

ЎЗБЕКИСТОНРЕСПУБЛИКАСИСОҒЛИҚНИСАҚЛАШВАЗИРЛИГИ

**Курбонова З.Ч., Бабаджанова Ш.А.**

**КОРОНАВИРУС ИНФЕКЦИЯСИДА ГЕМОСТАЗ  
ПАТОЛОГИЯСИНИЛАБОРАТОР ТАШХИСЛАШ ВА ДАВОЛАШ**

(Услубий тавсиянома)

ТОШКЕНТ–2022

**ЎЗБЕКИСТОН РЕСПУБЛИКАСИ СОҒЛИҚНИ САҚЛАШ ВАЗИРЛИГИ**

**«ТАСДИҚЛАЙМАН»  
Фан ва таълим бошқармаси  
бошлиғи, т.ф.д., профессор**



**У.С.Исмаилов  
2022 й.**

**Курбонова З.Ч., Бабаджанова Ш.А.**

**КОРОНАВИРУС ИНФЕКЦИЯСИДА ГЕМОСТАЗ  
ПАТОЛОГИЯСИНИ ЛАБОРАТОР ТАШХИСЛАШ ВА ДАВОЛАШ**

**(услубий тавсиянома)**

«Тасдиқланди»  
ЎР Соғлиқни сақлаш  
вазирлиги илмий факультетининг  
муваффақиятлари бўлими  
27.04.22  
КЧ-р/390

**Тошкент – 2022 й.**

Услубийтавсиянома ТТА муаммоли хайъати ва Илмий кенгашида кўриб чиқилган ва тасдиқланган Протокол № \_\_\_\_ “ \_\_\_\_ ” \_\_\_\_\_ 2022 й.

Услубийтавсиянома ЎЗР ССВ порталида рўйхатдан ўтган.

### **ИШЛАБ ЧИҚАРГАН ТАШКИЛОТ:**

Тошкент тиббиёт академияси (ТТА)

### **ТУЗУВЧИЛАР:**

**Курбонова З.Ч.** ТТА Гематология, трансфузиология ва лаборатория иши кафедраси доценти, PhD

**Бабаджанова Ш.А.** ТТА Гематология, трансфузиология ва лаборатория иши кафедраси профессори, т.ф.д.

### **ТАҚРИЗЧИЛАР:**

**Саидов А.Б.** ТТА Гематология, трансфузиология ва лаборатория иши кафедраси муdiri, т.ф.д.

**Мухамеджанова Н.И.** Тиббиёт ходимларининг касбий малакасини ривожлантириш маркази Клиник лаборатория диагностика кафедраси катта ўқитувчиси, т.ф.д.

**Эралиев У.Э.** ТТА юқумли ва болалар юқумли касалликлари кафедраси ассистенти, т.ф.н.

### **Аннотация**

Услубийтавсиянома коронавирус инфекциясида гемостаздаги ўзгаришлар ва уларни даволашга бағишланган. Коронавирус инфекциясида тромбоцитлар адгезия, агрегация хусусиятлари фаоллашиши натижасида томир-тромбоцитар гемостазда гиперкоагуляция томон ўзгариш кузатилади. Ацетилсалицил кислота ва клопидогрелни биргаликда қўллаш коронавирус инфекцияси бўлган беморларда тромбоцитлар фаолиятининг тикланишига, бу эса клиник белгиларнинг сезиларли яхшиланишига олиб келди, жиддий тромбоэмболик асоратларнинг олдини олди. Ацетилсалицил кислота ва клопидогрел комбинацияланган терапиясини қўллаш антиагрегант монотерапиясига нисбатан коронавирус инфекцияси билан оғриган беморлар тромбоцитар гемостазида гиперкоагуляциянинг самарали бартараф этилишини кўрсатди.

Услубийтавсиянома гематологлар, инфекционистлар, терапевтлар, тиббий ОТМ бакалаврият, магистратура ва клиник ординатура талабалари учун мўлжалланган. Қўлланиш соҳаси – коронавирус инфекцияси ва юқумли касалликлар стационарлари.

## МУНДАРИЖА

<b>Асослаш</b>	<b>5</b>
<b>Асосий қисм</b>	<b>7</b>
<b>Экономик самарадорликни баҳолаш</b>	<b>17</b>
<b>Хулоса</b>	<b>18</b>
<b>Амалий тавсиялар</b>	<b>19</b>
<b>Тавсия этилган адабиётлар</b>	<b>20</b>

## Асослаш.

Коронавирус инфекцияси (COVID-19) бутун дунё бўйлаб тез тарқалган, оғир асоратлар билан кечадиган янги инфекцион касалликдир. Тадқиқотлар шуни кўрсатдики, SARS-CoV-2 қон томир эндотелийсидаги ангиотензин-айлантувчи фермент 2 (ACE2) билан боғланиб, эндотелиал дисфункция ҳамда локал ёки тизимли васкулит ривожланишига олиб келади [2]. Бу ўзгаришлар қон томир ўтказувчанлигининг ошиши, микроциркуляция бузилиши, қон томирларда тромб ҳосил бўлишига сабабчи бўлади [3, 7].

Ҳар қандай инфекция оғир кечишида қон ивиш тизими фаоллашади ва химоя тизими сифатида микроорганизмлар тарқалишининг олдини олади. Бироқ COVID-19 да ялиғланиш цитокинларининг ошиши “цитокин бўрони”га сабабчи бўлади, бу эса ўткир генерализацияланган ялиғланиш реакцияси, қон томир эндотелийсининг тарқалган жароҳатланишига олиб келади ва ивиш тизими эндоген антикоагулянт механизмлари назоратдан чиқиб кетади, натижада ўткир диссиминирланган томир ичи ивиш синдроми (ДТИС) ривожланади [6]. Ялиғланиш натижасида вужудга келган “цитокин бўрони” эса ялиғланиш тромбозлари - иммунотромбоз ҳосил бўлишига олиб келади [1].

Эндотелий нафақат гомеостазни бошқариб туради, балки унинг бутунлигининг бузилиши қон айланиш бузилиши, томирлар вазоконстрикцияси, микроциркуляция бузилиши ва зарарланган аъзолар ишемиясига олиб келади [9]. Зарарланган эндотелиал хужайралар ва моноцитлар тўқима тромбопластини (ТТ) ишлаб чиқаради. ТТ ажралиши қон ивиш тизимини ташқи йўл билан фаоллаштиради [1]. Шу билан бирга, эндотелий зарарланиши натижасида фон Виллебран омили ажралади [20]. Фон Виллебран омили тромбоцитларни қон томир зарарланган жойда тўплайди ва уларни фаоллаштиради [14]. Спонтан фаоллашган тромбоцитлар ва бошқа қон хужайралари тромбоз ривожланишига олиб келади [24].

Гиперялиғланиш реакциялари тўқималарни жароҳатлайди, натижада эндотелиал барьер бузилади ва коагуляция назорат қилиб бўлмас даражада фаоллашади [9].

Тромбоцитлар – қисқа яшовчи кичик ядросиз хужайралар бўлиб, бирламчи гемостазда иштирок этади [12]. COVID-19 да тромбоцитлар гиперактивацияси ривожланиб, гиперкоагуляция ва иммун жавоб дисфункцияси ривожланади [16]. Фаол тромбоцитлар юзасида Р-селектин ва CD40L экспрессия бўлиб, нейтрофиллар билан ўзаро таъсирлашади, α-гранулалар, С3 комплемент компоненти, турли хил цитокинлар ва гепатоцитлар ўсиш омили ишлаб чиқаради [21]. Шу билан бирга SARS-CoV-2 вируси тромбоцитлар транскриптоми ўзгаришига олиб келади [15].

SARS-CoV-2 H1N1 грипп инфекцияси каби организмдаги реактив антитаналар билан иммун комплекслар ҳосил қилади [19]. Бу иммун комплекслар тромбоцитлар FcγRIIa рецепторига бирикади ва тромбоцитларни фаоллаштиради [8]. Вирус индуцирланган тромбоцитлар фаоллашуви тромбоцит ва лейкоцитлар конъюгатлари микдорини оширади [10]. COVID-19 натижасида ўлган беморлар аутопсиясида ўпка тўқимасида

тромбоцитлар, лейкоцитлар миқдори ошганлиги ва микротромблар ривожланганлиги бунинг исботидир [18].

In vitro ва in vivo тадқиқотлар шуни кўрсатдики, вирус инфекцияга жавобан тромбоцитлар IL-1 $\beta$  ажратади ва эндотелий ўтказувчанлигини оширади [11]. Шу билан бирга, COVID-19 да тромбоцитлар нейтрофилларни томир тўрларида тўплайди [18]. Фаол тромбоцитларнинг нейтрофиллар билан бирикиши иммунотромбоз ривожланишида, тромбоцитларнинг альвеолалар бўшлиғига миграцияси ва ўпка шиши ривожланишида муҳим аҳамиятга эга [23]. Гипоксия, оксидловчи стресс ва бошқа омиллар тромбоцитлар митохондрияси ишини бузади ҳамда апоптозга олиб келади [17].

Тадқиқотлар шуни кўрсатдики, COVID-19 да бирга кузатиладиган кўпгина хамроҳ касалликлар (масалан, қандли диабет ва семизлик), оксидловчи стрессга ва тромбоцитлар апоптозига олиб келади [22].

COVID-19 да тромбоцитопения ривожланиши нафақат апоптоз, балки тромбоцитларнинг тромб ҳосил бўлишида сарфланиши, SARS-CoV-2-индуцирланган антитромбоцитар аутоантитаналар ишлаб чиқарилиши билан ҳам боғлиқ [25]. Тромбоцитопения юқори леталлик предиктори бўлиб, COVID-19 да тромбоцитопения кузатилган беморларда ўлим ҳолатлари 5 баробар кўп бўлганлиги аниқланган [13].

**Тадқиқотнинг мақсади:** коронавирус инфекциясида ривожланган гемостаздаги ўзгаришларни ташхислаш ва антиагрегант терапия самарадорлигини баҳолаш.

Клиниктадқиқотлар 2021 йилда 2-Зангиота юқумли касалликлар шифохонасида ўтказилди. Тадқиқотда коронавирус инфекцияси билан касалланган 350 та бемор текширилди.

Барча текширилган беморлар 3 гуруҳга ажратилди: 1-гуруҳни 100 та енгил даражали КИ, 2-гуруҳни 150 та ўрта оғир даражали ва 3-гуруҳни 100 та оғир даражали КИ билан касалланган беморлар ташкил этди. Назорат гуруҳи жинси ва ёши мос бўлган 20та соғлом одамдан иборат бўлди.

Ташхис кўйишда “Коронавирус инфекцияси билан касалланган беморларни даволаш бўйича вақтинчалик тавсиялар” да келтирилган диагностик мезонлардан фойдаланилди. Барча беморларда КИ вирус маркерлари иммунофермент анализ (ИФА) ва полимераз занжирли реакция (ПЗР) усулларида аниқланди.

350 та текширилган беморлардан 195(55,7%)таси аёл ва 150 (44,3%)таси эркакларни ташкил этди. Тадқиқотдаги беморларнинг ёши 18 дан 74 ёшгача бўлиб, уларнинг ўртача ёши  $48,2 \pm 12,1$  ёшни ташкил этди.

Умумий қон таҳлилини текшириш клиник лабораториянинг бир қисми бўлиб, тромбоцитлар миқдорини аниқлаш ва даволашни мониторинг қилиш учун муҳимдир. Умумий қон таҳлили MINDRAY 5000 (Хитой) яримавтомат гематологик анализаторида текширилди.

Тромбоцитар функционал холатини аниқлаш учун  
тромбоцитларнинг адгезия ва агрегация хусусияти, лахтаретракцияси  
ўрганилди.

Гемостатик тизимни ўрганиш қуйидагиларни ўзичига олади:

1. Томир-тромбоцитар гемостазни тавсифловчи тестларга тромбоцитларнинг адгезияси ва агрегациясини ўрганиш, қон лахтасининг ретракциясини аниқлаш киради. Тромбоцитлар адгезияси 9:1 нисбатда натрий цитрат билан аралаштирилган қонни 350 мкг шиша тола орқали ўтказиш орқали ўрганилди. Тромбоцитлар агрегацияси 9:1 нисбатда натрий цитрат билан аралаштирилган қонни  $10^{-2}$  ва  $10^{-6}$  нисбатлардаги гемолизат агрегацион тест орқали аниқланди.

2. Гемостазнинг плазма-коагуляцион босқичини тавсифловчи тестлар: қон ивиш вақти, тромбин вақти, протромбин индекси, МНО, фибриноген, АҚТВ, плазманинг гепаринга толерантлиги, тромботест, гематокрит. Коагулограмма кўрсаткичлари 4 каналли BioSystems (Испания) СОАХ полуавтомат коагулометрида, Human (Germaniya) реагентлари ёрдамида аниқланди.

#### **Асосий қисм.**

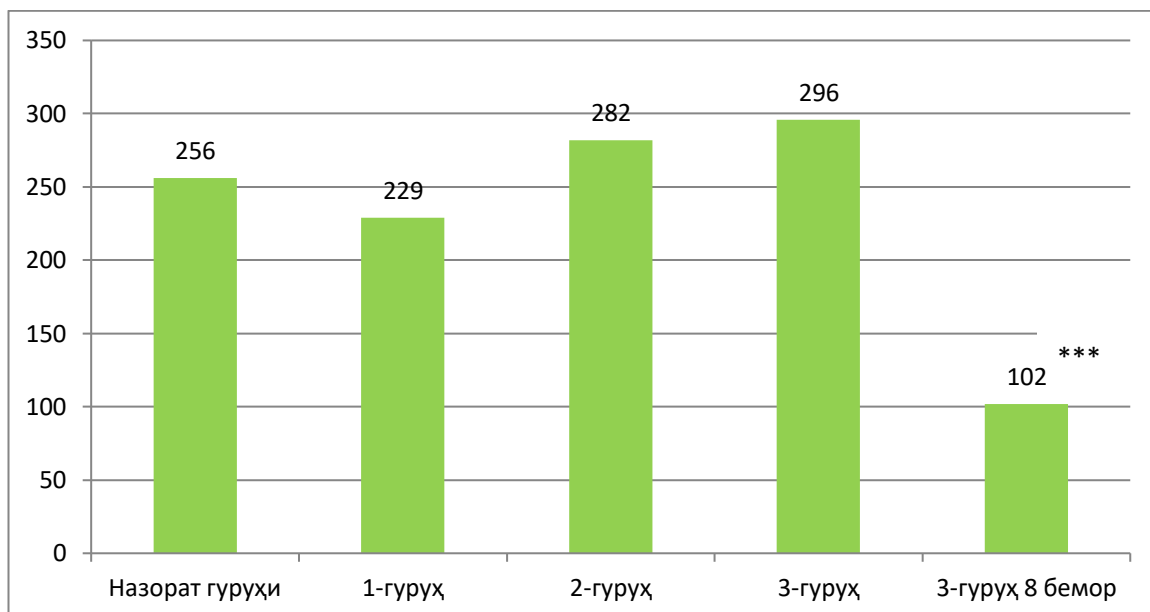
Коронавирус инфекцияси бутун дунё бўйлаб кенг тарқалиб, дастлабки даврда патогенетик механизмлари яхши ўрганилмаганлиги учун кўплаб ўлим холатлари кузатилди. COVID-19 да оғир коагулопатия, артериал ва веноз тромбозлар ўлимнинг асосий сабабчилари бўлиб чиқди [5]. Шунинг учун мазкур илмий тадқиқотда гемостаз тизимидаги ўзгаришларни ўрганиш мақсад қилиб қўйилди.

Томир-тромбоцитар гемостаз патологиясини ўрганиш учун тромбоцитлар миқдори, унинг адгезия ва агрегация хусусиятлари текширилди.

Тадқиқотда аниқланишича, 1-гурухда тромбоцитлар сони  $229 \pm 33 \times 10^9/\text{л}$ , 2-гурухда  $282 \pm 38 \times 10^9/\text{л}$ , 3-гурухда эса  $296 \pm 42 \times 10^9/\text{л}$  эканлиги аниқланди. 3 гурухдаги 8 та беморда тромбоцитлар ўртача сони  $102 \pm 11 \times 10^9/\text{л}^{***}$  ни ташкил этди. Назорат гурухида тромбоцитлар ўртача сони  $256 \pm 39 \times 10^9/\text{л}$  га тенг бўлди. Хулоса қилиб айтганда, коронавирус инфекциясида аксарият беморларда тромбоцитлар сони нормада бўлиб, фақатгина оғир даражали 8 та беморларда тромбоцитлар миқдори камайганлиги аниқланди (1-расм).

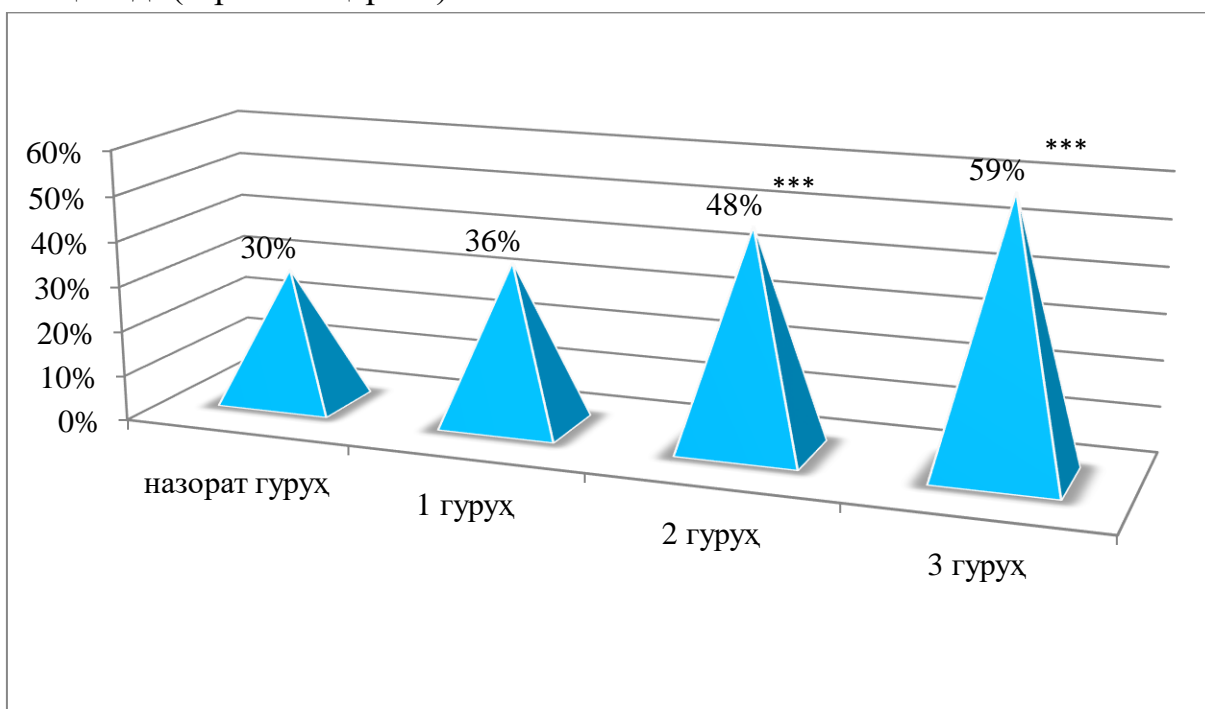
КИда тромбоцитопения ривожланиш механизмлари ялиғланиш ва гиперкоагуляция билан боғлиқ. Бунда ялиғланишга жавобан иммун реакциялар натижасида тромбоцитлар кўп парчаланиши, кўплаб тромблар ҳосил бўлганда тромбоцитларнинг сарфланиб кетиши, дори воситаларининг

ножўя таъсири ҳисобига тромбоцитопения кузатилади. Шу билан бирга коронавирус инфекциясига боғлиқ бўлмаган туғма ва орттирилган тромбоцитопенияларни ҳам ҳисобга олиш керак [4].



**1-расм. КИда тромбоцитлар миқдори.**

Тромбоцитлар адгезия фаолияти текширилганда тадқиқот гуруҳларидаги беморларда бу кўрсаткич ишонарли даражада ошганлиги аниқланди(2-расмга қаранг).



**2-расм. Коронавирус инфекциясида тромбоцитлар адгезияси.**

2-расмдан кўриниб турибдики, 1-гуруҳда тромбоцитлар адгезияси  $36,1 \pm 3,1\%$ , 2-гуруҳда  $48,0 \pm 4,2\%$  \*\*\*, 3-гуруҳда  $59,3 \pm 5,1\%$  \*\*\*, назорат гуруҳида



эса бу кўрсаткич  $30,0 \pm 2,9\%$  бўлди. Тромбоцитлар адгезияси енгил даражали коронавирус инфекциясида ўзгармаган бўлсада, ўрта оғир КИ да 60% гача, оғир даражали COVID-19 да эса деярли 2 баробар ошганлиги аниқлади.

Тромбоцитлар агрегация хусусияти З.С. Баркаган, Б.Ф. Архипов ва В.М. Кучерский бўйича гемолизат–агрегацион синама  $10^{-2}$ (ГАТ $10^{-2}$ ) ва  $10^{-6}$  (ГАТ $10^{-6}$ ) суюлтиришларида текширилди. Тромбоцитлар агрегацияси 1-гуруҳда ГАТ $10^{-2}$  да  $14,5 \pm 1,3$  сек, ГАТ $10^{-6}$  да  $31,5 \pm 2,4$  сек, 2-гуруҳда ГАТ $10^{-2}$  да  $12,2 \pm 1,0$  сек\*\*, ГАТ $10^{-6}$  да  $26,5 \pm 2,5$  сек\*\*, 3-гуруҳда ГАТ $10^{-2}$   $10,8 \pm 1,2$  сек\*\*\*, ГАТ $10^{-6}$   $21,4 \pm 1,8$  сек\*\*\*, назорат гуруҳида эса ГАТ $10^{-2}$   $16,2 \pm 0,9$  сек, ГАТ $10^{-6}$   $33,4 \pm 1,1$  секундни ташкил этди (1-жадвал).

**1-жадвал**

**Коронавирус инфекциясида агрегация хусусияти, сек.**

Гуруҳлар	ГАТ $10^{-2}$	ГАТ $10^{-6}$
Назорат гуруҳи (n=20)	$16,2 \pm 0,9$	$33,4 \pm 1,1$
1-гуруҳ(n=100)	$14,5 \pm 1,3$	$31,5 \pm 2,4$
2-гуруҳ(n=150)	$12,2 \pm 1,0^{**}$	$26,5 \pm 2,5^{**}$
3-гуруҳ(n=100)	$10,8 \pm 1,2^{***}$	$21,4 \pm 1,8^{***}$

Изоҳ: \* - назоратгуруҳиганисбатанфарқ ишончли (\*-P<0,05; \*\*-P<0,01; \*\*\* - P<0,001)

Тромбоцитларнинг агрегация фаолиятини ўрганиш шуни кўрсатдики, енгил даражали КИда тромбоцитлар агрегацияси ишончли ўзгармади, ўрта оғир КИда тромбоцитлар агрегацияси 23-33% га, оғир даражали КИда эса тромбоцитлар агрегацияси 33-36% га ошиши кузатилди.

Хулоса қилиб айтганда, енгил даражали коронавирус инфекцияси билан касалланган беморларда тромбоцитлар фаолияти ишончли ўзгармади, ўрта оғир ва оғир даражали коронавирус инфекциясида эса тромбоцитларнинг агрегация хусусиятининг 23-36% га, адгезия фаолиятининг эса 60-98% га ошиши кузатилди. Бу эса тромбоцитар гемостаз гиперкоагуляция томон силжиганлигидан далолат беради.

Коагуляцион гемостаз фаолияти қон ивиш плазма омилларига боғлиқ бўлиб, нормада қон плазмасидаги ивиш омиллари нофаол шаклда бўлади. Плазма гемостазининг фаоллашиши босқичма босқич реакциялар кетма-кетлигига боғлиқ бўлиб, нофаол омиллар фаоллашади [4].

Коагуляцион гемостаз ҳолатини ўрганиш учун қон ивиш вақти (ҚИВ), фаол қисман тромбопластин вақти (АҚТВ), протромбин вақти (ПВ), протромбин индекси (ПТИ), халқаро меъёрлашган муносабат (INR), фибриноген, тромбин вақти (ТВ), плазманинг гепаринга толерантлиги (ПГТ), тромботест текширилди.

Коронавирус инфекциясида ҚИВ текширилганда унинг қисқарганлиги аниқланди. 1-гурухда қон ивиши  $120 \pm 16$  сек бошланди,  $212 \pm 24$  сек якунланди, 2-гурухда ивиш вақти  $102 \pm 11$  сек бошланиб,  $165 \pm 15$  сек тугади, 3-гурухда эса  $86 \pm 9$  сек бошланди,  $132 \pm 26$  сек якунланди. Назорат гуруҳида қон ивиши  $128 \pm 12$  сек бошланди ва  $256 \pm 18$  секундда якунланди (2-жадвал).

2-жадвал.

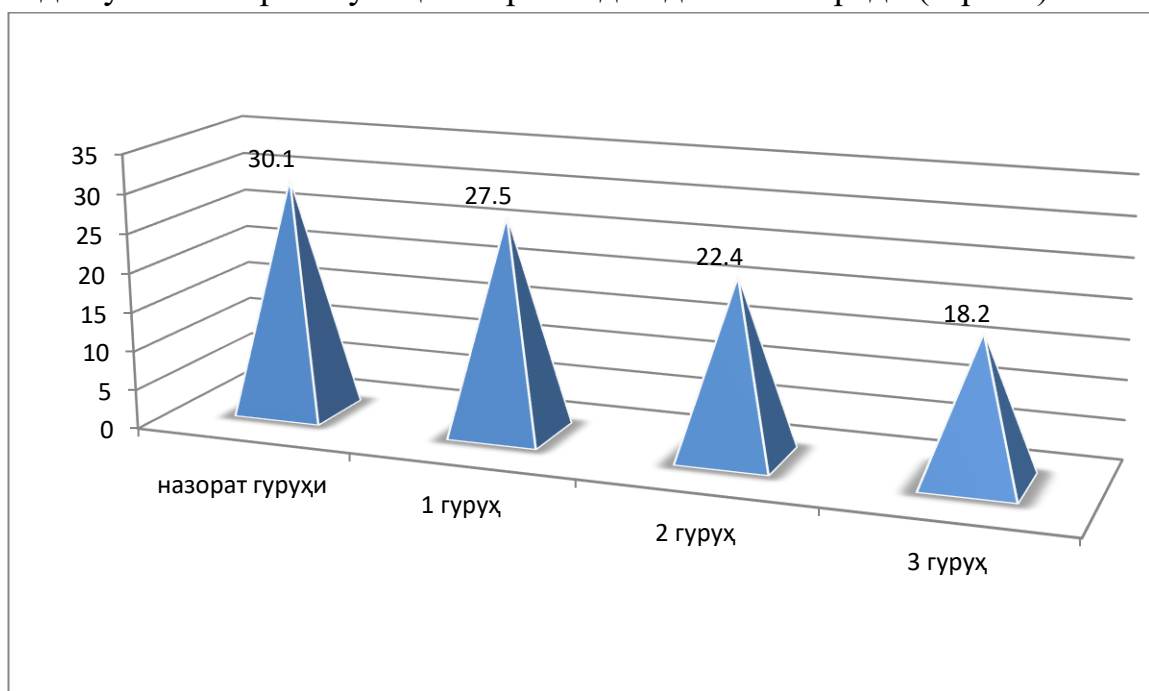
**Коронавирус инфекциясида қон ивиш вақтини баҳолаш, сек.**

Гуруҳлар	ҚИВ бошланиши	ҚИВ якунланиши
Назорат гуруҳи (n=20)	$168 \pm 12$	$246 \pm 23$
1-гурух, (n=47)	$140 \pm 16$	$212 \pm 24$
2-гурух, (n=64)	$102 \pm 11^{***}$	$165 \pm 15^{**}$
3-гурух, (n=26)	$96 \pm 9^{***}$	$132 \pm 12^{***}$

Изоҳ: \* - назоратгуруҳиганисбатанфарқишончли (\*- $P < 0,05$ ; \*\*- $P < 0,01$ ; \*\*\* -  $P < 0,001$ )

Ўрта оғир ва оғир даражали коронавирус инфекцияси билан касалланган беморларда қон ивиш вақтининг қамайиши коагуляцион гемостазда кучли гиперкоагуляция борлигидан далолат беради.

COVID-19 асосий гуруҳларида АҚТВни аниқлаш қуйидаги ўзгаришларни аниқлашга ёрдам берди: 1-гурухда АҚТВ  $27,5 \pm 2,3$  сек, 2-гурухда  $22,4 \pm 1,9$  сек\*, 3-гурухда  $18,2 \pm 1,5$  сек\*\*\*, назорат гуруҳида эса АҚТВ  $30,1 \pm 2,8$  сек. ҚИВ ва АҚТВ қисқариши коагуляцион гемостаз 1-босқичида кучли гиперкоагуляция борлигидан далолат беради (3-расм).



3-расм. Коронавирус инфекциясида АҚТВ, сек.

Хулоса ўрнида таъкидлаш лозимки, энгил даража КИ билан касалланган беморларда АҚТВ ишончли ўзгармади, бироқ ўрта оғир ва оғир даражали КИда АҚТВ26 - 40% га қисқариши кузатилди, бу эса гиперкоагуляцияцион силжишдан далолат беради.

Протромбин вақтини текширишда аниқландики, 1-гурухда ПВ 11,4±0,7 сек, 2-гурухда 10,2±0,6 сек\*, 3-гурухда 9,5 ± 0,6 сек\*\*, назорат гуруҳида эса 12,4 ± 1,1 секунд бўлди.

Протромбин индекси 1-гурухда 105 ± 8,5%, 2 гуруҳда 118 ± 7,5%\*, 3 гуруҳда 126 ± 10,1%\* бўлиб, назорат гуруҳида эса 97,0 ± 8,2 % ни ташкил этди (3-жадвал).

**3-жадвал.**

### **КИда қон ивиш 2-босқичини баҳолаш**

<b>Гуруҳлар</b>	<b>ПВ,сек</b>	<b>ПТИ,%</b>	<b>INR</b>
<b>Назорат гуруҳи (n=20)</b>	12,4±1,1	97 ± 8,2	1,03 ±0,07
<b>1-гурух,(n=100)</b>	11,4±0,7	105± 8,5	0,95 ±0,08
<b>2-гурух,(n=150)</b>	10,2±0,6*	118 ± 7,5*	0,85±0,05*
<b>3-гурух,(n=100)</b>	9,5 ± 0,6**	126 ± 10,1*	0,79±0,05*

Изох: \* - назорат гуруҳига нисбатан фарқ ишончли (\*-P<0,05; \*\*-P<0,01; \*\*\* - P<0,001)

Юқоридаги маълумотлардан кўриниб турибдики, энгил даражадаги КИ да халқаро меъёрлашган муносабат ўзгармаган, ўрта оғир ва оғир даражали КИда INR0,85 ± 0,05\* дан 0,79 ± 0,05\* гача қисқарган. Назорат гуруҳида INR 1,03 ± 0,07 ни ташкил этди.

КИда тромбин вақтини текшириш аналогик ўзгаришларни аниқлади. 1-гурухда ТВ 14,6±1,3сек, 2-гурухда 12,3 ± 1,1 сек, 3-гурухда 10,3 ± 0,9 сек, назорат гуруҳида эса 18,8 ± 1,0 сек. ни ташкил этди. ТВни тахлил қилиш шуни кўрсатдики, энгил даражадаги КИда ТВ нормада бўлса, ўрта оғир ва оғир даражали КИда ТВ назорат гуруҳига нисбатан 22,3-45,2% га қисқарган, бу эса гиперкоагуляциядан далолат беради.

КИ 1-, 2- ва 3- гуруҳларида плазманинг гепаринга толерантлиги (ПГТ) камайиши кузатилди. 1-гурухда ПГТ 304 ± 27 сек, 2-гурухда 212 ± 18 сек, 3-гурухда 187 ± 16 сек ва назорат гуруҳида 316 ± 30 сек бўлди (4-жадвал).

**4-жадвал.****КИда тромбин вақти ва ПГТ кўрсаткичлари, сек.**

Кўрсаткичлар	Тромбин вақти	Плазманинг гепаринга толерантлиги
Назорат гуруҳи, (n=20)	18,8 ± 1,0	316 ± 30
1-гуруҳ, (n=100)	16,6 ± 1,3	304 ± 27
2-гуруҳ, (n=150)	15,3 ± 1,3*	212 ± 18**
3-гуруҳ, (n=100)	14,2 ± 1,2**	187 ± 16***

Изоҳ: \* - назоратгуруҳикўрсаткичлариганисбатанфарқланишишончли (\*-P<0,05; \*\*-P<0,01; \*\*\* - P<0,001)

Фибриноген қон ивиш 1-омили бўлиб, КИда ошганлиги аниқланди. 1-гуруҳда фибриноген 355 ± 32 г/л, 2-гуруҳда 446 ± 43 г/л, 3-гуруҳда 510 ± 47 г/л, назорат гуруҳида эса 283 ± 22 г/л бўлиши кузатилди. Хулоса ўрнида айтиш мумкинки, енгил даражали КИда фибриноген миқдори назорат гуруҳидаги кўрсаткичга нисбатан 29,7% га, ўрта оғир даражада 37,4% га, оғир даражали КИда эса 58,6% га ошган(5-жадвал).

**5-жадвал.****КИда фибриноген ва Д димер кўрсаткичлари.**

Кўрсаткичлар	Фибриноген, (мг/дл)	Д димер, нг/мл
Назорат гуруҳи, (n=20)	283 ± 22	154 ± 12
1-гуруҳ, (n=100)	355 ± 32	180 ± 22
2-гуруҳ, (n=150)	446 ± 43**	260 ± 28***
3-гуруҳ, (n=100)	510 ± 47***	350 ± 33***

Изоҳ: \* - назоратгуруҳикўрсаткичлариганисбатанфарқланишишончли (\*-P<0,05; \*\*-P<0,01; \*\*\* - P<0,001)

Д-димер тромб парчаланиш маҳсулоти бўлиб, коронавирус инфекцияси билан касалланган беморларда кескин ошиб кетиши кузатилди. 1-гуруҳда Д димер миқдори 180 ± 22 нг/мл, 2-гуруҳда 260 ± 28 нг/мл\*\*\*, 3-гуруҳда 350 ± 33 нг/мл\*\*\*, назорат гуруҳида эса 154 ± 12 нг/мл ни ташкил этди. 1-гуруҳда Д димер миқдори нормада бўлса, 2-гуруҳда назорат гуруҳига нисбатан 69% га, 3-гуруҳда эса 2 баробарданкўп ошганлиги аниқланди.

Хулоса ўрнида айтиш мумкинки, ўрта оғир ва оғир даражали КИ коагуляцион гемостаз барча бўғинларида назорат гуруҳига нисбатан кучли гиперкоагуляция борлиги аниқланди.

## **Коронавирус инфекциясида тромбоцитлар гиперфункциясини даволаш самарадорлигини баҳолаш.**

Тромбоцитлар адгезияси ва агрегацияси ошишини даволаш самарадорлигини баҳолаш учун ўрта оғир даражали КИ билан касалланган беморларда тадқиқот олиб борилди. Барча беморларга антивирус терапия, антикоагулянт терапия, симптоматик терапия қилинди.

1-гурухда 30 та беморлар антиагрегант восита қабул қилмади.

2-гурух 30 та беморлари Ацетилсалицил кислотаси 81 мг кунига 1 маҳал per os 10 кун қабул қилишди.

3-гурухдаги 30 та беморларга Клопидогрел 75 мг кунига 1 маҳал per os 10 кун тавсия қилинди.

4-гурухда 30 та беморлар Пигаспин 75/75 мг кунига 1 маҳал per os 10 кун давомида қабул қилишди.

Ацетилсалицил кислотаси 81мг (KEM Pharma LLS, AҚШ LNK International, Inc). Ёрдамчи моддалар қора темир оксиди, целлюлоза, коллоид кремний диоксиди, крахмал ва б. Ацетилсалицил кислотаси юмалоқ сарик ичакда эрувчи қобик билан ўралган таблеткалардир. Ацетилсалицил кислотаси сўрилгач салицил кислотагача гидролизланади ва қонда 1 соатда максимал дозага етади.

Ацетилсалицил кислотаси клопидогрелдан фарқ қилиб, циклооксигеназа-1 ни қайтмас ингибирлайди, натижада тромбоцитлар агрегацияси индуктори бўлган тромбоксан А2 ҳосил бўлиши камаяди.

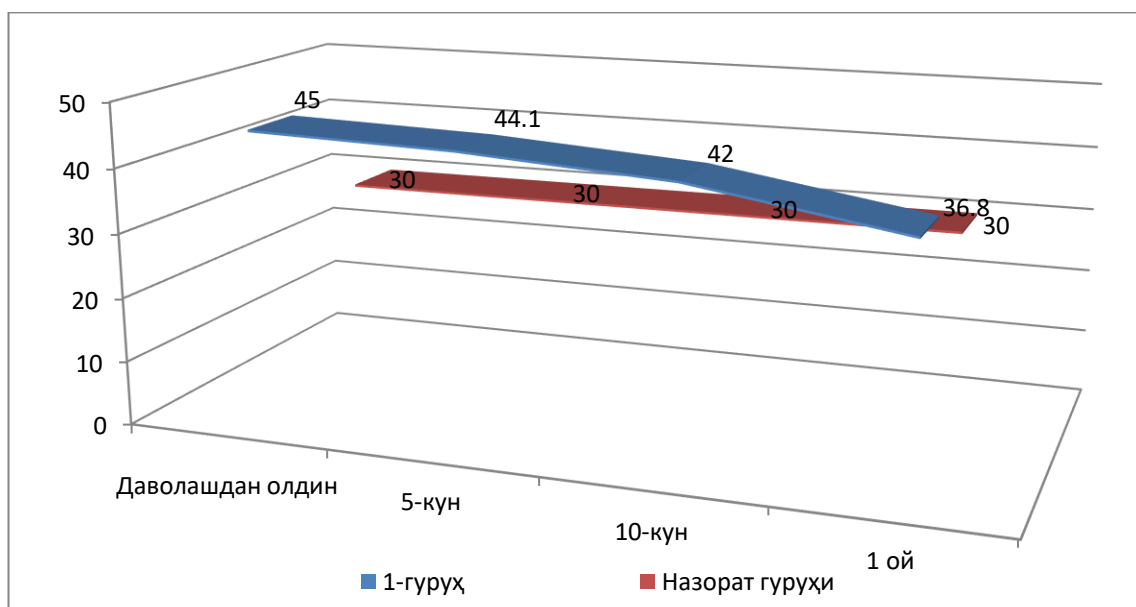
Клопидогрел метаболити тромбоцитлар агрегациясининг ингибитори бўлиб, тромбоцитлар P2Y<sub>12</sub> –рецепторларини селективингибирлайди ва АДФ билан боғланишини тўсади. Натижада тромбоцитлар Пв/Ша гликопротеин комплекси фаоллашмайди ва тромбоцитларбутун умри давомида (7-10 кун) агрегация фаолиятини бажара олмайди. Клопидогрел қабул қилиш тўхтатилганда тромбоцитлар АДФ-индуцирланган агрегацияси 3–7 кун давомида тикланади. 75 мг клопидогрелнинг 50% и сўрилади ва 45 минутда қондаги миқдори максимал дозага етади.

Пигаспин (Хиндистон, Medeor Life Care LLP, Ratnamani Healthcare Pvt) пушти желатин капсула кўринишидаги антиагрегант препарат бўлиб, таркибида 75 мгацетилсалицил кислотаси ва 75 мг клопидогрел бисульфат тутуди. Ёрдамчи моддалар крахмал, глюкоза, желатин, кармаузин (E122) ва эритрозин (E127) бўёғи.

Клопидогрел ва ацетилсалицил кислотаси антиагрегант восита сифатида қўлланилади.

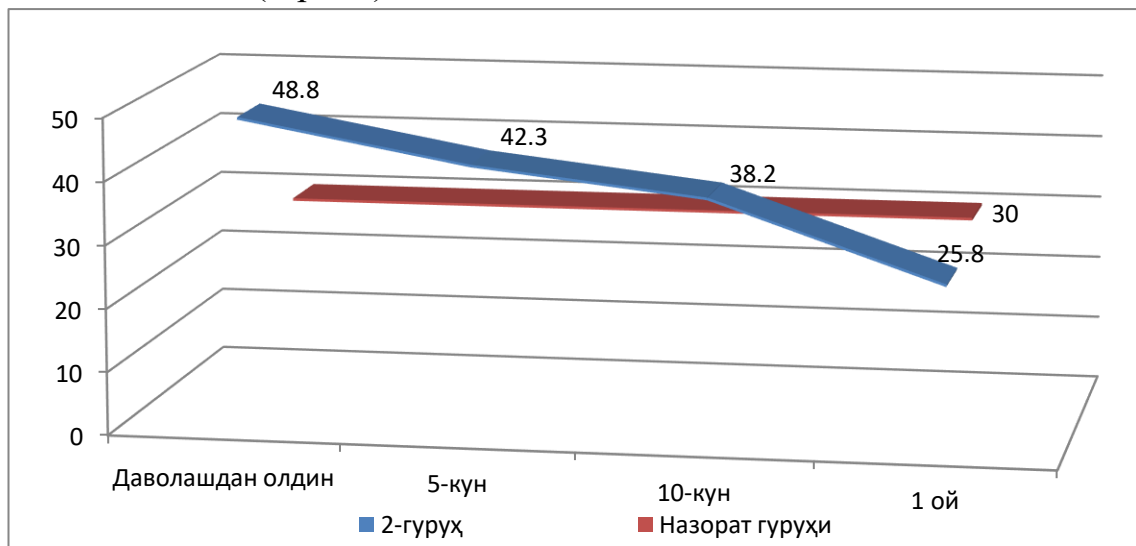
Тромбоцитлар адгезияси даволашдан олдин, даволашнинг 5-кунида, 10-кунида ва 1 ойдан сўнг текширилди. 1-гурухда дастлабки тромбоцитлар

адгезия кўрсаткичи  $45,0 \pm 4,2\%^{**}$  бўлса, 5-кунига келиб бу кўрсаткич  $44,1 \pm 4,1\%^{**}$  га тенг бўлди, 10 кунда эса тромбоцитлар адгезияси  $42,0 \pm 3,2\%^{**}$  ни, 1 ойдан сўнг эса  $36,8 \pm 3,5\%$  ни ташкил этди. Назорат гуруҳида эса бу кўрсаткич  $30,0 \pm 2,9\%$  бўлди. Олинган натижалар шуни кўрсатдики, КИни даволаш учун олиб борилган комплекс терапияга қарамасдан, антиагрегант воситалар қўлланилмаганда тромбоцитлар адгезия фаолияти дастлабки 10 кунда тикланмаган ва фақатгина 1 ойдан кейин нормал даражага етди (4-расм).



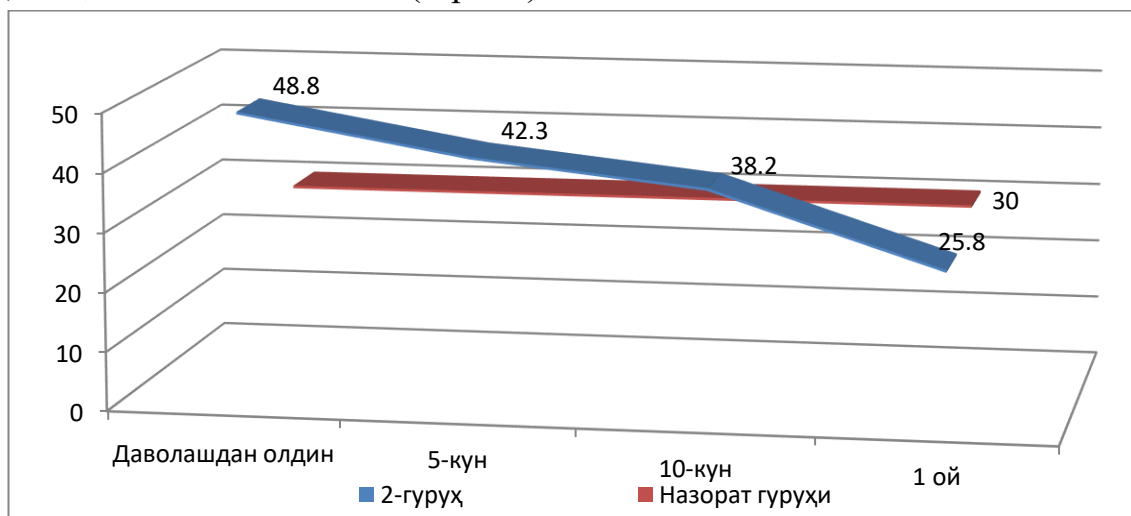
**4-расм. 1-гурӯҳда тромбоцитлар адгезияси динамикаси.**

2-гурӯҳда даволаш схемаси бўйича Ацетилсалицил кислотасини қўллаш, антиагрегант терапия олмаган беморларга нисбатан, тромбоцитар гемостаз кўрсаткичларининг яхшиланишига олиб келди. Даволашдан олдин тромбоцитлар адгезияси  $48,8 \pm 4,2\%$  бўлса, ацетилсалицил кислотаси билан даволашнинг 5-кунига келиб тромбоцитлар адгезияси  $42,3 \pm 4,0\%$  га тенг бўлди, 10 кунда эса тромбоцитлар адгезияси  $38,2 \pm 3,2\%$ , 1 ойдан кейин  $25,8 \pm 2,3\%$  ни ташкил этди (5-расм).



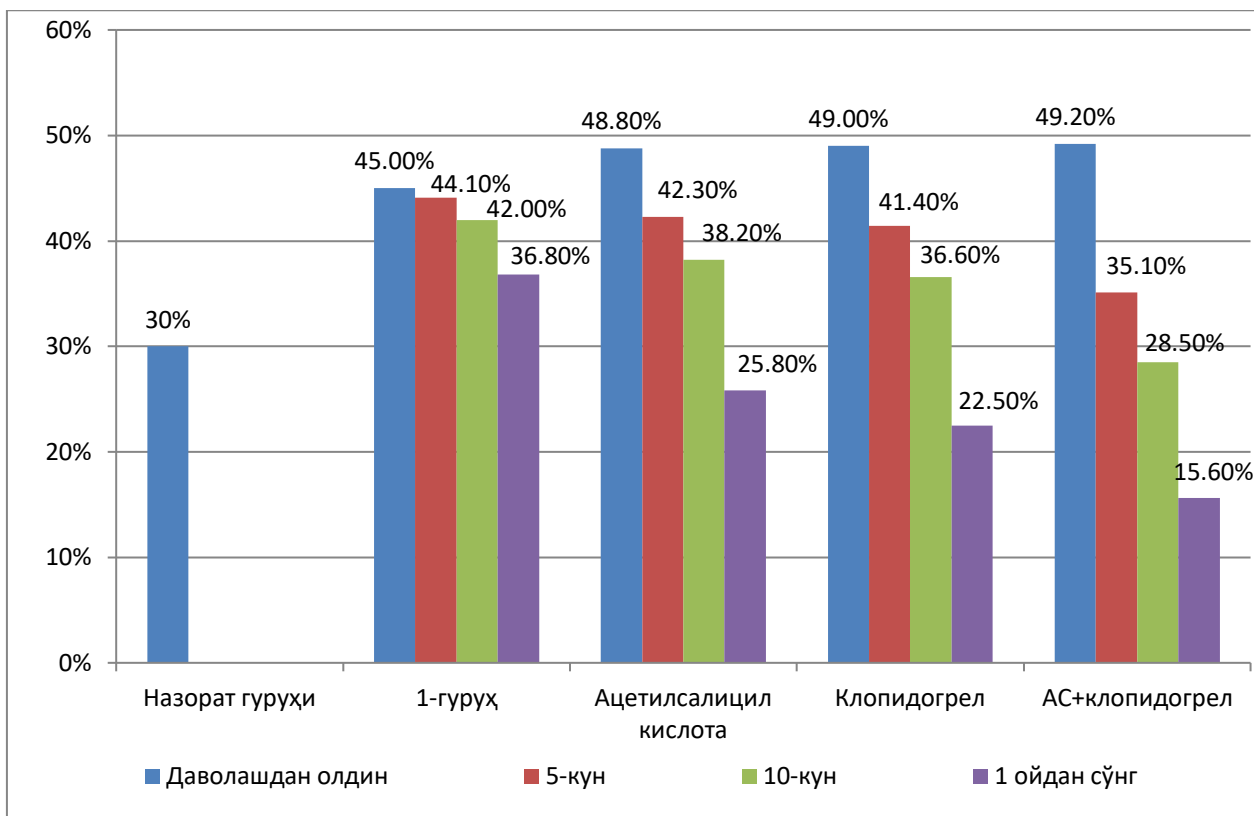
**5-расм. Ацетилсалицил кислота билан даволанган гуруҳда тромбоцитлар адгезияси динамикаси.**

Ўрта оғир даражали КИда даволаш схемаси бўйича 75 мг Клопидогрел қўллаш, Ацетилсалицил кислота билан даволаш каби, аналогик ўзгаришларга олиб келди ва антиагрегант терапия олмаган беморларга нисбатан тромбоцитар гемостаз кўрсаткичларининг яхшиланишига олиб келди. 2-гуруҳда даволашдан олдин тромбоцитлар адгезияси  $49,0 \pm 4,2\%$  бўлса, даволашнинг 5-кунига келиб адгезия кўрсаткичи бу кўрсаткич  $41,4 \pm 4,1\%$  га тенг бўлди, 10 кунда эса тромбоцитлар адгезияси  $36,6 \pm 3,2\%$  ни, 1 ойдан сўнг эса  $22,5 \pm 3,2\%$  ни ташкил этди (6-расм).



**6-расм. Клопидогрел билан даволанган гуруҳда тромбоцитлар адгезияси динамикаси.**

Пигаспинни даволаш режасидаги дозада қўллаш тромбоцитлар адгезиясининг нормал кўрсаткичларгача камайишига олиб келди. Даволашдан олдин тромбоцитлар адгезияси  $49,2 \pm 4,2\%$  бўлса, даволашнинг 5-кунига бу кўрсаткич  $35,1 \pm 3,6\%$  га тенг бўлди, 10 кунда эса  $28,5 \pm 2,6\%$  ни ташкил этди. 1 ойдан сўнг тромбоцитлар адгезияси  $15,6 \pm 1,2\%$  гача тушиши кузатилди (7-расм).



**Расм 7. Антиагрегант терапия фонида тромбоцитлар адгезияси.**

Тромбоцитлар агрегацияси даволашдан олдин, даволашнинг 5-куни ва 10-кунида ва 1 ойдан сўнг текширилди. Тромбоцитлар агрегациясини текшириш 1-гуруҳда даволашдан олдин  $ГАТ10^{-2}$   $12,3 \pm 1,0$  сек,  $ГАТ10^{-6}$  да  $26,6 \pm 2,4$  сек бўлса, КИни даволаш фонида 5-кунда  $ГАТ10^{-2}$   $12,5 \pm 1,0$  сек,  $ГАТ10^{-6}$  да  $27,8 \pm 2,4$  сек., 10-кунда  $ГАТ10^{-2}$   $12,9 \pm 1,1$  сек,  $ГАТ10^{-6}$  да  $28,9 \pm 2,6$  сек., 1 ойдан сўнг эса  $ГАТ10^{-2}$   $14,7 \pm 1,2$  сек,  $ГАТ10^{-6}$  да  $30,2 \pm 2,7$  секундни ташкил этди.

2-гуруҳда Ацетилсалицил кислотасини қўллаш бу кўрсаткичларни нисбатан яхшиланишига олиб келди. Даволашдан олдин  $ГАТ10^{-2}$   $12,1 \pm 1,0$  сек,  $ГАТ10^{-6}$  да  $26,4 \pm 2,4$  сек бўлса, антиагрегант терапия фонида 5-кун  $ГАТ10^{-2}$   $13,6 \pm 1,0$  сек,  $ГАТ10^{-6}$  да  $28,2 \pm 2,0$  сек, 10 кун  $ГАТ10^{-2}$   $15,5 \pm 1,0$  сек,  $ГАТ10^{-6}$  да  $30,7 \pm 2,0$  сек., 1 ойдан сўнг эса  $ГАТ10^{-2}$   $17,3 \pm 1,3$  сек,  $ГАТ10^{-6}$  да  $34,2 \pm 2,9$  секундни ташкил этди.

Клопидогрелни қўллаш тромбоцитлар агрегация кўрсаткичларида ацетилсалицил кислота билан даволаш каби аналогик ўзгаришларга олиб келди. Клопидогрел билан даволашдан олдин  $ГАТ10^{-2}$   $12,2 \pm 1,0$  сек,  $ГАТ10^{-6}$  да  $26,6 \pm 2,5$  сек бўлса, антиагрегант терапия фонида 5-кун  $ГАТ10^{-2}$   $13,8 \pm 1,1$  сек,  $ГАТ10^{-6}$  да  $28,6 \pm 2,2$  сек, 10-кун  $ГАТ10^{-2}$   $15,7 \pm 1,3$  сек,  $ГАТ10^{-6}$  да  $31,0 \pm 2,9$  сек., 1 ойдан кейин бу кўрсаткич  $ГАТ10^{-2}$   $17,4 \pm 1,3$  сек,  $ГАТ10^{-6}$  да  $34,6 \pm 2,8$  секундни ташкил этди.



Тромбоцитлар агрегация фаолиятининг ошиши билан намоён бўлган орттирилган тромбоцитопатияни Пигаспин билан даволаш гемостазиологик ўзгаришларнинг энг самарали коррекциясига олиб келди: даволашдан олдин ГАТ10<sup>-2</sup> да 12,2 ± 1,0 сек, ГАТ10<sup>-6</sup> да 26,4 ± 2,4 сек бўлса, 5-кунга келиб ГАТ10<sup>-2</sup> да 15,1 ± 1,2 сек, ГАТ10<sup>-6</sup> да 32,0 ± 2,6 сек, 10 кунда эса ГАТ10<sup>-2</sup> да 18,6 ± 1,5 сек, ГАТ10<sup>-6</sup> да 38,9 ± 3,3 сек., 1 ойдан сўнг ГАТ10<sup>-2</sup> да 20,6 ± 2,0 сек, ГАТ10<sup>-6</sup> да 41,9 ± 3,0 секундни ташкил этди. Пигаспинни қўллаш дастлабки 5-кундаёқ агрегация фаолиятининг яхшиланишига олиб келди, Ацетилсалицил кислота ва клопидогрел 10 кунда эриша олмаган нормал кўрсаткичга етди (6-жадвал).

**6-жадвал**

**КИда антиагрегант терапия фониди тромбоцитлар агрегацияси, сек.**

Гуруҳлар		Даволаш муддати			
		Даволашдан олдин	5-кун	10-кун	1 ой
1-гуруҳ, (n=30)	ГАТ 10 <sup>-2</sup>	12,3 ± 1,0	12,5 ± 1,0	12,9 ± 1,1	14,7 ± 1,2
	ГАТ 10 <sup>-6</sup>	26,6 ± 2,4	27,8 ± 2,4	28,9 ± 2,6	30,2 ± 2,7
2-гуруҳ (n=30)	ГАТ 10 <sup>-2</sup>	12,1 ± 1,0	13,6 ± 1,0	15,5 ± 1,0	17,3 ± 1,3
	ГАТ 10 <sup>-6</sup>	26,4 ± 2,4	28,2 ± 2,0	30,7 ± 2,0	34,2 ± 2,9
3-гуруҳ (n=30)	ГАТ 10 <sup>-2</sup>	12,2 ± 1,0	13,8 ± 1,1	15,7 ± 1,3	17,4 ± 1,3
	ГАТ 10 <sup>-6</sup>	26,6 ± 2,5	28,6 ± 2,2	31,0 ± 2,9	34,6 ± 2,8
4-гуруҳ (n=30)	ГАТ 10 <sup>-2</sup>	12,2 ± 1,0	15,1 ± 1,2	18,6 ± 1,5	20,6 ± 2,0
	ГАТ 10 <sup>-6</sup>	26,4 ± 2,4	32,0 ± 2,6	38,9 ± 3,3	41,9 ± 3,0

Юқоридаги жадвалдан кўришиб турибдики, Пигаспин билан даволаш Ацетилсалицил кислота ёки клопидогрел билан даволашга нисбатан анча самарадор. Пигаспин қўлланилганда тромбоцитларнинг адгезия ва агрегация хусусиятлари 5-кундаёқ нормаллашди, Ацетилсалицил кислота ёки клопидогрел қўлланилганда эса фақатгина 10-кунга келиб бу кўрсаткичлар нормал даражага етди.

**Иқтисодий самарадорликни баҳолаш**

Мазкур даволаш усулини тадбиқ этиш беморларни стационар шароитда даволаниш вақтини қисқартиришга ёрдам беради. Шу мақсадда

ижтимоий-иқтисодий самарадорликни аниқлаш учун Ўзбекистон Республикаси ССВ №254 буйруғи асосида шакллантирилган норматив ҳужжатлар ва услубий тавсиялардан фойдаланилди. Бунда вақтинчалик меҳнатга лаёқатсизлик вақтининг қисқариши ҳисобига бўлган иқтисодий самарадорликни ҳисоблаш учун қуйидаги формуладан фойдаланилди:

$$Э_{вр}-(D_1=D_2) \times (Г+E) \times Н- 0,15 \times К$$

Формуладаги қисқартмалар:

$D_1$ —мазкур усул тадбиқ этилгунча бўлган меҳнатга лаёқатсизлик кунлари сони,

$D_2$ —мазкур усул тадбиқ этилгач меҳнатга лаёқатсизлик кунлари сони,

$Г$  – 1 та тиббий ходимнинг ўртача кунлик маоши(сум/кун),

$E$  – вақтинчалик иш қобилиятини йўқотиш мойнаси (сум/кун),

$Н$  – тадбиқ этиш ҳажми (1 йилда ушбу усул қўлланиладиган беморлар сони),

0,15 - меъёрдаги самарадорлик коэффициенти,

#### Ҳисоблаш:

$D_1$  – 10 кун,  $D_2$  = 8кун,  $Г$ -110 000 сум,  $E$  – 66 000 сум,  $Н$ =250 бемор  $К$ =0 сум (қўшимча лаборатор-инструментал текширувларсиз)

Самарадорлик (янги усулни қўллаганда)=8 x (110 000 + 66 000) x 250 - 0,15 x 0

**Натижа=352 000 000**

Самарадорлик (янги усулни қўлламаганда)=10 x (110 000+66 000) x 250-0,15 x 0

**Натижа= 440 000 000**

Хулоса қилганда, КИни даволаш натижасида госпитализация 2 кунга қисқарди ва 250 та КИ билан беморларга тавсия этишни ҳисоблаганда 1 йилда вақтинчалик иш қобилиятини йўқотиш муддатининг қисқариши - 88 000 000 сум тежалишига олиб келди.

Хулоса қилиб айтганда, коронавирус инфекциясида гемостаз ўзгаришларини эрта диагностикаси ва даволаш иқтисодий самарадорликни оширди. Коронавирус инфекциясини ташхислаш ва комплекс даволашни тадбиқ этиш иқтисодий самарадорликни ошириш гиперкоагуляцияни бартараф этиш орқали стационар даволаниш кунларини 2 кунга қисқаришига олиб келди, натижада беморга моддий харажати 20% га камайди.

#### Хулоса.

1. Енгил даражали коронавирус инфекцияси билан касалланган беморларда тромбоцитлар фаолияти ишончли ўзгармади, ўрта оғир ва оғир

даражали коронавирус инфекциясида эса тромбоцитларнинг агрегация хусусиятининг 23-36% га, адгезия фаолиятининг эса 60-98% га ошиши ошиши кузатилди. Бу эса тромбоцитар гемостаз гиперкоагуляция томон силжиганлигидан далолат беради.

2. Енгил даража КИ билан касалланган беморларда коагуляцион гемостаз кўрсаткичлари ишончли ўзгармади, бироқ ўрта оғир ва оғир даражали КИда АҚТВ26 - 40% га, ТВ 22,3-45,2% га қисқариши, фибриноген 37,4 - 58,6% га ошганлиги кузатилди, бу эса гиперкоагуляцион силжишдан далолат беради.

3. Д-димер 1-гурухда меъёрда бўлса, 2-гурухда 69% га, 3-гурухда эса 2 баробардан кўп ошганлиги аниқланди.

4. Тромбоцитлар агрегация ва адгезия фаолияти ошганда Пигаспин билан даволаш гемостазиологик ўзгаришларнинг энг самарали коррекциясига олиб келди ва дастлабки 5-кундаёқ тромбоцитларнинг адгезия ва агрегация хусусиятлари нормаллашди, Ацетилсалицил кислота ёки клопидогрел қўлланилганда эса фақатгина 10-кунга келиб бу кўрсаткичлар нормал даражага етди.

5. Коронавирус инфекциясида ацетилсалицил кислота ва клопидогрел билан комплекс даволашни тадбиқ этиш гиперкоагуляцияни бартараф этишга ва стационар даволаниш кунларини 2 кунга қисқаришига олиб келди, натижада иқтисодий самарадорлик 20% га ошди.

#### **Амалий тавсиялар**

1. Коронавирус инфекцияси билан касалланган беморларда тромбоцитларнинг адгезия ва агрегация хусусиятларини текшириш тавсия этилади.

2. Коронавирус инфекциясида тромботик асоратларни олдини олиш учун коагуляцион гемостаз кўрсаткичларини текшириш тавсия этилади.

3. Томир – тромбоцитар гемостаздаги ўзгаришларни бартараф этиш мақсадида коронавирус инфекциясини бўлган барча гуруҳларда анъанавий даво усуллари билан бирга 10 кун ацетилсалицил кислота ва клопидогрел билан комбинацияланган терапия, 20 кун давомида ацетилсалицил кислота ёки клопидогрел тавсия этилади.

## ҚЎЛЛАНИЛГАН АДАБИЁТЛАР РЎЙХАТИ

1. Галстян Г.М. Коагулопатия при COVID-19 // Пульмонология. – 2020. – Т. 30, № 5. – С. 645 – 657.
2. Ильченко Л.Ю., Никитин И.Г., Федоров ИГ. COVID-19 и поражение печени // Архивъ внутренней медицины. – 2020. №10(3). –С.188–197. doi: 10.20514/2226-6704-2020-10-3-188- 197.
3. Курбонова З.Ч., Бабаджанова Ш.А. Диагностика и лечение приобретенной тромбоцитопении: методические рекомендации. - Ташкент, 2019. –С. 19.
4. Петров В.И., Герасименко А.С., Кулакова И.С. и др. Механизмы развития COVID-19 ассоциированной коагулопатии. Диагностика. Лечение //Лекарственныйвестник. – 2021. - № 2 (82). Том 15. - С.21-27.
5. Селиванов Е.А., Бессмельцев С.С., Капустин С.И.. Молекулярнаядиагностиканаследственныхтромбофилийкакосноваперсонализированнойтерапииитромбоэмболическихзаболеваний //Современнымедицинскиетехнологии.–2011.–№6.–С.25-27.
6. Явелов, И. С. COVID-19: состояние системы гемостаза и особенности антитромботической терапии / И. С. Явелов, О. М. Драпкина. – Текст : непосредственный // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2020 – Т. 19, № 3. – С. 310 – 318
7. Arachchillage D.R., Laffan M. Abnormal Coagulation parameters are associated with poor prognosis in patients with novel coronavirus pneumonia //J. Thromb. Haemost. – 2020. - Vol. 18(5). P. 1233-1234. doi: 10.1111/jth.14820. doi: 10.1111/jth.14768
8. Boilard E., Paré G., Rousseau M. et al. Influenza virus H1N1 activates platelets through FcγRIIA signaling and thrombin generation // Blood. -2014. - Vol. 123(18). – P. 2854–2863. <https://doi.org/10.1182/blood-2013-07-515536>.
9. Colling, M. COVID-19-associated coagulopathy: An exploration of mechanisms. // Vascular Medicine. – 2020. – Vol. 25. – P. 471 – 478.
10. Flaujac C., Boukour S., Cramer-Bordé E. Platelets and viruses: an ambivalent relationship // Cell Mol Life Sci. – 2010. - Vol.67(4). – P.:545–556. <https://doi.org/10.1007/s00018-009-0209-x>.
11. Hottz E.D., Lopes J.F., Freitas C. et al. Platelets mediate increased endothelium permeability in dengue through NLRP3-inflammasome activation // Blood. – 2013. - Vol.122(20). – P.3405–3414. [doi.org/10.1182/blood2013-05-504449](https://doi.org/10.1182/blood2013-05-504449)
12. Leslie M. Beyond clotting: the powers of platelets // Science. -2010. - Vol.328(5978). – P.562–564. [doi.org/10.1126/science.328.5978.562](https://doi.org/10.1126/science.328.5978.562).
13. Lippi G., Plebani M., Henry M.B. Thrombocytopenia is associated with severe coronavirus disease 2019 (COVID-19) infections: a meta-analysis // Clin Chim Acta. – 2020. - Vol.506. – P.145–148. DOI: 10.1016/j.cca.2020.03.022.
14. Löf A., Müller J.P., Brehm M.A. A biophysical view on von

Willebrand factor activation // *J Cell Physiol.* – 2018. - Vol.233(2). – P.799–810. <https://doi.org/10.1002/jcp.25887>.

15. Manne B.K., Denorme F., Middleton E.A. et al. Platelet gene expression and function in patients with COVID-19 // *Blood.* 2020. - Vol.136(11). – P.1317–1329. <https://doi.org/10.1182/blood.2020007214>.

16. Maquet J., Lafaurie M., Sommet A. et al. Thrombocytopenia is independently associated with poor outcome in patients hospitalized for COVID-19 // *Br J Haematol.* – 2020. - Vol.190(5). P.276–279. [doi.org/10.1111/bjh.16950](https://doi.org/10.1111/bjh.16950).

17. Melchinger H., Jain K., Tyagi T., Hwa J. Role of platelet mitochondria: life in a nucleus-free zone // *Front Cardiovasc Med.* – 2019. - Vol.6. – P.153. <https://doi.org/10.3389/fcvm.2019.00153>.

18. Middleton E.A., He X.Y., Denorme F. et al. Neutrophil extracellular traps contribute to immunothrombosis in COVID-19 acute respiratory distress syndrome // *Blood.* – 2020. - Vol.136(10). – P.1169–79. <https://doi.org/10.1182/blood.2020007008>.

19. Monsalvo A.C., Batalle J.P., Lopez M.F. et al. Severe pandemic 2009 H1N1 influenza disease due to pathogenic immune complexes // *Nat Med.* -2011. - Vol.17(2). – P.195–199. <https://doi.org/10.1038/nm.2262>.

20. Saffarzadeh M., Juenemann C., Queisser M.A. et al. Neutrophil extracellular traps directly induce epithelial and endothelial cell death: a predominant role of histones // *PloS One.* – 2012. - Vol.7(2):e32366. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0032366>.

21. Sut C., Tariket S., Aubron C. et al. The non-hemostatic aspects of transfused platelets // *Front Med (Lausanne).* – 2018. Vol.5. – P.42. <https://doi.org/10.3389/fmed.2018.00042>.

22. Tang W.H., Stitham J., Jin Y. et al. Aldose reductase – mediated phosphorylation of p53 leads to mitochondrial dysfunction and damage in diabetic platelets // *Circulation.* – 2014. - Vol.129(15). – P.1598–609. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.113.005224>.

23. Zarbock A., Polanowska-Grabowska R.K., Ley K. Platelet-neutrophil interactions: linking hemostasis and inflammation // *Blood Rev.* – 2007. – Vol.21(2): - P.99–111. <https://doi.org/10.1016/j.blre.2006.06.001>.

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

25. Zulfiqar A.A., Lorenzo-Villalba N., Hassler P., Andrès E. Immune thrombocytopenic purpura in a patient with Covid-19 // *N Engl J Med.* – 2020. - Vol.382(18). – P.43. <https://doi.org/10.1056/NEJMc2010472>.