‘yish imkonini beradi [23; 4-17-b., 25; 20-23-b., 33; 6-15-b.].

Koronavirus infeksiyasi asosan nafas olish yo‘llarini zararlasada, oxirgi ma’lumotlarga ko‘ra COVID-19 tizimli kasallik bo‘lib, nafas olish, yurak-qon tomir, oshqozon-ichak, peshob ajratish, nevrologik, qon yaratish va immun tizimlarni zararlaydi [36; 529-530-b., 43; 18-22-b.].

Oxirgi izlanishlar shuni ko‘rsatdiki, yuqtirgan odamlarning 80% da COVID-19 ning yengil va o‘rta og‘ir klinik kechishi kuzatilib, jiddiy tibbiy yordamga va stasionar davoga muxtoj bo‘lmaydi [27; 139-141-b.].

Biroq, COVID-19 pandemiyasi tarqalishi va vaqt o‘tishi bilan klinik ma’lumotlar tahlili natijasida bemorlarda noodatiy, pnevmoniyaga xos bo‘lmagan alomatlar aniqlana boshladi [42; 8-9-b.]. COVID-19 tashxisi nafas olish kasalliklari bo‘lmaganida, atipik belgilarni aniqlash va keyinchalik molekulyar genetik usullarni qo‘llash asosida turli ixtisoslikdagi shifokorlar tomonidan qo‘yila boshlandi [17; 188-197-b.].

Hozirgi vaqtda klinik ko‘rinishlarni tahlil qilish vaskulit, birinchi navbatda o‘pka, shuningdek, yurak, buyraklar, ichaklar, jigarning shikastlanishiga olib keladi [8; 8-15-b.]. COVID-19 immun tizimining disfunktsiyasi bo‘lgan tizimli kasallik sifatida qaralib, o‘pkadan tashqari yurak, buyraklar va ichaklarga ham ta’sir qiladi [44; 5-9-b.]. Shu bilan birga, COVID-19 infeksiyasining atipik ko‘rinishlarida markaziy asab tizimi, ko‘z, teri, oshqozon osti bezi kabi a’zo va to‘qimalarning shikastlanishi aniqlanadi [50; 1518-1519-b., 57; 497-506-b., 80; 7-8-b.].

COVID-19 ning og‘ir klinik ko‘rinishi rivojlanishi uchun xavf omillariga 65 yoshdan oshgan odamlar, hamrox kasalliklari (arterial gipertenziya, qandli diabet, semizlik, xavfli o‘smalar, surunkali buyrak va jigar kasalliklari va boshqalar kiradi. Xususan, COVID-19 bemorlarda jigar kasalligi nafaqat COVID-19 ning yanada

og‘ir shakllarining paydo bo‘lishi va rivojlanishi xavfini oshiradi, balki ko‘pincha surunkali jigar kasalligining o‘zini ham rivojlantiradi [83; 7-8-b.].

O‘pkada infeksiyaning kechishi bemorning keyingi taqdiri uchun katta ahamiyatga ega. Alveolyar shikastlanish mahalliy yallig‘lanish reaksiyasini keltirib chiqaradi, yallig‘lanishga qarshi sitokinlarning ko‘p miqdorda chiqarilishi, shuningdek immun tizim faollashuvi kuzatiladi. Mononuklear hujayralar va neytrofillar tabiiy antikoagulyant xususiyatlarini yo‘qotadigan o‘pkaning kichik qon tomirlaridagi endotelial hujayralarida shikastlanish joylarining ko‘payishiga olib keladi [62; 417-427-b.]. Bundan tashqari, autopsiya tadqiqotlari o‘pkada endotelial hujayralari va mononuklear hujayralarning apoptozi kuchayganligini ko‘rsatdi [60; 3-8-b.].

Dastlab, SARS-Cov-2 infeksiyasi isitma, mushaklar kuchsizligi, yo‘tal va nafas qisilishi, ta‘m va hidning buzilishi, kamroq tez-tez bosh og‘rig‘i, diareya, ko‘ngil aynishi va qusish bilan namoyon bo‘ladi. Virus qon oqimi orqali tarqaladi o‘pkadan oshqozon-ichak traktiga va yurakka o‘tadi. Bu hujayralarda angiotenzinni o‘zgartiruvchi 2-turdagi ferment mavjud bo‘lib, u ham SARS-Cov-2 uchun kirish reseptorlar hisoblanadi [65; 102-108-b.].

Shunday qilib, SARS-Cov-2 RNK testi ijobiy bo‘lgan bemorlarning klinik kuzatuvlarda anosmiya (hid bilishning yo‘qolishi), ta‘m bilish buzilishi kabi nevrologik belgilarning mavjudligi aniqlanib, bu, intranazal infeksiya va neyrovazal tuzilmalarning shikastlanish bilan bog‘liq [48; 6-10-b., 85; 50-b.]. Tadqiqotlarga ko‘ra, intensiv terapiya bo‘limlarida davolangan bemorlarning 2,5% ida o‘tkir ishemik insult kuzatilgan [70; 9-14-b.].

Bundan tashqari, dermatologlar hamjamiyatida COVID-19 ning ilgari kuzatilmagan yana bir belgisi muhokamaga qo‘yildi [40; 125-129-b.]. Bu qo‘l va oyoq barmoqlarining o‘ziga xos binafsha rangga kirishi bo‘lib, u «koronavirus barmoqlari» sifatida belgilash uchun asos bo‘lib xizmat qildi. Barmoqlardagi yonish va og‘riq mikrosirkulyasiyaning buzilishi va/yoki mikrotromboz rivojlanishi bilan bog‘liq bo‘lib, bu SARS-Cov-2 mahalliy ta‘sirining namoyon bo‘lishidir. Og‘ir holatlarda infeksiya vaqtinchalik ishemik hujum, epilepsiya,

miya infarkti rivojlanishi bilan asoratlanishi mumkin [56; 2268-2270-b., 75; 6-7-b.].

Shunga o'xshash ma'lumotlar Cholankeril G. va boshqalar (2020) tomonidan Kaliforniyada o'tkazilgan tadqiqotda olingan. Tahlil qilinayotgan guruh COVID-19 bilan kasallangan 116 nafar bemordan iborat. Bemorlar orasida o'rta yoshli (50 yosh) erkaklar (53,4%) ustunlik qildi, ularning yarmi kavkazliklar (50,9%) bo'ldi. 2 ta holatda ilgari tizimli qizil bo'richa tashxis qo'yilgan. Infeksiyaning eng ko'p uchraydigan belgilari yo'tal (94,8%), isitma (76,7%), nafas qisilishi (58%), mialgiya (52,2%) edi. Simptomlarning o'rtacha davomiyligi 5 kun bo'lib, kasallik boshlanganda bemorlarning 31,9% da COVID-19 uchun atipik bo'lgan oshqozon-ichak simptomlari kuzatilgan: ishtahaning yo'qolishi (22,3%), ko'ngil aynishi/qusish (12%) va diareya (12%). 26% holatda biokimyoviy ko'rsatkichlarda o'zgarishlar aniqlandi [20; 32-36-b.]. Bir qator bemorlarda protein-sintetik funksiyaning buzilishi qayd etilgan - albumin darajasi 30,9-26,3 g/l gacha kamaygan [42; 3-7-b.].

Surunkali oshqozon-ichak kasalligi (Kron kasalligi, yarali kolit) yoki jigar kasalligi (jigar sirozi) bo'lgan ba'zi bemorlarda COVID-19 og'irroq kechadi. Oshqozon-ichak traktining SARS-Cov-2 infeksiyasiga sezgirliги ichakda angiotenzin-aylantiruvchi ferment 2 (ACE) reseptorlari mavjudligi bilan bog'liq. Ma'lumki, ACE SARS-Cov-2 virusi uchun hujayralar ichiga kirish reseptori hisoblanadi. SARS-Cov-2 infeksiyasi bilan bog'liq ovqat hazm qilish belgilari to'g'ridan-to'g'ri virus hujumi, shuningdek, immun reaksiyasi tufayli to'qimalar va a'zolarining shikastlanishi natijasida yuzaga kelishi mumkin. Virusning nukleokapsid oqsili oshqozon, o'n ikki barmoqli ichak va to'g'ri ichak epitelial hujayralari sitoplazmasida topilgan. SARS-Cov-2 bilan bog'liq oshqozon-ichak kasalliklarining patogenezi o'rganilmoqda, ammo uning mavjud surunkali oshqozon-ichak kasalliklariga ta'siri noaniqligicha qolmoqda [39; 529-530-b.].

COVID-19 dan tuzalgan, biroq najasida virus aniqlanadigan asimptomatik klinikaga ega bemorlar najas-og'iz yo'li orqali virusni yuqtirishi va infeksiyaning manbasi bo'lishi mumkin. Bundan tashqari, oqava suv namunalari da SARS-Cov-2

RNK topilganligi sababli, virus atrof-muhit sharoitida saqlanishi ham mumkin [71; 565-574-b.].

Infeksiya rivojlanishi va tananing infeksiyaga javob reaksiyasi ancha tez; infeksiyaning birinchi belgilaridan kasalxonaga yotqizilishgacha bo'lgan o'rtacha vaqt 7 kun, nafas qisilishi boshlanishi 8 kun, interstisial yallig'lanishli belgilarining rivojlanishi 9 kun, O'RDS rivojlanishiga 10,5 kun, kasalxonadan chiqish yoki o'lim rivojlanishi o'rtacha 22 kunni tashkil qiladi [61; 2-6-b.].

COVID-19 da kam uchraydigan xolatlardan tizimli yallig'lanish reaksiyasi va juda og'ir sepsisdir. Ma'lumki, sepsis ko'plab a'zolarining disfunktsiyasiga olib keladigan infeksiyaga qarshi tartibga solinmagan immun reaksiya sifatida tavsiflanadi [63; 30-43-b.].

Ma'lumki, 2-tur qandli diabet, semizlik, arterial gipertenziya bilan og'rigan bemorlarda COVID-19 ning salbiy oqibatlari xavfi yuqori. Ushbu kasalliklar ko'pincha insulin qarshiligi, lipotoksiklik va yuqumli bo'lmagan yallig'lanish bilan bog'liq bo'lgan metabolik sindrom bilan bog'liq. Metabolik sindrom dunyodagi eng keng tarqalgan modda almashinuv buzilishidan biridir. Shu bilan birga, ko'pchilik bemorlarda oxir-oqibat jigarda III bosqich fibroz rivojlanadi, bu nafaqat jigar kasalliklari, balki umumiy o'lim ko'rsatkichlari bilan bog'liq bo'lgan asosiy belgidir. Jigar yog'li gepatozida COVID-19 infeksiyasi va u bilan bog'liq immun o'zgarishlar jigar uchun «ikkinchi zarba» deb hisoblash mumkin va tasodifiy jigar shikastlanishi va steatogepatitga olib kelishi mumkin. Buning asosiy mexanizmi noma'lum, ammo virusga nisbatan tug'ma immunitetning buzilishi bilan bog'liq bo'lishi mumkin [9; 1008-1012-b.].

ACE reseptorlari ingichka ichakda ko'p bo'ladi, bu esa oshqozon-ichak traktining shikastlanishi uchun qulay sharoit yaratadi. Ingichka ichak orqali portal vena tizimi orqali qon oqimi bilan virusning jigarning retikulyar tizimiga borish imkoniyati muhokama qilinmoqda. Jigar tanadagi eng ko'p makrofaglarni - Kupfer hujayralarini o'z ichiga oladi va sitokinlarning kuchli ishlab chiqaruvchisi hisoblanadi. Jigarning tug'ma immunitet holatining buzilishi COVID-19 oqibatida hal qiluvchi ahamiyatga ega bo'lishi mumkin [64; 1517-1520-b.].

Metabolik sindromda yallig‘lanish bakterial infeksiyalarda kuzatilgan o‘tkir klassik yallig‘lanishdan tubdan farq qiladi, kuchli immun reaksiyasi patogenni yo‘q qilish bilan kuzatiladi. Shu bilan birga, metabolik yallig‘lanish doimiy, steril yallig‘lanish bilan tavsiflanadi. Shu nuqtai nazardan, yallig‘lanish mediatorlarini insulin signalizatsiyasini tartibga soluvchi metabolik gormonlar deb hisoblash mumkin. Semirib ketish va metabolik kasalliklar past darajadagi yallig‘lanish kasalliklari sifatida tavsiflanishi mumkin, bunda yallig‘lanishga qarshi molekulalar metabolik gormonlar sifatida ishlaydi va insulin reseptorlariga ta’sir qiladi [28; 18-23-b.].

COVID-19 bilan kasallangan 402 bemorni o‘rganish shuni ko‘rsatdiki, erkaklar o‘limi ayollarga nisbatan sezilarli darajada yuqori bo‘lib, yoshiga qarab o‘lim darajasi yuqori va 70 va undan katta yoshdagi bemorlarda taxminan 19% ni tashkil etdi. Garchi COVID-19 ning asosiy klinik ko‘rinishlari o‘limning asosiy sababi bo‘lgan o‘pkaning shikastlanishi bilan bog‘liq bo‘lsa-da, laboratoriya tadqiqotlari yurak, jigar va buyraklar kabi boshqa organlarda ham jiddiy zarar borligini ko‘rsatdi [87; 1831-1833-b.].

COVID-19 laborator tashxisi SARS-Cov-2 RNKsini aniqlash va IgM va IgG antitanalarning paydo bo‘lishi bilan tasdiqlanadi [22; 50-55-b.]. Molekulyar genetik tadqiqot usullaridan foydalangan holda, SARS-Cov genomi nafaqat burun, tomoq, o‘pka to‘qimasida, balki parenximatoz hujayralarida, boshqa organlarning qon tomir endoteliyasida, shu jumladan gepatositlarda ham topilgan [49; 1708-1720-b., 92; 420-422-b.]. Najasda ham SARS-Cov RNKsi aniqlanishi virusning fekal-og‘iz orqali yuqishi paytida oshqozon-ichak belgilarining paydo bo‘lishini tushuntiradi [67; 145-148-b.]. Shu bilan birga, kasallangandan keyin uzoq vaqt o‘tib najasda virusning yana aniqlanishi kasallikning qayta qo‘zishi xaqida ma’lumot berishi mumkin [50; 1518-1519-b., 87; 1831-1833-b.].

Shuni ham ta’kidlash kerakki, COVID-19 da laborator o‘zgarishlardan giperferritinemiya, zardob LDG faolligining oshishi, «sitokin bo‘roni», shu jumladan gipofibrinogenemiya va sitopeniya kuzatiladi [74; 412-421-b.].

Shu bilan birga, klinik tiklanishdan keyin (11 kungacha) najasda SARS-Cov RNKsining uzoq muddat aniqlanishi kasallikning mumkin bo'lgan qaytalanishini istisno qilmaydi [51; 1708-1720-b., 88; 420-422-b.].

SARS-Cov-2 infeksiyasining ikkinchi epidemiyasi, qayta faollashishi yoki yangi to'liqlanishining rivojlanishi mumkinligi haqidagi savol ochiqlicha qolmoqda [24; 499-514-b.].

Pandemiya e'lon qilinganidan beri vaksinani ishlab chiqish jadal ravishda boshlandi. 115 ta vakcina nomzodlari ma'lum, ulardan 78 tasi klinik sinovlarning turli bosqichlarida [97].

COVID-19 tarqalishining oldini olish uchun hali ham cheklovchi choralar talab qilinadi. Dunyoning barcha mamlakatlari uchun pandemiya keng qamrovli tibbiy, ijtimoiy va iqtisodiy oqibatlarga olib keldi. Bugun har birimizning kasbiy va shaxsiy harakatlarimiz ana shu tahdidga qarshi kurashishga qaratilishi kerak [12].

§1.3. Koronavirus infeksiyasida gemostaz o'zgarishlari laborator diagnostikasi

COVID-19 tufayli Uxandagi epidemiya pandemiyaga aylanib, milliondan ortiq odamlar infeksiyani yuqtirdi, va milliardlab odamlar ijtimoiy masofa saqlash choralarini ko'rdi [96].

Hozirgi vaqtgacha ham COVID-19 tibbiyotdagi eng dolzarb muammolardan biri hisoblanadi. Dunyo bo'ylab kasallik tarqalishini cheklash, ko'p tarmoqli va ixtisoslashtirilgan klinikalarni COVID-19 bilan og'rigan bemorlarga shoshilinch tibbiy yordam ko'rsatish uchun ixtisoslashtirish, elektiv operatsiyalarni to'xtatib turish, bemorlar uchun stasionar va ambulator xizmatlarini cheklash bo'yicha misli ko'rilmagan chora-tadbirlar amalga oshirildi [60; 4-6-b.].

COVID-19 tizimli infeksiya bo'lib, uning eng keng tarqalgan asoratlaridan biri giperkoagulyatsiya hisoblanadi. SARS-Cov-2 infeksiyasida sitokin bo'roni endoteliy jaroxatlanishi va fibrinolitik tizimni cheklanishiga javoban gemostaz

tizimi o'z protrombotik potensialini oshiradi. Bunda koronavirusning bevosita gemostaz tizimi komponentlariga ta'siri ham bo'lishi mumkin [26; 137-139-b.].

Og'ir koronavirus infeksiyasi bo'lgan bemorlarda qon ivishining buzilishi juda keng tarqalgan [94; 113-122-b.]. COVID-19 gemostaz va endotelial disfunktsiyaning buzilishiga olib keladi, bu esa uning eng keng tarqalgan asoratlaridan biri bo'lgan giperkoagulyatsiyaga olib keladi [46; 326-350-b.].

Endotelial hujayra o'zgarishi va COVID-19 qo'zg'atuvchisi SARS-Cov-2 tomonidan qo'zg'atilgan sitokin bo'roni natijasida kasallik davomida rivojlangan giperkoagulyatsiya natijasida COVID-19 bilan og'rigan bemorlarda tromboz paydo bo'ladi.

Shu bilan birga, nasliy trombofiliya patologik holati ma'lum bo'lib, bunda organizmda tug'ma yoki orttirilgan trombozga moyillik rivojlanadi [25; 20-23-b.]. Hozirgi kunga kelib 100 dan ko'p orttirilgan trombofiliyaga sababchi bo'ladigan xavf omillar mavjud [46; 326-350-b.].

Trombofiliya xolatida folat siklida o'zgarishlar aniqlanadi. Folat siklida bir nechta fermentlar ishtirok etadi [28; 77–82-b.]. Metilentetragidrofolat reduktaza (MTHFR), metionin-sintaza (MTR), metionin-sintazapeduktaza (MTRR) kabi trombofiliya genlari polimorfizmlari ahamiyatini o'rganish COVID-19 patogenezida giperkoagulyatsiyani tashxislash va davolashda muhimdir [59; 1879-1888-b.]. Metillangan folatlar timinning purin va pirimidin asosi sintezida ishtirok etadi. 5,10-metilentetragidrofolat va 5-metiltetra-gidrofolat ishtirokini talab qiluvchi reaksiyalardan biri gomosisteindan metionin sintezidir. MTHFR fermentlarining faolligi susayganda gomosisteindan metionin sintez bo'lmaydi va qonda gomosistein miqdori oshadi [12; 16–23-b., 21; 329–335-b.]. Gomosistein yuqori toksik xususiyatga ega bo'lib, uning nojo'ya ta'sirlari turlicha. Gomosistein toksik aminokislota hisoblanadi va endoteliy disfunktsiyasini yanada kuchaytiradi [13; 98-103-b.].

Trombofiliya genlari noxush genotipi aniqlangan bemorlarda yurak ishemik kasalligi mazkur o'zgarish aniqlanmagan bemorlarga nisbatan ko'p uchrashi isbotlangan [16; 22-25-b.]. Ovsyannikova A.N. va hammualliflarining

tadqiqotlariga ko'ra, trombofiliya genlari noxush genotipi aniqlangan bemorlarda miokard infarkti va bosh miyada qon aylanish buzilishlari boshqa odamlarga nisbatan ko'p uchrashi aniqlangan [15; 21-32-b., 31; 48–58-b.].

Kasalxonaga yotqizilgan yoki ambulator sharoitda davolanayotgan COVID-19 bilan kasallangan bemorlar venoz tromboemboliya (VTE) rivojlanish havfi yuqori, shuning uchun kichik molekulyar geparin bilan erta va uzoq muddatli farmakologik davolash va tromboprofilaktika tavsiya etiladi [47; 2352-2371-b.]. Venoz va arterial tromblarni lizis qiluvchi universal preparat YAMP bo'lib, tarkibida fibrinoliz komponentlari mavjud. Xitoy, AQSH va boshqa davlatlarda plazma quyish COVID-19 ni davolash klinik tavsiyanomalariga kiritilgan [14; 9-120-b.].

Kasallik davrida D-dimer darajasining bosqichma-bosqich o'sishi bemorning ahvoli yomonlashishi va prognozning yomonligi bilan chambarchas bog'liq. Protrombin vaqtining (PTV) va faol qisman tromboplastin vaqtining (FQTV) qisqarishi, fibrin parchalanish mahsulotlarining ko'payishi kabi giperkoagulyatsiyaning boshqa belgilari doimiy hushyorlikni yoki darhol aralashuvni talab qiladigan tarqalgan tomir ichidagi ivish sindromining (TTIIS) rivojlanishiga olib keladi [5; 5-6-b.].

Xitoyda o'tkazilgan ko'p markazli retrospektiv tadqiqot natijasida, epidemiyaning dastlabki ikki oy davomida bemorlarning 46,4 foizida D-dimer darajasi ($\geq 0,5$ mg/l) ko'tarildi, og'ir holatlarda bu o'sish sezilarli darajada o'rtacha 43,2% dan 59,6% gacha oshdi. D-dimerning dinamikasi kasallikning og'irligini aks ettirishi mumkin va o'ta yuqori darajasi salbiy oqibatlarni bashorat qilishi mumkin [79; 724-732-b.].

Vuxandagi 99 ta COVID-19 bilan kasallangan bemorlarning 36 foizida D-dimer qiymatlari 1,5 mkg/l dan yuqori qayd etilgan [41; 507-513-b.]. Reanimatsiyaga muhtoj bo'lganlarda o'rta og'ir darajadagi bemorlarga nisbatan D-dimerva PTV darajasi yuqoriroq bo'lishi aniqlandi [84; 367-370-b.].

COVID-19 natijasida miokard shikastlangan bemorlarda qon ivishining buzilishi ehtimoli ko'proq bo'ldi. Troponin T darajasi yuqori bo'lgan bemorlarda

PTV, FQTV va D-dimer darajasining ko'payishi ko'proq bo'ldi [54; 239-242-b., 73; 436-441-b.].

COVID-19 pnevmoniyasi bilan og'rig'an 201 bemor orasida PTVning o'sishi O'RDS rivojlanish havfi yuqori bo'lgan, D-dimer darajasining oshishi esa O'RDS va o'lim xavfining oshishi bilan bog'liqligi aniqlandi [87; 1831-1833-b.]. Omon qolgan va vafot etgan bemorlarda D-dimerdarajalari o'rtasidagi farqlar O'RDS bo'lgan va bo'lmagan guruhlarini solishtirganda ko'proq bo'ldi; bu kuzatuv TTIIS bilan bog'liq asoratlar O'RDS mavjudligidan qat'iy nazar, ko'plab bemorlarning o'limiga olib kelishini ko'rsatishi mumkin. Ko'p markazli retrospektiv kogort tadqiqotida ko'p o'zgaruvchan tahlilga asoslangan D-dimerning yuqori darajalari (>1 mkg/ml) o'lim bilan sezilarli darajada bog'liqligi aniqlandi [94; 113-122-b.].

Tang va boshqalar tomonidan olib borilgan retrospektiv tadqiqotda esa COVID-19 bilan kasallangan 183ta vafot etgan bemorlarda omon qolganlarga nisbatan D-dimer, fibrin parchalanish mahsulotlari ko'payganligini, shuningdek, PTV va FQTV qisqarganligi aniqlandi. Shunisi e'tiborga loyiq, o'lgan bemorlarning 71,4 foizida va omon qolganlarning 0,6 foizida kasallik davridagi alomatlar TTIIS klinik mezonlariga javob beradi. Qabul qilingan vaqtdan TTIIS boshlanishigacha bo'lgan o'rtacha vaqt 4 kun bo'ldi [82; 441-445-b.].

COVID-19 da D-dimerva va fibrinogen darajalari yuqori bo'lgan bemorlarda koagulyatsion gemostazni baholash bo'yicha istiqbolli tadqiqotda nazorat guruhlariga (sog'lom sub'yektlar) qaraganda sezilarli darajada qon quyilishi aniqlangan. Kasallikning og'ir bosqichida D-dimer va fibrinogen qiymatlari yengil bo'lganlarga qaraganda ancha yuqori edi [55; 4-6-b.].

Yuqoridagi barcha ma'lumotlar og'ir COVID-19 bilan kasallangan bemorlarda D-dimerning ko'tarilishi, TTIISning keng tarqalganligini ko'rsatadi [68; 3-6-b.].

Shu bilan birga, COVID-19 da trombositlar faoliyati ham buziladi, jumladan trombositlar adgeziyasi 11 – 58%, agregatsiya faoliyati 22 - 60%, qon laxtasi retraksiyasi 13-31% oshadi. Trombositlarning adgeziya, agregatsiya va retraksiya xususiyatlarining oshishi COVID-19 og'irlik darajasiga mos ravishda oshdi [18;

34-36-b.]. 65 yoshdan katta va jiddiy hamroh kasalliklari bo'lgan bemorlarda esa kasallikning jiddiy asoratlari bo'lgan venoz va arterial tromboemboliya rivojlanadi [19; 87-89-b.].

II BOB. MATERIALLAR VA TADQIQOT USULLARI

§2.1. Klinik materialning umumiy xususiyatlari

Klinik tadqiqotlar 2021 yilda Xorazm viloyat ko'p tarmoqli tibbiyot markazi COVID-19 davolash bo'limida o'tkazildi. Tadqiqotda COVID-19 bilan kasallangan 187 nafar bemor bemor tekshirildi.

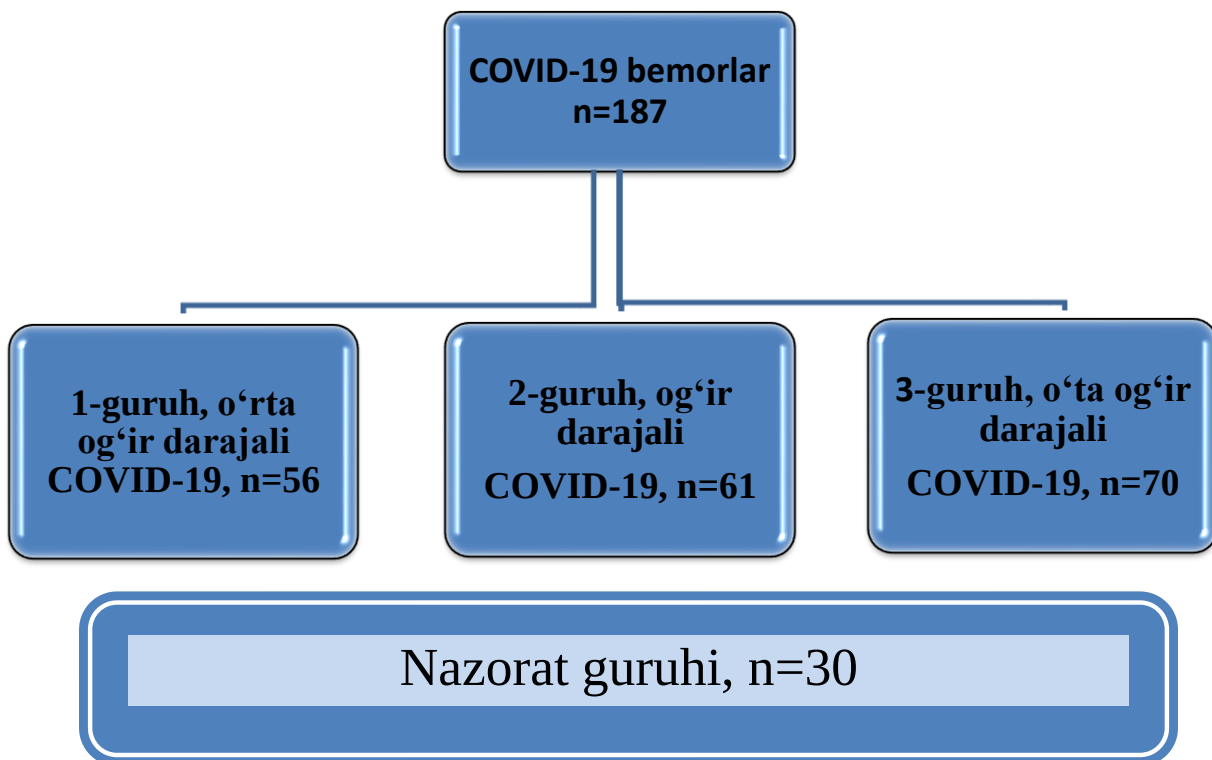
Tadqiqotdagi COVID-19 bilan kasallangan 187 nafar bemorlarda COVID-19 tashxisi immunoferment analizda COVID-19 ga qarshi IgM musbat bo'lishi va molekulyar genetik tadqiqotlarda COVID-19 RNKsini aniqlash natijalari orqali qo'yildi. Shu bilan birga, COVID-19 og'irlik darajasining asosiy mezonlaridan bo'lgan interstisial pnevmoniyaning darajasini aniqlash uchun bemorlarga ko'krak qafasi multispiral kompyuter tomografiyasi (MSKT) o'tkazildi.

COVID-19 tashxisini va og'irlik darajasini aniqlash maqsadida «Koronavirus infeksiyasi bilan kasallangan bemorlarni davolash bo'yicha vaqtinchalik tavsiyalar» 8-taxriri qo'llanildi. Mazkur vaqtinchalik tavsiyalar COVID-19 og'irlik darajasini aniqlash uchun klinik belgilardan foydalanildi: o'rta og'ir darajadagi COVID-19 da nafas olishni qiyinlashishi, odatiy zo'riqishda hansirash, yo'tal, ko'krak qafasida og'riq, bosh og'rishi, tez charchash, mushakda og'riq, ishtaha pasayishi, og'ir darajali COVID-19 da yo'tal, nafas olishni qiyinlashishi, yengil zo'riqishda yoki tinch turganda hansirash, bosh og'rishi, tanani qaqshab og'rishi, uyqusizlik, anoreksiya, ko'ngil aynishi, qayt qilish, es-hushning buzilishi, qo'rquv va vahima holati, o'ta og'ir darajali COVID-19 da esa O'RDS, respirator yordam talab qiluvchi o'pkaning invaziv ventilyasiyasi, septik shok, poliorgan yetishmovchilik kuzatiladi. Shu bilan birga, harorat oshishi, nafas olish soni, puls, qonning kislorodga to'yinish darajasi (saturatsiya), o'pkaning zararlanish darajasi aniqlandi. Laborator ko'rsatkichlardan Speaktiv oqsil, fibrinogen, ferritin, prokalsitonin, FQTV, TV, D-dimer kabi tahlillar o'rganildi [6; 8-12-b.].

Immunoferment tahlili va molekulyar-genetik tekshirishda SARS-Cov-2 markerlari topilmagan bemorlar 187 nafar bemorlardan iborat asosiy guruhlariga olinmadi. Shu bilan birga anamnezida turli etiologiyali arterial gipertenziya,

gematologik, onkologik, endokrinologik, gepatologik, revmatologik va boshqa jiddiy gemostazga ta'sir qiluvchi kasalliklari aniqlangan bemorlar tadqiqot uchun olinmadi.

COVID-19 bilan kasallangan 187 nafar bemor 3 guruhga ajratildi: 1-guruh 56 nafar o'rta og'ir darajali COVID-19, 2-guruh 61 nafar og'ir darajali COVID-19 va 3-guruh 70 nafar o'ta og'ir darajali COVID-19 bilan kasallangan bemorlardan iborat bo'ldi. Nazorat guruhi asosiy gurug'dagi bemorlarga jinsi va yoshi bo'yicha analogik 30 nafar amaliy sog'lom odamdan tashkil topdi (2.1-rasm).



2.1-rasm. Tadqiqot materiallari (COVID-19 bilan kasallangan bemorlar)

Bemorlarning yoshi va jinsi bo'yicha taqsimlanishini tahlil qilish shuni ko'rsatdiki, 187 nafar tekshirilgan bemorlardan 105 (55,7%) tasi erkaklar va 82 (44,3%) tasi ayollarni tashkil etdi.

Tadqiqotdagi bemorlarning yoshi 19 dan 60 yoshgacha bo'lib, ularning o'rtacha yoshi $42,4 \pm 3,05$ yoshni tashkil etdi. Shundan COVID-19 bilan og'riganlar orasidan 19-29 yoshli bemorlar 36 (19,2%) nafar, 30-39 yoshda 45 (24%), 40-49 yoshda 50 (26,73%), 50-59 yoshda 56 (29,94%) nafar bemorda aniqlandi.

COVID-19 bilan og‘riganlar bemorlarning 17% ida xamrox kasalliklar aniqlangan bo‘lib, shundan 8% bemorlarda nafas olish tizimi surunkali kasalliklari, 5% surunkali piyelonefrit, 15% anemiya kuzatilgan.

§2.2. Tadqiqot usullari

2.2.1. Umumiy klinik tadqiqot usullari

Barcha kasalliklarning standart tekshirish rejasiga kiritilgan tadqiqotlar sifatida mazkur bemorlarga umumiy klinik, gematologik tekshiruvlar o‘tkazildi.

Gematologik tadqiqotlar Mindray BC-20 (Xitoy) gematologik analizatorida amalga oshirildi (2.4-rasm).



2.2 -rasm. Mindray BC-20 gematologik analizatori

Gematologik tadqiqotlar uchun qon ertalab och qoringa bemorning venasidan 2,5 ml olindi va antikoagulyant sifatida etilendiamintetrauksus kislotali probirkaga olindi. Probirkadagi qon aralashtirilib, Mindray BC-20 gematologik analizatori ninasiga beriladi. Gematologik analizator qonni so‘rib oladi va bir yarim minutda natijani ekranda va qog‘oz blankada beradi, ya’ni bir soatda 40 tagacha gematologik tahlillarni bajara oladi.

Mindray BC-20 gematologik analizator 3-Diff analizator bo'lib, leykotsitlarni 3 guruhga ajratadi, 19 ta parametr va 3 xil gistogramma natijalarini beradi: leykotsitlar WBC (white blood cells count), limfotsitlar absolyut miqdori Lymph# (limphocyte number), o'rta o'lchamli leykotsitlar absolyut miqdori Mid# (mid-sized cell number), granulotsitlar absolyut miqdori Gran# (granulocyte number), limfotsitlar foizi Lymph% (limphocyte percentage), o'rta o'lchamli leykotsitlar foizi Mid% (mid-sized cell percentage), granulotsitlar foizi Gran% (granulocyte percentage), eritrositlar RBC (red blood cell count), gemoglobin HGB (hemoglobin concentration), gematokrit HCT (hematokrit), eritrosit o'rtacha xajmi MCV (mean corpuscular volume), eritrositdagi gemoglobinning o'rtacha miqdori MCH (mean corpuscular hemoglobin), gemoglobin konsentratsiyasi MCHC (mean corpuscular hemoglobin concentration), eritrositlar anizositozi RDW (red cell distribution width), RDW-CV variatsiya koeffitsiyenti (Red blood cell distribution width coefficient of variation - %), RDW-SD variatsiya farqi (Red blood cells distribution width - standard deviation - fl), trombotsitlar PLT (platelets), trombosit xajmi MPV (mean platelet volume), trombosit anizositozi PDW (platelets distribution width), trombokrit PCT (plateletsrit), leykosit WBC, eritrotsit RBC va trombosit PLT gistogrammalari.

Analizator sensor 8,4 dyuymli sensor TFT-ekran bilan ta'minlangan, ochiq probirkalardan qon oladi, 200 000 ta natijalarni va ularning gistogrammalarini xotirasida saqlaydi.

Gematologik tadqiqotlar uchun Mindray BC-20 9 mkl qon yetadi, shuning uchun apparatda nafaqat venoz, balki kapilyar qonni ham tekshirish mumkin. Qondagi leykotsitlar, eritrotsitlar va trombotsitlar sonini aniqlash maqsadida Mindray BC-20 gematologik analizatori impedans usulidan foydalanadi. Gemoglobinni esa sianidsiz usuldan foydalanib aniqlaydi.

Odatda qon namunalarida hujayralar bir-biriga juda yaqin bo'lib, ularni aniqlash yoki hisoblash mumkin emas. Shu sababli hujayralarni hisoblash uchun qulay muhit yaratish maqsadida suyultirish usulidan foydalanadi. Bundan tashqari, qizil qon hujayralari odatda oq qon hujayralaridan 1000 baravar ko'p. Shuning

uchun, leykotsitlarni hisoblashdan oldin qizil qon hujayralarini parchalash kerak bo'ladi.

Umumiy qon tahlili rejimida aspiratsiya qilingan 9 mkl qon namunasi 1,41 ml suyultiruvchi eritmada (diluent) 1:157,65 nisbatda suyultirilib, keyin suyultirilgan namuna 2 qismga bo'linadi:

1. 21,6 mkl qon aspirat yana 2,2 ml diluent bilan 1:16058.6 nisbatda eritiladi hamda eritrotsit va trombotsitlarni o'lchash kamerasiga yuboriladi.

2. Qolgan namuna 0,31 ml erituvchi eritma (Lyse) bilan 1:305,5 nisbatda suyultiriladi. Lyse ta'sirida eritrotsitlar parchalanadi va qon namunasi leykotsitlarni o'lchash kanaliga yuboriladi.

Leykotsitlar impedans usuli bilan hisoblanadi. Analizator ma'lum qon hajmini aspiratsiya qiladi va diafragma degan kichik tirqishdan o'tkaziladi.

Bir juft elektrodlar doimiy oqimni ta'minlash uchun diafragmaning ikkala tomoniga joylashtirilgan. Suyultirilgan namunadagi hujayralar yomon o'tkazgichlardir va har bir zarracha o'tib ketganda elektrodlar orasida qarshilik paydo bo'ladi. Diafragmadan zarralar ketma-ket o'tganda elektrodlar orasida bir qator impulslar ishlab chiqariladi. Hosil bo'lgan impulslar soni diafragma orqali o'tgan zarralar sonini ko'rsatadi va har bir impulsning amplitudasi bir zarrachaning hajmiga mosdir. O'z navbatida o'lchanadigan zarracha hajmi elektr impulsiga proporsional bo'ladi. Har bir puls kuchaytiriladi va faqat ichki mos yozuvlar kuchlanish kanali bilan taqqoslanib, leykotsitlar sonini ko'rsatadi.

Lyse va diluent har bir turdagi leykotsitlarning o'lchamlarini o'zgartiradi. Leykotsitlar 3 qismga bo'linadi (eng katta hajmdan eng kichikgacha): limfotsitlar (eng kichik leykotsitlar), o'rta kattalikdagi hujayralar (monotsit, eozinofil va bazofillar) va granulotsitlar. Keyin analizator bu hujayralarning foizini va absolyut miqdorini hisoblaydi va gistogrammalar sifatida taqdim yetadi.

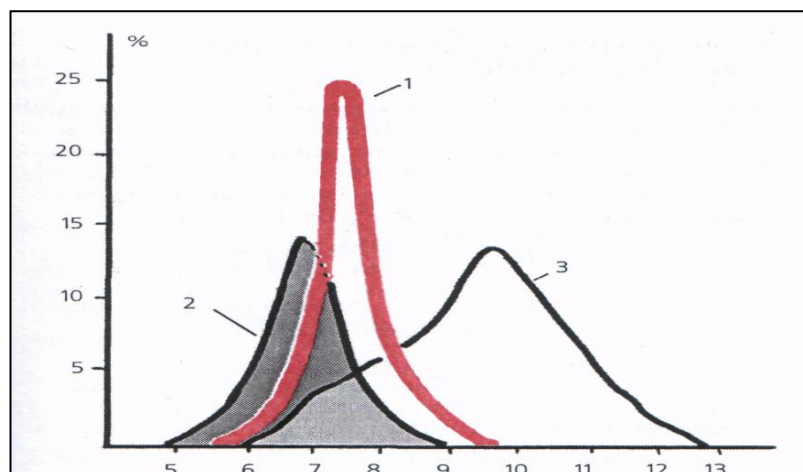
Leykotsitlar miqdori o'lchab bo'lingach, bu qon namunasida gemoglobin kolorimetrik usul bilan aniqlanadi. Suyultirilgan qon namunasiga kanalning yon tomonida o'rnatilgan LED chiroqlar yordamida 530-535nm to'lqin uzunligidagi yorug'lik nuri tarqatiladi. Yorug'lik qarama-qarshi tomonga o'rnatilgan optik

sensor tomonidan qabul qilinadi, bu yerda yorug'lik signali avval joriy signalga, so'ngra kuchlanish signaliga aylanadi. Kuchlanish keyin signal kuchaytiriladi va o'lchanadi. Olingan natija bo'sh, faqat erituvchi bo'lgan kanaldan o'tgan nur optik zichligi bilan taqqoslanadi va gemoglobin avtomatik ravishda (g/l) hisoblanadi.

Eritrotsit va trombositlar elektr impedans usuli bilan hisoblanadi. Analizator aspiratsiya qilgan 21,6 mkl qon namunasini diluent bilan 1:16058.6 nisbatda suyultiradi va eritrosit va trombositlarni o'lchash kamerasiga yetkazib beradi. O'lchash moslamasidagi diafragma ikkala tomoniga joylashtirilgan bir juft elektrod diafragmadagi doimiy oqim hosil qilish uchun zarur. Suyultirilgan namunadagi har bir zarracha o'tganda hujayralar qarshiligi tufayli elektrodlar orasida to'g'ridan-to'g'ri oqim qarshiligini hosil qiladi. Zarralar diafragmadan ketma-ket o'tganda elektrodlar orasida bir qator impulslar ishlab chiqariladi. Hosil bo'lgan impulslar soni zarrachalar sonini ko'rsatadi, ya'ni o'lchangan zarracha hajmi o'lchangan elektr impulsga proporsional bo'ladi.

Eritrosit va trombositlar kanalida eritrotsit va trombositlar sonini aniqlash uchun hujayra hajmini ham o'lchaydi. Kichik hajmli hujayralar trombositlar va katta 7-10 mkm xajmli hujayralar eritrositlar sifatida baholanadi.

Eritrositlar diametrini mikroskopik yoki avtomatik aniqlash natijalari eng yaxshi vizual shaklda - turli o'lchamdagi eritrositlar taqsimotining gistogrammasi shaklida yoki Prays-Jons egri chizig'i sifatida taqdim etiladi. Abscissa o'qida eritrositlar diametrining qiymatlari mikronlarda, ordinat o'qida esa ma'lum diametrdagi hujayralar soni ko'rsatilgan. Sog'lom odamda Prays-Jons egri chiziqning eng yuqori nuqtasi 8 mkm diametrga to'g'ri keladi (2.5-rasm).



2.3 -rasm. Eritrositlar o'lchamining Prays-Jons egri chizig'ida aks etishi

Temir tanqislik anemiyasida Prays-Jons egri chizig'ida mikrositlar oshib ketsa, vitamin V12 tanqislik anemiyasida makrositlar ustun bo'ladi. Bu xolat eritrositlar anizositozini aniqlashga yordam beradi.

Rang ko'rsatkichi.

Rang ko'rsatkichi eritrositlardagi gemoglobinning miqdorini aks ettiradi.

Quyidagi formula bo'yicha gemoglobin miqdorini hisoblash mumkin:

$$RK = \frac{\text{gemoglobin} \times 0,03}{\text{eritrosit soni}}$$

Gematokrit.

Gematokrit qon shaklli elementlari va suyuq qismi orasidagi nisbat bo'lib, qondagi eritrositlarning umumiy hajmini aniqlash kerak. Gematokrit maxsus sanoq shkalasi bor bo'lgan kapilyarlarni syentrifuga qilish yo'li bilan aniqlanadi. Odatda, qon tanachalari hajmi plazma hajmidan kam va ayollarda gematokrit 36-42%, erkaklarda 40-48% bo'ladi.

Gematokrit ko'rsatkichi maxsus kapilyarlarga olingan sitratli qonni syentrifugalash orqali yoki gematologik analizatorda tekshiriladi.

2.2.2. Gemostaz tizimini tekshirish

Gemostaz tizimini tekshirish Germaniyada ishlab chiqarilgan HumaClot Junior yarimavtomat koagulometrda amalga oshirildi. Gemostazni tadqiq qilish uchun Human (Germaniya) reagentlaridan foydalanildi.

Yarim avtomatik HumaClot Junior koagulometrida protrombin vaqtini (PTV), faollashtirilgan qisman tromboplastin vaqtini (FQTV), trombin vaqtini (TV), fibrinogen, D-dimer konsentratsiyasini va boshqa ivish testlarni aniqlash uchun mo'ljallangan. Koagulometr sifat va aniq miqdoriy o'lchovlarni amalga oshirishga imkon beradi. Tromb hosil bo'lish vaqtini avtomatik aniqlash funksiyasi bor. Xotirasida uch nuqtali kalibrlashni saqlaydi.

Qurilma trombnini aniqlash uchun optik usuldan foydalanadi. Tadqiqotlar maxsus plastik kyuvetlarda olib boriladi. Inkubatsiyadan keyin kyuveta o'lchov kataklariga joylashtiriladi. O'lchov kataklari orqali to'liq uzunligi 400 nm bo'lgan yorug'lik nuri o'tadi. Reaktiv qo'shilganda taymer ishga tushiriladi. Detektor optik zichlikning o'zgarish tezligini qayd qiladi va tromb hosil bo'lganda taymer to'xtaydi.

Xarorat tizimi termostatning haroratini 0,5 daraja aniqlik bilan 37 daraja haroratda ushlab turishga imkon beradi.

HumaClot Junior koagulometrining xususiyatlari quyidagilardan iborat: 8 tagacha dasturni sozlash va tahrirlash qobiliyati, kichik o'lchamli va yengil vaznga ega, o'lchov prinsipi optik zichlikni aniqlash, o'lchov diapazoni 5-300 soniya, XNM va PTIning avtomatik hisoblaydi.



2.4 -rasm. HumaClot Junior koagulometri

Koagulogrammani tekshirish maqsadida ertalab och qorinda bemor venoz qoni 9 qism va 3,8% li natriy sitrat eritmasidan 1 qism olinadi, darxol aralashtiriladi. Natriy sitratli qon namunasi ivimaydi, chunki qon tarkibidagi kalsiy, ya'ni qon ivish 4-omili natriy sitrat tomonidan bog'lab olinadi va qon ivishi amalga oshmaydi. Qon namunasi 10 minut 3000 aylanma/min tezligida syetrifugalanadi va plazma ajratib olinadi.

Faol qisman tromboplastin vaqti (FQTV) qon ivishining ichki yo'lini ko'rsatadi. Kalsiysiz plazmaga kaolin va kefalin qo'shish orqali ivish jarayoni amalga oshiriladi. FQTV normasi 25–43 sekund.

Faollashgan qisman tromboplastin vaqti (FQTV) koagulyatsion kasalliklarning keng doirasini aniqlash uchun eng keng tarqalgan va sezgir testlardan biridir. APTT fibrinogen, protrombin faoliyati, V, VIII, IX, X, XI, XII omillar, VIII va IX omillarning ingibitorlari miqdorlarga qarab turlicha o'zgaradi. FQTV parenteral antikoagulyant terapiya, jumladan geparinlarning samaradorligi baholashda keng ishlatiladigan usuldir. Shu bilan birga, qon ivish vaqti geparin darajasiga mutanosib ravishda oshadi. Peroral antikoagulyantlarni qabul qiladigan bemorlarda II, VII, IX va X omillarning faolligi pasayadi, shuning uchun APTT oshishi mumkin.

Tekshiriladigan qon plazmasiga FQTV reagent va kalsiy xlor eritmasi ketma-ket qo'shiladi. FQTV ni o'lchash jarayonida kalsiy ionlari qo'shilgach, qon ivishi boshlanadi va laxta hosil bo'lish paytigacha bo'lgan vaqt qayd yetiladi.

Avtomatik koagulometrda APTTni o'lchash uchun APTT dasturi tanlanadi. Tayyor reagentlar bilan flakonlarni koagulometrning qizdirish kataklariga joylashtiriladi. 50 mkl tekshiriladigan plazma namunalarini koagulometrning qizdiruvchi kataklaridagi kyuvetalarga joylashtiriladi. Unga 50 mkl APTVreagent qo'shiladi va xarorati 37⁰S bo'lguncha 3 minut inkubatsiya qilinadi. Kyuvetani optik kataklariga o'tkaziladi va dasturdan boshlash buyrug'i bosiladi. ACTIVE yozuvi chiqqandan so'ng kyuvetaga 50 mkl kalsiy xlor qo'shiladi va ivish jarayonining vaqti hisoblanadi.

Protrombin vaqti kalsiysiz qon plazmasida protrombin vaqtini, xalqaro normallashtirilgan munosabat, protrombin indeksini aniqlash tashqi qon ivish yo‘li II, V, VII va X omillarining buzilishini aniqlaydigan juda sezgir skrining testi bo‘lib, bilvosita antikoagulyant terapiya monitoringi, irsiy va orttirilgan koagulopatiyalar diagnostikasi, jigar kasalliklarida gemostaz patologiyasining diagnostikasi uchun mo‘ljallangan. JSST tavsiyasiga ko‘ra normada PTV 10–14 s, protrombin indeksi 75–120%, XNM 0,8–1,15.

Qon plazmasiga to‘qima tromboplastini va kalsiy ionlari qo‘shilganda fibrin quyqasi hosil bo‘lish vaqti faqat tashqi va umumiy koagulyasiya yo‘li omillarining faolligiga bog‘liq. Renamplastin qo‘shilgan paytdan boshlab kapillyar qonda fibrin laxtasi hosil bo‘lish paytigacha bo‘lgan vaqt aniqlanadi.

HumaClot Junior koagulometrda PTVni o‘lchash uchun PTV dasturi tanlanadi. Tayyor reagentlar bilan flakonlarni koagulometrning qizdirish kataklariga joylashtiriladi. 50 mkl tekshiriladigan plazma namunalarini koagulometrning qizdiruvchi kataklaridagi kyuvetalarga joylashtiriladi va xarorati 37⁰S bo‘lguncha 2 minut inkubatsiya qilinadi. Kyuvetani optik kataklariga o‘tkaziladi va dasturdan boshlash buyrug‘i bosiladi. ACTIVE yozuvi chiqqandan so‘ng kyuvetaga tarkibida kalsiy xlor tutuvchi Renamplastin reagentidan 100 mkl qo‘shiladi va ivish jarayonining vaqti hisoblanadi.

PTI va XNM maxsus formula orqali xisoblanadi. Bunda protrombin kalibratorini shu tartibda o‘lchab olamiz va formulada undan foydalanamiz:

$$\text{XNM} = \text{bemorning PTV} / \text{kalibrator PTV}$$

$$\text{PTI} = \text{kalibrator PTV} / \text{bemorning PTV} \times 100\%$$

Protrombin vaqtining uzayishi tashqi koagulyatsion yo‘l omillarining yetishmasligi (II, V, VII, X), vitamin K yetishmasligi, bilvosita ta’sir antikoagulyantlarini qabul qilish (varfarin, sinkumar va b.), bevosita ta’sir qiluvchi antikoagulyantlar (dabigatran, rivaroksaban, apiksaban), DTII-sindromi gipokoagulyasiya bosqichi, afibrinogenemiya, gipofibrinogenemiya, disfibrinogenemiya, jigar kasalligi, yomon sifatli o‘smalar bilan bog‘liq.

Trombin vaqti trombin testi yordamida qon ivishining yakuniy bosqichini, ya'ni fibrinogenning fibringa aylanish tezligini baholashga asoslangan. Trombin vaqtini aniqlash fibrinogenning funksional faolligini aniqlash, geparin terapiyasi va fibrinolitik terapiyani kuzatish, fibrinolizning faollashuvini tashxislash uchun ishlatiladi. Normada TV 30 s gacha bo'ladi.

HumaClot Junior koagulometrda TVni o'lchash uchun dastur tanlanadi. Tayyor reagentlar bilan flakonlarni koagulometrning qizdirish kataklariga joylashtiriladi. 100 mkl tekshiriladigan plazma namunalarini koagulometrning qizdiruvchi kataklaridagi kyuvetalarga joylashtiriladi va xarorati 37⁰S bo'lguncha 2 minut inkubatsiya qilinadi. Kyuvetani optik kataklariga o'tkaziladi va dasturdan boshlash buyrug'i bosiladi. ACTIVE yozuvi chiqqandan so'ng kyuvetaga trombin eritmasi 100 mkl qo'shiladi va ivish jarayonining vaqti hisoblanadi.

Trombin vaqti tashqi va ichki faollashuv tizimlariga bog'liq yemas, balki anomal fibrinogenga, fibrinogen konsentratsiyasiga, antitrombinlarning faolligiga, fibrinning polimerizatsiyasi va stabilizatsiyasiga bog'liq.

Trombin vaqtining qisqarishi giperfibrinogenemiyada konsentratsiyasi 6 g/l dan ortsa kuzatiladi. Trombin vaqtining uzayishi gipo- va disfibrinogenemiya, geparinoterapiya, fibrin polimerizatsiya ingibitorlarining mavjudligi (paraproteinlar, fibrin/fibrinogen degradatsiyasi mahsulotlari va b.), trombolitik terapiyada, masalan, urokinaza, streptokinazadan foydalanganda kuzatiladi.

Fibrinogen konsentratsiyasini aniqlash gemostazni o'rganishda asosiy testlardan biridir Plazma fibrinogeni qon ivish 1-omili bo'lib, fibrinogeni aniqlash giper - va gipofibrinogenemiyani tashxislash imkonini beradi. Test orqali yallig'lanish, immun, destruktiv jarayonlarning og'irligini, giperviskoz sindrom xavfini, arterial trombozni, a'zolarining infarktларini, fibrinolitik terapiya samaradorligini baholash mumkin. Normada fibrinogen 2-4 g/l bo'ladi.

Trombin ta'sirida fibrinogendan qon quyqasi (tromb) hosil bo'lib, to'liq gemostazni ta'minlaydigan yagona substratdir. Koagulologik funksiyadan tashqari, fibrinogen yaralarni davolashda va yomon sifatli o'smalarning patogenezida ishtirok yetadi.

Turli patologiyalarda fibrinogen konsentratsiyasi 0 dan 10 g/l gacha va undan yuqori bo'lishi mumkin. Fibrinogen miqdorining ko'payishi miokard infarkti, qon tomirlari va periferik arteriya kasalliklari rivojlanishining prognostik ko'rsatkichi, shuningdek mustaqil trombogen havf omilidir. Fibrinogen konsentratsiyasining pasayishi uning tug'ma yoki orttirilgan yetishmovchiligini, jigar faoliyatining yetishmovchiligini va DTII-sindromining gipokoagulyasiya bosqichini ko'rsatishi mumkin.

HumaClot Junior koagulometrda fibrinogenni o'lchash uchun dastur tanlanadi. Tayyor reagentlar bilan flakonlarni koagulometrning qizdirish kataklariga joylashtiriladi. 100 mkl tekshiriladigan plazma namunalarini koagulometrning qizdiruvchi kataklaridagi kyuvetalarga joylashtiriladi va xarorati 37⁰S bo'lguncha 2 minut inkubatsiya qilinadi. Kyuvetani optik kataklariga o'tkaziladi va dasturdan boshlash buyrug'i bosiladi. ACTIVE yozuvi chiqqandan so'ng kyuvetaga trombin eritmasi 100 mkl qo'shiladi va ivish jarayonining vaqti hisoblanadi.

Plazmaning geparinga bardoshliligi (PGB) umuman koagulyasiya tizimining holatini tavsiflovchi, bir vaqtning o'zida trombin tarkibining bilvosita ko'rsatkichidir. Tadqiqot plazmada fibrin laxtasining hosil bo'lish vaqtini aniqlashdan iborat bo'lib, unga geparin va kalsiy xlorid eritmasi qo'shiladi. Sog'lom odamda bu vaqt 7-15 minut. Agar tromb hosil bo'lishi 15 daqiqadan ortiq vaqt davom etsa, unda plazmaning geparinga bardoshliligi kamaygan bo'ladi.

Geparinga plazma bardoshliligining kamayishi qon ivish omillarning yetishmasligi, gepatit, jigar sirozi, shuningdek geparin, enoksiparin, rivaroksaban, apiksaban kabi antikoagulyantlar bilan davolanganda aniqlanadi. 7 daqiqadan kam vaqtda tromb paydo bo'lsa PGBning oshishi va giperkoagulyatsiyadan darak beradi. bu holat asosan tromb hosil bo'lish xavfi mavjud bo'lganda, yurak ishemik kasalliklarida, homiladorlikning uchinchi trimestrida, jarroxlik amaliyotlaridan so'ng, yomon sifatli o'smalarda kuzatiladi.

Laborator tekshirishda qon plazmasiga kam dozada geparin aralashtiriladi va qon ivish vaqti tekshiriladi. Bu usulda trombositlarga boy plazma ajratish uchun

natriy sitratli qonni 1500 min / aylanma tezlikda 5 daqiqa syentrifugalanadi. 37°C gacha qizdirilgan suv hammomiga 200 mkl qon plazmasi va geparin - kalsiy aralashmasi ko'yiladi. 2 daqiqa o'tgach, qon plazmasiga 200 mkl geparin - kalsiy aralashmasi aralashtiriladi va vaqt belgilanadi. Probirka 2 daqiqa davomida suv hammomiga ko'yiladi, keyin esa har 30 s probirka qiyshaytirilib qon iviganligi kuzatib boriladi. Qon iviganda vaqt belgilanadi

Trombotest 100 mkl oksalat plazmasi 5 ml 0,5% kalsiy xlor eritmasiga ivish jarayoni bo'lib, normada 37°C da 30 minut saqlaganda qon iviydi. Trombotestning 7 ta darajasi bor. I, II, III daraja giperkoagulyatsiyadan darak bersa, IV, V normal qon ivish jarayoni va VI – VII darajasi esa giperkoagulyatsiya to'g'risida ma'lumot beradi.

2.2.3. Olingan natijalarni statistik qayta ishlash

Materialga statistik ishlov berish maxsus kompyuter statistik tahlil dasturlarida o'rtacha arifmetik o'lchov (M), o'rtacha og'ish (σ), nisbiy qiymatlarni (m) aniqlash orqali hisoblandi. Mazkur qiymatlarni solishtirishda statistik ahamiyati Styudent ishonchlilik mezonini bo'yicha topildi. $P < 0,05$ darajasi statistik jihatdan ahamiyatli deb olindi. Bunda umumiy klinik va laborator natijalarni statistik qayta ishlash amalga oshirildi.

III BOB. KORONAVIRUS INFEKSIYASIDA KOAGULYATSION GEMOSTAZ PATOLOGIYASI

Qon ivish tizimi plazma yoki koagulyatsion gemostazi qator omillarning ketma-ket faollashishi natijasida amalga oshadi. Qon ivish jarayoni shartli ravishda 3 bosqichga bo'linadi:

1-bosqich - protrombinaza hosil bo'lishi, 2-bosqich - trombin hosil bo'lishi va 3-bosqich - fibrin hosil bo'lishidan iborat. Bu bosqichlarning birida o'zgarish bo'lishi qon ivish tizimiga ta'sir qiladi.

Moravis usulida qon ivish vaqti (MQIV) va faol qisman tromboplastin vaqti (FQTV) qon ivishining 1-bosqichiga baho bersa, 2- bosqichini protrombin vaqti (PTV), protrombin indeksi (PTI) va xalqaro me'yorlashgan munosabatdan (XNM)

tavsiflaydi. Koagulyatsion kaskad 3-bosqichini fibrinogen va trombin vaqti (TV) ko'rsatadi. Shu bilan birga D-dimer, yalig'lanish markerlari bo'lgan ferritin va S-reaktiv oqsil ham tekshirildi.

Qon koagulyatsiyasining dastlabki bosqichini baholash maqsadida MQIV o'rganildi (3.1-jadval).

3.1-jadval

COVID-19 da qon koagulyatsiyasining 1-bosqichini baholash

Guruhlar	MQIV boshlanishi, s	MQIV oxiri, s
Nazorat guruhi (n=30)	143±14,2	266 ±16,6
1-guruh (n=56)	123± 9,9*	215± 15,7*
2-guruh (n=61)	102±8,0***	188±10,7***
3-guruh (n=70)	91±8,7***	156± 12,6***

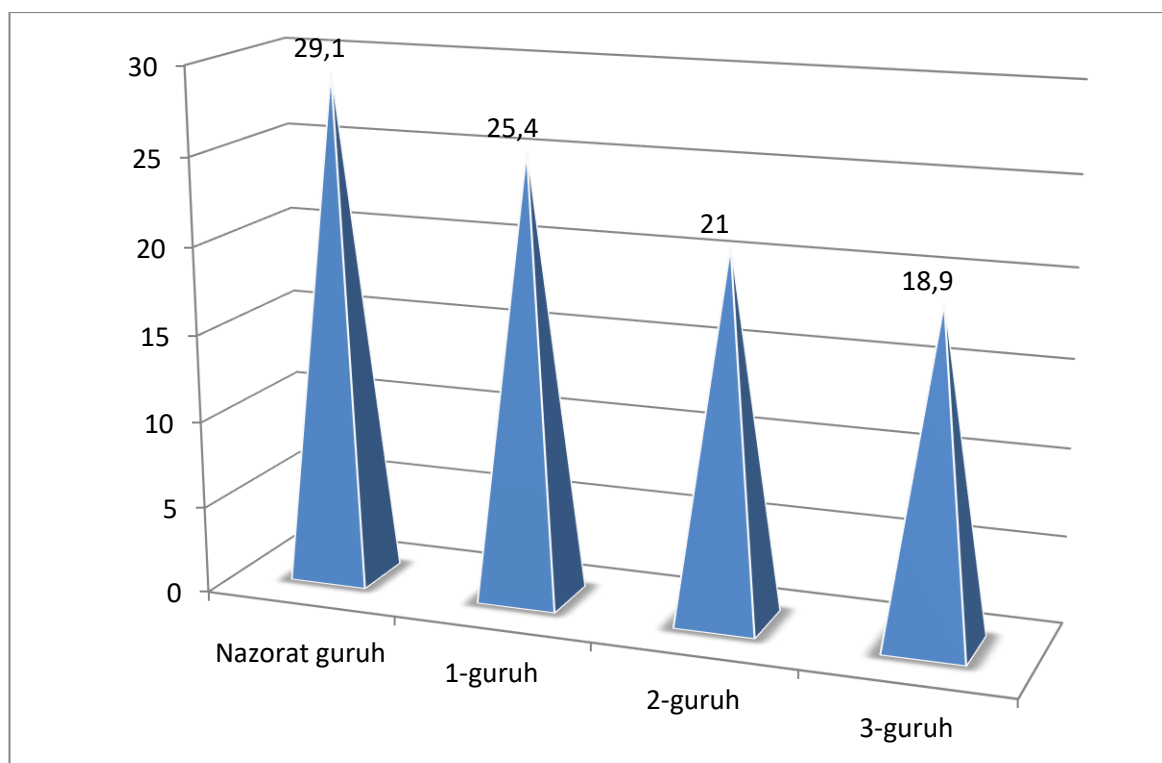
Izoh: * - nazorat guruhi ma'lumotlarga nisbatan farqlar sezilarli (* p<0,05, ** p<0,01, *** p<0,001)

3.1-jadvalda keltirilishicha, COVID-19 da qon ivish omillarining faollashuvi tufayli MQIVning sezilarli darajada kamayishi aniqlandi. 1-guruhda MQIV boshlanishi 123 ± 9,9 sek.*, yakunlanishi 215 ± 15,7 sek.*, 2-guruhda MQIV boshlanishi 102 ± 8,0 sek.***, yakunlanishi 188±10,7 sek.***, 3-guruhda MQIV boshlanishi 91 ± 8,7 sek.***, yakunlanishi 156 ± 12,6 sek.***, nazorat guruhida esa MQIV boshlanishi 143 ± 14,2s, oxiri 266 ± 16,6 sekundni tashkil etdi. COVID-19 bilan og'rikan asosiy guruh bemorlarida MQIV kasallik og'irlik darajasiga mos ravishda qisqardi va giperkoagulyatsiyaga olib keldi.

FQTV ham qon koagulyatsiyasining dastlabki bosqichi ko'rsatkichi bo'lib, X omil faollashuvining ichki yo'lida o'zgarishlarni aniqlaydi. FQTVning oshishi XII, XI, IX, VIII plazma omillarining yetishmasligini yoki omillar faolligini 10-25% dan pasayishini ko'rsatadi [27; 139-141-b.].

Nazorat guruhiga nisbatan 1, 2 va 3-guruhlarda FQTV ham sezilarli darajada qisqardi. 1-guruhda FQTV 25,4±2,2 sek.*, 2-guruhda 21,0±1,5 sek.***, 3-guruhda 18,9±1,1 sek.***, nazorat guruhida esa FQTV 29,1 ± 1,3 sek. ni tashkil etdi.

COVID-19 bilan ogʻrigan asosiy guruh bemorlarida FQTV kasallik ogʻirlik darajasiga mos ravishda qisqardi va giperkoagulyatsiyaga olib keldi (3.1-rasm).



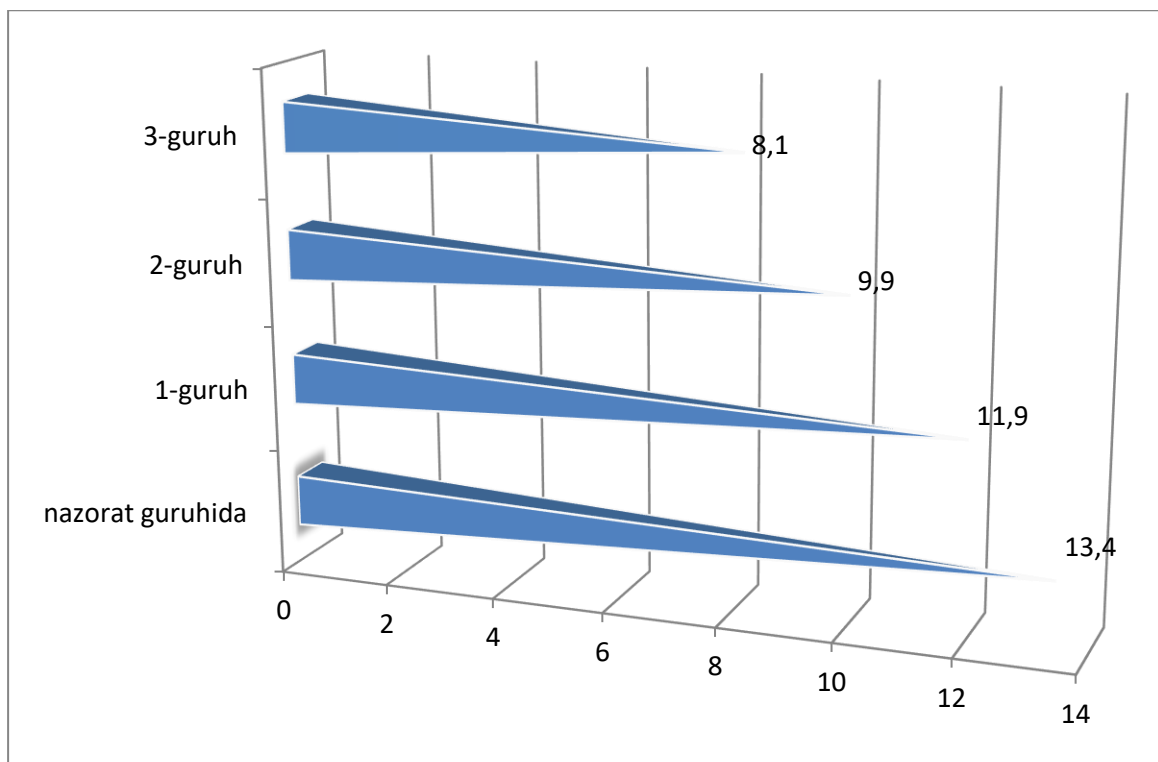
3.1 -rasm. COVID-19 da qon koagulyatsiyasining 1-bosqichini baholash

Izoh: * - nazorat guruhi ma'lumotlarga nisbatan farqlar sezilarli (* $p < 0,05$, ** $p < 0,01$, *** $p < 0,001$)

Yuqoridagi ma'lumotlardan ko'rinib turibdiki, COVID-19 bo'lgan bemorlarda koagulyatsion gemostazning dastlabki bosqichida aniq giperkoagulyatsion buzilishlar kuzatilgan.

Koagulyatsion gemostazning ikkinchi bosqichiga baho berish maqsadida PTV, PTI va XNM tekshirildi.

Koagulyatsion gemostazning dastlabki 2ta bosqichini VII, V, X va II omillarning faolligi ta'minlaydi. Bu esa PTVda aks etadi. PTVning kamayishi giperkoagulyatsiyaga moyilligini ko'rsatadi. Tadqiqotlar COVID-19 bo'lgan 1, 2 va 3-guruhlardagi bemorlarda gemostaz tizimining giperkoagulyatsiyaga tomon kuchli siljishini ko'rsatdi. Bunda nazorat guruhiga nisbatan 1, 2 va 3-guruhlarda PTV ham sezilarli darajada qisqardi. 1-guruhda PTV $11,9 \pm 1,3$ sek., 2-guruhda $9,9 \pm 1,1$ sek.*, 3-guruhda $8,1 \pm 1,0$ sek.***, nazorat guruhida esa PTV $13,4 \pm 1,1$ sek. ni tashkil etdi. COVID-19 bilan ogʻrigan asosiy guruh bemorlarida ham PTV kasallik ogʻirlik darajasiga mos ravishda qisqardi va giperkoagulyatsiyaga olib keldi (3.2-rasm).



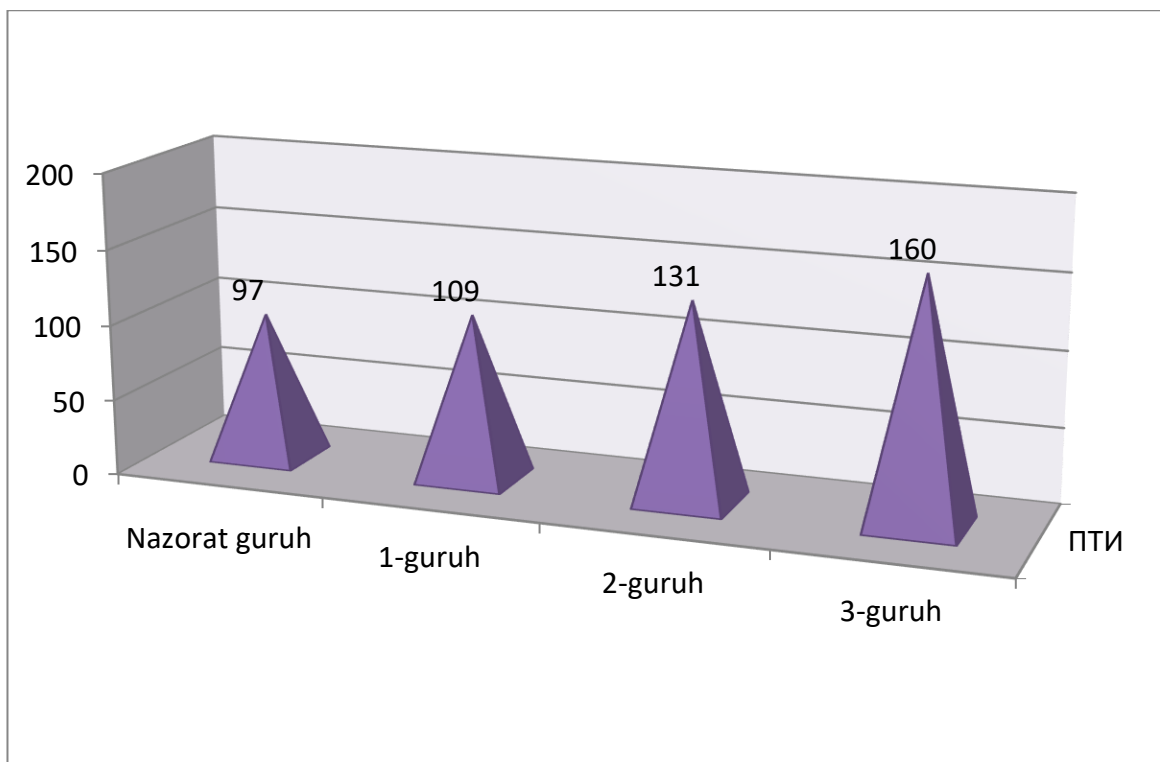
3.2 -rasm. COVID-19 da protrombin vaqti, s.

Izoh: * - nazorat guruhi ma'lumotlarga nisbatan farqlar sezilarli (* $p < 0,05$, ** $p < 0,01$, *** $p < 0,001$)

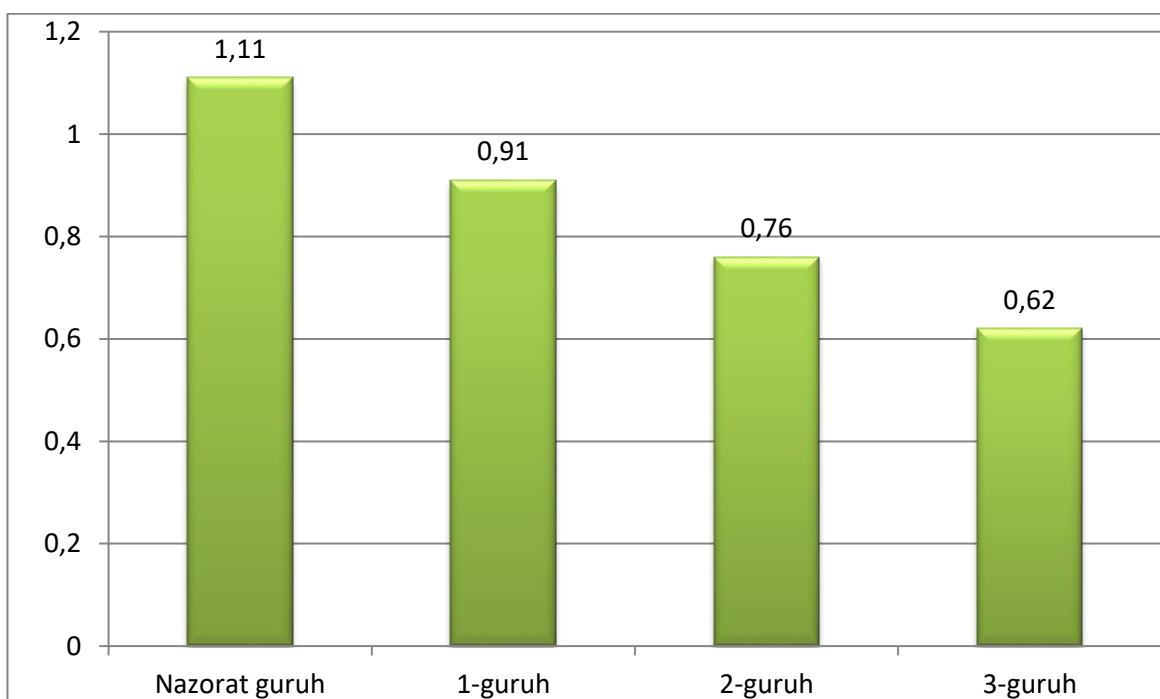
PTI ko'rsatkichi PTVdan hisoblanadigan indeks bo'lib, u ham qon ivishining dastlabki 2ta bosqichini ko'rsatadi. Olingan natijalar shuni ko'rsatdiki, 1-guruhda PTI $109 \pm 8,5\%$, 2-guruhda $131 \pm 11,2\%$, 3-guruhda $160 \pm 12,3\%$, nazorat guruhida esa $97 \pm 6,2\%$ ni tashkil etdi. Bu natijalar qon ivishining dastlabki ikkita bosqichida jiddiy giperkoagulyatsiya borligini isbotladi (3.3-rasm).

COVID-19 bilan og'rikan asosiy guruh bemorlarida XNM kasallik og'irlik darajasiga mos ravishda oshdi va giperkoagulyatsiyadan darak berdi. 1-guruhda XNM $0,99 \pm 0,09$, 2-guruhda $0,82 \pm 0,08^{**}$, 3-guruhda $0,67 \pm 0,07^{***}$ ni tashkil qilsa, nazorat guruhida esa XNM $1,11 \pm 0,09$ ni tashkil etdi (3.4-rasm).

Keltirilgan ma'lumotlardan ma'lum bo'ldiki, COVID-19 bo'lgan bemorlarda plazma gemostazining birinchi va ikkinchi bosqichida ham aniq giperkoagulyatsion o'zgarishlar kuzatilgan.



3.3 -rasm. COVID-19 da protrombin indeksi, %.



3.4 -rasm. COVID-19 da xalqaro normallashtirilgan munosabat.

Izoh: * - nazorat guruhi ma'lumotlarga nisbatan farqlar sezilarli (* $p < 0,05$, ** $p < 0,01$, *** $p < 0,001$)

Qon koagulyatsiyasining oxirgi bosqichiga baho berish maqsadida fibrinogen, PGT, TT va TV aniqlandi.

Fibrinogen hepatotsitlar tomonidan ishlab chiqariladigan oqsil xarakterga ega 1-koagulyatsion omil bo'lib, COVID-19 bo'lgan bemorlarda plazmada fibrinogen konsentratsiyasining sezilarli darajada oshishi qon ivish tizimida quyuqlashish belgilarini tasdiqladi.

COVID-19 bilan og'rikan asosiy guruh bemorlarida fibrinogen kasallik og'irlik darajasiga mos ravishda oshdi: 1-guruhda fibrinogen $425 \pm 20 \text{ mg\%}^{**}$, 2-guruhda $538 \pm 32 \text{ mg\%}^{***}$, 3-guruhda $659 \pm 46 \text{ mg\%}^{***}$ ni tashkil qilsa, nazorat guruhida esa fibrinogen $310 \pm 60 \text{ mg\%}$ ni tashkil etdi.

TV qon plazmasiga trombin qo'shganda fibrin laxta shakllangan vaqt bo'lib, fibrinogen, antitrombin III, geparin miqdoriga va faolligiga bog'liq. TVni tekshirish qon ivishining oxirgi bosqichini, qon ivishga qarshi tizimni tekshirish maqsadida ishlatiladi. COVID-19 bilan og'rikan bemorlarida TVni tekshirish giperkoagulyatsion o'zgarishlarni aniqlashga imkon berdi: 1-guruhda TV $22,0 \pm 1,6 \text{ s}^*$, 2-guruhda $19,7 \pm 1,2 \text{ s}^{**}$, 3-guruhda $15,7 \pm 1,3 \text{ s}^{***}$ ni tashkil qilsa, nazorat guruhida esa TV $26,5 \pm 1,7$ sekundni tashkil etdi.

PGT qon ivish tizimini, trombin darajasini ko'rsatadi. PGT miqdori plazma V, VIII, IX, XII omillarga qarab o'zgaradi. COVID-19 bilan og'rikan 1-guruhda PGT $218 \pm 38 \text{ sek.}^{**}$, 2-guruhda $199 \pm 29 \text{ sek.}^{***}$, 3-guruhda $172 \pm 38 \text{ sek.}^{***}$ bo'lsa, nazorat guruhida esa PGT $315 \pm 56 \text{ sek.}$

Trombotest fibrin laxtasining shakllanish darajasi va tezligiga bog'liq. PGT 3-darajada sust tromb hosil bo'lishi, 4 darajada sifatli tromb hosil bo'ladi, 5 daraja olingan qonning barchasi tromb bo'lib qotib qoladi.

COVID-19 bilan og'rikan 1-guruh bemorlarida trombotest $5,3 \pm 0,47^*$, 2-guruhda $5,9 \pm 0,63^{**}$, 3-guruhda $6,6 \pm 0,56^{***}$ ni tashkil qilsa, nazorat guruhida esa plazmaning geparinga tolerantligi $4,5 \pm 0,4 \text{ sek.}$ ni tashkil etdi.

COVID-19 da plazma gemostazining uchinchi bosqichi ko'rsatkichlari bo'lgan fibrinogen, trombin vaqti, plazmaning geparinga tolerantligi va trombotest ko'rsatkichlari 3.2-jadvalda keltirilgan.

3.2-jadval

COVID-19 da koagulyatsion gemostazining 3-bosqichi ko'rsatkichlari

Guruhlar	Fibrinogen (mg%)	TV (sek)	PGT (sek)	TT
Nazorat guruhi (n=30)	310 ±60	26,5 ±1,7	315±56	4,5 ± 0,4
1-guruh (n=56)	425±20**	22,0± 1,6*	218±38**	5,3±0,47*
2-guruh (n=61)	538± 32***	19,7± 1,2**	199 ±29***	5,9 ±0,63**
3-guruh (n=70)	659± 46***	15,7±1,3***	172±38***	6,6 ±0,56***

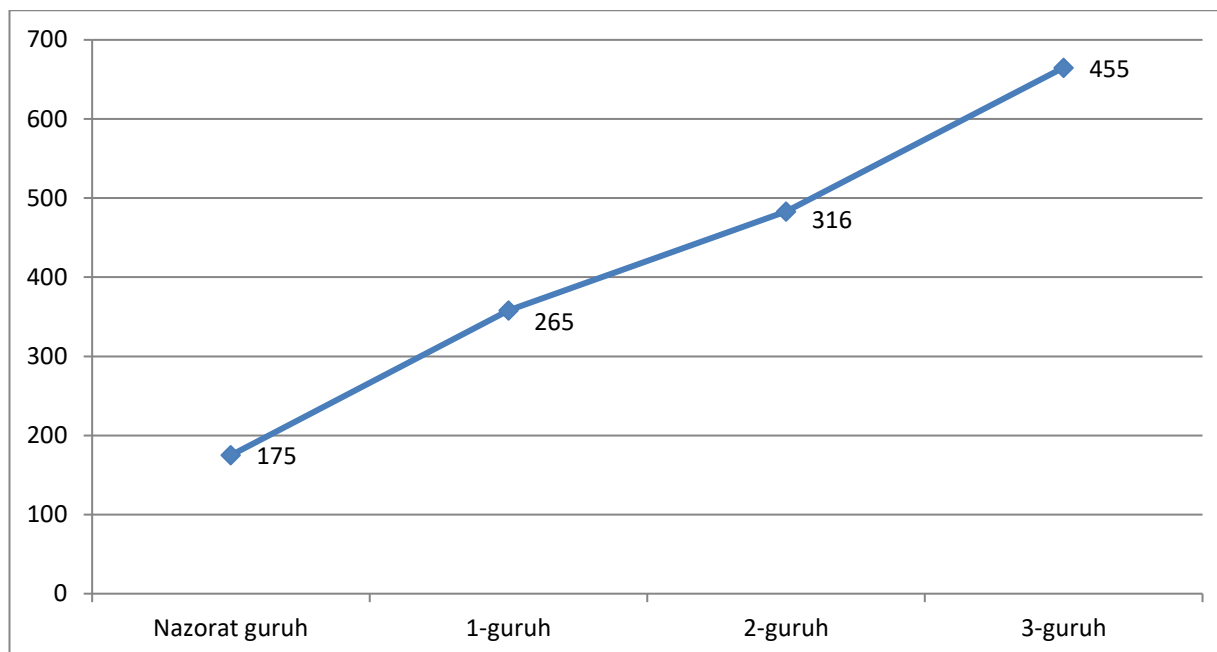
Izoh: * - nazorat guruhi ma'lumotlarga nisbatan farqlar sezilarli (* p<0,05, ** p<0,01, *** p<0,001)

Qon koagulyatsiyasining 3-bosqichida COVID-19 bo'lgan barcha guruhlarda aniq giperkoagulyatsiya aniqlandi.

Fibrinoliz qon ivish tizimining yana bir qismi bo'lib, uning ko'rsatkichlariga D-dimer, plazmaning fibrinolitik faolligi va etanol testi kiradi. Fibrinoliz tizimida tromb parchalanish maxsulotlari ko'payadi. COVID-19 bilan og'rigan bemorlarda qon ivish tizimi bilan birga fibrinoliz tizimining faoliyati ham oshadi.

D-dimer COVID-19 bilan og'rigan bemorlarda ortishi aniqlandi: 1-guruhda D-dimer 358 ± 32 ng/ml***, 2 guruhda 483 ± 49 ng/ml***, 3 guruhda 665 ± 58 ng/ml***, nazorat guruxida bu ko'rsatkich 175 ± 16 ng/ml bo'lishi kuzatildi.

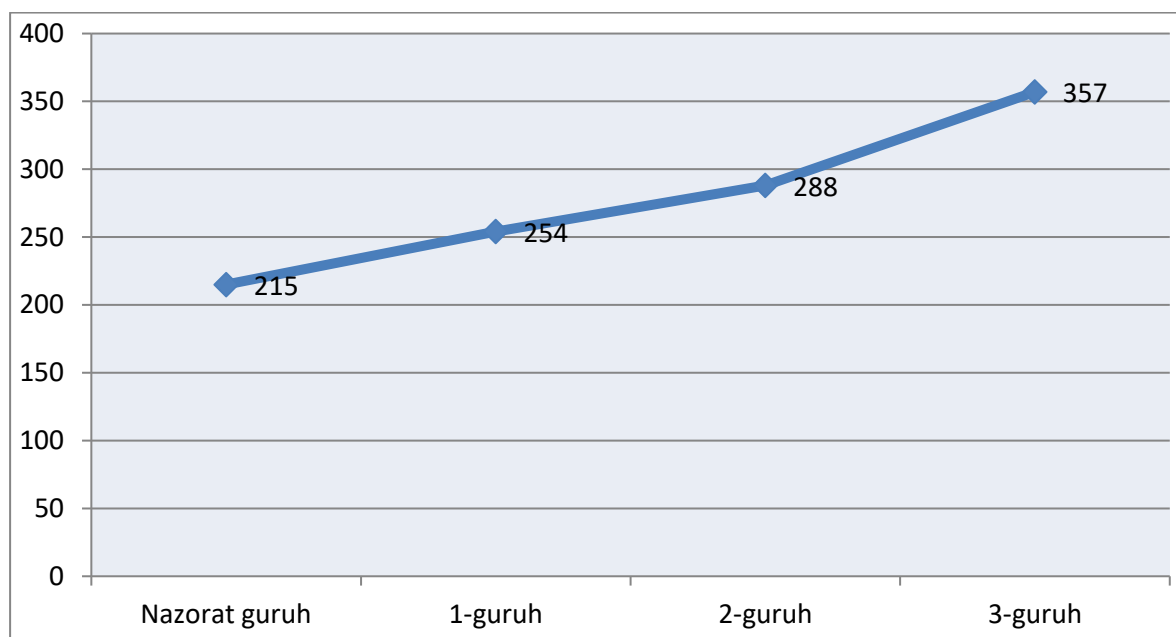
3.5-rasmda keltirilishicha, COVID-19 bilan og'rigan bemorlarda D-dimer miqdori kasallik og'irlik darajasi oshishi bilan ortib bordi.



3.5 -rasm. COVID-19 bilan bemorlarda D dimer, ng/ml.

Izoh: * - nazorat guruhi ma'lumotlarga nisbatan farqlar sezilarli (* $p < 0,05$, ** $p < 0,01$, *** $p < 0,001$)

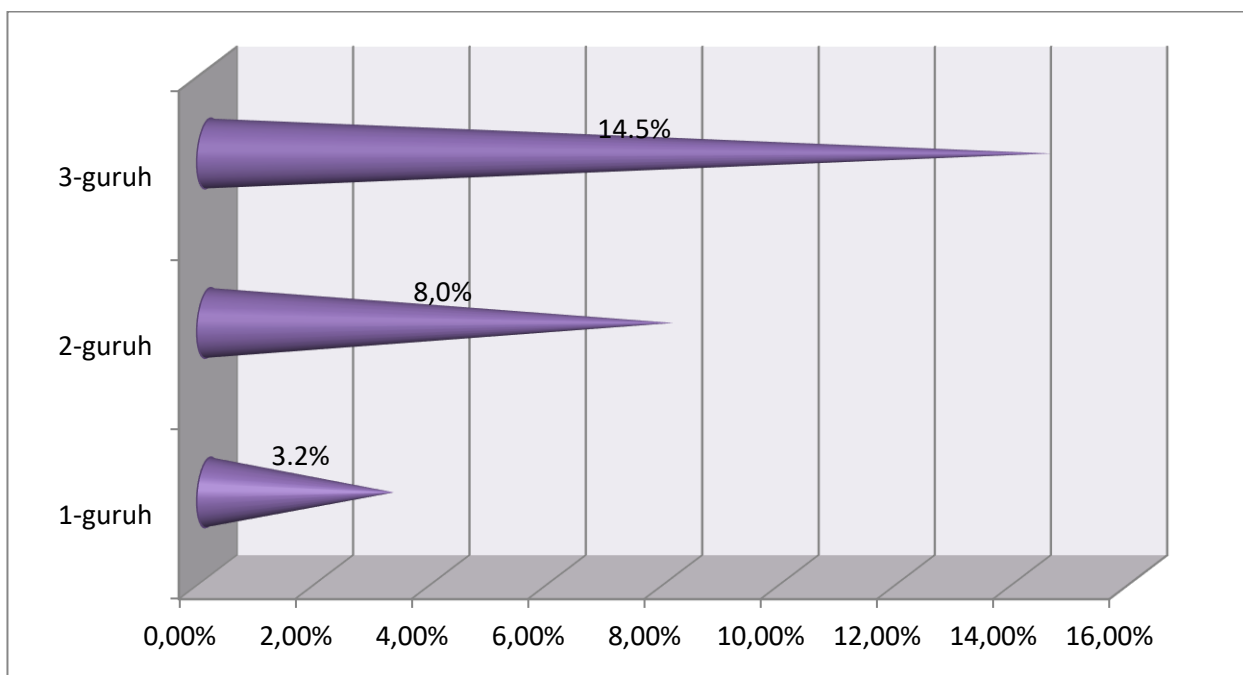
Plazmaning fibrinolitik faolligi (PFF) 1-guruh bemorlarida 254 ± 47 min, 2-guruhda 288 ± 53 min**, 3-guruhda 357 ± 56 min*** ni tashkil qilsa, nazorat guruhida esa PFF 215 ± 42 minutni tashkil etdi (3.6-rasm).



3.6 -rasm. Plazmaning fibrinolitik faolligi, min.

Izoh: * - nazorat guruhi ma'lumotlarga nisbatan farqlar sezilarli (* $p < 0,05$, ** $p < 0,01$, *** $p < 0,001$)

Etanol testi tomir ichidagi trombning erish maxsulotlarini ko'rsatib, uning musbat natijasi tromb hosil bo'lish va erish darajasini ko'rsatadi. Etanol testi ayrim bemorlarda keskin giperkoagulyatsiya borligini ko'rsatdi (3.7-rasm).



3.7 -rasm. COVID-19 bilan og'rigan bemorlarda ijobiy etanol testi

Izoh: * - nazorat guruhi ma'lumotlarga nisbatan farqlar sezilarli (* $p < 0,05$, ** $p < 0,01$, *** $p < 0,001$)

3.7 -rasmdan ko'rinib turibdiki, 1-guruhda 6 (3,2%) bemorda, 2-guruhda 15 (8,0%) bemorda va 3-guruhda 28 (14,5%) bemorda musbat bo'ldi. Jami 187 tadan 49 (25,7%) bemorda etanol testi musbat bo'lib, tromb hosil bo'lganligini ko'rsatdi.

Xulosa qilib shuni aytish mumkinki, COVID-19 bilan og'rigan bemorlarda qon ivish plazma gemostazining har uchala bosqichida giperkoagulyatsion o'zgarishlar aniqlandi. Mazkur o'zgarishlar kasallik progressivlanishi bilan kuchayib bordi. COVID-19 bilan og'rigan bemorlarda giperkoagulyatsiya asosan MQIV, FQTV, PTV, TV, PGT, XNMning kamayishi, fibrinogen, TT, PTI, D dimerning ortishi kabi belgilarda ko'rindi.

IV BOB. COVID-19 DA KOAGULYATSION GEMOSTAZ PATOLOGIYASI VA DAVOLASH SAMARADORLIGINI BAHOLASH

COVID-19 ni davolash maqsadida koronavirus bazis terapiyasi kasallik darajasiga mos ravishda to'liq qo'llanildi. Bemorlarga standartlarga mos ravishda antivirus, antiagregant, simptomatik davo o'tkazildi. Gemostaz koagulyatsion tizimidagi giperkoagulyatsiyani davolash samaradorligini baholash maqsadida 2-va 3-guruh bemorlariga antikoagulyant terapiya o'tkazildi.

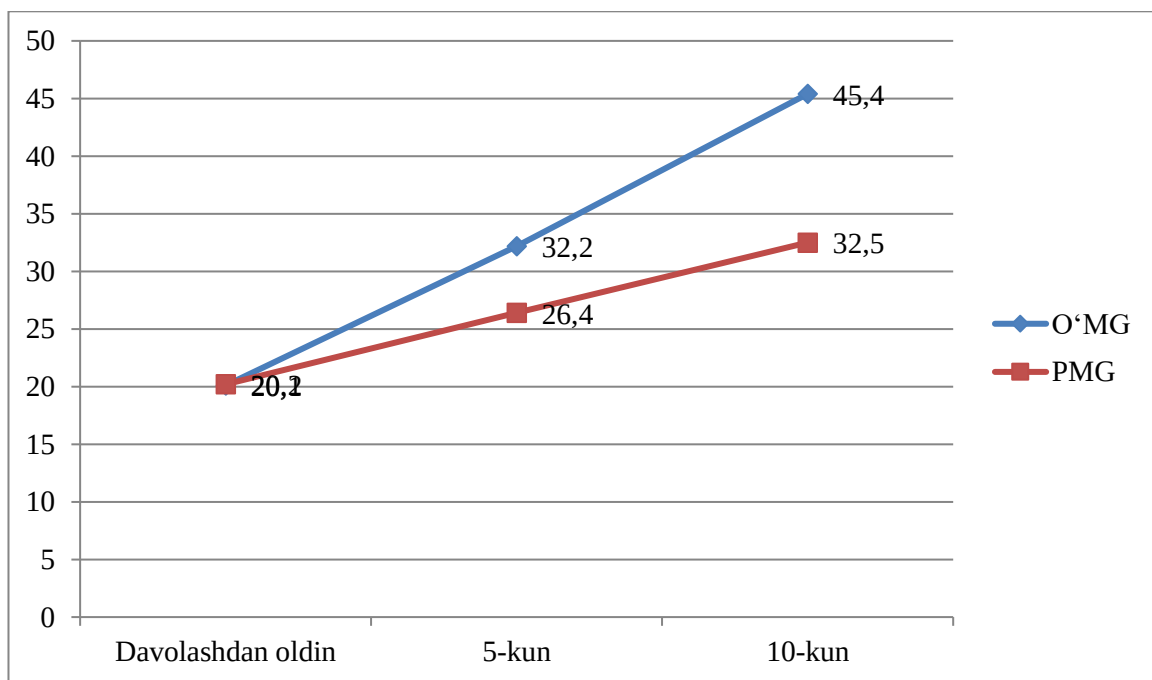
O'rta molekulyar heparin (O'MG) 2-guruhda 30 nafar bemorlarga va 3-guruhda 33 nafar bemorga. Past molekulyar heparin (PMG) 2-guruhdan 31 nafar bemorlarga va 3-guruhdan 37 nafar bemorlarga tavsiya etildi. Koronavirus infeksiyasi bilan kasallangan bemorlarda o'rta molekulyar heparin va past molekulyar heparinni bemorlarning tana vazniga qarab va og'irlik darajasiga qarab buyurildi. O'MG bevosita antikoagulyant bo'lib, flakonda 5 ml 25 000 B. ishlabchiqariladi. 1 ml eritmasida 5 000 B. heparin natriy, 9 mg benzil spirti, 3,4 mg natriy xlorid va in'yeksiya uchun suv tutadi., PMG 40 yoshdan kichik yoki vazni yengil bo'lgan shaxslarga enoksiparin dozasi 1 sutkaga 10 kg tana vazniga 0,1 ml (10 mg). Trombozni davolash dozasi 1,5 mg/kg-kuniga 1mahal yoki 1mg/kg dozada kuniga 2 mahal buyurildi.

Geparin o'rta molekulyar heparinlar sinfiga kiruvchi antikoagulyant bo'lib, antitrombin III bilan bog'lanadi va fibrin hosil bo'lishini to'xtatadi. Antitrombin III faol trombin, IXa, Xa, XIa, XIIa omillarining ingibitori bo'lib, vena orqali yuborilganda darhol, mushak orasiga yuborilganda 15-30 daqiqadan so'ng, teri ostiga yuborilganda esa 20-60 daqiqadan so'ng ta'sir qiladi. Preparat terapevtik dozasi 4-5 soatda maksimal darajaga yetadi, 95% plazma oqsillari bilan bog'lanadi, shuning hisobiga qon tomirdan tezda utilizatsiya bo'lmaydi. 4-trombositlar antigeparin omili ta'sirida parchalanishi hamda endotelial va mononuklear-makrofagal tizim hujayralari tomonidan bog'lab olinganligi uchun ta'sir qilish vaqti qisqa, ya'ni 4-6 soat.

Enoksiparin past molekulyar heparin ham bevosita antikoagulyant bo'lib, 1 ml ıprısdı enoksiparin natriy 6000 B. va 1 ml distillangan suvdan iborat.

Enoksiparin ham bevosita antikoagulyant bo'lib, kichik molekulyar geparinlar sinfiga oid antikoagulyant bo'lib, to'g'ridan – to'g'ri Xa omilini va antitrombinni faollashtiradi. Og'ir xolatlarda vena orqali yuborilganda darhol, teri ostiga yuborilganda esa 30 daqiqadan so'ng ta'sir qiladi. Preparat terapevtik dozasi 4,5 soatda maksimal darajaga etadi va 12 soatgacha saqlanadi. Antikoagulyant terapiyaning samaradorligi davolashdan oldin, terapiyaning 5- va 10-kunlarida solishtirildi.

Asosiy guruhdagi bemorlarning 2-guruhida davolashdan oldin FQTV $20,2 \pm 1,8$ s bo'lsa, enoksiparin bilan davolashning 5-kunida bu ko'rsatkich $26,4 \pm 2,4$ sek** ni, 10-kunda esa $32,5 \pm 3,0$ sek** ni hosil qildi. O'MG bilan davolashdan oldin $20,1 \pm 1,8$ sek bo'lsa, davolashning 5-kunga kelib $32,2 \pm 2,8$ sek**, 10-kunda esa $45,4 \pm 4,1$ sek** bo'ldi. (4.1-rasm).



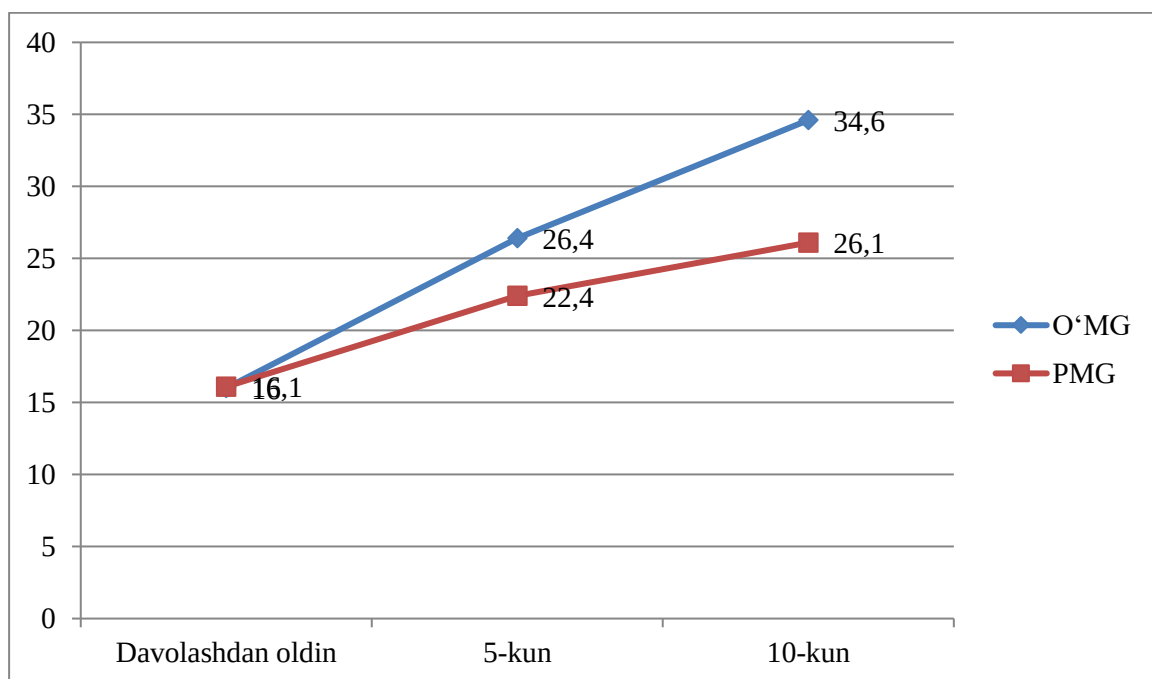
4.1 -rasm. Antikoagulyant davolash negizida 2-guruhda FQTV ko'rsatkichining korreksiyasi ($29,1 \pm 1,3$ sek)

Izoh: * - davolashdan oldingi ko'rsatkichga nisbatan farq ishonchli (* $p < 0,05$; ** $p < 0,01$; *** - $R < 0,001$)

COVID-19 bilan kasallangan bemorlarning 3-guruhida davolashdan oldin FQTV $16,1 \pm 1,4$ sek bo'lsa, PMG bilan davolanganda 5-kunga kelib bu ko'rsatkich $22,4 \pm 2,0$ sek**, 10-kunda esa $26,1 \pm 2,1$ sek** gacha uzaydi. O'MG bilan davolash shuni ko'rsatdiki, kichik molekulyar geparin samaradorligi

ancha yuqori bo'ldi: davolashdan oldin FQTV $16,0 \pm 1,3$ sek bo'lsa 5- kunda $26,4 \pm 2,1$ sek** gacha, 10-kunda esa $34,6 \pm 2,9$ sek** gacha uzaydi (4.2-rasm).

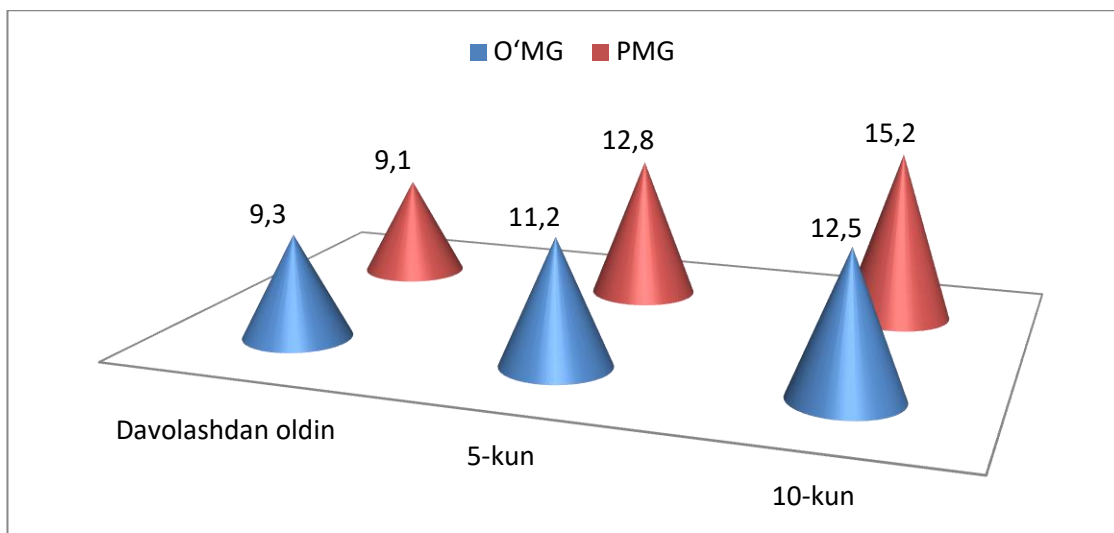
Xulosa qilganda, 2- va 3-guruh bemorlarini davolash shuniko'rsatdiki, o'rta molekulyar geparin bilan davolashda kichik molekulyar geparinga nisbatan antikoagulyant tizim o'zgarishlari kuchliroq bo'ldi.



4.2 -rasm. Antikoagulyant davolash negizida 3-guruhda FQTV ko'rsatkichining korreksiyasi ($29,1 \pm 1,3$ sek)

Izoh: * - davolashdan oldingi ko'rsatkichga nisbatan farq ishonchli (* $p < 0,05$; ** $p < 0,01$; *** - $R < 0,001$)

O'MG, PMG bilan antikoagulyant terapiya o'tkazilganda mazkur guruhlarda PTVni tekshirishda ham analogik o'zgarishlar aniqlandi: 2-guruhdagi bemorlarda davolashdan oldin PTV $9,3 \pm 0,7$ sek bo'lsa, O'MG terapiyaning 5- kunida PTV $11,2 \pm 1,0$ sek*, 10-kunga kelib $12,5 \pm 1,3$ sek*** ni tashkil etdi (4.3-rasm).

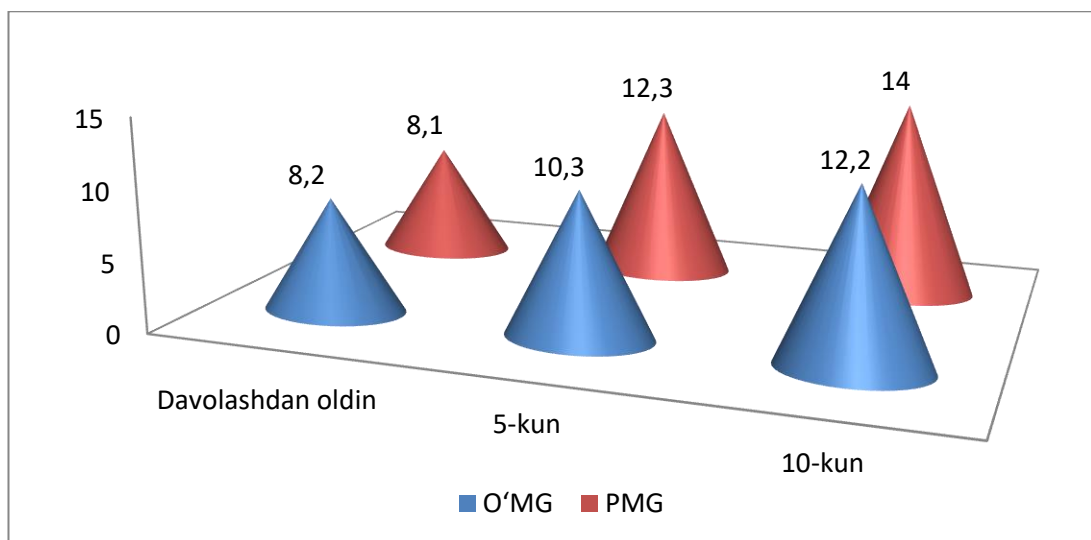


4.3 -rasm. Antikoagulyant davolash negizida 2-guruhda PTVko'rsatkichining korreksiyasi ($13,4 \pm 1,1$ sek)

Izoh: * - davolashdan oldingi ko'rsatkichga nisbatan farq ishonchli (* $p < 0,05$; ** $p < 0,01$; *** - $p < 0,001$)

PMG bilan antikoagulyant terapiya o'tkazilganda 2-guruhda PTVni tekshirishda quyidagi natijalarni berdi: davolashdan oldin PTV $9,1 \pm 0,8$ sek bo'lsa, PMG bilan davolash negizida 5-kunga kelib PTV $12,8 \pm 1,1$ sek*, 10-kunga kelib $15,2 \pm 1,3$ sek***ni tashkil etdi.

3-guruhdagi bemorlarda esa davolashdan oldin PTV $8,2 \pm 0,7$ sek bo'lsa, O'MG bilan terapiyaning 5-kunida PTV $10,3 \pm 0,9$ sek, 10-kunga kelib $12,2 \pm 1,0$ sek** ni tashkil etdi (4.4-rasm).

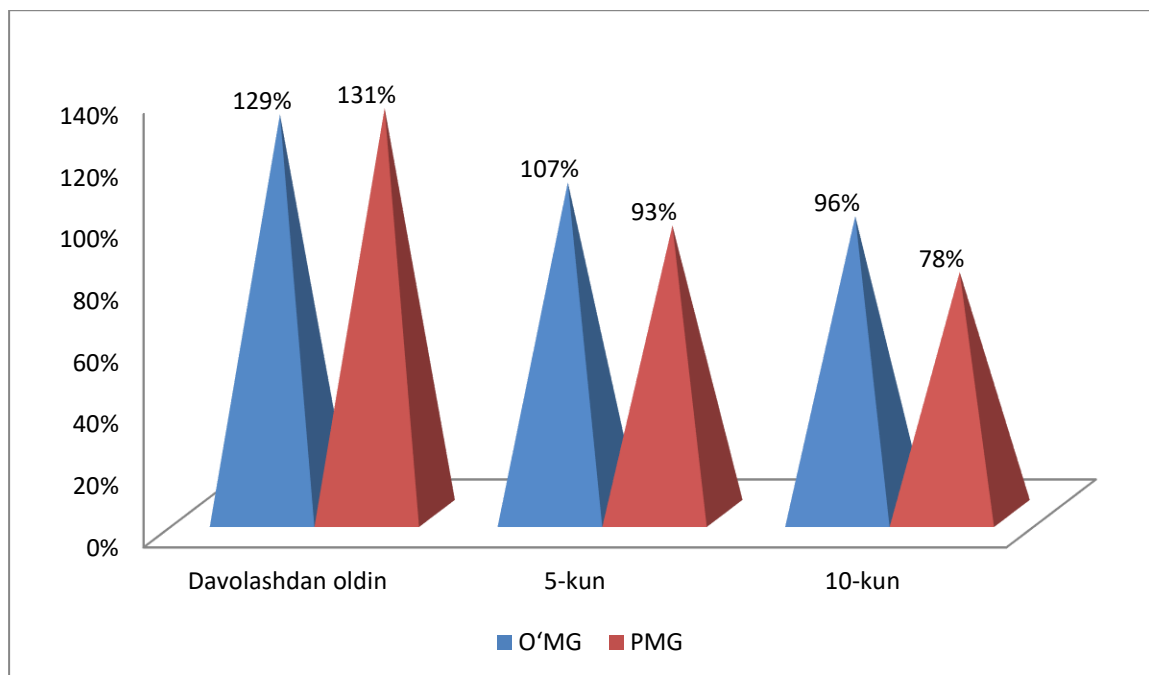


4.4 -rasm. Antikoagulyant davolash negizida 3-guruhda PTVko'rsatkichining korreksiyasi ($13,4 \pm 1,1$ sek)

Izoh: * - davolashdan oldingi ko'rsatkichga nisbatan farq ishonchli (* $p < 0,05$; ** $p < 0,01$; *** - $R < 0,001$)

PMG bilan davolash COVID-19 3- guruhidagi bemorlarda esa davolashdan oldin $8,1 \pm 0,8$ sek bo'lsa, terapiyaning 5-kunida PTV $12,3 \pm 1,1$ sek*, 10-kunga kelib $14,0 \pm 1,2$ sek*** ni tashkil etdi.

PTIni tekshirish shuni ko'rsatdiki, O'MG bilan antikoagulyant terapiya o'tkazilganda 2-guruhdagi bemorlarda davolashdan oldin PTI $129 \pm 10\%$ bo'lsa, terapiyaning 5-kunida PTI $107 \pm 9\%$, 10-kunga kelib $96 \pm 7\%*$ ni tashkil etdi (4.5-rasm)

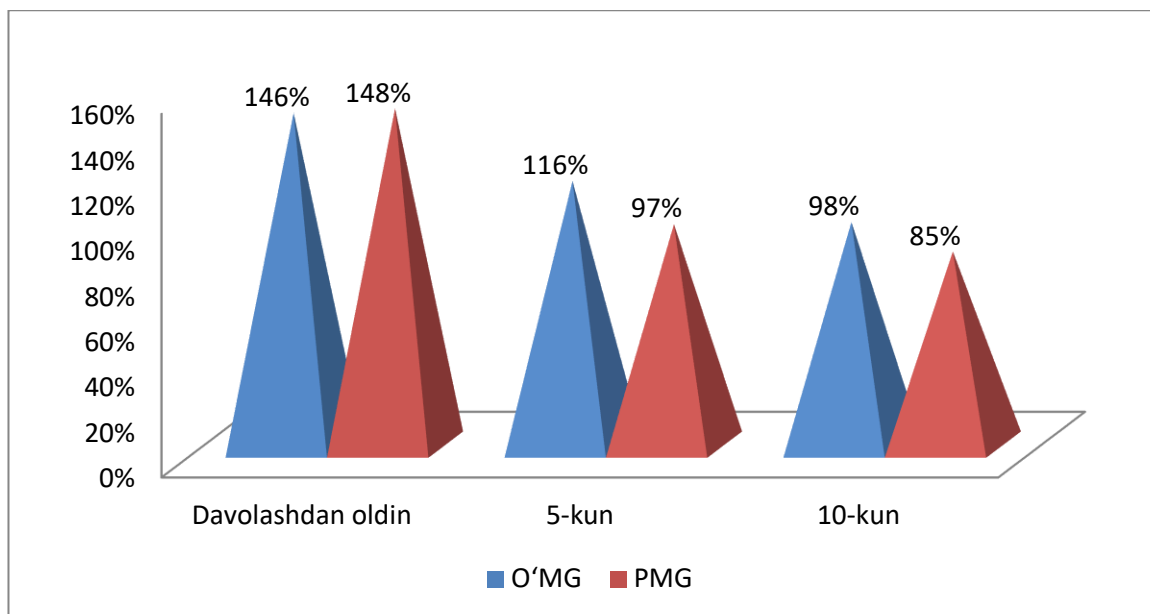


4.5 -rasm. Antikoagulyant davolash negizida 2-guruhda PTI tahlili ($97 \pm 6,2\%$)

Izoh: * - davolashdan oldingi ko'rsatkichga nisbatan farq ishonchli (* $p < 0,05$; ** $p < 0,01$; *** - $R < 0,001$)

PMG bilan antikoagulyant terapiya o'tkazilganda PTIni tekshirishda quyidagi natijalarni berdi: 2-guruhdagi bemorlarda davolashdan oldin PTI $131 \pm 1,1\%$ bo'lsa, davolash negizida 5-kunga kelib PTI $93 \pm 8\%*$, 10-kunga kelib $78 \pm 8\%***$ ni tashkil etdi.

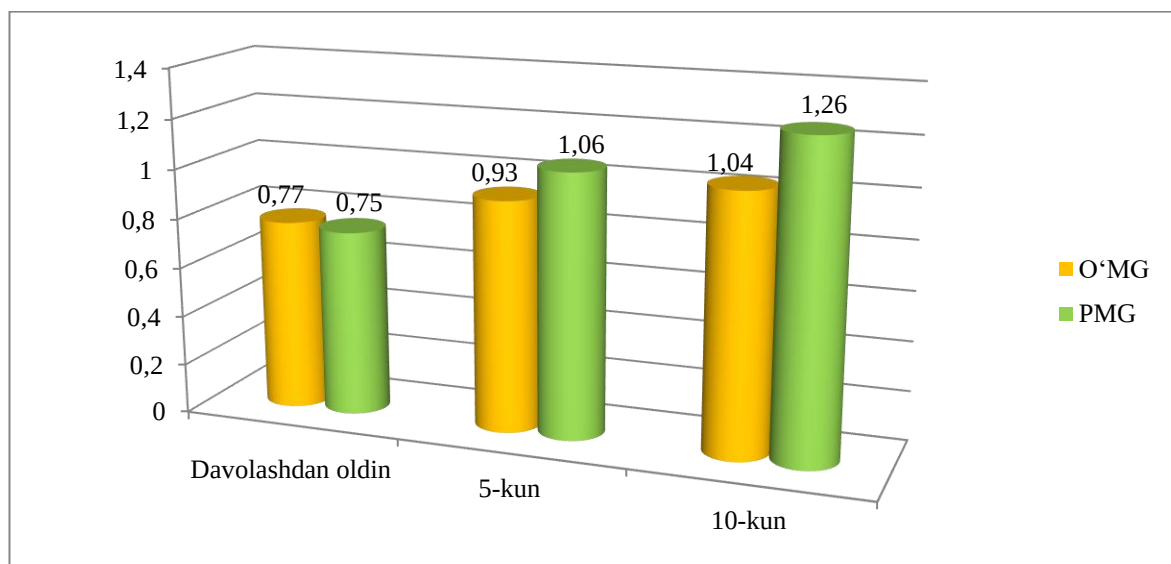
3-guruhdagi bemorlarda esa O'MG bilan davolashdan oldin PTI $146 \pm 11\%$ bo'lsa, terapiyaning 5-kunida PTI $116 \pm 10\%*$, 10-kunga kelib $98 \pm 8\%***$ ni tashkil etdi. 3-guruhdagi bemorlarda PMG bilan esa davolashdan oldin $148 \pm 12\%$ bo'lsa, terapiyaning 5-kunida PTI $97 \pm 8\%*$, 10-kunga kelib $85 \pm 7\%***$ ni tashkil etdi (4.6-rasm).



4.6 -rasm. Antikoagulyant davolash negizida 3-guruhda PTI tahlili ($97 \pm 6,2\%$)

Izoh: * - davolashdan oldingi ko'rsatkichga nisbatan farq ishonchli (* $p < 0,05$; ** $p < 0,01$; *** - $R < 0,001$)

XNMni tekshirish ikkala guruxlarda ham analogik o'zgarishlarni ko'rsatdi. O'MG bilan antikoagulyant terapiya o'tkazilganda 2-guruhdagi bemorlarda davolashdan oldin XNM $0,77 \pm 0,06$ bo'lsa, davolash negizida 5- kunga kelib XNM $0,93 \pm 0,07^*$, 10-kunga kelib $1,04 \pm 0,09^{***}$ ni tashkil etdi. (4.7-rasm).

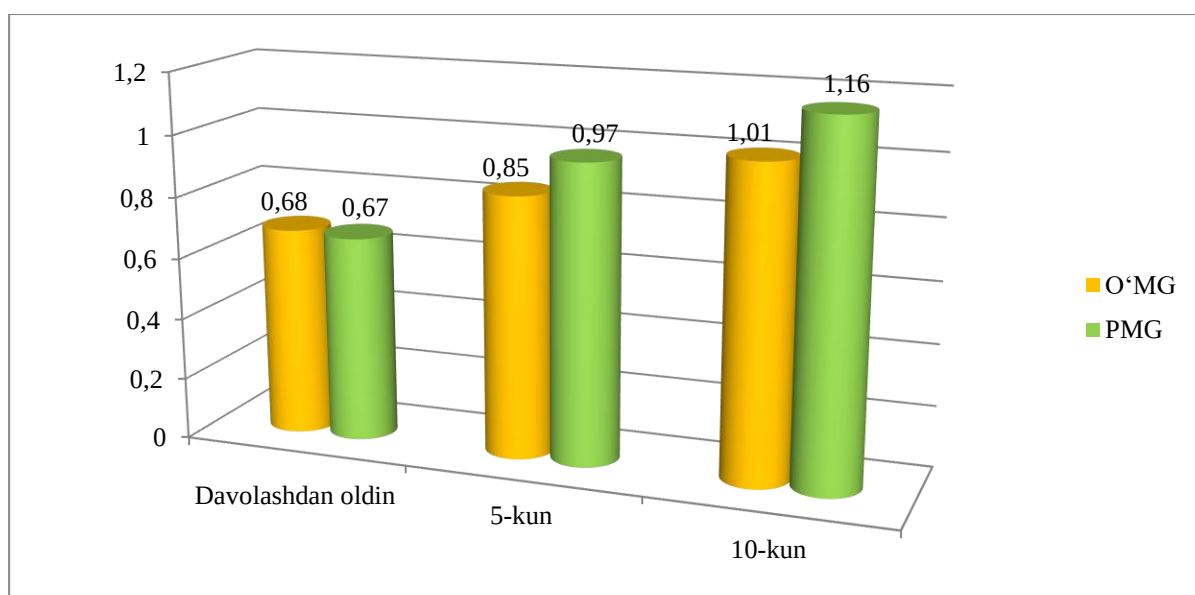


4.7-rasm. Antikoagulyant davolash negizida 2-guruhda XNM tahlili ($1,11 \pm 0,09$)

Izoh: * - davolashdan oldingi ko'rsatkichga nisbatan farq ishonchli (* $p < 0,05$; ** $p < 0,01$; *** - $R < 0,001$)

2-turdagi terapiya bo'lgan PMG bilan davolash o'tkazilganda XNMni tekshirishda quyidagi natijalarni berdi: 2-guruhdagi bemorlarda davolashdan oldin XNM $0,75 \pm 0,6$ bo'lsa, enoksiparin bilan davolash negizida 5-kunga kelib XNM $1,06 \pm 0,1^*$, 10-kunga kelib $1,26 \pm \text{sek}^{***}$ ni tashkil etdi

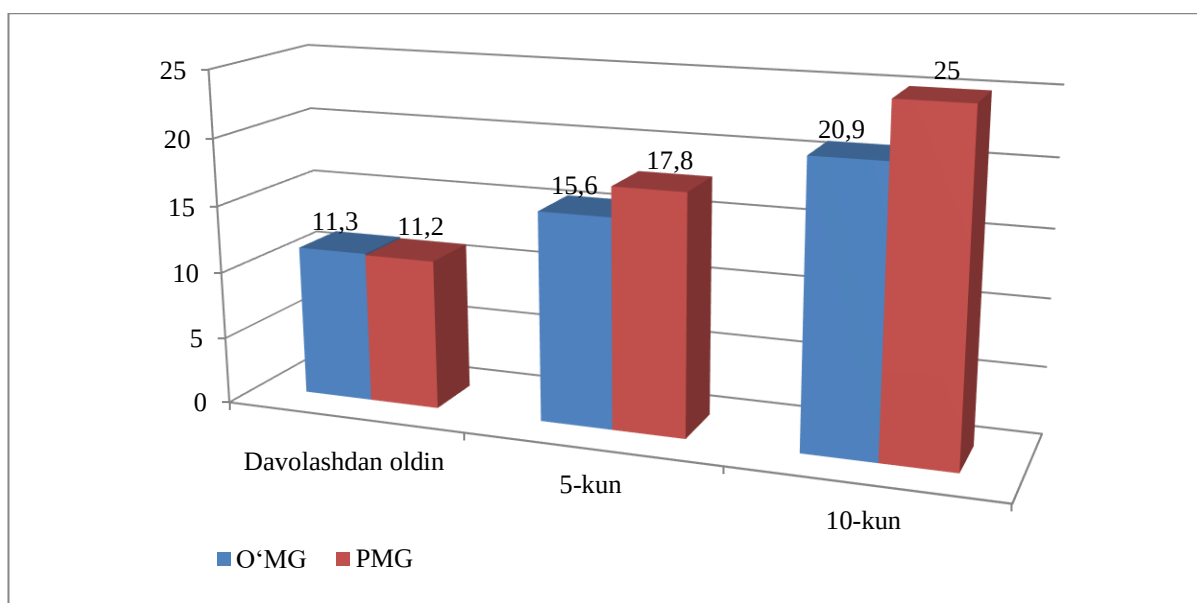
3-guruhdagi bemorlarda esa O'MG bilan davolashdan oldin XNM $0,68 \pm 0,05$ bo'lsa, terapiyaning 5-kunida XNM $0,85 \pm 0,8^*$, 10-kunga kelib esa $1,01 \pm 0,09^{***}$ ni tashkil etdi. 3-guruhdagi bemorlarda esa PMG bilan davolashdan oldin $0,67 \pm 0,05$ bo'lsa, terapiyaning 5-kunida XNM $0,97 \pm 0,08^*$, 10-kunga kelib esa $1,16 \pm 1,0^{***}$ ni tashkil etdi (4.8-rasm).



4.8 -rasm. Antikoagulyant davolash negizida 3-guruhda XNM tahlili ($1,11 \pm 0,09$)

Izoh: * - davolashdan oldingi ko'rsatkichga nisbatan farq ishonchli (* $p < 0,05$; ** $p < 0,01$; *** - $R < 0,001$)

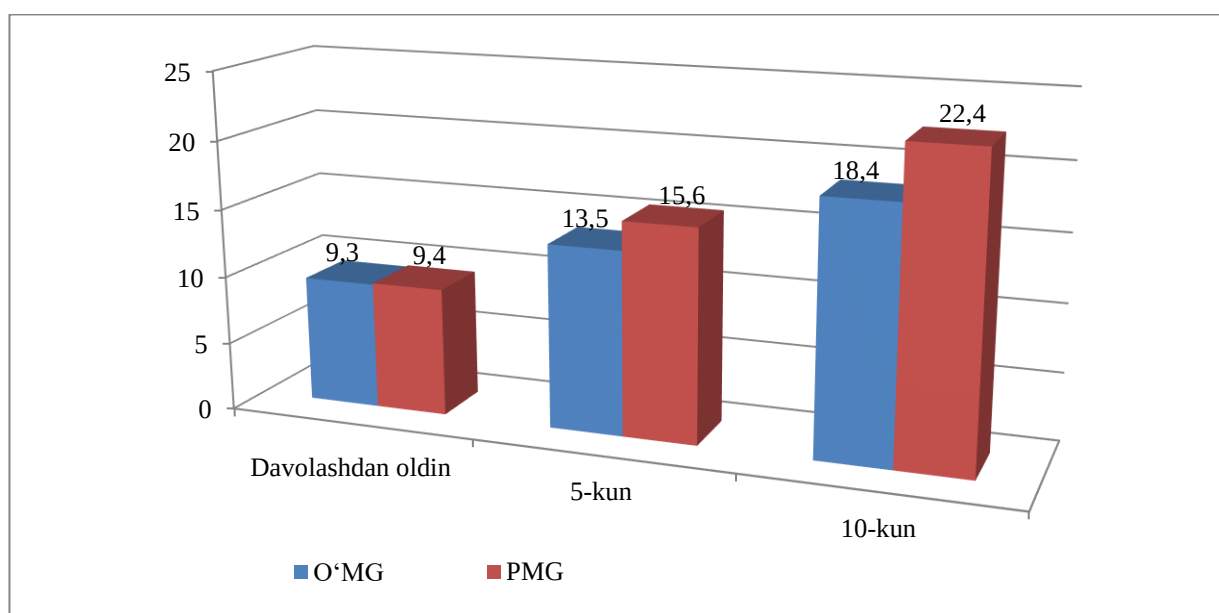
COVID-19 da davolash negizida TVni aniqlash quyidagi o'zgarishlarni ko'rsatdi: O'MG bilan terapiya o'tkazilganda 2-guruhda davolashdan oldin TV $11,3 \pm 0,9$ sek bo'lsa, terapiyaning 5-kunida TV $15,6 \pm 1,2$ sek*, 10-kunga kelib $20,9 \pm 1,6$ sek*** ni tashkil etdi. PMG bilan antikoagulyant terapiya o'tkazilganda TVni tekshirish quyidagi natijalarni berdi: 2- guruhdagi bemorlarda davolashdan oldin TV $11,2 \pm 1,0$ sek bo'lsa, geparin bilan davolash negizida 5-kunga kelib TV $17,8 \pm 1,3$ sek*, 10- kunga kelib $25,0 \pm 1,9$ sek*** ni tashkil etdi (4.9-rasm).



**4.9-rasm. Antikoagulyant davolash negizida 2-guruhda
TV tahlili ($26,5 \pm 1,7$ sek)**

Izoh: * - davolashdan oldingi ko'rsatkichga nisbatan farq ishonchli (* $p < 0,05$; ** $p < 0,01$; *** - $R < 0,001$)

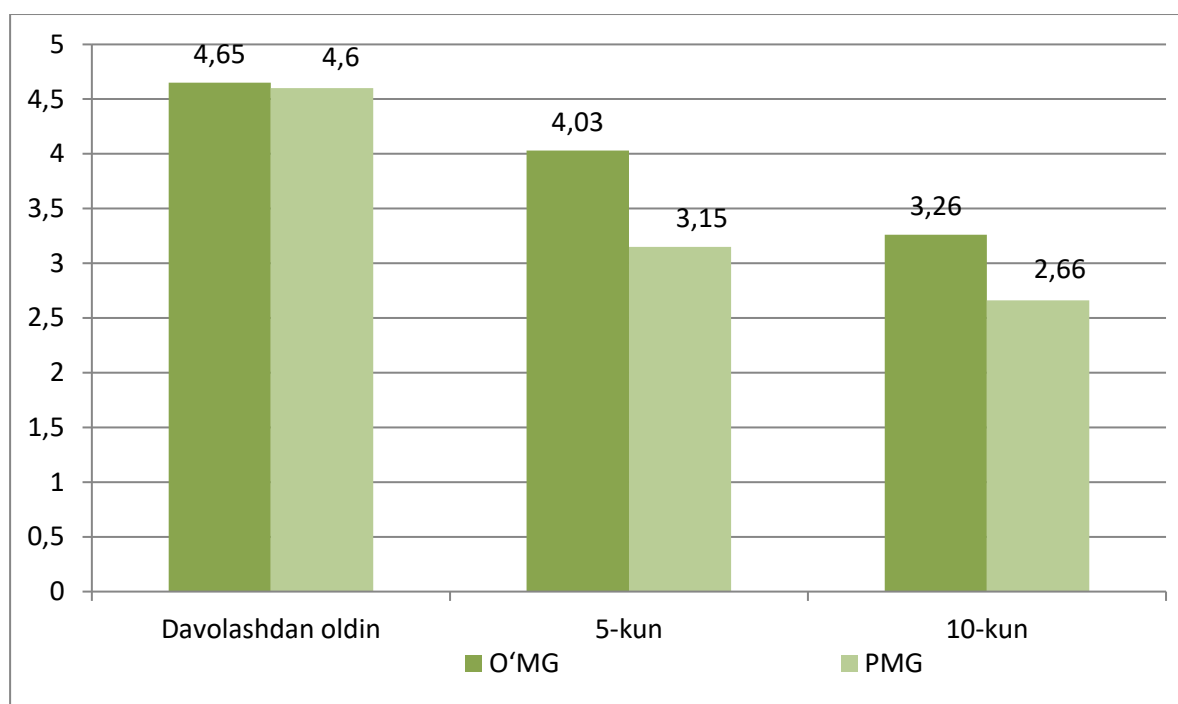
O'MG bilan davolash guruhida 3-guruhda esa davolashdan oldin $9,3 \pm 0,7$ sek bo'lsa, terapiyaning 5-kunida TV $13,5 \pm 1,1$ sek*, 10-kunga kelib $18,4 \pm 1,8$ sek*** ni tashkil etdi. PMG bilan davolashda 3-guruhdagi bemorlarda esa davolashdan oldin $9,4 \pm 0,7$ sek bo'lsa, terapiyaning 5-kunida TV $15,6 \pm 1,4$ sek*, 10-kunga kelib $22,4 \pm 2,0$ sek*** ni tashkil etdi (4.10-rasm).



**4.10-rasm. Antikoagulyant davolash negizida 3-guruhda
TV tahlili ($26,5 \pm 1,7$ sek)**

Izoh: * - davolashdan oldingi ko'rsatkichga nisbatan farq ishonchli (* $p < 0,05$; ** $p < 0,01$; *** - $R < 0,001$)

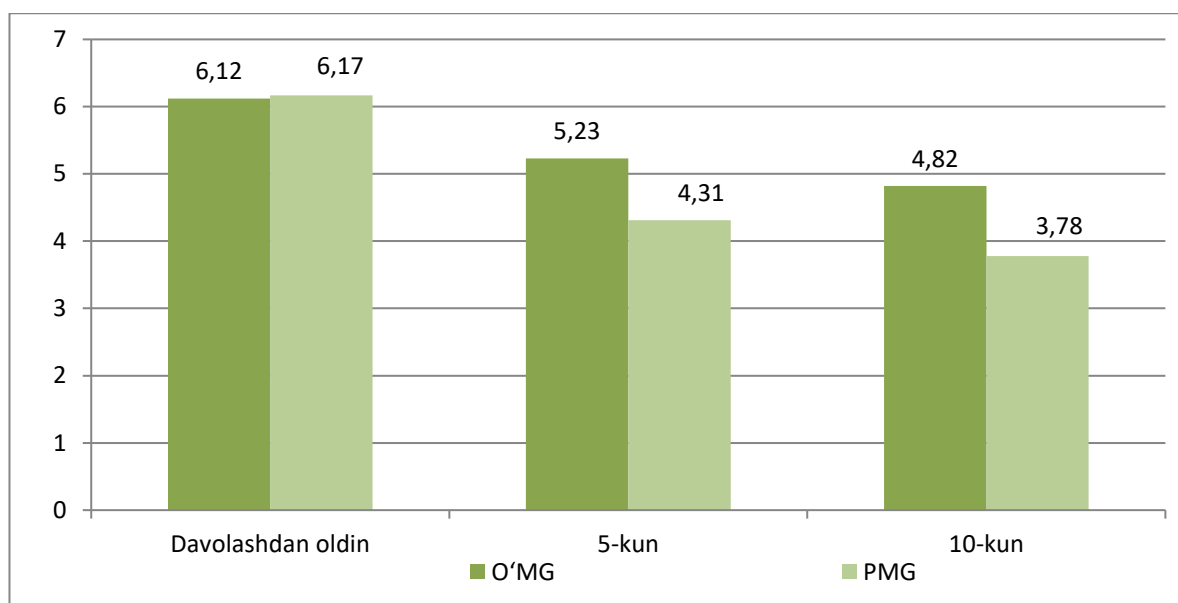
2-guruhda davolash sxemasi bo'yicha O'MG qo'llash fibrinogen miqdorining yaxshilanishiga olib keldi. Davolashdan oldin fibrinogen miqdori $4,65 \pm 0,55$ g/l bo'lsa, enoksiparin bilan davolashning 5-kuniga kelib fibrinogen $4,03 \pm 0,32$ g/l* ga teng bo'ldi, 10 kunda esa fibrinogen $3,26 \pm 0,23$ g/l** ni tashkil etdi. COVID-19 da davolash sxemasi bo'yicha PMG qo'llash fibrinogen ko'rsatkichining 5-kundayoq normallanishiga olib keldi. 2-guruhda davolashdan oldin fibrinogen $4,60 \pm 0,48$ g/l bo'lsa, davolashning 5-kuniga kelib bu ko'rsatkich $3,15 \pm 0,30$ g/l* bo'lsa, 10 kunda esa fibrinogen $2,66 \pm 0,22$ g/l*** ni tashkil etdi (4.11-rasm).



4.11-rasm. Antikoagulyant davolash negizida 2-guruhda fibrinogen tahlili
($2,98 \pm 0,16$ g/l)

Izoh: * - davolashdan oldingi ko'rsatkichga nisbatan farq ishonchli (*p<0,05; **p<0,01; *** - R<0,001)

3-guruhda O'MG bilan davolashdan oldin fibrinogen miqdori $6,12 \pm 0,70$ g/l bo'lsa, davolashning 5-kuniga kelib fibrinogen $5,23 \pm 0,41$ g/l* ga teng bo'lsa, 10 kunda esa fibrinogen $4,82 \pm 0,33$ g/l*** ni tashkil etdi. PMG bilan davolangan 3-guruhda davolashdan oldin fibrinogen miqdori $6,17 \pm 0,65$ g/l bo'lsa, PMG bilan davolashning 5-kuniga kelib fibrinogen $4,31 \pm 0,35$ g/l*** ga teng bo'lsa, 10 kunda esa fibrinogen $3,78 \pm 0,35$ g/l*** ni tashkil etdi (4.12-rasm).



4.12-rasm. Antikoagulyant davolash negizida 3-guruhda fibrinogen tahlili ($2,98 \pm 0,16\text{g/l}$)

Izoh: * - davolashdan oldingi ko'rsatkichga nisbatan farq ishonchli (* $p < 0,05$; ** $p < 0,01$; *** - $R < 0,001$)

D-dimer tromb parchalanish maxsuloti bo'lib, COVID-19 da oshganligi aniqlanib, 2-guruhda davolashdan oldin D-dimer $481 \pm 31 \text{ ng/ml}$ bo'lsa, O'MG bilan davolash negizida 5-kunda $356 \pm 38 \text{ ng/ml}$ *, 10-kunda esa $274 \pm 26 \text{ ng/ml}$ *** ni tashkil etdi. PMG bilan davolashdan oldin 2-guruh bemorlarida D-dimer $485 \pm 33 \text{ ng/ml}$ bo'lsa, davolash negizida esa 5-kunda $314 \pm 32 \text{ ng/ml}$ *, 10-kunda esa $218 \pm 20 \text{ ng/ml}$ *** ekanligi aniqlandi (4.1-jadval).

4.1-jadval

Antikoagulyant davolash negizida D-dimer o'zgarishlari tahlili ($185 \pm 16 \text{ ng/ml}$)

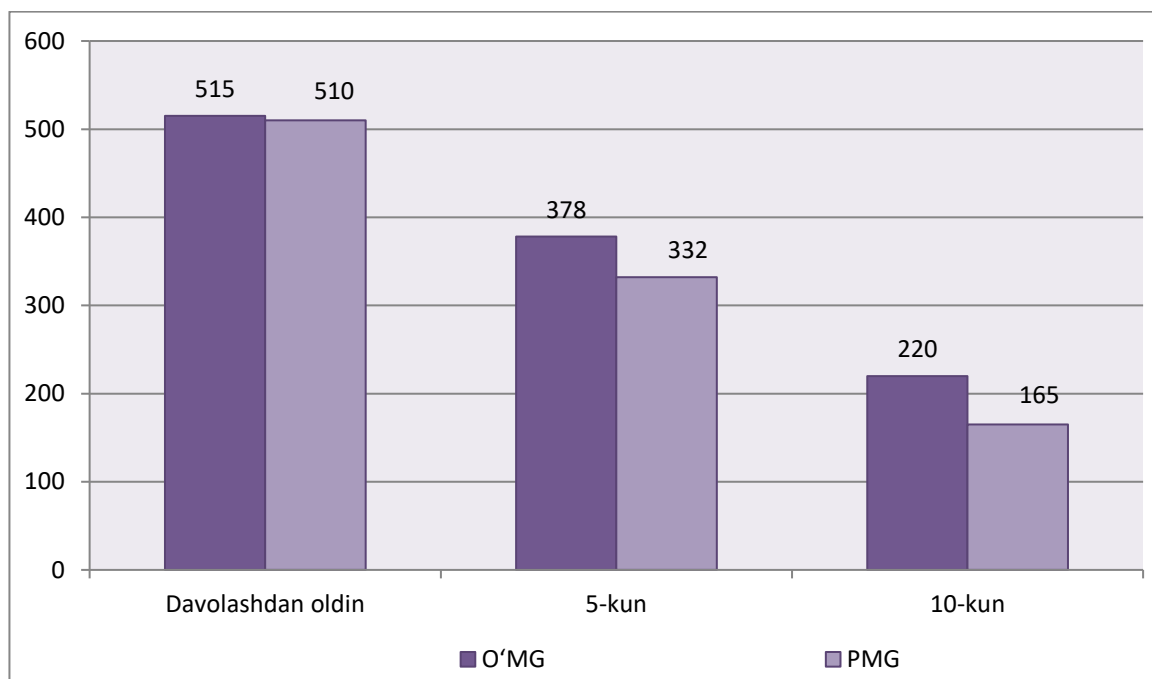
Guruhlar	2-guruh		3-guruh	
Davolash turi	O'MG	PMG	O'MG	PMG
Davolashdan oldin	481 ± 31	485 ± 33	667 ± 46	663 ± 50
5-kun	$356 \pm 38^{**}$	$314 \pm 32^{**}$	$409 \pm 39^{**}$	$374 \pm 32^{***}$
10-kun	$274 \pm 26^{***}$	$218 \pm 20^{***}$	$276 \pm 25^{***}$	$218 \pm 20^{***}$

Izoh: * - davolashdan oldingi ko'rsatkichga nisbatan farq ishonchli (* $p < 0,05$; ** $p < 0,01$; *** - $R < 0,001$)

3-guruhda davolashdan oldin D-dimer $667 \pm 46 \text{ ng/ml}$ bo'lsa, O'MG bilan davolash negizida 5-kunda $409 \pm 39 \text{ ng/ml}$ **, 10-kunda esa $276 \pm 25 \text{ ng/ml}$ *** ni

tashkil etdi. PMG bilan davolashdan oldin D-dimer 663 ± 50 ng/ml bo'lsa, terapiya negizida esa 5-kunda 374 ± 32 ng/ml***, 10-kunda esa 218 ± 20 ng/ml*** ekanligi aniqlandi.

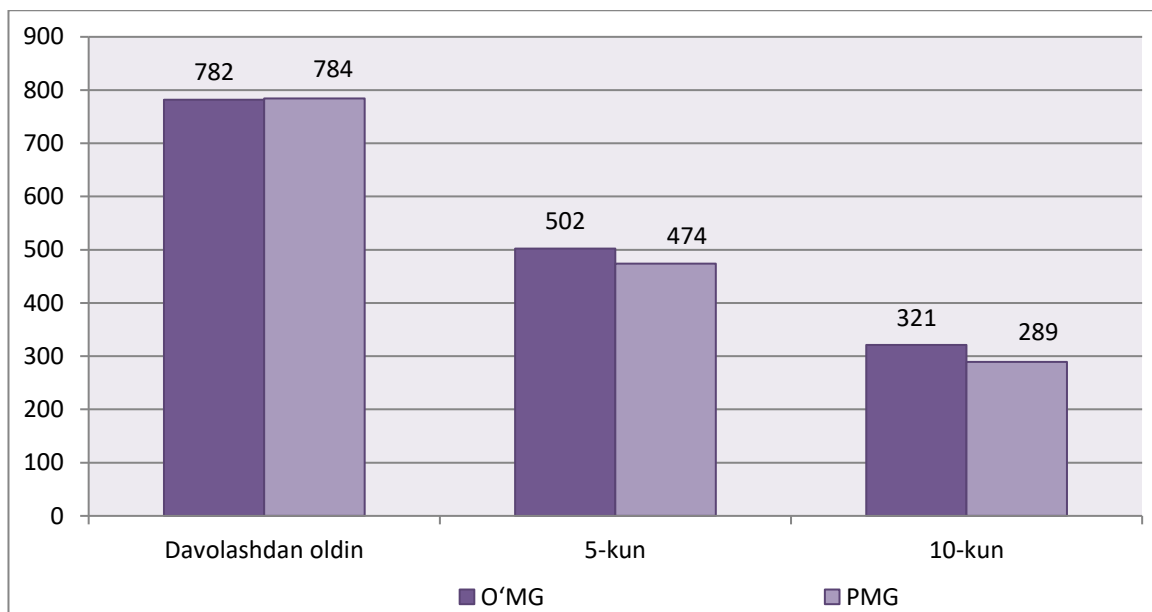
Ferritin ko'rsatkichi COVID-19 da davolashdan oldin 2-guruhda 515 ± 45 mkg/ml bo'lsa, O'MG bilan davolash negizida 5-kunda 378 ± 33 mkg/ml**, 10-kunda esa 220 ± 20 mkg/ml*** ni tashkil etdi. PMG bilan davolashdan oldin 2-guruhda ferritin 510 ± 39 mkg/ml bo'lsa, bilan terapiya ta'sirida 5-kunda 332 ± 31 mkg/ml**, 10-kunda esa 165 ± 16 mkg/ml*** ekanligi aniqlandi (4.13-rasm).



4.13-rasm. Antikoagulyant davolash negizida 2-guruhda ferritin tahlili

Izoh: * - davodan oldingi va keyingi farqi ishonchliligi (* $p < 0,05$, ** $p < 0,01$, *** $p < 0,001$)

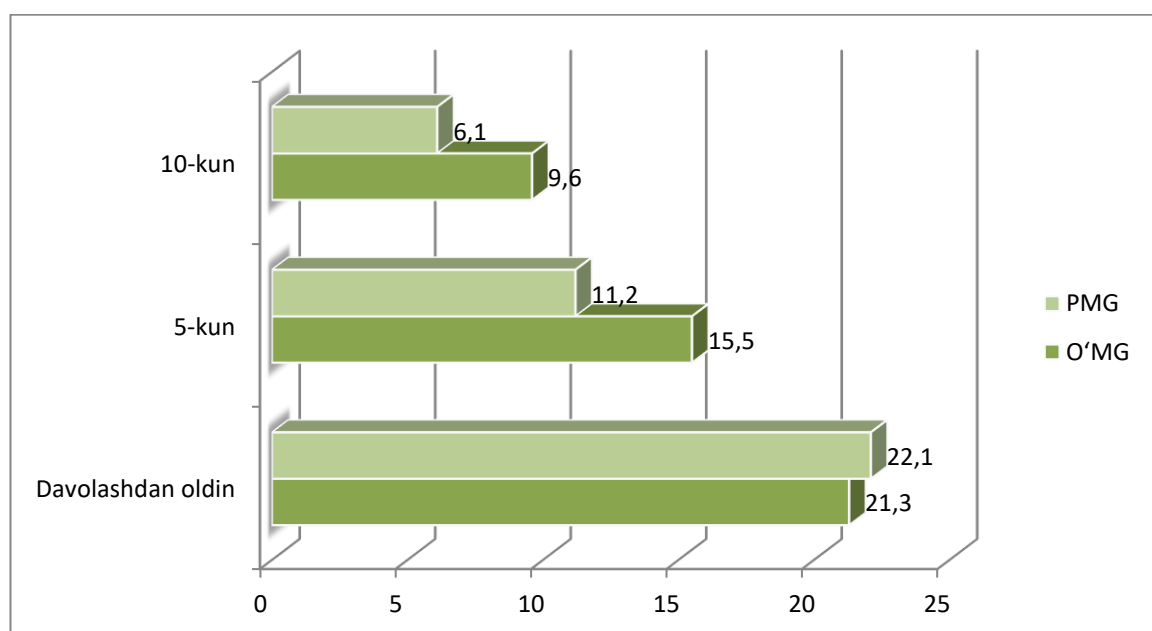
COVID-19 bilan kasallangan 3-guruhda davolashdan oldin davolashdan oldin ferritin 782 ± 65 mkg/ml bo'lsa, O'MG bilan davolash negizida esa ferritin 5-kunda 502 ± 48 mkg/ml***, 10-kunda esa 321 ± 29 mkg/ml*** tashkil etdi. PMG bilan davolash natijasida 5-kunda 474 ± 42 mkg/ml***, 10-kunda esa 289 ± 26 mkg/ml*** ekanligi aniqlandi (4.14-rasm).



4.14-rasm. Antikoagulyant davolash negizida 3-guruhda ferritin tahlili

Izoh: * - davodan oldingi va keyingi farqi ishonchliligi (* $p < 0,05$, ** $p < 0,01$, *** $p < 0,001$)

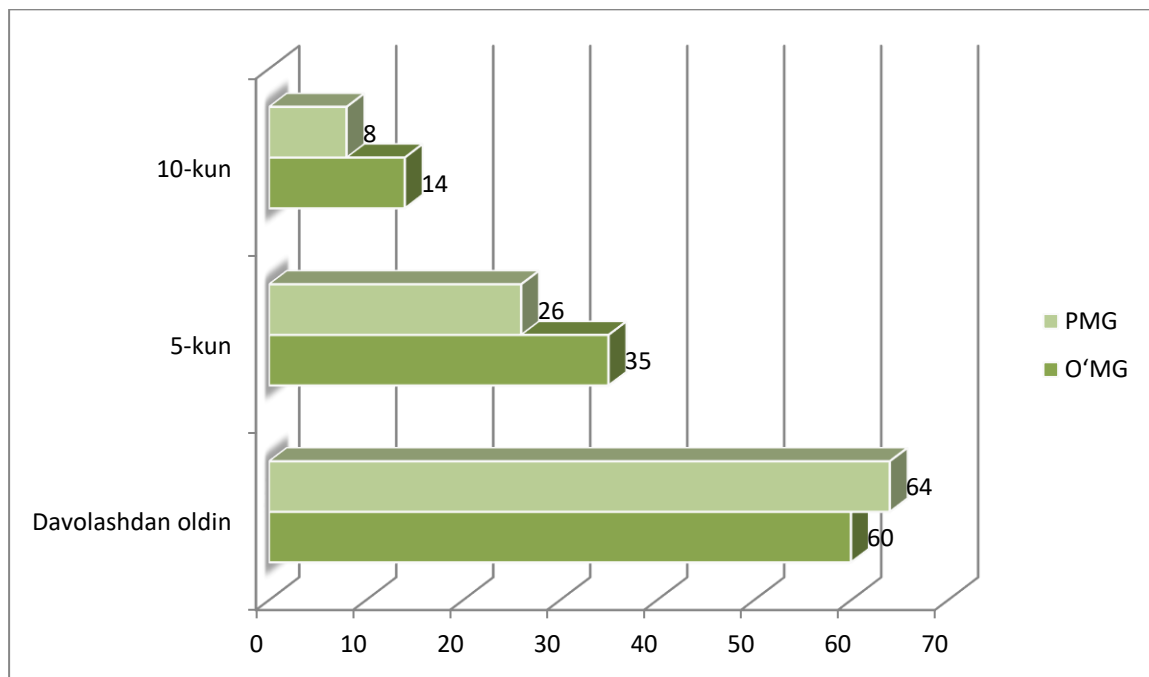
S reaktiv oqsil 2-guruhda davolashdan oldin $21,3 \pm 1,8$ mg/l bo'lsa, O'MG negizida 5-kunda $15,5 \pm 1,3$ mg/l, 10-kunda esa $9,6 \pm 0,8$ mkg/ml ni tashkil etdi. PMG bilan terapiyadan oldin CRO $22,1 \pm 1,8$ mg/l bo'lsa, davolash ta'sirida 5-kunda $11,2 \pm 1,1$ mg/l, 10-kunda esa $6,1 \pm 0,5$ mg/l ekanligi aniqlandi (4.15-rasm).



4.15-rasm. Antikoagulyant davolash negizida 2-guruhda CRO tahlili

Izoh: * - davodan oldingi va keyingi farqi ishonchliligi (* $p < 0,05$, ** $p < 0,01$, *** $p < 0,001$)

3-guruhda Geparin bilan davolashdan oldin CRO $60 \pm 4,8$ mg/l bo'lsa, davolash natijasida 5-kunda $35 \pm 4,3$ mg/l, 10-kunda esa $14 \pm 2,2$ mg/l ni tashkil etdi. Enoksiparin bilan davolashdan oldin CRO $64 \pm 5,0$ mg/l bo'lsa, davolash negizida esa CRO 5-kunda $26 \pm 1,8$ mg/l, 10-kunda esa $8 \pm 0,7$ mg/l ekanligi aniqlandi (4.16-rasm).



4.16-rasm. Antikoagulyant davolash negizida 3-guruhda CRO tahlili

Izoh: * - davodan oldingi va keyingi farqi ishonchliligi (* $p < 0,05$, ** $p < 0,01$, *** $p < 0,001$)

Prokalsitonin 2-guruhda davolashdan oldin $0,71 \pm 0,06$ ng/ml bo'lsa, O'MG negizida 5-kunda $0,53 \pm 0,02$ ng/ml, 10-kunda esa $0,15 \pm 0,02$ ng/ml ni tashkil etdi. PMG bilan terapiyadan oldin prokalsitonin $0,73 \pm 0,05$ ng/ml bo'lsa, 5-kunda $0,32 \pm 0,03$ ng/ml, 10-kunda esa $0,05 \pm 0,01$ ng/ml bo'ldi.

3-guruhda davolashdan oldin prokalsitonin $1,42 \pm 0,13$ ng/ml bo'lsa, Geparin bilan davolash natijasida 5-kunda $0,86 \pm 0,07$ ng/ml, 10-kunda esa $0,21 \pm 0,03$ ng/ml ni tashkil etdi. Enoksiparin bilan davolashdan oldin prokalsitonin $1,39 \pm 0,10$ bo'lsa, 5-kunda $0,50 \pm 0,04$ ng/ml, 10-kunda esa $0,12 \pm 1,1$ ng/ml ekanligi aniqlandi (4.2-jadval).

Antikoagulyant davolash negizida prokalsitonin o'zgarishlari

Guruhlar	2-guruh		3-guruh	
Davolash turi	O'MG	PMG	O'MG	PMG
Davolashdan oldin	$0,71 \pm 0,06$	$0,73 \pm 0,05$	$1,42 \pm 0,13$	$1,39 \pm 0,10$
5-kun	$0,53 \pm 0,02^*$	$0,32 \pm 0,03^*$	$0,86 \pm 0,07^*$	$0,50 \pm 0,04^*$
10-kun	$0,15 \pm 0,02^{**}$	$0,05 \pm 0,01^{**}$	$0,21 \pm 0,03^{**}$	$0,12 \pm 1,1^{**}$

Izoh: * - davodan oldingi va keyingi farqi ishonchliligi (* $p < 0,05$, ** $p < 0,01$, *** $p < 0,001$)

Yuqoridagi ma'lumotlardan ko'rinib turibdiki, PMG bilan davolash O'MG bilan davolashga nisbatan koagulyatsion gemostaz ko'rsatkichlarini normallashtirishda ancha samarador bo'ldi. Shu bilan birga, PMG bilan davolashda D-dimer, ferritin, S reaktiv oqsil va prokalsitonin miqdori samaraliroq o'zgardi.

Antikoagulyant terapiya samaradorligi bilan birga uning asoratlari ham o'rganildi. Koronavirus infeksiyasi bilan kasallangan bemorlarda PMG bilan davolashda gemorragik asoratlar 3 (1,6%) bemorda kuzatilgan bo'lsa, o'rta molekulyar gyeparin bilan davolashda bu holat 22 (11,8%) nafar bemorda kuzatildi. Gemorragik sindrom asosan antikoagulyant terapiyaning 7-8 kunida vujudga kelib, teri gemorragiyalari 12 nafarda (6,4%), burundan qon ketishi 10 nafarda (5,3%), oshqozon-ichak tizimidan qon ketishi 8 nafarda (4,3%) holatda namoyon bo'ldi.

Xulosa o'rnida aytish mumkinki, o'rta og'ir va og'ir darajali koronavirus infeksiyasida koagulyatsion gemostazda nazorat guruhiga nisbatan kuchli giperkoagulyatsiya borligi aniqlandi

XOTIMA

Xitoyda 2019-yil dekabr oyi oxirida boshlangan noma'lum pnevmoniya epidemiyasi sog'liqni saqlash sohasidagi favqulodda vaziyatni keltirib chiqardi va bu keyinchalik SARS-Cov-2 koronavirusi keltirib chiqaradigan og'ir o'tkir respirator sindrom bilan kechuvchi COVID-19 pandemiyasiga olib keldi. 2020-yil 11-fevralda Jahon sog'liqni saqlash tashkiloti (JSST) SARS-Cov-2 infeksiyasiga - rasman COVID-19 infeksiyasi nomini berdi [71; 30251-30258-b., 72; 1-6-b.].

SARS-Cov-2 qon tomirlar endoteliysini zararlab, u yerda joylashgan ACE bilan o'zaro ta'sir qiladi va endotelial disfunktsiya, qon tomirlarda gipero'tkazuvchanlik, mikrosirkulyasiyaning buzilishi, qon tomir trombofiliasi va tromboz rivojlanishiga olib keladi [35; 1233-1234-b.].

Klinik tadqiqotlar 2021 yilda Xorazm viloyati ko'p tarmoqli tibbiyot markazi COVID-19 davolash bo'limida o'tkazildi. Tadqiqotda COVID-19 bilan kasallangan 187 nafar bemor va postkovid sindrom bilan kasallangan 100 ta bemor tekshirildi.

Tadqiqotdagi COVID-19 bilan kasallangan 187 nafar bemorlarda COVID-19 tashxisi immunoferment analizda COVID-19 ga qarshi IgM musbat bo'lishi va molekulyar genetik tadqiqotlarda COVID-19 RNKsini aniqlash natijalari orqali qo'yildi. Shu bilan birga, COVID-19 og'irlik darajasining asosiy mezonlaridan bo'lgan interstisial pnevmoniyaning darajasini aniqlash uchun bemorlarga ko'krak qafasi multispiral kompyuter tomografiyasi (MSKT) o'tkazildi. COVID-19 tashxisini va og'irlik darajasini aniqlash maqsadida "Koronavirus infeksiyasi bilan kasallangan bemorlarni davolash bo'yicha vaqtinchalik tavsiyalar" 8-taxriri qo'llanildi.

COVID-19 bilan kasallangan 187 nafar bemor 3 guruhga ajratildi: 1-guruh 56 nafar o'rta og'ir darajali COVID-19, 2-guruh 61 nafar og'ir darajali COVID-19 va 3-guruh 70 nafar o'ta og'ir darajali COVID-19 bilan kasallangan bemorlardan iborat bo'ldi. Nazorat guruhi asosiy gurug'dagi bemorlarga jinsi va yoshi bo'yicha analogik 30 ta amaliy sog'lom odamdan tashkil topdi. 187 nafar tekshirilgan

bemorlardan 105 (55,7%) nafarini erkaklar va 82 (44,3%) nafarini ayollarni tashkil etdi. Tadqiqotdagi bemorlarning yoshi 19 dan 60 yoshgacha bo'lib, ularning o'rtacha yoshi $42,4 \pm 3,05$ yoshni tashkil etdi.

Xorazm viloyatidagi Ko'p tarmoqli klinikasida 100 ta postkovid sindromi (PKS) bilan kasallangan bemorlarda tadqiqot olib borildi. Postkovid sindrom bilan kasallangan bemorlarning 54 tasida (54%) son suyagi boshchasining avaskulyar nekrozi, 13 tasida (13%) kavernoz sinus trombozi va 33 tasida (33%) chuqur venalarning trombozi kuzatildi.

Bemorlarning o'rtacha yoshi $47,9 \pm 8,4$ yosh. Erkaklar 56 (56%) nafar va ayollar 44 (44%) nafarni tashkil etdi. Bu asoratlarni rivojlanishini o'rganilganda SSBAN asosan yoshlarda, o'rtacha yosh $39,4 \pm 7,5$ yoshda, KST o'rtacha $47,2 \pm 9,1$ yoshda, OCHVT esa o'rtacha $48,8 \pm 8,3$ yoshda uchrashi aniqlandi.

Gematologik tadqiqotlar Mindray BC-20 (Xitoy) gematologik analizatorida Mindray (Xitoy) reagentlari yordamida amalga oshirildi. Gemostaz tizimini tekshirish HumaClot Junior (Germaniya) koagulometrida Human (Germaniya) reagentlari yordamida amalga oshirildi.

Materialga statistik ishlov berish maxsus kompyuter statistik tahlil dasturlarida o'rtacha arifmetik o'lchov (M), o'rtacha og'ish (σ), nisbiy qiymatlarni (m) aniqlash orqali hisoblandi. Mazkur qiymatlarni solishtirishda statistik ahamiyati Styudent ishonchlilik mezoni bo'yicha topildi. $P < 0,05$ darajasi statistik jihatdan ahamiyatli deb olindi. Bunda umumiy klinik va laborator natijalarni statistik qayta ishlash amalga oshirildi.

Qon ivish jarayoni shartli ravishda 3 bosqichga bo'linadi. Moravis usulida qon ivish vaqti (MQIV) va faol qisman tromboplastin vaqti (FQTV) qon ivishining 1-bosqichiga baho bersa, 2- bosqichini protrombin vaqti (PTV), protrombin indeksi (PTI) va xalqaro me'yorlashgan munosabatdan (XNM) tavsiflaydi. Koagulyatsion kaskad 3-bosqichini fibrinogen va trombin vaqti (TV) ko'rsatadi. Shu bilan birga D-dimer, yalig'lanish markerlari bo'lgan ferritin va S- reaktiv oqsil ham tekshirildi.

COVID-19 da qon ivish omillarining faollashuvi tufayli MQIVning sezilarli darajada kamayishi aniqlandi. 1-guruhda MQIV boshlanishi $123 \pm 9,9$ sek.*, yakunlanishi $215 \pm 15,7$ sek.*, 2-guruhda MQIV boshlanishi $102 \pm 8,0$ sek.***, yakunlanishi $188 \pm 10,7$ sek.***, 3-guruhda MQIV boshlanishi $91 \pm 8,7$ sek.***, yakunlanishi $156 \pm 12,6$ sek.***, nazorat guruhida esa MQIV boshlanishi $143 \pm 14,2$ s, oxiri $266 \pm 16,6$ sekundni tashkil etdi.

FQTV ham nazorat guruhiga nisbatan 1, 2 va 3-guruhlarda sezilarli darajada qisqardi. 1-guruhda FQTV $25,4 \pm 2,2$ sek.*, 2-guruhda $21,0 \pm 1,5$ sek.***, 3-guruhda $18,9 \pm 1,1$ sek.***, nazorat guruhida esa FQTV $29,1 \pm 1,3$ sek. ni tashkil etdi.

Yuqoridagi ma'lumotlardan ko'rinib turibdiki, COVID-19 bo'lgan bemorlarda koagulyatsion gemostazning dastlabki bosqichida aniq giperkoagulyatsion buzilishlar kuzatildi.

Tadqiqotlar COVID-19 bo'lgan 1, 2 va 3-guruhlardagi bemorlarda PTV ham sezilarli darajada qisqarishini ko'rsatdi. 1-guruhda PTV $11,9 \pm 1,3$ sek., 2-guruhda $9,9 \pm 1,1$ sek.*, 3-guruhda $8,1 \pm 1,0$ sek.***, nazorat guruhida esa PTV $13,4 \pm 1,1$ sek. ni tashkil etdi.

PTI ko'rsatkichi 1-guruhda $109 \pm 8,5\%$, 2-guruhda $131 \pm 11,2\%$, 3-guruhda $160 \pm 12,3\%$, nazorat guruhida esa $97 \pm 6,2\%$ ni tashkil etdi.

XNM COVID-19 og'irlik darajasiga mos ravishda oshdi: 1-guruhda XNM $0,99 \pm 0,09$, 2-guruhda $0,82 \pm 0,08^{**}$, 3-guruhda $0,67 \pm 0,07^{***}$ ni tashkil qilsa, nazorat guruhida esa XNM $1,11 \pm 0,09$ ni tashkil etdi.

Keltirilgan ma'lumotlardan ma'lum bo'ldiki, COVID-19 bo'lgan bemorlarda plazma gemostazining ikkinchi bosqichida ham aniq giperkoagulyatsion o'zgarishlar kuzatildi.

COVID-19 bilan og'rigan asosiy guruh bemorlarida fibrinogen kasallik og'irlik darajasiga mos ravishda oshdi: 1-guruhda fibrinogen 425 ± 20 mg%**, 2-guruhda 538 ± 32 mg%***, 3-guruhda 659 ± 46 mg%***ni tashkil qilsa, nazorat guruhida esa fibrinogen 310 ± 60 mg% ni tashkil etdi.

TV ni tekshirish ham giperkoagulyatsion o'zgarishlarni aniqlashga imkon berdi: 1-guruhda TV $22,0 \pm 1,6$ s*, 2-guruhda $19,7 \pm 1,2$ s**, 3-guruhda $15,7 \pm 1,3$

s***ni tashkil qilsa, nazorat guruhida esa TV $26,5 \pm 1,7$ sekundni tashkil etdi. Qon koagulyatsiyasining 3-bosqichida COVID-19 bo'lgan barcha guruhlarda aniq giperkoagulyatsiya aniqlandi.

D-dimer COVID-19 bilan og'rgan bemorlarda ortishi aniqlandi: 1-guruhda D-dimer 358 ± 32 ng/ml***, 2 guruhda 483 ± 49 ng/ml***, 3 guruhda 665 ± 58 ng/ml***, nazorat guruxida bu ko'rsatkich 175 ± 16 ng/ml bo'lishi kuzatildi.

Etanol testi ayrim bemorlarda keskin giperkoagulyatsiya borligini ko'rsatdi: 1-guruhda 6 (3,2%) bemorda, 2-guruhda 15 (8,0%) bemorda va 3-guruhda 28 (14,5%) bemorda musbat bo'ldi. Jami 187 tadan 49 (25,7%) bemorda etanol testi musbat bo'lib, tromb hosil bo'lganligini ko'rsatdi.

Xulosa qilib shuni aytish mumkinki, COVID-19 bilan og'rgan bemorlarda qon ivish plazma gemostazining har uchala bosqichida giperkoagulyatsion o'zgarishlar aniqlandi. Mazkur o'zgarishlar kasallik progressivlanishi bilan kuchayib bordi.

COVID-19 ni davolash maqsadida koronavirus bazis terapiyasi kasallik darajasiga mos ravishda to'liq qo'llanildi. Bemorlarga standartlarga mos ravishda antivirus, antiagregant, simptomatik davo o'tkazildi. Gemostaz koagulyatsion tizimidagi giperkoagulyatsiyani davolash samaradorligini baholash maqsadida 2- va 3-guruh bemorlariga antikoagulyant terapiya o'tkazildi. 2-guruhda 30 ta bemorlarga va 3-guruhda 33 ta bemorga antikoagulyant sifatida o'rta molekulyar geparin (O'MG) 5000 B. tana vazniga ko'ra 4-6 mahal teri ostiga tavsiya etildi. Past molekulyar geparin (PMG) 6000 B. kuniga 2 mahal teri ostiga 2-guruhdan 31 ta bemorlarga va 3-guruhdan 37 ta bemorlarga tavsiya etildi. Antikoagulyant terapiyaning samaradorligi davolashdan oldin, terapiyaning 5- va 10-kunlarida solishtirildi.

Xulosa qilganda, 2- va 3-guruh bemorlarini davolash shuni ko'rsatdiki, FQTV, PTV, XNM, TV, fibrinogen ko'rsatkichlari bo'yicha o'rta molekulyar geparin bilan davolashda kichik molekulyar geparinga nisbatan antikoagulyant tizim o'zgarishlari kuchliroq bo'ldi.

D-dimer tromb parchalanish maxsuloti bo'lib, COVID-19 da oshganligi aniqlanib, 2-guruhda davolashdan oldin D-dimer 481 ± 31 ng/ml bo'lsa, O'MG bilan davolash negizida 5-kunda 356 ± 38 ng/ml, 10-kunda esa 274 ± 26 ng/ml ni tashkil etdi. PMG bilan davolashdan oldin 2-guruh bemorlarida D-dimer 485 ± 33 ng/ml bo'lsa, davolash negizida esa 5-kunda 314 ± 32 ng/ml, 10-kunda esa 218 ± 20 ng/ml ekanligi aniqlandi.

3-guruhda davolashdan oldin D-dimer 667 ± 46 ng/ml bo'lsa, O'MG bilan davolash negizida 5-kunda 409 ± 39 ng/ml, 10-kunda esa 276 ± 25 ng/ml ni tashkil etdi. PMG bilan davolashdan oldin D-dimer 663 ± 50 ng/ml bo'lsa, terapiya negizida esa 5-kunda 374 ± 32 ng/ml, 10-kunda esa 218 ± 20 ng/ml ekanligi aniqlandi.

Ferritin COVID-19 da davolashdan oldin 2-guruhda 515 ± 45 mkg/ml bo'lsa, O'MG negizida 5-kunda 378 ± 33 mkg/ml, 10-kunda esa 220 ± 20 mkg/ml ni tashkil etdi. PMG bilan davolashdan oldin 2-guruhda ferritin 510 ± 39 mkg/ml bo'lsa, bilan terapiya ta'sirida 5-kunda 332 ± 31 mkg/ml, 10-kunda esa 165 ± 16 mkg/ml ekanligi aniqlandi.

COVID-19 bilan kasallangan 3-guruhda davolashdan oldin ferritin 784 ± 65 mkg/ml bo'lsa, O'MG bilan davolash natijasida 5-kunda 474 ± 42 mkg/ml, 10-kunda esa 289 ± 26 mkg/ml ni tashkil etdi. PMG bilan davolashdan oldin ferritin 784 ± 65 mkg/ml bo'lsa, terapiya negizida esa ferritin 5-kunda 502 ± 48 mkg/ml, 10-kunda esa 321 ± 29 mkg/ml ekanligi aniqlandi.

S reaktiv oqsil 2-guruhda davolashdan oldin $21,3 \pm 1,8$ mg/l bo'lsa, O'MG negizida 5-kunda $15,5 \pm 1,3$ mg/l, 10-kunda esa $9,6 \pm 0,8$ mkg/ml ni tashkil etdi. PMG bilan terapiyadan oldin CRO $22,1 \pm 1,8$ mg/l bo'lsa, davolash ta'sirida 5-kunda $11,2 \pm 1,1$ mg/l, 10-kunda esa $6,1 \pm 0,5$ mg/l ekanligi aniqlandi.

3-guruhda O'MG bilan davolashdan oldin S reaktiv oqsil $60 \pm 4,8$ mg/l bo'lsa, davolash natijasida 5-kunda $35 \pm 4,3$ mg/l, 10-kunda esa $14 \pm 2,2$ mg/l ni tashkil etdi. PMG bilan davolashdan oldin CRO $64 \pm 5,0$ mg/l bo'lsa, davolash negizida esa S reaktiv oqsil 5-kunda $26 \pm 1,8$ mg/l, 10-kunda esa $8 \pm 0,7$ mg/l ekanligi aniqlandi.

Prokalsitonin 2-guruhda davolashdan oldin $0,71 \pm 0,06$ ng/ml bo'lsa, O'MG negizida 5-kunda $0,53 \pm 0,02$ ng/ml, 10-kunda esa $0,15 \pm 0,02$ ng/ml ni tashkil etdi. PMG bilan terapiyadan oldin prokalsitonin $0,73 \pm 0,05$ ng/ml bo'lsa, 5-kunda $0,32 \pm 0,03$ ng/ml, 10-kunda esa $0,05 \pm 0,01$ ng/ml bo'ldi. 3-guruhda davolashdan oldin prokalsitonin $1,42 \pm 0,13$ ng/ml bo'lsa, O'MG bilan davolash natijasida 5-kunda $0,86 \pm 0,07$ ng/ml, 10-kunda esa $0,21 \pm 0,03$ ng/ml ni tashkil etdi. PMG bilan davolashdan oldin prokalsitonin $1,39 \pm 0,10$ bo'lsa, 5-kunda $0,50 \pm 0,04$ ng/ml, 10-kunda esa $0,12 \pm 1,1$ ng/ml ekanligi aniqlandi.

Yuqoridagi ma'lumotlardan ko'rinib turibdiki, PMG bilan davolash O'MG bilan davolashga nisbatan koagulyatsion gemostaz ko'rsatkichlarini normallashtirishda ancha samarador bo'ldi. Shu bilan birga, PMG bilan davolashda D-dimer, ferritin, S reaktiv oqsil va prokalsitonin miqdori samaraliroq o'zgardi.

Koronavirus infeksiyasi bilan kasallangan bemorlarda PMG bilan davolashda gemorragik asoratlari 3 (1,6%) bemorda kuzatilgan bo'lsa, o'rta molekulyar geparin bilan davolashda bu holat 22 (11,8%) nafar bemorda kuzatildi.

Xulosa qilib shuni aytish mumkinki, COVID-19 bilan og'rigan bemorlarda qon ivish plazma gemostazining har uchala bosqichida giperkoagulyatsion o'zgarishlar aniqlandi. Mazkur o'zgarishlar kasallik progressivlanishi bilan kuchayib bordi. COVID-19 bilan og'rigan bemorlarda giperkoagulyatsiya asosan MQIV, FQTV, PTV, TV, XNM ning kamayishi, fibrinogen, TT, PTI, D-dimerning ortishi kabi belgilarda ko'rindi.

XULOSALAR

1. Koronavirus infeksiyasida o'rta molekulyar geparin bilan davolash past molekulyar geparin bilan davolashga nisbatan antikoagulyant ta'siri kuchliroq bo'ldi. Shuning uchun asosiy guruhdagi bemorlarda past molekulyar geparin bilan davolashda FQTV 1,3-1,6 barobar oshgan bo'lsa, fibrinogen 1,2-1,4 marta, D-dimer 1,4-2,2 marta kamaydi. O'rta molekulyar geparin bilan davolashda FQTV 1,7-2,2 marta oshdi, fibrinogen 1,4-1,7 marta, D-dimer 1,5-3,0 marta kamaydi

2. COVID-19 bilan kasallangan bemorlarda koagulyasion gemostazni o'rganish qon ivish tizimining barcha uch bosqichida uning faolligi oshishini aniqladi. Bu o'zgarishlar kasallikning rivojlanishi bilan kuchayib bordi.

3. Koronavirus infeksiyasi bilan kasallangan bemorlarda past molekulyar heparin bilan davolashda gemorragik asoratlari 3 (1,6%) bemorda kuzatilgan bo'lsa, o'rta molekulyar geparin bilan davolashda bu holat 22 (11,8%) nafarda kuzatildi. Gemorragik sindrom asosan antikoagulyant terapiyaning 7-8 kunda vujudga kelib, teri gemorragiyalari 12 nafarda (6,4%), burundan qon ketishi 10 nafarda (5,3%) , oshqozon-ichak tizimidan qon ketishi 8 nafar (4,3%) holatda namoyon bo'ldi

4. O'tkir COVID-19 davrdan so'ng antikoagulyant terapiya olmagan va gemostaz tizimini nazorat qilmagan 100 nafar bemorda 1 yil ichida postkovid sindrom rivojlandi, 54 (54%) bemorlarda son suyagi boshchasi aseptik nekrozi, 13 (13%) bemorlarda kavernoz sinus trombozi va 33 (33%) nafarida oyoq chuqur venalar trombozi kuzatildi.

AMALIY TAVSIYALAR

1. COVID-19 bilan og'rigan bemorlarda plazma gemostazi patologiyasini o'z vaqtida tashxislash uchun qon ivish vaqti, faol qisman tromboplastin vaqti, protrombin vaqti, trombin vaqti, XNM, fibrinogen, protrombin indeksini tekshirish lozim.

2. O'rta molekulyar heparin bilan davolashda gemorragik sindromni oldini olish uchun gemostaz tizimini har 3 kunda nazorat qilish, kichik molekulyar heparin qo'llanganda 8-10 kunda nazorat qilish zarur.

3. COVID-19 da plazma gemostazi patologiyasini davolash maqsadida enoksiparin va apiksaban preparatlarini qo'llash samarador.

FOYDALANILGAN ADABIYOTLAR RO‘YHATI

1. Anayev, E. X. Koagulopatiya pri COVID-19: fokus na antikoagulyantnuyu terapiyu / E. X. Anayev, N. P. Knyajeskaya. – Tekst : neposredstvennyy // Prakticheskaya pulmonologiya. – 2020. – № 1 – S. 3 – 13.
2. Bisadze V.O., Xizroyeva D.X., Makasariya A.D., Sluxanchuk Ye.V., Tretyakova M.V., Risso D., i dr. COVID-19, septicheskiy shok i sindrom disseminirovannogo vnutrisosudistogo svertvaniya krovi. Chast 2 //Vestnik RAMN. – 2020. – №75(3). – S. 214–225. DOI: 10.15690/vramn1336.
3. Bulanov A.Yu., Roytman Ye.V. Novaya koronavirusnaya infektsiya, sistema gemostaza i problemy dozirovaniya geparinov: eto vajno skazat seychas //Tromboz, gemostaz i reologiya. –2020. – №2. – S. 11–18. DOI: 10.2555/THR.2020.2.0913.
4. Bulanov A.Yu., Simarova I.B., Bulanova Ye.L. i dr.. Novaya koronavirusnaya infektsiya COVID-19: klinicheskaya i prognosticheskaya znachimost osenki fibrinogena plazmy // Vestnik intensivnoy terapii im. A.I. Saltanova. – 2020. –№4. – S. 42–47. DOI: 10.21320/1818-474X-2020-4-42-47.
5. Vorobyev P.A., Yelykomov V.A. Rekomendatsii MGNOT po diagnostike i intensivnoy terapii sindroma disseminirovannogo vnutrisosudistogo svertvaniya krovi pri virusnom porajenii legkix. Pod redaktsiyey prof. Problemy standartizatsii v zdravooxranenii. 2020. – S. 5-6. DOI: 10.26347/1607-2502202005-06099-111
6. O‘zbekiston Respublikasi Sog‘liqni saqlash vazirligi “Koronavirus infeksiyasi bilan kasallangan bemorlarni davolash bo‘yicha vaqtinchalik tavsiyalar” 8-taxriri, 2021. B.8-12.
7. Vremennyye metodicheskiye rekomendatsii «Profilaktika, diagnostika i lecheniye novoy koronavirusnoy infektsii (COVID-19)» Versiya 9 (26.10.2020). – 235 s.
8. Vremennyye metodicheskiye rekomendatsii. «Profilaktika, diagnostika i lecheniye novoy koronavirusnoy infektsii COVID-19». Versii 11. – Moskva, 2021.

9. Goncharova I.A. i dr. Rasprostranennost alleley polimorfnykh variantov Ley33Pro i Ley66Arg gena ITGB 3 u jiteley Sibirskogo regiona // Genetika. – 2013. – №8. Т.49. – S. 1008-1012.

10. Grechanina Ye.Ya., Lesovoy V.N., Myasoyedov V.V., Grechanina Yu.B., Gusar V.A. Zakonomernaya svyaz' mezhdu razvitiyem nekotorykh epigeneticheskikh bolezney i narusheniyem metilirovaniya DNK vsledstviye defisita fermentov folatnogo sikla // Ultrazvukova perinatalna diagnostika. - 2010. - №29. - S.27–59.

11. Derevyanchuk Ye.G., Aleksandrova A.A., Ryumashevskiy A.N. Rol gomosisteina i foliyevoy kisloty v razvitii gestoza na pozdnix etapax //Valeologiya. – 2011. – №3. – S.63–66.

12. Dobroxotova Yu.E., Li A.D., Djobava E.M. Voprosy patogeneza i terapii trombofilicheskikh sostoyaniy u beremennykh s tromboticheskimi oslojneniyami nevyznashivaniyem beremennosti //Ginekologiya. – 2006. – Т.8, №3. – S.16–23.

13. Dobroxotova Yu.E., Djobava E.M., AmintayevaL.A. i dr. Endotelialnaya disfunktsiya: gomosistein i oksid azota u beremennykh grupp vysokogo riska. Sovremennyye podkhody k terapii. Rol foliyevoy kisloty //Problemy reproduksii. – 2010. – Т.16, №6. – S.98–103.

14. Zaboloskix I.B., Kirov M.Yu., Lebedinskiy K.M. i dr. Anesteziologopeanimesionnoye obespecheniye pasiyentov s novoy koronavirusnoy infektsiyey COVID-19. Metodicheskiye rekomendatsii Obshcherossiyskoy obshchestvennoy organizatsii «Federatsiya anesteziologov i reanimatologov». Vestnik intensivnoy terapii im. A.I. Saltanova. – 2020. –S1. – S. 9–120. DOI: 10.21320/1818-474X-2020-S1-9-120].

15. Zotova I.V. i dr. Osenka riska tromboemboliy pri mersatelnoy aritmii: sovremennoye sostoyaniye problemy //Aterotromboz. – 2013. – №1. – S. 21-32.

16. Zotova T.Yu. i dr. Vliyaniye polimorfizma gena ITGB 3 na chastotu razvitiya arterialnoy gipertenzii u bolnykh s ostrym koronarnym sindromom //Klinicheskaya meditsina. – 2013. – №8. – S. 22-25.

17. Ilchenko L.Yu., Nikitin I.G., Fedorov IG. COVID-19 i porajeniye pecheni // Arxiv' vnutrenney medisinы. – 2020. – №10(3). – S. 188–97. DOI: 10.20514/2226-6704-2020-10-3-188- 197.
18. Kurbonova Z.Ch., Babadjanova Sh.A., Mirazimov D.B., Muminov O.A. Xarakteristika funksii trombositov pri COVID-19 // Toshkent tibbiyot akademiyasi axborotnomasi. – 2021. -№1. – B. 34-36.
19. Kurbonova Z.Ch., Muminov O.A. Koronavirus infeksiyasi klinik xususiyatlari // Nazariy va klinik tibbiyot. – 2022. - №5. - B. 87-89.
20. Morozov S.P., Prosenko D.N., Smetanina S.V. i dr. Luchevaya diagnostika koronavirusnoy bolezni (COVID-19): organizatsiya, metodologiya, interpretatsiya rezultatov: preprint № SDT — 2020 — I. M.: GBUZ «NPKS DiT DZM», 2020; 60 s.
21. Lebedenkova M.V. Klinicheskoye znachenie gipergomositsemii v progressirovaniy nefropatiy (Obzor literatury) // Nefrologiya i dializ. – 2006. – T.8, №4. – S.329–335.
22. Lvova O.A. i dr. Epidemiologiya i etiologiya insultov u detey grudnogo vozrasta // Nevrologiya. Neyropsixiatriya. Psixosomatika. – 2013, – №25. – S. 50-55.
23. Makarisiya A.D. Trombofiliya i problemy profilaktiki trombozov u onkologicheskix bolnyx // Jurnal akusherstva i jenskix bolezney. – 2012. – T. LXI. – №6. – S. 4-17.
24. Makasariya A.D., Sluxanchuk Ye.V., Bisadze V.O. i dr. Tromboticheskiy shtorm, narusheniya gemostaza i trombovospaleniye v usloviyax COVID-19. //Akusherstvo, Ginekologiya i Reproduksiya. 2021. №15(5). S. 499–514. <https://doi.org/10.17749/2313-7347/ob.gyn.rep.2021.247>.
25. Momot A.P. Sostoyaniye tromboticheskoy gotovnosti – vozmojnosti sovremennoy diagnostiki i perspektivy // Medisinskiy alfavit. Sovremennaya laboratoriya. – 2013. – №1. – S. 20-23.
26. Muminov O.A., Kurbonova Z.Ch. COVID-19 klinik xususiyatlari //Zamonaviy klinik laborator tashxisi dolzarb muammolari. - 2022. – B. 137-139.

27. Muminov O.A., Kurbonova Z.Ch. COVID-19 patogenetik aspekti // Zamonaviy klinik laborator tashxisi dolzarb muammolari. - 2022. – B. 139-141.

28. Sandler Yu.G., Vinniskaya Ye.V., Xaymenova T.Yu., Bordin D.S. Klinicheskiye aspekty povrejdeniya pecheni pri COVID-19 // Effektivnaya farmakoterapiya. – 2020. – T. 16. № 15. – S. 18-23.

29. Selivanov Ye.A., Bessmelsev S.S., Kapustin S.I. Molekulyarnaya diagnostika nasledstvennykh trombofiliy kak osnova personalizirovannoy terapii tromboembolicheskix zabolevaniy // Sovremennyye meditsinskiye tekhnologii. – 2011. – №6. – S.25-27.

30. Trifonova Ye.A., Spiridonova M.G., Maksimova N.R. i dr. Geneticheskoye raznoobraziye i struktura gallotipov lokusa MTHFR v yakutskoy populyatsii // Yakutskiy meditsinskiy jurnal. – 2009. – №2(26). – S.40–42.

31. Ovsyannikova A.N. i dr. Kliniko-geneticheskaya xarakteristika bolnykh ishemicheskimi insultami molodogo i srednego vozrasta // Ulyanovskiy mediko-biologicheskij jurnal. – 2016. – №3. – S. 48-58.

32. Fetisova I.N. Polimorfizm genov folatnogo tsikla i bolezni cheloveka // Vestnik Ivanovskoy meditsinskoy akademii. – 2006. – T.11, №1-2. – S.77–82.

33. Shatoxin Yu.V., Snejko I.V., Ryabikina Ye.V. Narusheniye gemostaza pri koronavirusnoy infektsii // Yujnopossiyskiy jurnal terapevticheskoy praktiki. – 2021. – №2(2). – S. 6-15. DOI: 10.21886/2712-8156-2021-2-2-6-15.

34. Yavelov I.S., Drapkina O.M. COVID-19: sostoyaniye sistemy gemostaza i osobennosti antitromboticheskoy terapii // Kardiovaskulyarnaya terapiya i profilaktika. – 2020 – T. 19, № 3. – S. 310 – 318.

35. Arachchillage D.R.J., Laffan M. Abnormal Coagulation parameters are associated with poor prognosis in patients with novel coronavirus pneumonia // J. Thromb. Haemost. 2020;18(5):1233-4. doi: 10.1111/jth.14820.

36. Bhimraj A, Morgan RL, Shumaker AH et al. Infectious Diseases Society of America Guidelines on the Treatment and Management of Patients with COVID-19. Clin Infect Dis. 2020:ciaa478. doi: 10.1093/cid/ciaa478.

37. Boettler T., Newsome P.N., Mondelli M.U. Et al. Care of patients with liver disease during the COVID-19 pandemic: eASL-ESCMID position paper //JHEP Reports. 2020. Jun;2(3):100113.
38. Burgueño J.F., Reich A., Hazime H. Et al. Expression of SARS-Cov-2 entry molecules ACE2 and TMPRSS2 in the gut of patients with IBD //Inflamm. BowelDis. 2020.Vol. 26. № 6. P. 797.
39. Bangash M. N., Patel J., and Parekh D. COVID-19 and the liver: little cause for concern //Lancet. Gastroenterol.Hepatol., vol. 5, no. 6, pp. 529–530, 2020, doi: 10.1016/S2468-1253(20)30084
40. Cheema M, Aghazadeh H, Nazarali S, Ting A et al. Keratoconjunctivitis as the initial medical presentation of the novel coronavirus disease 2019 (COVID-19) //Can J Ophthalmol. 2020;55(4):e125–9. doi: 10.1016/j. jcjo.2020.03.003.
41. Chen N., Zhou M., Dong X. et al. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, CHina: a descriptive study //Lancet. 2020; 395(10224):507-13. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30211-7.
42. Chow e.J., Schwartz N.G., Tobolowsky F.A. Symptom Screening at Illness Onset of Health Care Personnel With SARSCov-2 Infection in King County, Washington. JAMA. 2020. doi: 10.1001/jama.2020.6637.
43. Connors J.M., Levy J.H.: Thromboinflammation and the hypercoagulability of COVID-19 //J. Thromb. Haemost., 2020; doi: 10.1111/jth.14849.
44. Csiszar A., Ungvari Z., Koller A. et al. Proinflammatory phenotype of coronary arteries promotes endothelial apoptosis in aging //Physiol Genomics. 2004;17(1):21–30. <https://doi.org/10.1152/physiolgenomics.00136.2003>.
45. Deng Y., Zou J.H., Sun S.S., Liu B.J. et al. Tag-based Analysis at the BESIII experiment //Journal of Physics: Conference Series 1525 (2020) 012083 IOP Publishing doi:10.1088/1742-6596/1525/1/012083.
46. Douketis J.D. et al. Prioperative Management of Antitrombotic Therap. Antitrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College

of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines //Chest. – 2012;141 (2): 326-350.

47. Driggin E. et al. Cardiovascular Considerations for Patients, Health Care Workers, and Health Systems During the COVID-19 Pandemic //J. Am. Coll. Cardiol., vol. 75, no. 18, pp. 2352–2371, 2020, doi: 10.1016/j.jacc.2020.03.031.

48. Eliezer M., Hautefort CH., Hamel A-L. et al. Sudden and Complete Olfactory Loss Function as a Possible Symptom of COVID-19. JAMA. Otolaryngol. Head Neck. Surg. 2020. doi:10.1001/jamaoto.2020.0832

49. Guan WJ, Ni ZY, Hu Y, Liang W, Ou C, He J et al. Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China. N. Engl. J. Med. 2020;382(18):1708–1720. DOI: 10.1056/NEJMoa2002032.

50. Gu J., Han B., Wang J. COVID-19: Gastrointestinal manifestations and potential fecal-oral transmission //Gastroenturology. 2020; 158(6): 1518-9. doi: 10.1053/j.gastro.2020.02.054.

51. Guan WJ, Ni ZY, Hu Y, Liang WH et al. Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China //N engl J Med. 2020;382(18):1708–20. doi: 10.1056/NEJMoa2002032

52. Guarner J. Three emerging Coronaviruses in Two Decades The Story of SARS, MERS, and Now COVID-19. //Am.J. Clin. Pathol. 2020; 153: 420-1. doi: 10.1093/AJCP/AQAA029

53. Guo Y.R, Cao Q.D., Hong Z.S. et al. The origin, transmission and clinical therapies on coronavirus disease 2019 (COVID-19) outbreak — an update on the status // Med. Res. 2020;7(1):11. doi: 10.1186/s40779-020-00240-0.

54. Hanley B., Lucas S.B., YOud e. Et al. Autopsy in suspected COVID-19 cases. J. Clin. Pathol. 2020;73(5):239-42. doi: 10.1136/jclinpath-2020-206522.

55. Harenberg J., Favaloro et al. COVID-19: progression of disease and intravascular coagulation – present status and future perspectives //Clin.CChem. Lab. Med., 2020; doi: 10.1515/cclm-2020-0502)

56. Helms J, Kremer S, Merdji H, Clere-Jehl R et al. Neurologic Features in Severe SARS-CoV-2 Infection // *N Engl J Med*. 2020;382(23): 2268–70. doi: 10.1056/NEJMc2008597.
57. Huang C., Wang Y., Li X. et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China // *Lancet*. 2020. Vol. 395. № 10223. P. 497–506.
58. Iba T., Levy J.H., Levi M. et al. Coagulopathy of coronavirus disease 2019 // *Crit. Care Med.*, 2020. Vol 48 (9). P. 1358-64. doi: 10.1097/CCM.0000000000000458);
59. Inoyatova Feruza Khidoyatovna, Zumrad Chutbayevna Kurbonova, Shaira Agzamovna Babadjanova. Relationship between MTHFR gene rs1801133 and rs1801131 polymorphisms with disease severity of Covid-19 and homocystein levels in uzbek patients // *J. Pharm. Negat. Results* 2022,13, 1879–1888.
60. Kane S.V. Coronavirus disease 2019 (COVID-19): issues related to gastrointestinal disease in adults. Literature review, 2020.
61. Lax S.F., Skok K., Zechner P. Et al. Pulmonary arterial thrombosis in COVID-19 with fatal outcome: results from a prospective, single-center, clinicopathologic case series // *Ann Intern Med.*, 2020; doi: 10.7326/M20-2566.
62. Lelubre C., Vincent J.L. Mechanisms and treatment of organ failure in sepsis // *Nat. Rev. Nephrol.* 2018. Vol. 14. № 7. P. 417–427.
63. Lefere S., Tacke F. Macrophages in obesity and non-alcoholic fatty liver disease: crosstalk with metabolism // *JHEPRep*. 2019. Vol. 1. № 1. P. 30–43.
64. Li H., Liu L, Zhang D. Et al. SARS-CoV-2 and viral sepsis: observations and hypotheses // *Lancet*, 2020; 395: 1517–1520.
65. Li X., Geng M., Peng Y. Et al. Molecular immune pathogenesis and diagnosis of COVID-19 // *J. Pharmaceutical. Analysis*. 2020;10(2):102-8. doi: 10.1016/j.jpha.2020.03.001.
66. Lin L., Jiang X., Zhang Z. Et al. Gastrointestinal symptoms of 95 cases with SARS-CoV-2 infection // *Gut*. 2020; 69(6):997-1001. pii: gutjnl-2020-321013. doi:10.1136/gutjnl-2020-321013.

67. Lippi G, Plebani M, Henry MB. Thrombocytopenia is associated with severe coronavirus disease 2019 (COVID-19) infections: a meta-analysis // Clin Chim Acta. 2020;506:145–148. DOI: 10.1016/j.cca.2020.03.022
68. Liu J., Liang B., Wang X. Et al. Longitudinal characteristics of lymphocyte responses and cytokine profiles in the peripheral blood of SARS-Cov-2 infected patients // medRxiv. 2020.
69. Liu W., Li H. COVID-19: Attacks the 1-Beta Chain of Hemoglobin and Captures the Porphyrin to Inhibit Human Heme Metabolism. 2020. [Electronic resource]. URL: <https://pan.baidu.com/s/1v8kP0zAyvnACXm-vJHWJuQ> (date of the application: 20.04.2020)
70. Lodigiani C., Iapichino G., Carenzo L. et al. Venous and arterial thromboembolic complications in COVID-19 patients admitted to an academic hospital in Milan, Italy // Thromb Res. 2020;191:9–14. <https://doi.org/10.1016/j.thromres.2020.04.024>.
71. Lu R., Zhao X., Li J. Et al. Genomic characterisation and epidemiology of 2019 novel coronavirus: implications for virus origins and receptor binding. //Lancet. 2020;395(10224):565-74; doi: 10.1016/S0140-6736(20)30251-8
72. McIntosh K. Coronavirus disease 2019 (COVID-19): epidemiology, virology, clinical features, diagnosis, and prevention. Literature review, 2020.
73. Mehta P., McAuley D.F., Brown M. et al. COVID-19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression //Lancet. 2020; 395(10229):1033-1034. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30628-0.
74. Nikitin IG, IlchenkoLYU, Fedorov IG, Totolyan GG. Liver injury in COVID-19: two clinical cases // Almanac of Clinical Medicine. 2020;48(6):412–21. doi: 10.18786/2072-0505-2020-48-053
75. Oxley T.J., Mocco J., Majidi S. Et al. Large-Vessel Stroke as a Presenting Feature of COVID-19 in the Young // NEJM. 2020. 382(20):e60. doi: 10.1056/NEJMc2009787.

76. Rothan H.A., Byrareddy S.N. The epidemiology and pathogenesis of coronavirus disease (COVID-19) outbreak // J. Autoimmun. 2020; 109:102433. doi: 10.1016/j.jaut.2020.102433.

77. Shi S, Qin M, Shen B. et al. Association of Cardiac Injury With Mortality in Hospitalized Patients With COVID-19 in Wuhan, China // JAMA Cardiol. 2020;e200950. doi:10.1001/jamacardio.2020.0950

78. Snijders D., M. Schoorl, M. Schoorl, P. C. Bartels, T. S. vanderWerf, and W. D-dimer levels in assessing severity and clinical outcome in patients with community-acquired pneumonia. A secondary analysis of a randomised clinical trial. European Journal of Internal Medicine, 23(5), 436–441. doi:10.1016/j.ejim.2011.10.019

79. Sorbello M, el-Boghdadly K, Di Giacinto I et al. The Italian coronavirus disease 2019 outbreak: recommendations from clinical practice. Anaesthesia. 2020;75(6):724–32. doi: 10.1111/anae.15049.

80. Tai W., He L., Zhang X. Et al. Characterization of the receptor binding domain (RBD) of 2019 novel coronavirus: implication for development of RBD protein as a viral attachment inhibitor and vaccine. //Cell. Mol. Immunol. 2020; doi: 10.1038/s41423-020-0400-4.

81. Tang N, Li D, Wang X, Sun Z. Abnormal coagulation parameters are associated with poor prognosis in patients with novel coronavirus pneumonia //J Thromb Haemost. 2020;18(4):844–847. DOI: 10.1111/jth.14768.

82. Tapper eB, Asrani SK. The COVID-19 pandemic will have a long-lasting impact on the quality of cirrhosis care //JHepatol. 2020;73(2):441–5. doi: 10.1016/j.jhep.2020.04.005

83. Wang D., Hu B., Hu C. Et al. Clinical characteristics of 138 hospitalized patients with 2019 novel coronavirus-infected pneumonia in Wuhan, China // JAMA. 2020.

84. Wang F, Wang H, Fan J, Zhang Y, Wang H, Zhao Q. Pancreatic injury patterns in patients with Coronavirus disease 19 pneumonia // Gastroenterology. 2020;159(1):367–70. doi: 10.1053/j.gastro.2020.03.055.

85. Wright F.L., Vogler T.O., Moore E.E. et al: Fibrinolysis shut down correlation with thromboembolic events in severe COVID-19 infection // J. Am. Coll. Surg., 2020; doi: 10.1016/j.jamcollsurg.2020.05.007.

86. Wu Z., McGoogan J.M. Characteristics of and important lessons from the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) outbreak in China: summary of a report of 72 314 cases from the CHinese Center for Disease Control and Prevention // JAMA. 2020.

87. Xiao F., Tang M., Zheng X. Et al. Evidence for gastrointestinal infection of SARS- Cov-2 //Gastroenterology. 2020;158(6):1831-1833. doi: 10.1053/j.gastro.2020.02.055.

88. Xu Z, Shi L, Wang Y, Zhang J et al. Pathological findings of COVID-19 associated with acute respiratory distress syndrome //Lancet Respir Med. 2020;8(4):420–2. doi: 10.1016/S2213-2600(20)30076-X

89. Xu X., Barth R.F., Buja L.M. A call to action: the need for autopsies to determine the full extent of organ involvement associated with COVID-19 infections // CHEST. 2020. doi: 10.1016/j.chest.2020.03.060.

90. Xydakis M.S., Dehgani-Mobaraki P., Holbrook E.H. et al. Smell and taste dysfunction in patients with COVID-19 // Lancet Infect. Dis. 2020; 20(4): e50. doi: 10.1016/S1473-3099(20)30293-0.

91. Zhang C., Kelkar A., Neelamegham S. von Willebrand factor selfassociation is regulated by the shear-dependent unfolding of the A2 domain //Blood Adv. 2019;3(7):957–68. <https://doi.org/10.1182/bloodadvances.2018030122>. (189)

92. Zhe Xu, Lei Shi, Yijin Wang, Jiyuan Zhang. Acute respiratory distress syndrome. //Lancet Respir. Med. 2020;8(4):420–2. doi: 10.1016/S2213-2600(20)30076-X.

93. Zhou F, YU T, Du R, et al (2020). Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study // Lancet, online 2020. DOI: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30566](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30566).

94. Zhonghua Liu Xing Bing Xue Za Zhi. The Novel Coronavirus Pneumonia emergency Response epidemiology Team. The epidemiological CHaracteristics of an Outbreak of 2019 Novel Coronavirus Diseases (COVID-19). //CHina CCDC Weekly. 2020; 2: 113-22. doi: 10.3760/cma.j.issn.0254-6450.2020.02.003.
95. Zhu N.et al. A Novel Coronavirus from Patients with Pneumonia in China, 2019 //N. Engl. J. Med., vol. 382, no. 8, pp. 727–733, Feb. 2020, doi: 10.1056/NEJMoa2001017.
96. Centers for Disease Control and Prevention. Coronavirus (COVID-19) [Internet]. Available from: <https://cdc.gov>.
97. Johns Hopkins University & Medicine. Coronavirus Resource Centre [Internet]. Available from: <https://coronavirus.jhu.edu/map.html>.
98. <https://www.rosminzdrav.ru/news/2020/03/03/13469-predstavlen-otchet-opabotemezhdunarodnoy-missii-voz-po-probleme-COVID-19> .
99. <https://coronavirusinfo.ru/deaths>.
100. [medvestnik.ru\chronicles/Razrabotka-vakcin.html/](https://medvestnik.ru/chronicles/Razrabotka-vakcin.html/) Vaccine development. Medvestnik. [Electronic resource].

MUNDARIJA

KIRISH.....	3
I BOB. ADABIYOTLAR SHARXI.....	6
§1.1. Koronavirus infeksiyasining etiologiyasi va patogenezi.....	6
§1.2. Koronavirus infeksiyasining klinik-laborator diagnostikasi	100
§1.3. Koronavirus infeksiyasida gemostaz o'zgarishlari laborator diagnostikasi16.....	16
II BOB. MATERIAL VA TEKSHIRUV USULLARI.....	21
§2.1. Klinik materialning umumiy xususiyatlari.....	21
§2.2. Tadqiqot usullari	23
2.2.1. Umumiy klinik tadqiqot usullari	23
2.2.2. Gemostaz tizimini tekshirish.....	27
2.2.3. Olingan natijalarni statistik qayta ishlash	33
III BOB. KORONAVIRUS INFEKSIYASIDA KOAGULYATION GEMOSTAZ PATOLOGIYASI	33
IV BOB. COVID-19 DA KOAGULYATION GEMOSTAZ PATOLOGIYASI VA DAVOLASH SAMARADORLIGINI BAHOLASH...	42
XOTIMA.....	56
XULOSA.....	61
TAVSIYALAR.....	62
FOYDALANILGAN ADABIYOTLAR.....	63
QISQARTMALAR RO'YXATI.....	75

FQTV	– FAOL QISMAN TROMBOPLASTIN VAQTI
O‘RDS	– O‘TKIR RESPIRATOR DISTRESS SINDROM
COVID-19	– YANGI KORONOVIRUS-2019
TIIC	– TOMIR ICHI IVISH SINDROMI
IL	– INTERLEYKIN
XNM	– XALQARO NORMALASHGAN MUNOSABAT
MERS-Cov	– YAQIN SHARQ RESPIRATOR SINDROMI KORONAVIRUSI
MS	– METABOLIK SINDROM
TMPRSS2	– TRANSMEMBRAN PROTEAZA, SERIN 2
PTV	– PROTROMBIN VAQTI
PTI	– PROTROMBIN INDEKSI
PF	– FIBRIN PARCHALANISH MAHSULOTLARI
PGT	– PLAZMANINGGEPARINGA TOLERANTLIGI
RFMK	– ERUVCHAN FIBRIN - MONOMER KOMPLEKSLAR
SARS-Cov-2	– OG‘IR O‘TKIR RESPIRATOR SINDROMLI KORONAVIRUS
TV	– TROMBIN VAQTI
TT	– TROMBOTEST
VTE	– VENOZ TROMBOEMBOLIYA
FEK	– FOTOELEKTROKOLORIMETR
MQIV	– MORAVIS USULIDA QON IVISH VAQTI
AKT	– ANTIKOAGULYANT TERPIYA

