

ЎЗБЕКИСТОН РЕСПУБЛИКАСИ СОҒЛИҚНИ САҚЛАШ ВАЗИРЛИГИ  
ТОШКЕНТ ТИБИЁТ АКАДЕМИЯСИ

**Бабаджанова Ш.А., Болтоева Ф.Г., Курбонова З.Ч.**

**КОРОНАВИРУС ИНФЕКЦИЯСИДА АНТИКОАГУЛЯНТ  
ТЕРАПИЯ САМАРАДОРЛИГИНИ БАҲОЛАШ**

(Услубий тавсиянома)

ТОШКЕНТ–2023

Услубий тавсиянома ТТА муаммоли хайъати ва Илмий кенгашида кўриб чиқилган ва тасдиқланган Протокол № \_\_\_\_\_ “ \_\_\_\_\_ ” \_\_\_\_\_ 2023 й.

Услубий тавсиянома ЎзР ССВ порталида рўйхатдан ўтган.

### **ИШЛАБ ЧИҚАРГАН ТАШКИЛОТ:**

Тошкент тиббиёт академияси (ТТА)

### **ТУЗУВЧИЛАР:**

- Бабаджанова Ш.А.** ТТА Гематология, трансфузиология ва лаборатория иши кафедраси профессори, т.ф.д.
- Болтоева Ф.Г.** ТТА Урганч филиали Харбий дала терапияси ва гематология кафедраси ассистенти
- Курбонова З.Ч.** ТТА Гематология, трансфузиология ва лаборатория иши кафедраси доценти, PhD

### **ТАҚРИЗЧИЛАР:**

- Саидов А.Б.** Республика қон қуйиш маркази директори, т.ф.д.
- Маткаримова Д.С.** ТТА Гематология, трансфузиология ва лаборатория иши кафедраси профессори, т.ф.д.

### **Аннотация**

Услубий тавсиянома коронавирус инфекциясида гемостаздаги ўзгаришлар ва уларни даволашга бағишланган. Коронавирус инфекциясида гемостаз фаоллашиши натижасида коагуляцион гемостазда гиперкоагуляция томон ўзгариш кузатилади. Кичик ва ўрта молекуляр гепаринларни қўллаш коронавирус инфекцияси бўлган беморларда гемостаз фаолиятининг тикланишига, бу эса клиник белгиларнинг сезиларли яхшиланишига олиб келди, жиддий тромбоэмболик асоратларнинг олдини олди. Кичик молекуляр гепарин бўлган Эноксипаринни қўллаш ўрта молекуляр Гепарин антикоагулянт терапиясига нисбатан коронавирус инфекцияси билан оғриган беморлар коагуляцион гемостазида гиперкоагуляциянинг самарали бартараф этилишини кўрсатди.

Услубий тавсиянома 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>4</b>
<b>Асосий қисм</b>	<b>7</b>
<b>Иқтисодий самарадорликни баҳолаш</b>	<b>21</b>
<b>Хулоса</b>	<b>22</b>
<b>Амалий тавсиялар</b>	<b>22</b>
<b>Тавсия этилган адабиётлар</b>	<b>23</b>

## Асослаш.

2019 йилда биринчи бор аниқланган коронавирус инфекцияси (КИ) қисқа вақт ичида кўплаб давлатларга тарқалди ва пандемияга сабабчи бўлди [20]. Хитой олимлари бу касалликни янги турдаги бета-коронавирус инфекцияси чақирганлигини исботлашди [50]. КИ деярли барча аъзоларни, жумладан, ўпка, талок, юрак, қон томирлар, ошқозон-ичак, пешоб ажратиш, невр, қон яратиш ва иммун тизимларни зарарлаши мумкин [33, 35].

КИнинг патогенетик аспекти хозирда ҳам ўрганилмоқда, инфекциянинг тарқалиши, клиник кўринишлари, касалликнинг асоратларини олдини олиш ва даволаш тактикаси ўзгариб бормоқда [34, 52].

Касаллик тарқалган дастлабки даврда ўлим ҳолати юқори бўлди, кейинчалик леталликнинг асосий сабаби қон ивиш тизимининг фаоллашуви натижасида қон қуйилиши ва тромбозлар ривожланиши эканлиги аниқланди [11, 12, 30]. Оғир инфекцион касалликларда гемостаз тизими фаоллашиб, организмга микроорганизмлар тарқалишини тўхтатади [22].

КИда қон ивиш тизимининг барча бўғинларида кучли гиперкоагуляция бўлиши кузатилади. Қон ивиш тизимидаги гиперкоагуляцион ўзгаришлар эса кўплаб тромбозларга сабабчи бўлади [18].

Буларнинг орасида ўпка артерияси тромбоэмболияси (ЎАТЭ) ва чуқур веналар тромбози энг кўп кузатиладиган тромботик асоратлар бўлиб, оғир даражадаги беморларда 20–30% ҳолатларда учрайди. Тромботик асоратлар кузатилган беморларда ўлим кўрсаткичи 5 марта кўплиги аниқланган ва ЎАТЭ асосан касалликнинг дастлабки 6 кунда кузатилган [21, 43].

Шунинг учун КИ, бошқа оғир вирусли респиратор инфекциялардан фарқ қилиб, кучли тромботик юқумли касаллик ҳисобланади [15, 32].

Оғир ва ўта оғир даражали КИ билан хасталанган беморларнинг 89% ини 50-69 ёшдаги беморлар ташкил этиб, бу беморларда бу беморларда тромбоэмболик асоратлар ривожланиш хавфи юқори бўлади [36, 19].

Тромбоэмболик асоратлар антиагрегант ва антикоагулянт терапия олсада кўп учради. Бу каби асоратлар асосан юрак ва бош мия қон томирларида куп учрайди [3, 7, 11]. КИда ўпка артерияси тромбоэмболияси бўлиши кичик қон айланиш доирасида димланиш, юрак ўнг қоринчасида босим ошиши, тропонин миқдори ошиши, кардиоген шок ривожланиши ва қисқа вақтда ўлимга олиб келади [40]. КИда ҳаётий муҳим аъзоларга тромбозлар ва тромбоэмболиялар вужудга келиши оқибатида ногиронлик ва ўлим ҳолатлари ривожланади [18, 19]. Бу КИ инфекцияси томонидан индуцирлаган эндотелий хужайраларининг альтерацияси ва –цитокин бўрони оқибатидир [15].

Одам организмга SARS-Cov-2 вирусининг таъсирига жавоб сифатида ўта кўп миқдорда ялиғланиш интерлейкинлари бўлган С-реактив оксил, зардоб ферритини, лактатдегидрогеназа, D-димер, 1-бета, 6-, 2-интерлейкинлар, ўсма некроз омили ва хемокинлар ишлаб чиқарилади. Бунинг натижасида гипериммун реакция —«цитокин бўрони» ривожланиб, қон томир эндотелийсини зарарлайди, қон ивиш тизими фаоллашади ва қон қуйилиши, тромбозлар ривожланади [38].

Ҳозирги вақтда, айниқса КИ натижасида қон қуйилиши кузатилгандан сўнг, тиббиётнинг ҳар хил соҳаларига тромбофилиянинг генетик хавф омилларини ўрганиш ўта муҳим вазифага айланиб улгурди [27, 32].

Тромбофилия генлари бўлган MTHFR гени A1298C (rs 1801131), C677T (rs 1801133), MTR гени rs1805087, MTRR гени rs1801394 полиморфизмларини ва гомоцистеин миқдорини ўзбек популяциясида ўрганиш, тромбозларга генетик мойиллиги бўлган беморларда КИ оғир асоратларини олдини олишга ёрдам беради [8, 9, 13, 14]. MTHFR, MTR ва MTRR генларидаги ўзгариш гомоцистеин миқдорини оширади, натижада қон томир эндотелиysi зарарланади [5, 28]. Гомоцистеин миқдорининг ошиши натижасида ривожланган эндотелий дисфункцияси ва оксидант стресс тромбокса A2ни оширади, натижада тромбоцитлар агрегацияси жадаллашади [23].

Тромбозларга генетик мойиллиги бўлган беморларни аниқлаш, уларга махсус профилактик ва даволаш тактикасини қўллаш орқали КИ натижасида ривожланадиган оғир асоратларни олдини олиш мумкин [41, 42, 45-47].

КИ пандемияси даврида ўтказилган тадқиқотлар шуни кўрсатдики, касаллик оғирлик даражаси анамнезида қандли диабет бўлиши билан чамбарчас боғлиқ. Қандли диабет ривожланиш патогенезида метаболик, гемодинамик, гемостазиологик, генетик ўзгаришлар аҳамиятли [13]. Бу эа эндотелиал дисфункцияга ва КИнинг оғир тромботик асоратларига сабабчи бўлади. Қандли диабетда C3872T гени CRP полиморфизмидаги ўзгаришлар эса юрак-қон томир касалликларини бир неча баробарга ошишига сабабчи бўлиб [4, 6, 29], уларда тромботик асоратлар генетик ўзгаришлари бўлмаган беморларга нисбатан кўп учрайди [25, 26, 44]. Шу билан бирга, тромбофилия генларида ўзгариш бўлиши болаларда ишемик инсульт ривожланишига олиб келади [24, 37, 39, 51]. Тромбофилия генларида ўзгариш кузатилган беморларда кучли гиперкоагуляция аниқланади [48]. Бу беморларда антиагрегант терапия узоқ мудатга тавсия этилади [15, 17]

Қон таҳлиллари нафақат ялиғланиш жараёни, ички аъзоларнинг зарарланиши (буйрак, жигар етишмовчилиги) тўғрисида маълумот беради, балки касаллик оғирлик даражасини аниқлаш, даволаш тактикасини

белгилаш учун ҳам жуда муҳим [1]. КИда қонда лейкоцитоз, нейтрофилёз ва лейкоформуланг чапга силжиши, лимфоцитопения даражаси КИнинг ўпкани зарарлаш даражада боғлиқ [10].

Енгил даражали КИда коагуляцион гемостаз кўрсаткичлари ишончли ўзгармайди, бироқ ўрта оғир ва оғир даражали КИда актив қисман тромбопластин вақти 25,5 – 39,5% га, протромбин вақти 24 – 37% га, тромбин вақти 22,3 - 45,2% га қисқариши, протромбин индекси эса 35-62% га, фибриноген 57,6 - 80,2% га ошганлиги аниқланди. Ўрта оғир ва оғир даражали КИда плазма гемостазида кучли гиперкоагуляцион ўзгариш кузатилди [16].

Шу билан бирга, КИ оғирлик даражасига мос равишда тромбоцитлар адгезив ва агрегацион функцияси ошади, ретракция вақти қисқаради [19]. Енгил даражали КИда тромбоцитлар фаолияти нормада бўлиб, ўрта оғир ва оғир даражали КИда эса тромбоцитлар агрегациясининг 23-36% га, адгезиясининг эса 60-98% га ошиши аниқланди. Бу эса тромбоцитар гемостазда гиперкоагуляцион ўзгариш борлигини кўрсатади [2]. Тромб парчаланиш маҳсулоти бўлган D-dimer КИда кескин ошади [49].

А. Assiri ва ҳаммуаллифларининг тадқиқотида оғир даражали КИда тромбоцитопения, лейкопения бўлиши ёмон прогностик белги эканлиги келтириб ўтилган [31].

КИ тромботик асоратларининг олдини олиш мақсадида антикоагулянтлардан фойдаланилади, аммо КИнинг оғирлик даражасига мос равишда антикоагулянт терапия тактикаси охиригача такомиллаштирилмаган.

**Тадқиқотнинг мақсади:** COVID-19 билан касалланган беморларда антикоагулянт терапия самарадорлигини баҳолаш.

Клиник тадқиқотлар 2021 йилда Хоразм вилояти Кўп тармоқли тиббиёт маркази COVID-19 даволаш бўлимида ўтказилди. Тадқиқотда коронавирус инфекцияси билан касалланган 187 та бемор текширилди.

Барча текширилган беморлар 3 гуруҳга ажратилди: 1-гуруҳни 56 та енгил даражали КИ, 2-гуруҳни 61 та ўрта оғир даражали ва 3-гуруҳни 70 та оғир даражали КИ билан касалланган беморлар ташкил этди. Назорат гуруҳи жинси ва ёши мос бўлган 30 та соғлом одамдан иборат бўлди.

КИни ташхислаш учун –Коронавирус инфекцияси билан касалланган беморларни даволаш бўйича вақтинчалик тавсиялар<sup>¶</sup> даги диагностик кўрсаткичлар олинди. Тадқиқотдаги барча беморларда SARS-Cov-2 вируси маркерлари иммунофермент таҳлил ва полимераз занжирли реакцияда позитив натижа ташхисланган.

187 та текширилган беморлардан 195 (55,7%) таси аёл ва 150 (44,3%) таси эркекларни ташкил этди. Тадқиқотдаги беморларнинг ёши 18 дан 74 ёшгача бўлиб, уларнинг ўртача ёши  $56,4 \pm 15,3$  ёшни ташкил этди. Қандли диабет, артериал гипертония, онкологик касалликлар, жигар, буйрак касалликлари каби қўшимча касалликлари бўлган беморлар тадқиқот гуруҳига киритилмади.

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

Гемостазнинг плазма-коагуляцион босқичини тавсифловчи тестлар: қон ивиш вақти, тромбин вақти, протромбин индекси, МНО, фибриноген, ФҚТВ, плазманинг гепаринга толерантлиги, тромботест, гематокрит. Коагулограмма кўрсаткичлари 1 каналли HumaClot Junior (Германия) яримавтомат коагулометрида, Human (Германия) реагентлари ёрдамида аниқланди.

Ялиғланиш даражасини баҳолаш мақсадида прокальцитонин, ялиғланиш маркерлари бўлган ферритин ва С-реактив оксил иммунофермент усулида MINDRAY MR-96A (Хитой) яримавтомат иммунофермент анализаторида Human (Германия) реагентлари ёрдамида текширилди.

### **Асосий қисм.**

Плазма гемостази кўрсаткичларини ўрганиш учун фаол қисман тромбопластин вақти (ФҚТВ), протромбин вақти (ПТВ), протромбин индекси (ПТИ), халқаро нормаллашган муносабат (ХНМ), фибриноген, тромбин вақти (ТВ), D-димер ва Моравиц усулида қон ивиш вақти (ҚИВ) аниқланди. Шу билан бирга ялиғланиш маркерлари бўлган ферритин ва С-реактив оксил ҳам текширилди.

КИ билан касалланган беморларда плазма гемостазининг 1-босқичини тадқиқ қилиш учун ФҚТВ текширилганда қуйидаги натижалар олинди: 1-гуруҳда ФҚТВ  $25,2 \pm 2,1$  с, 2-гуруҳда  $20,2 \pm 1,8$  с\*, 3-гуруҳда  $16,1 \pm 1,4$  с\*\*\*. Назорат гуруҳида бу кўрсаткич  $27,4 \pm 2,2$  сонияни ташкил қилди. Хулоса қилганда, 1-гуруҳда ФҚТВ нормада бўлса, 2- ва 3-гуруҳларда ФҚТВ қисқарганлиги аниқланди ва бу қон ивиш тизимининг фаоллашувини кўрсатади.

Қон ивишининг 2-босқичини тадқиқ қилиш учун ПТВ, ПТИ, ХНМ текширилди. Мазкур гуруҳларда ПТВни текширишда ҳам аналогик

ўзгаришлар аниқланди: 1-гурухда ПТВ  $11,1 \pm 0,9$  с, 2-гурухда  $9,3 \pm 0,7$  с\*, 3-гурухда  $8,2 \pm 0,7$  с\*\*, назорат гуруҳида эса  $12,0 \pm 1,2$  с бўлди.

ПТИ формула асосида ПТВ орқали аниқланиб, 1-гурухда ПТИ  $108 \pm 8,8\%$ , 2 гуруҳда  $129 \pm 8,2\%*$ , 3 гуруҳда  $150 \pm 12,3\%*$  бўлиб, назорат гуруҳида эса  $98,0 \pm 6,6\%$  ни ташкил этди.

ХНМ ҳам ПТВ индекси бўлиб, қонни неча марта суюлганини кўрсатади ва асосан антикоагулянт терапия мониторинги учун зарур. Назорат гуруҳида ХНМ  $1,0 \pm 0,08$  с бўлса, 1-гурухда  $0,92 \pm 0,06*$ , 2-гурухда  $0,77 \pm 0,06$  с\* ва 3-гурухда  $0,68 \pm 0,05$  с\*.

КИда ТВ аниқлаш ҳам гиперкоагуляцион силжишни тасдиқлади: 1-гурухда ТВ  $14,9 \pm 1,1$  сек, 2-гурухда  $11,2 \pm 1,0$  сек, 3-гурухда  $9,4 \pm 0,7$  сек, назорат гуруҳида эса бу кўрсаткич  $22,6 \pm 1,6$  сек бўлди.

Фибриноген плазма гемостазининг 1-омили бўлиб, КИда мидори кескин кўтарилди. 1-гурухда фибриноген  $3,86 \pm 0,33$  г/л, 2-гурухда  $4,62 \pm 0,51$  г/л\*, 3-гурухда  $6,14 \pm 0,68$  г/л\*\*\*, назорат гуруҳида эса  $2,54 \pm 0,28$  г/л бўлиши аниқланди (1-жадвал).

**1-жадвал.**

**КИда плазма гемостазининг кўрсаткичлари**

Гуруҳлар	Назорат гуруҳи (n=20)	1-гурух, (n=100)	2-гурух, (n=150)	3-гурух, (n=100)
<b>ФҚТВ, с</b>	$27,4 \pm 2,2$	$25,2 \pm 2,1$	$20,2 \pm 1,8$	$16,1 \pm 1,4$
<b>ПТВ, с</b>	$12,0 \pm 1,2$	$11,1 \pm 0,9$	$9,3 \pm 0,7*$	$8,2 \pm 0,7$ с**
<b>ПТИ,%</b>	$98,0 \pm 6,6$	$108 \pm 8,8$	$129 \pm 8,2*$	$150 \pm 12,3*$
<b>ХНМ</b>	$1,0 \pm 0,08$	$0,92 \pm 0,06*$	$0,77 \pm 0,06*$	$0,68 \pm 0,05*$
<b>ТВ</b>	$22,6 \pm 1,6$	$14,9 \pm 1,1$	$11,2 \pm 1,0$	$9,4 \pm 0,7$
<b>Фибриноген</b>	$2,54 \pm 0,28$	$3,86 \pm 0,33$	$4,62 \pm 0,51**$	$6,14 \pm 0,68$ ***

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

D-димер тромб деградация махсулоти сифатида КИда ошганлиги аниқланиб, тромб ҳосил бўлиш ва парчаланиш даражасига боғлиқ. 1-гурухда D-димер миқдори  $251 \pm 20$  нг/мл, 2-гурухда  $483 \pm 32$  нг/мл\*\*\*, 3-гурухда эса  $665 \pm 48$  нг/мл\*\*\* бўлса, назорат гуруҳида бу кўрсаткич  $196 \pm 16$  нг/мл бўлди.

Ферритин ва С реактив оқсил (СРО) ялиғланиш маркерлари бўлиб, КИда уларнинг миқдорининг ошиши ялиғланиш даражасини акс этади. 1-гурухда ферритин  $295 \pm 31$  мкг/мл\*, СРО  $8 \pm 0,7$  мг/л бўлса, 2-гурухда ферритин  $512 \pm 42$  мкг/мл\*\*\*, СРО  $22 \pm 1,8$  мг/л, 3-гурухда эса ферритин 784



$\pm 65$  мкг/мл\*\*\*, СРО  $62 \pm 4,9$  мг/л ни ташкил этди. Назорат гуруҳида ферритин  $180 \pm 16$  мкг/мл, СРО  $6,2 \pm 0,4$  мг/л бўлди.

Прокальцитонин прогормон бўлиб, бактериал инфекциянинг эрта ташхиси сифатида қўлланилади. Прокальцитонин 1-гуруҳда  $0,4 \pm 0,03$  нг/мл, 2-гуруҳда  $0,72 \pm 0,05$  нг/мл, 3-гуруҳда эса  $1,4 \pm 0,11$  нг/мл бўлса, назорат гуруҳида  $0,3 \pm 0,02$  нг/мл бўлди.

Хулоса ўрнида айтиш мумкинки, енгил даражали КИ билан касалланган 1-гуруҳ беморларда қон ивиш тизими ва ялиғланиш маркерларида кучли ўзгариш бўлмади, бироқ 2-гуруҳ ўрта оғир ва 3-гуруҳ оғир даражали КИда плазма қон ивишининг барча босқичларида кучли гиперкоагуляцион ўзгаришлар ва ялиғланиш жараёни кузатилди.

КИни даволаш мақсадида коронавирус базис терапияси касаллик даражасига мос равишда тўлиқ қўлланилди. Беморларга стандартларга мос равишда антивирус, антиагрегант, симптоматик даво ўтказилди. Гемостаз коагуляцион тизимидаги гиперкоагуляцияни даволаш самарадорлигини баҳолаш мақсадида 2- ва 3-гуруҳ беморларига антикоагулянт терапия ўтказилди.

2-гуруҳда 30 та беморларга ва 3-гуруҳда 33 та беморга антикоагулянт сифатида Гепарин 5000 Б. тана вазнига кўра 4-6 маҳал тери остига тавсия этилди.

Эноксипарин 6000 Б. кунига 2 маҳал тери остига 2-гуруҳдан 31 та беморларга ва 3-гуруҳдан 37 та беморларга тавсия этилди.

Гепарин бевосита антикоагулянт бўлиб, флаконда 5 мл 25 000 Б. ишлаб чиқарилади. 1 мл эритмасида 5 000 Б. гепарин натрий, 9 мг бензил спирти, 3,4 мг натрий хлорид ва инъекция учун сув тутуди.

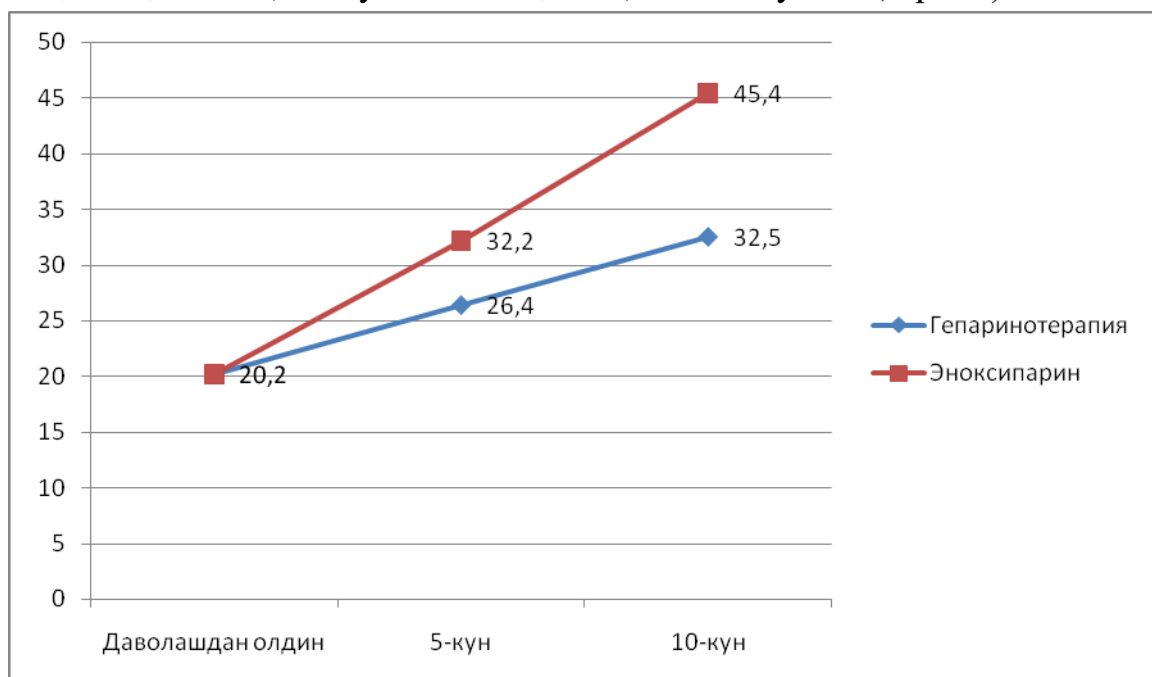
Гепарин ўрта молекуляр гепаринлар синфига кирувчи антикоагулянт бўлиб, антитромбин III билан боғланади ва фибрин ҳосил бўлишини тўхтатади. Антитромбин III фаол тромбин, IXa, Xa, XIa, XIIa омилларининг ингибитори бўлиб, вена орқали юборилганда дархол, мушак орасига юборилганда 15-30 дақиқадан сўнг, тери остига юборилганда эса 20-60 дақиқадан сўнг таъсир қилади. Препарат терапевтик дозаси 4-5 соатда максимал даражага етади, 95% плазма оқсиллари билан боғланади, шунинг ҳисобига қон томирдан тезда утилизация бўлмайди. 4-тромбоцитар антигепарин омили таъсирида парчаланиши ҳамда эндотелиал ва моноклеар-макрофагал тизим хужайралари томонидан боғлаб олинганлиги учун таъсир қилиш вақти қисқа, яъни 4-6 соат.

Эноксипарин ҳам бевосита антикоагулянт бўлиб, 1 мл шприцда эноксипарин натрий 6000 Б. ва 1 мл дистилланган сувдан иборат.

Эноксипарин кичик молекуляр гепаринлар синфига оид антикоагулянт бўлиб, антитромбин III билан боғланади ва фибрин ҳосил бўлишини тўхтатади. Антитромбин III фаол тромбин, IXa, Xa, XIa, XIIa омилларининг ингибитори бўлиб, вена орқали юборилганда дарҳол, мушак орасига юборилганда 15-30 дақиқадан сўнг, тери остига юборилганда эса 20-60 дақиқадан сўнг таъсир қилади. Препарат терапевтик дозаси 4-5 соатда максимал даражага етади, 95% плазма оксиллари билан боғланади, шунинг ҳисобига қон томирдан тезда утилизация бўлмайди. 4-тромбоцитар антигепарин омили таъсирида парчаланиши ҳамда эндотелиал ва мононуклеар-макрофагал тизим хужайралари томонидан боғлаб олинганлиги учун таъсир қилиш вақти қисқа, яъни 4-6 соат.

Антикоагулянт терапиянинг самарадорлиги даволашдан олдин, терапиянинг 5- ва 10-кунларида солиштирилди.

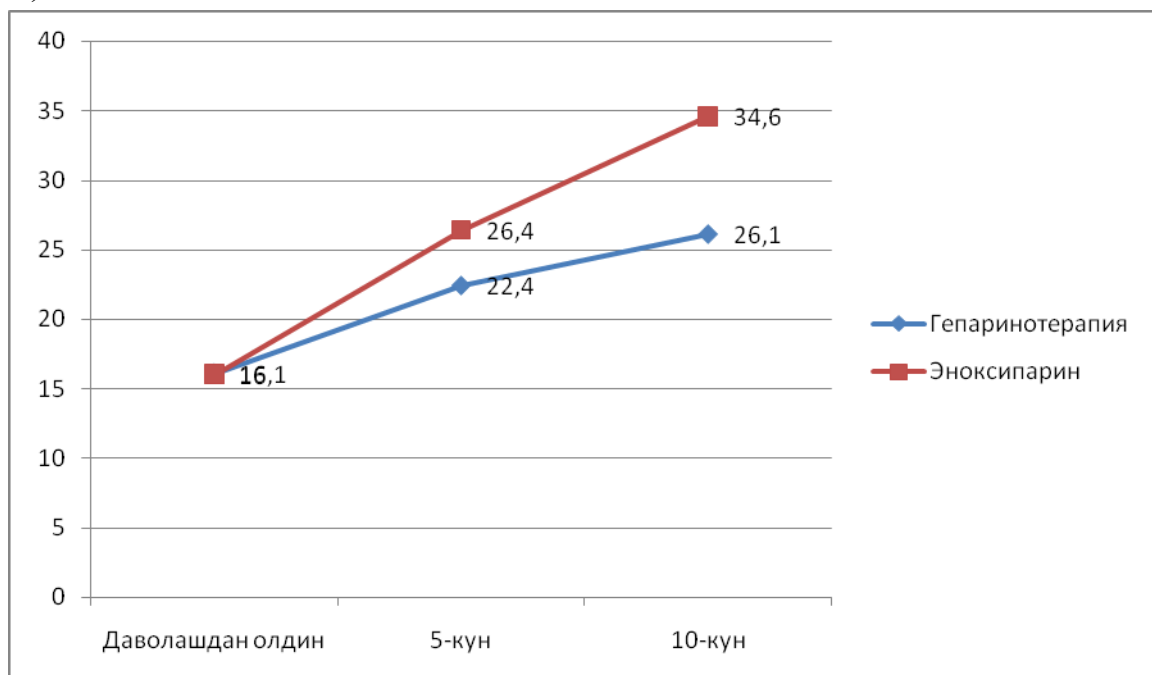
Асосий гуруҳдаги беморларнинг 2-гуруҳида ФҚТВ даволашдан олдин  $20,2 \pm 1,8$  с бўлса, гепарин билан даволашнинг 5-кунида бу кўрсаткич  $26,4 \pm 2,4$  сек\*\* ни, 10-кунда эса  $32,5 \pm 3,0$  сек\*\* ни ҳосил қилди. Эноксипарин билан даволашдан олдин  $20,1 \pm 1,8$  сек бўлса, даволашнинг 5-кунга келиб ФҚТВ  $32,2 \pm 2,8$  сек\*\*, 10-кунда эса  $45,4 \pm 4,1$  сек\*\* бўлди. (1-расм).



### 1-расм. Антикоагулянт даволаш фонида 2-гуруҳида ФҚТВ кўрсаткичининг коррекцияси

КИ билан касалланган беморларнинг 3-гуруҳида ФҚТВ даволашдан олдин  $16,1 \pm 1,4$  сек бўлса, гепарин билан даволанганда 5-кунга келиб бу кўрсаткич  $22,4 \pm 2,0$  сек\*\*, 10-кунда эса  $26,1 \pm 2,1$  сек\*\* гача узайди. Эноксипарин билан даволаш шуни кўрсатдики, кичик молекуляр гепарин

самарадорлиги анча юқори бўлди: даволашдан олдин  $16,0 \pm 1,3$  сек бўлса 5-кунда ФҚТВ  $26,4 \pm 2,1$  сек\*\* гача, 10-кунда эса  $34,6 \pm 2,9$  сек\*\* гача узайди (2-расм).

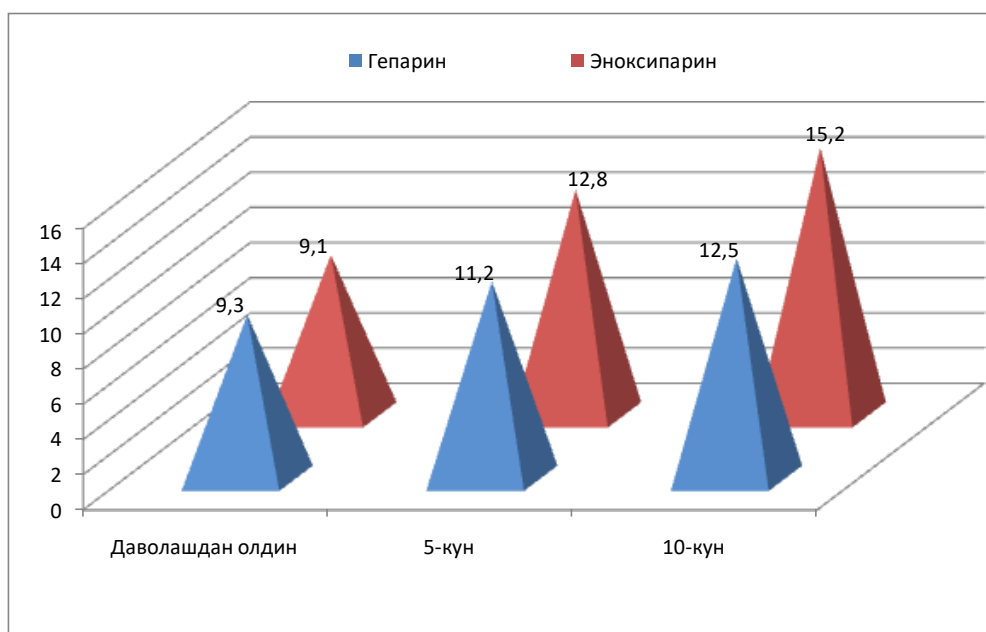


## 2-расм. Антикоагулянт даволаш фонида 3-гурухда ФҚТВ кўрсаткичининг коррекцияси

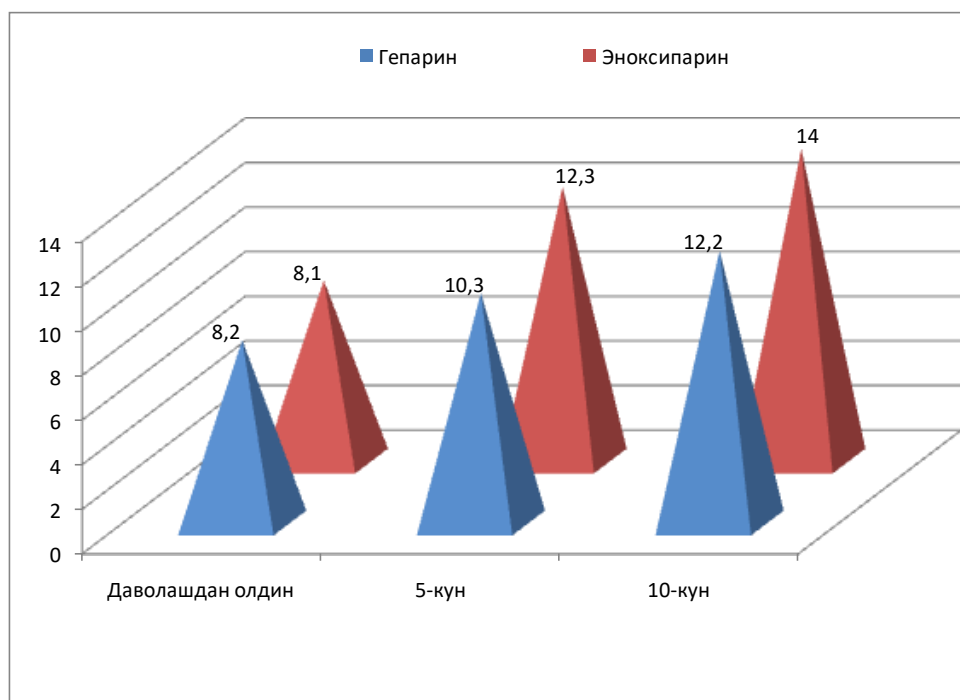
Хулоса қилганда, 2- ва 3-гурух беморларини даволаш шунинг кўрсатдики, Эноксипарин кичик молекуляр гепарин самарадорлиги анча юқори бўлди.

Гепарин билан антикоагулянт терапия ўтказилганда мазкур гуруҳларда ПТВни текширишда ҳам аналогик ўзгаришлар аниқланди: 2-гурухдаги беморларда даволашдан олдин ПТВ  $9,3 \pm 0,7$  сек бўлса, терапиянинг 5-кунида ПТВ  $11,2 \pm 1,0$  сек\*, 10-кунга келиб  $12,5 \pm 1,3$  сек\*\*\* ни ташкил этди. Эноксипарин билан антикоагулянт терапия ўтказилганда ушбу гуруҳларда ПТВни текширишда қуйидаги натижаларни берди: 2-гурухдаги беморларда даволашдан олдин ПТВ  $9,1 \pm 0,8$  сек бўлса, эноксипарин билан даволаш фонида 5-кунга келиб ПТВ  $12,8 \pm 1,1$  сек\*, 10-кунга келиб  $15,2 \pm 1,3$  сек\*\*\* ни ташкил этди.

3-гурухдаги беморларда эса даволашдан олдин ПТВ  $8,2 \pm 0,7$  сек бўлса, Гепарин билан терапиянинг 5-кунида ПТВ  $10,3 \pm 0,9$  сек\*, 10-кунга келиб  $12,2 \pm 1,0$  сек\*\*\* ни ташкил этди. Эноксипарин билан даволаш COVID-19 3-гурухдаги беморларда эса даволашдан олдин  $8,1 \pm 0,8$  сек бўлса, терапиянинг 5-кунида ПТВ  $12,3 \pm 1,1$  сек\*, 10-кунга келиб  $14,0 \pm 1,2$  сек\*\*\* ни ташкил этди.



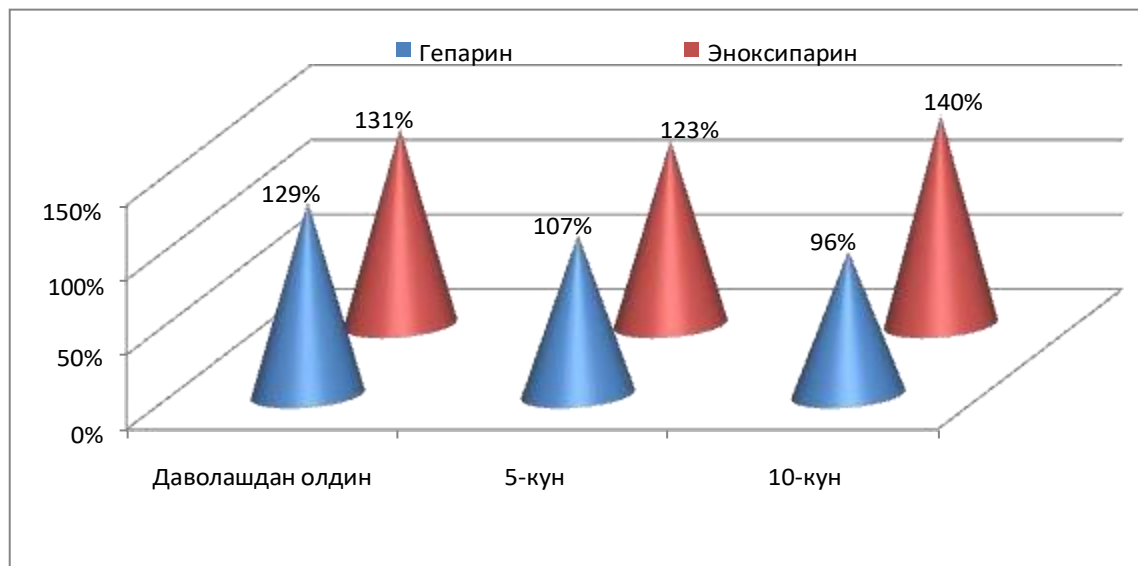
**3-расм. Антикоагулянт даволаш фонида 2-гурухда ПТВ кўрсаткичининг коррекцияси**



**4-расм. Антикоагулянт даволаш фонида 3-гурухда ПТВ кўрсаткичининг коррекцияси**

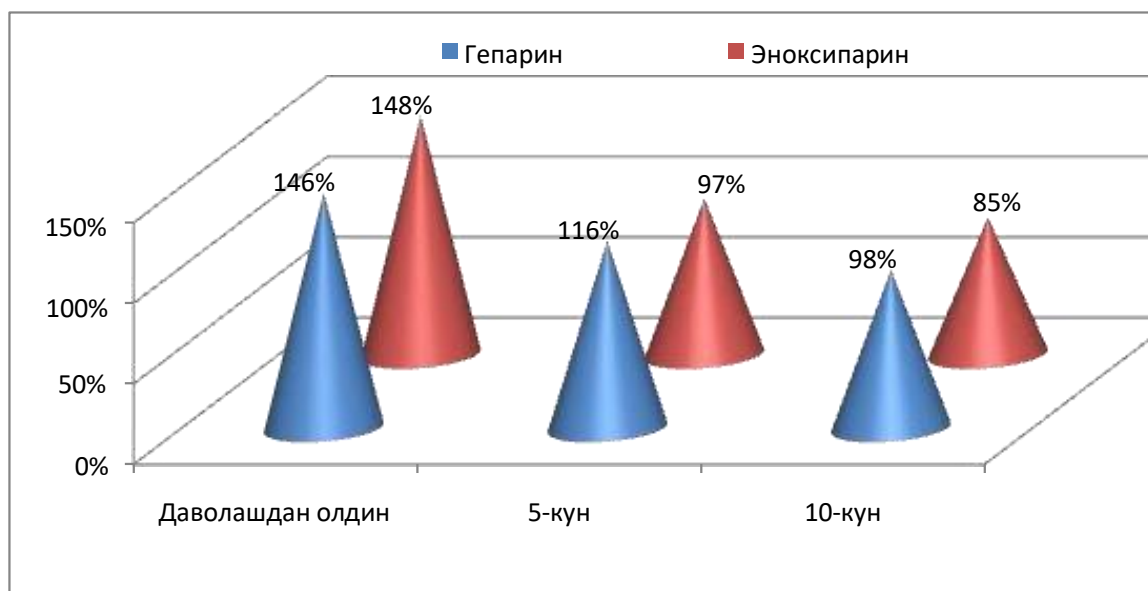
ПТИни текшириш шуни кўрсатдики, Гепарин билан антикоагулянт терапия ўтказилганда 2-гурухдаги беморларда даволашдан олдин ПТИ  $129 \pm$

10% бўлса, терапиянинг 5-кунда ПТИ  $107 \pm 9\%$ , 10-кунга келиб  $96 \pm 7\%^*$  ни ташкил этди. Эноксипарин билан антикоагулянт терапия ўтказилганда ПТИни текширишда қуйидаги натижаларни берди: 2-гурухдаги беморларда даволашдан олдин ПТИ  $131 \pm 1,1\%$  бўлса, даволаш фонида 5-кунга келиб ПТИ  $93 \pm 8\%^*$ , 10-кунга келиб  $78 \pm 8\%^{***}$  ни ташкил этди.



**5-расм. Антикоагулянт даволаш фонида 2-гурухда ПТИ**

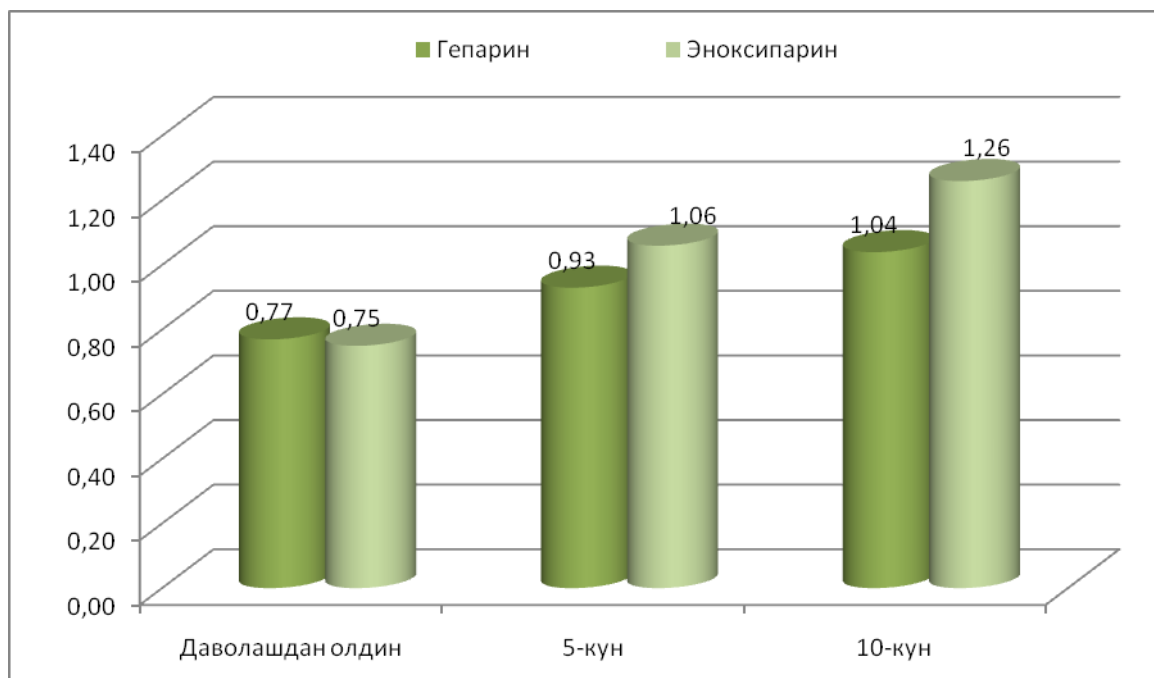
3-гурухдаги беморларда эса Гепарин билан даволашдан олдин ПТИ  $146 \pm 11\%$  бўлса, терапиянинг 5-кунда ПТИ  $116 \pm 10\%^*$ , 10-кунга келиб  $98 \pm 8\%^{***}$  ни ташкил этди. 3-гурухдаги беморларда Эноксипарин билан эса даволашдан олдин  $148 \pm 12\%$  бўлса, терапиянинг 5-кунда ПТИ  $97 \pm 8\%^*$ , 10-кунга келиб  $85 \pm 7\%^{***}$  ни ташкил этди.



**6-расм. Антикоагулянт даволаш фонида 3-гурухда ПТИ**

Иккала гурухларда ХНМни текшириш аналогик ўзгаришларни кўрсатди. Гепарин билан антикоагулянт терапия ўтказилганда 2-гурухдаги

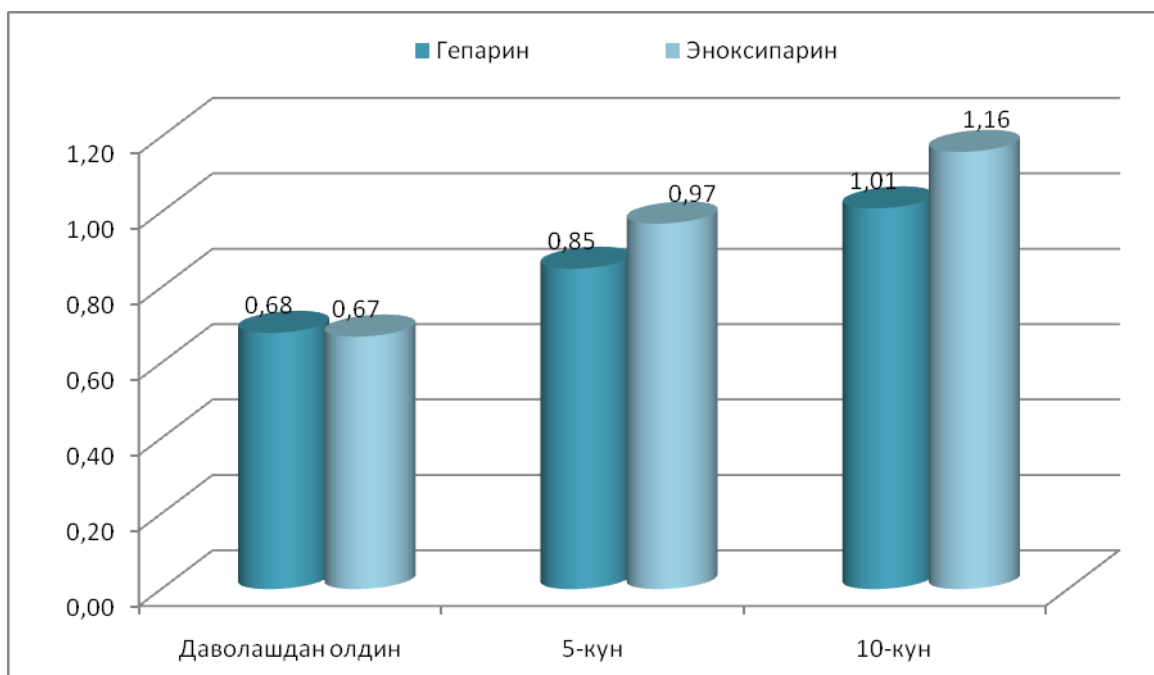
беморларда даволашдан олдин ХНМ  $0,77 \pm 0,06$  бўлса, даволаш фониди 5-кунга келиб ХНМ  $0,93 \pm 0,07^*$ , 10-кунга келиб  $1,04 \pm 0,09^{***}$  ни ташкил этди. 2-турдаги терапия бўлган Эноксипарин билан даво ўтказилганда ХНМни текширишда қуйидаги натижаларни берди: 2-гурӯҳдаги беморларда даволашдан олдин ХНМ  $0,75 \pm 0,6$  бўлса, эноксипарин билан даволаш фониди 5-кунга келиб ХНМ  $1,06 \pm 0,1^*$ , 10-кунга келиб  $1,26 \pm \text{сек}^{***}$  ни ташкил этди.



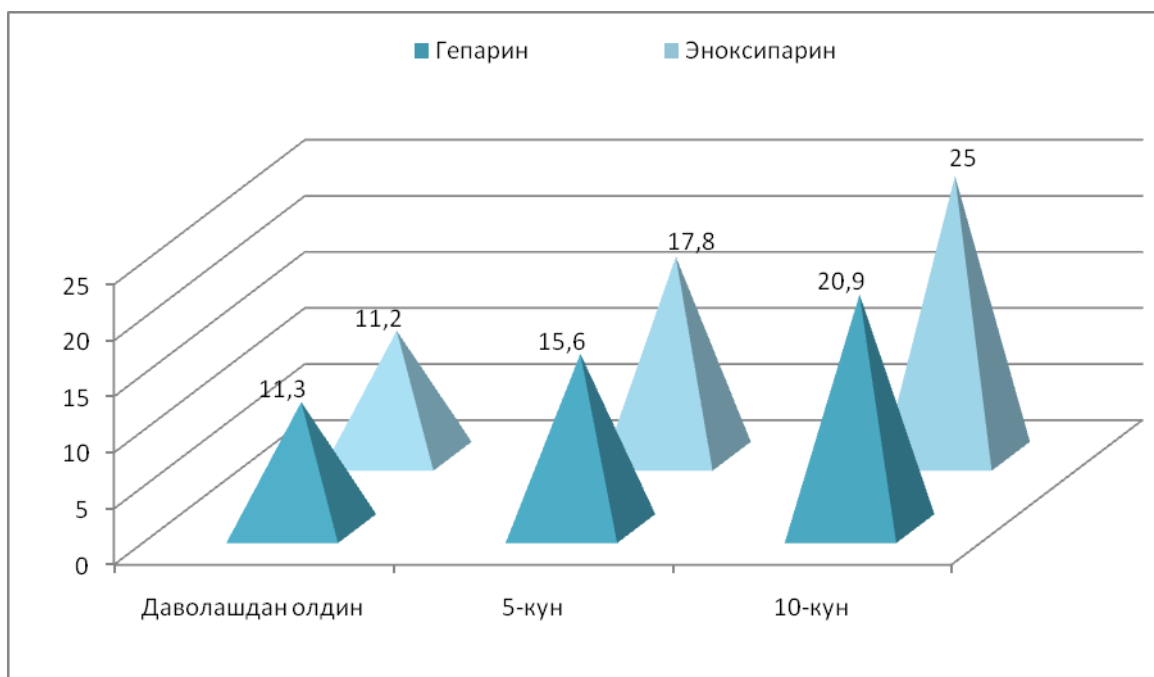
**7-расм. Антикоагулянт даволаш фониди 2-гурӯҳда ХНМ**

3-гурӯҳдаги беморларда эса Гепарин билан даволашдан олдин ХНМ  $0,68 \pm 0,05$  бўлса, терапиянинг 5-кунида ХНМ  $0,85 \pm 0,8^*$ , 10-кунга келиб эса  $1,01 \pm 0,09^{***}$  ни ташкил этди. 3-гурӯҳдаги беморларда эса Эноксипарин билан даволашдан олдин  $0,67 \pm 0,05$  бўлса, терапиянинг 5-кунида ХНМ  $0,97 \pm 0,08^*$ , 10-кунга келиб эса  $1,16 \pm 1,0^{***}$  ни ташкил этди.

COVID-19 да даволаш фониди ТВни аниқлаш қуйидаги ўзгаришларни кўрсатди: Гепарин билан терапия ўтказилганда 2-гурӯҳда даволашдан олдин ТВ  $11,3 \pm 0,9$  сек бўлса, терапиянинг 5-кунида ТВ  $15,6 \pm 1,2$  сек\*, 10-кунга келиб  $20,9 \pm 1,6$  сек\*\*\* ни ташкил этди. Эноксипарин билан антикоагулянт терапия ўтказилганда ТВни текшириш қуйидаги натижаларни берди: 2-гурӯҳдаги беморларда даволашдан олдин ТВ  $11,2 \pm 1,0$  сек бўлса, эноксипарин билан даволаш фониди 5-кунга келиб ТВ  $17,8 \pm 1,3$  сек\*, 10-кунга келиб  $25,0 \pm 1,9$  сек\*\*\* ни ташкил этди.

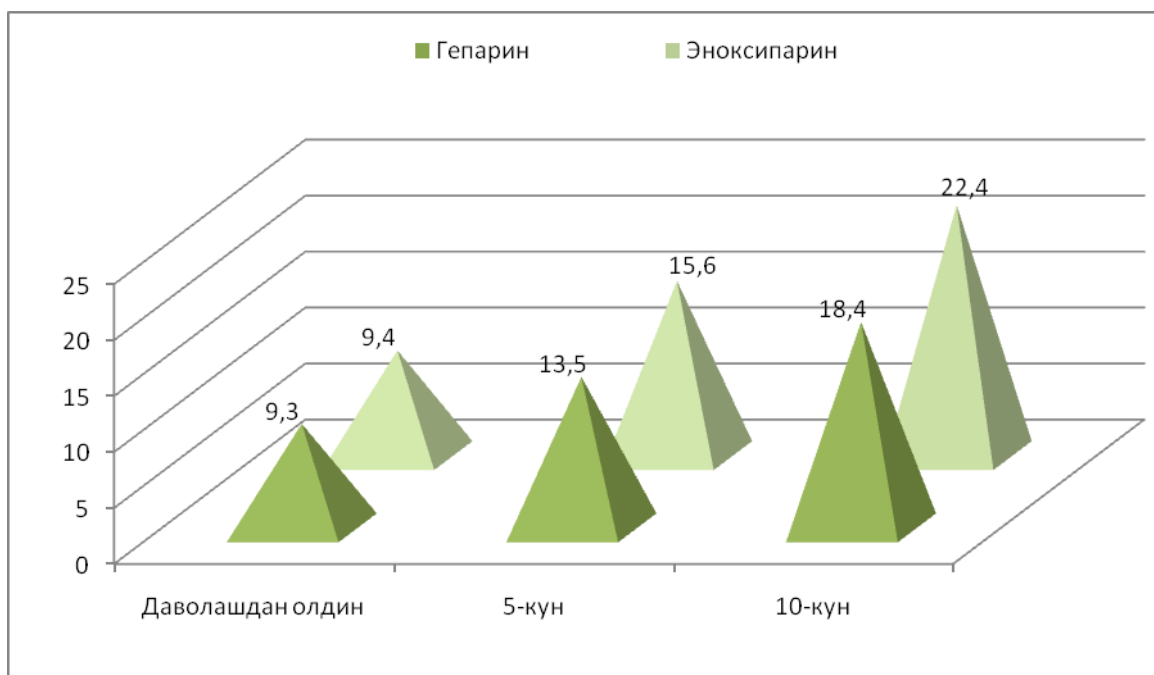


**8-расм. Антикоагулянт даволаш фонида 3-гурухда ХНМ**



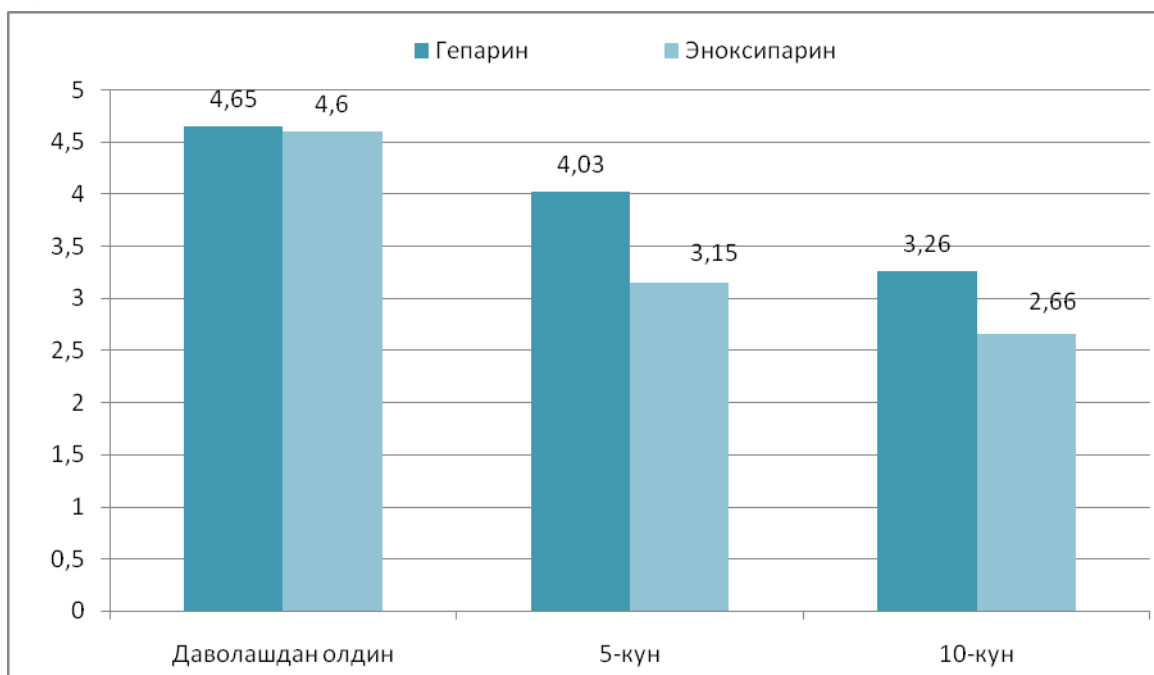
**9-расм. Антикоагулянт даволаш фонида 2-гурухда ТВ**

Гепарин билан даволаш гуруҳида 3-гурухда эса даволашдан олдин  $9,3 \pm 0,7$  сек бўлса, терапиянинг 5-кунида ТВ  $13,5 \pm 1,1$  сек\*, 10-кунга келиб  $18,4 \pm 1,8$  сек\*\*\* ни ташкил этди. Эноксипарин билан даволашда 3-гурухдаги беморларда эса даволашдан олдин  $9,4 \pm 0,7$  сек бўлса, терапиянинг 5-кунида ТВ  $15,6 \pm 1,4$  сек\*, 10-кунга келиб  $22,4 \pm 2,0$  сек\*\*\* ни ташкил этди.



**10-расм. Антикоагулянт даволаш фонида 3-гурухда ТВ**

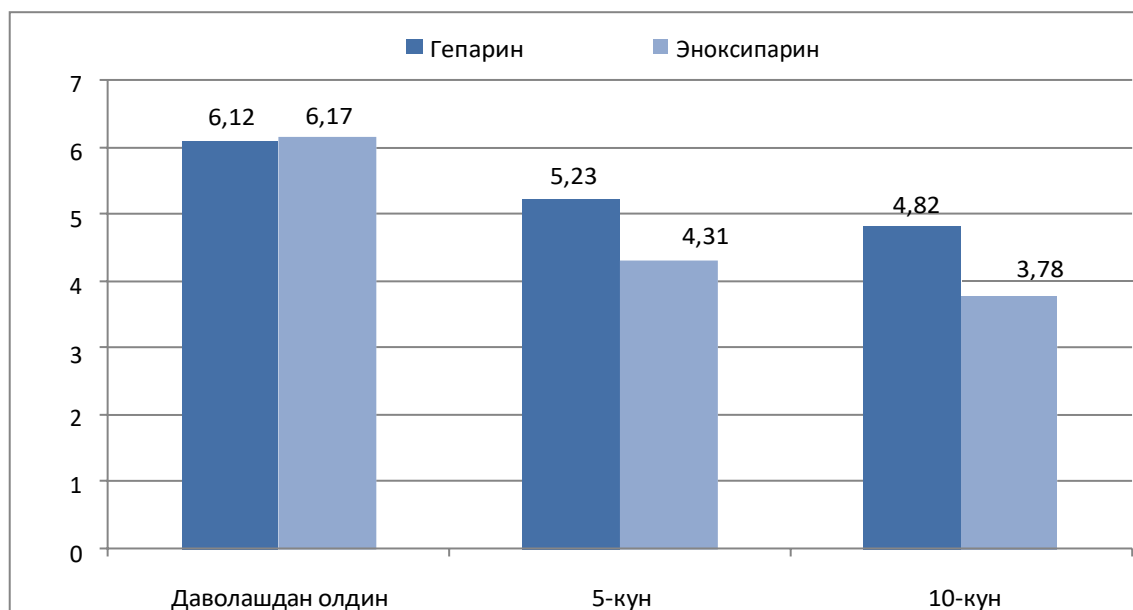
2-гурухда даволаш схемаси бўйича Гепаринни қўллаш фибриноген миқдорининг яхшиланишига олиб келди. Даволашдан олдин фибриноген миқдори  $4,65 \pm 0,55$  г/л бўлса, Гепарин билан даволашнинг 5-кунига келиб фибриноген  $4,03 \pm 0,32$  г/л га тенг бўлди, 10 кунда эса фибриноген  $3,26 \pm 0,23$  г/л ни ташкил этди. COVID-19 да даволаш схемаси бўйича Эноксипарин қўллаш фибриноген кўрсаткичининг 5-кундаёқ нормалланишига олиб келди. 2-гурухда даволашдан олдин фибриноген  $4,60 \pm 0,48$  г/л бўлса, даволашнинг 5-кунига келиб бу кўрсаткич  $3,15 \pm 0,30$  г/л бўлса, 10 кунда эса фибриноген  $2,66 \pm 0,22$  г/л ни ташкил этди.



**11-расм. Антикоагулянт даволаш фонида 2-гурухда фибриноген**



3-гурӯҳда Гепарин билан даволашдан олдин фибриноген миқдори  $6,12 \pm 0,70$  г/л бўлса, Гепарин билан даволашнинг 5-кунига келиб фибриноген  $5,23 \pm 0,41$  г/л га тенг бўлса, 10 кунда эса фибриноген  $4,82 \pm 0,33$  г/л ни ташкил этди. Эноксипарин билан даволанган 3-гурӯҳда даволашдан олдин фибриноген миқдори  $6,17 \pm 0,65$  г/л бўлса, Эноксипарин билан даволашнинг 5-кунига келиб фибриноген  $4,31 \pm 0,35$  г/л га тенг бўлса, 10 кунда эса фибриноген  $3,78 \pm 0,35$  г/л ни ташкил этди.



**12-расм. Антикоагулянт даволаш фонида 3-гурӯҳда фибриноген**

D-димер тромб парчаланиш маҳсулоти бўлиб, COVID-19 да ошганлиги аниқланиб, 2-гурӯҳда даволашдан олдин D-димер  $481 \pm 31$  нг/мл бўлса, Гепарин билан даволаш фонида 5-кунда  $356 \pm 38$  нг/мл, 10-кунда эса  $274 \pm 26$  нг/мл ни ташкил этди. Эноксипарин билан даволашдан олдин 2-гурӯҳ беморларида D-димер  $485 \pm 33$  нг/мл бўлса, даволаш фонида эса 5-кунда  $314 \pm 32$  нг/мл, 10-кунда эса  $218 \pm 20$  нг/мл эканлиги аниқланди (2-жадвал).

**2-жадвал**

**Антикоагулянт даволаш фонида D-димер ўзгаришлари**

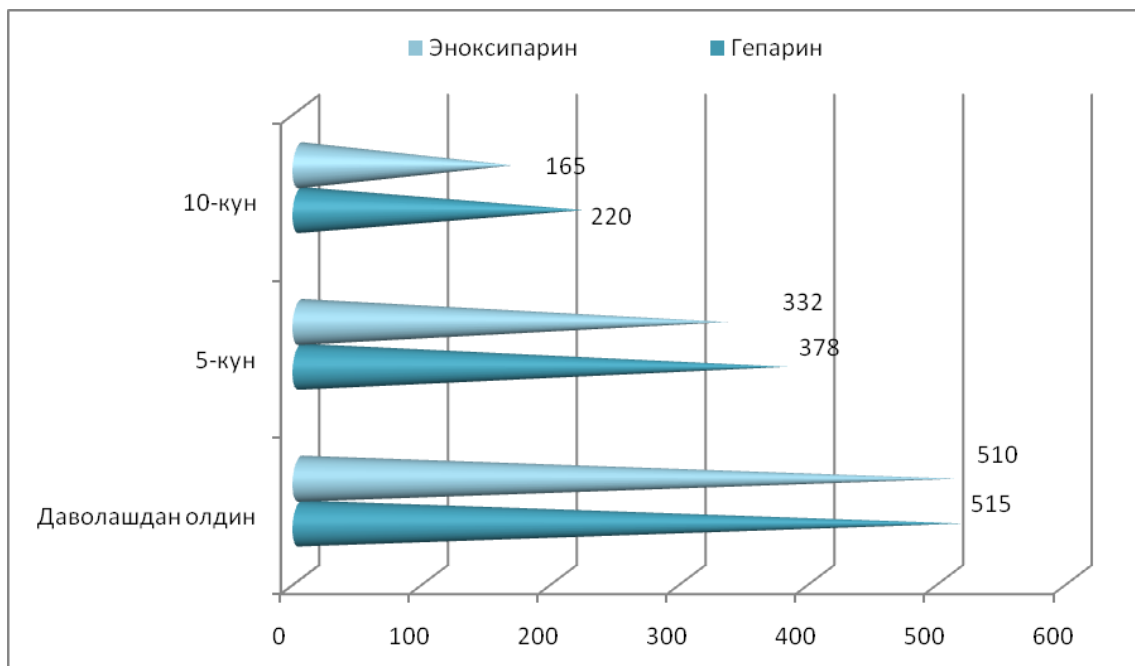
Гурӯҳлар	2-гурӯҳ		3-гурӯҳ	
	Гепарин	Эноксипарин	Гепарин	Эноксипарин
Даволаш тури				
Даволашдан олдин	$481 \pm 31$	$485 \pm 33$	$667 \pm 46$	$663 \pm 50$
5-кун	$356 \pm 38^{**}$	$314 \pm 32^{**}$	$409 \pm 39^{**}$	$374 \pm 32^{***}$
10-кун	$274 \pm 26^{***}$	$218 \pm 20^{***}$	$276 \pm 25^{***}$	$218 \pm 20^{***}$

Изоҳ: \* - назорат гурӯҳига нисбатан фарқ ишончли (\*- $P < 0,05$ ; \*\*- $P < 0,01$ ; \*\*\* -  $P < 0,001$ )

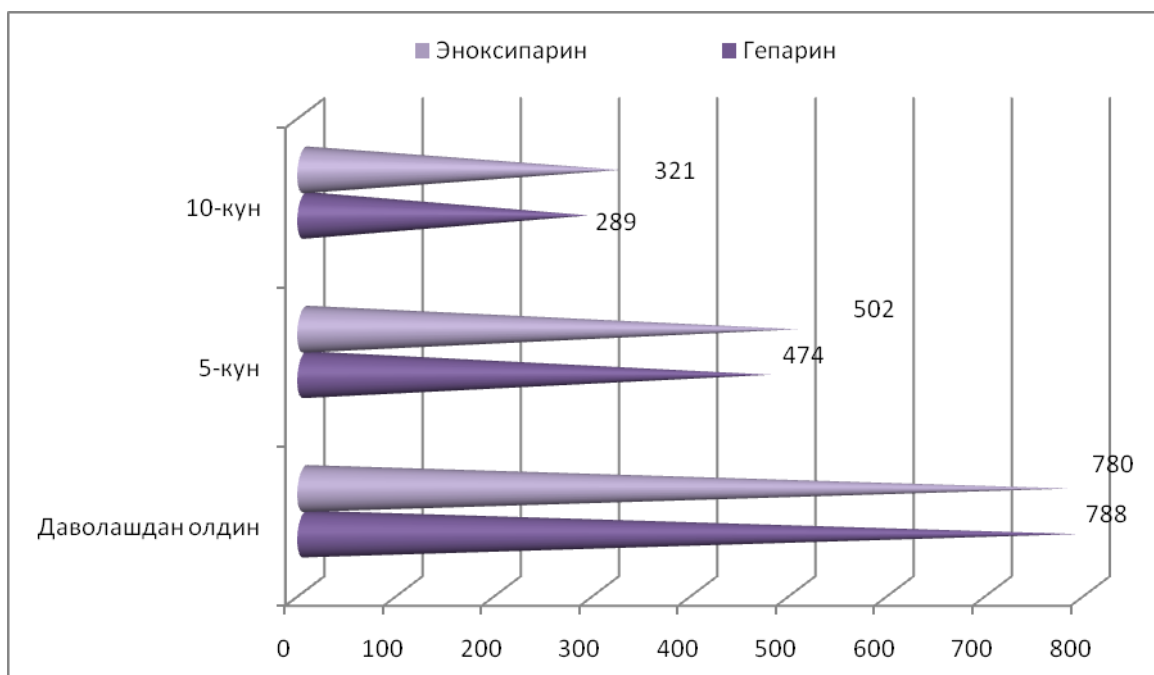
3-гурӯҳда даволашдан олдин D-димер  $667 \pm 46$  нг/мл бўлса, Гепарин билан даволаш фонида 5-кунда  $409 \pm 39$  нг/мл, 10-кунда эса  $276 \pm 25$  нг/мл ни ташкил этди. Эноксипарин билан даволашдан олдин D-димер  $663 \pm 50$  нг/мл бўлса, терапия фонида эса 5-кунда  $374 \pm 32$  нг/мл, 10-кунда эса  $218 \pm 20$  нг/мл эканлиги аниқланди.

Ферритин COVID-19 да даволашдан олдин 2-гурӯҳда  $515 \pm 45$  мкг/мл бўлса, Гепаринотерапия фонида 5-кунда  $378 \pm 33$  мкг/мл, 10-кунда эса  $220 \pm 20$  мкг/мл ни ташкил этди. Эноксипарин билан даволашдан олдин 2-гурӯҳда ферритин  $510 \pm 39$  мкг/мл бўлса, билан терапия таъсирида 5-кунда  $332 \pm 31$  мкг/мл, 10-кунда эса  $165 \pm 16$  мкг/мл эканлиги аниқланди.

COVID-19 билан касалланган 3-гурӯҳда даволашдан олдин ферритин  $784 \pm 65$  мкг/мл бўлса, Гепарин билан даволаш натижасида 5-кунда  $474 \pm 42$  мкг/мл, 10-кунда эса  $289 \pm 26$  мкг/мл ни ташкил этди. Эноксипарин билан даволашдан олдин ферритин  $784 \pm 65$  мкг/мл бўлса, терапия фонида эса ферритин 5-кунда  $502 \pm 48$  мкг/мл, 10-кунда эса  $321 \pm 29$  мкг/мл эканлиги аниқланди.

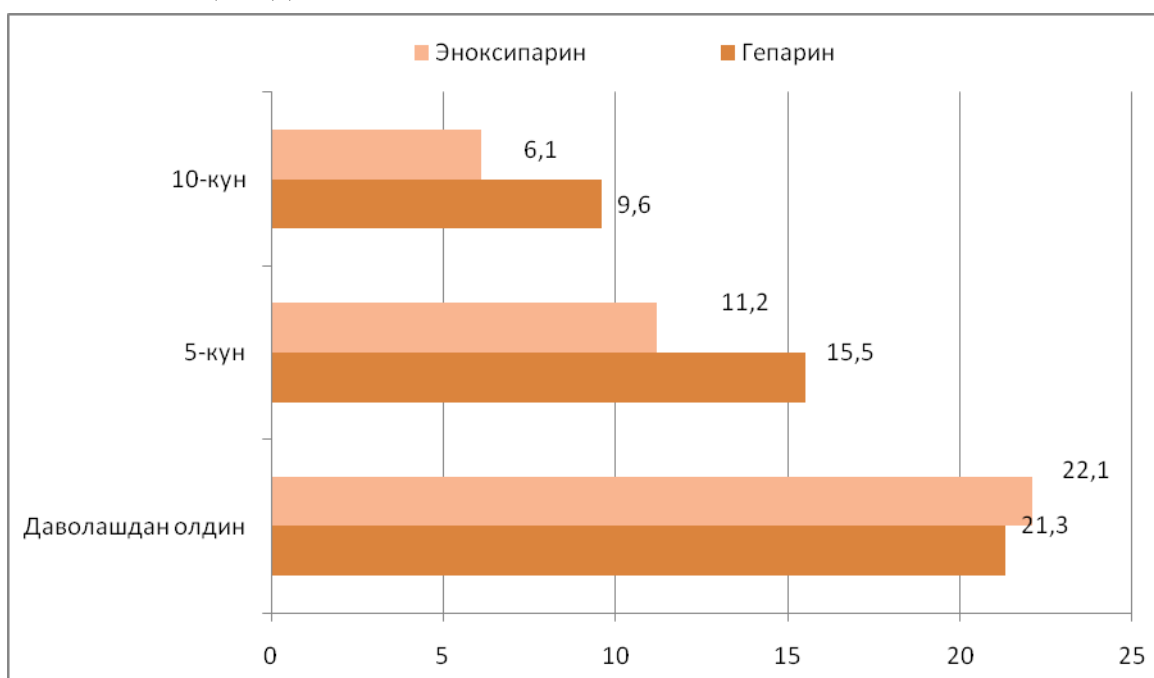


**13- расм. Антикоагулянт даволаш фонида 2-гурӯҳда ферритин**



**14- расм. Антикоагулянт даволаш фонида 3-гурухда ферритин**

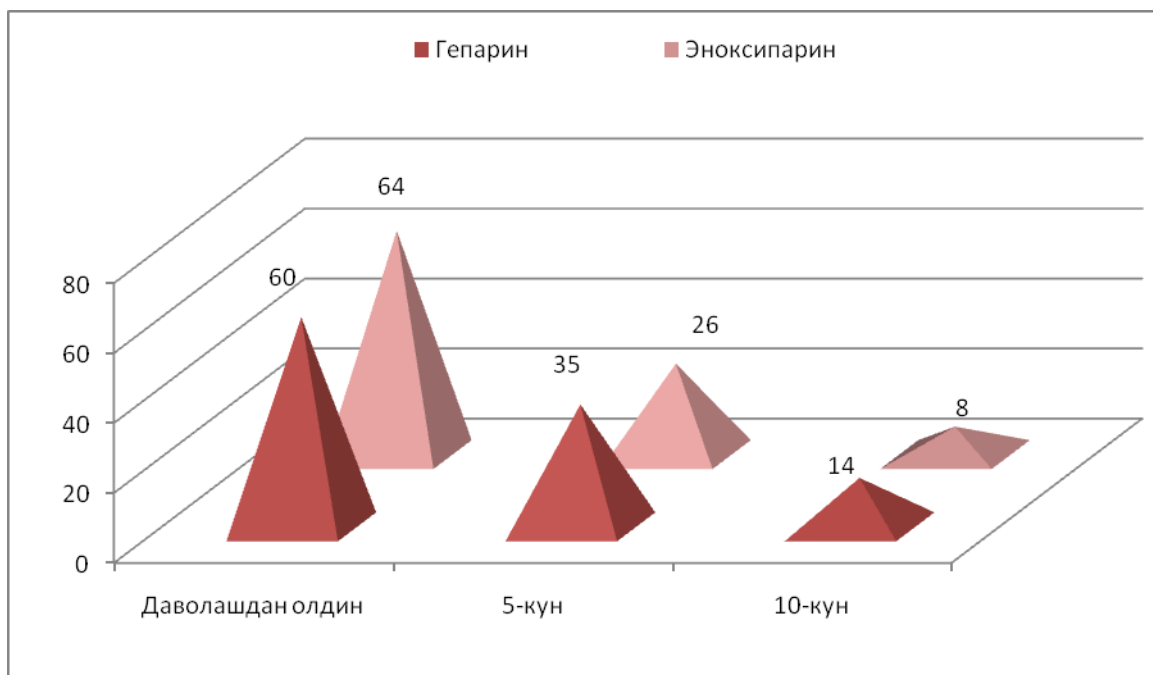
С реактив оқсил 2-гурухда даволашдан олдин  $21,3 \pm 1,8$  мг/л бўлса, Гепаринотерапия фонида 5-кунда  $15,5 \pm 1,3$  мг/л, 10-кунда эса  $9,6 \pm 0,8$  мкг/мл ни ташкил этди. Эноксипарин билан терапиядан олдин СРО  $22,1 \pm 1,8$  мг/л бўлса, даволаш таъсирида 5-кунда  $11,2 \pm 1,1$  мг/л, 10-кунда эса  $6,1 \pm 0,5$  мг/л эканлиги аниқланди.



**15- расм. Антикоагулянт даволаш фонида 2-гурухда СРО**

3-гурухда Гепарин билан даволашдан олдин СРО  $60 \pm 4,8$  мг/л бўлса, даволаш натижасида 5-кунда  $35 \pm 4,3$  мг/л, 10-кунда эса  $14 \pm 2,2$  мг/л ни

ташқил этди. Эноксипарин билан даволашдан олдин СРО  $64 \pm 5,0$  мг/л бўлса, даволаш фонида эса СРО 5-кунда  $26 \pm 1,8$  мг/л, 10-кунда эса  $8 \pm 0,7$  мг/л эканлиги аниқланди.



**16-расм. Антикоагулянт даволаш фонида 3-гурухда СРО**

Прокальцитонин 2-гурухда даволашдан олдин  $0,71 \pm 0,06$  нг/мл бўлса, Гепаринотерапия фонида 5-кунда  $0,53 \pm 0,02$  нг/мл, 10-кунда эса  $0,15 \pm 0,02$  нг/мл ни ташқил этди. Эноксипарин билан терапиядан олдин прокальцитонин  $0,73 \pm 0,05$  нг/мл бўлса, 5-кунда  $0,32 \pm 0,03$  нг/мл, 10-кунда эса  $0,05 \pm 0,01$  нг/мл бўлди. 3-гурухда даволашдан олдин прокальцитонин  $1,42 \pm 0,13$  нг/мл бўлса, Гепарин билан даволаш натижасида 5-кунда  $0,86 \pm 0,07$  нг/мл, 10-кунда эса  $0,21 \pm 0,03$  нг/мл ни ташқил этди. Эноксипарин билан даволашдан олдин прокальцитонин  $1,39 \pm 0,10$  бўлса, 5-кунда  $0,50 \pm 0,04$  нг/мл, 10-кунда эса  $0,12 \pm 1,1$  нг/мл эканлиги аниқланди (3-жадвал).

**3-жадвал**

**Антикоагулянт даволаш фонида прокальцитонин ўзгаришлари**

Гуруҳлар	2-гурух		3-гурух	
	Гепарин	Эноксипарин	Гепарин	Эноксипарин
Даволаш тури	Гепарин	Эноксипарин	Гепарин	Эноксипарин
Даволашдан олдин	$0,71 \pm 0,06$	$0,73 \pm 0,05$	$1,42 \pm 0,13$	$1,39 \pm 0,10$
5-кун	$0,53 \pm 0,02$	$0,32 \pm 0,03^{**}$	$0,86 \pm 0,07$	$0,50 \pm 0,04^{***}$
10-кун	$0,15 \pm 0,02^{**}$	$0,05 \pm 0,01^{***}$	$0,21 \pm 0,03^{***}$	$0,12 \pm 1,1^{***}$

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

Юқоридаги маълумотлардан кўриниб турибдики, Эноксипарин билан даволаш Гепарин билан даволашга нисбатан коагуляцион гемостаз кўрсаткичларини нормаллаштиришда анча самарадор бўлди. Шу билан бирга, Эноксипарин билан даволашда D-димер, ферритин, С реактив оксил ва прокальцитонин миқдори самаралироқ ўзгарди.

### **Иқтисодий самарадорликни баҳолаш**

Эноксипарин билан даволаш усулини тадбиқ этиш COVID-19 билан касалланган ўрта оғир ва оғир даражали беморларни стационар шароитида даволаниш вақтини камайтиради. Шунинг учун ижтимоий-иқтисодий самарадорликни ҳисоблаш учун Ўзбекистон Республикаси ССВ №254 буйруғи асосида тузилган норматив ҳужжатлар ва услубий тавсиялардан қўлланилди. Бунда вақтинчалик меҳнатга лаёқатсизлик вақтининг камайиши орқали иқтисодий самарадорликни ҳисоблаш учун қуйидаги формуладан фойдаланилди:

$$Э_{вр}-(D_1=D_2) \times (\Gamma+E) \times H - 0,15 \times K$$

Формуладаги қисқартмалар:

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

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

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

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

$H$  – тадбиқ этиш хажми (1 йилда ушбу усул қўлланиладиган беморлар сони),

0,15 - меъёрадаги самарадорлик коэффициенти,

#### **Ҳисоблаш:**

$D_1 = 10$  кун,  $D_2 = 8$  кун,  $\Gamma = 110\,000$  сум,  $E = 66\,000$  сум,  $H = 250$  бемор  
 $K = 0$  сум (қўшимча лаборатор-инструментал текширувларсиз)

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

**Натижа = 352 000 000**

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

**Натижа = 440 000 000**

Хулоса қилиб айтиш мумкинки, COVID-19 ни даволашда госпитализация 2 кунга қисқарди ва 250 та COVID-19 билан касалланган беморларга тавсия этилганда 1 йилда вақтинчалик иш қобилиятини йўқотиш муддатининг қисқариши - 88 000 000 сум тежалишига олиб келди.

COVID-19 да коагуляцион гемостаз ўзгаришларини ўз вақтида ташхислаш ва даволашни тадбиқ этиш гиперкоагуляцияни самарали

бартараф этади ва стационар даволаниш вақтини 2 кунга қисқаришига олиб келди, натижада беморнинг моддий харажати 18% га камайди.

### **Хулоса.**

1. 1- даражали COVID-19 билан касалланган беморларда коагуляцион гемостаз кўрсаткичлари ишончли ўзгармади, бироқ 2- ва 3- даражали оғирликдаги COVID-19 да ФҚТВ, ТВ, фибриноген ошганлиги кузатилди, бу эса гиперкоагуляциядан далолат беради.

3. D-димер, ферритин, С реактив оқсил ва прокальцитонин 1-гуруҳда меъёردа бўлса, 2- ва 3-гуруҳда эса сезиларли ошганлиги аниқланди.

4. Коронавирус инфекциясида кичик молекуляр гепарин билан комплекс даволаш гиперкоагуляцияни бартараф этди ва гепаринга нисбатан камроқ геморрагик асоратлар ривожланишига сабаб бўлди.

5. Коронавирус инфекциясида кичик молекуляр гепарин билан комплекс даволашни тадбиқ этиш гиперкоагуляцияни бартараф этишга ва стационар даволаниш кунларини 2 кунга қисқаришига олиб келди, натижада иқтисодий самарадорлик 18% га ошди.

### **Амалий тавсиялар**

1. COVID-19 билан касалланган беморларда коагуляцион гемостаз кўрсаткичларини текшириш тавсия этилади.

2. COVID-19 билан касалланган беморларда D-димер, ферритин, С реактив оқсил ва прокальцитонинни аниқлаш тавсия этилади.

3. Коронавирус инфекциясида тромботик асоратларни олдини олиш учун кичик молекуляр гепарин билан даволаш тавсия этилади.

## ҚЎЛЛАНИЛГАН АДАБИЁТЛАР РЎЙХАТИ

1. Бабаджанов А.С., Бабаджанова Ш.А., Курбанова З.Ч., Миразимов Д.Б. Анализ частоты и структуры тромбоэмболических осложнений и состояния гемокоагуляции у больных COVID-19 // Инфекция, иммунитет и фармакология. – 2021. - №3. – С. 42-50.
2. Бабаджанова Ш.А. Курбанова З.Ч. Коронавирус инфекциясида гемостаз патологиясини лаборатор таъхислаш ва даволаш: услубий тавсиянома. Тошкент, 2022. - Б. 14-16.
3. Бабаджанова Ш.А., Курбанова З.Ч., Муминов О.А. Частота тромбоэмболических осложнений у больных с коронавирусной инфекцией // Назарий ва клиник тиббиёт. – 2021. - №5. – С. 146-149.
4. Голдобин В.В. Атеротромботический инсульт: клинические показатели и параметры тромбоцитарного гемостаза у пациентов в остром периоде // Саратовский научно-медицинский журнал.—2012.—Т.8.—№4.—С.954–957.
5. Деревянчук Е.Г., Александрова А.А., Рымашевский А.Н. Роль гомоцистеина и фолиевой кислоты в развитии гестоза на поздних этапах // Валеология. - 2011. - №3. - С.63–66.
6. Зотова И.В.и др. Оценка риска тромбоэмболий при мерцательной аритмии: современное состояние проблемы //Атеротромбоз.—2013.—№1.—С.21–32.
7. Иноятова Ф.Х., Бабаджанова Ш.А., Курбанова Н.Н., Курбанова З.Ч. Гемостаз: основные принципы функционирования, методы оценки, патофизиологические аспекты: методическое пособие. – Ташкент, 2014. – 46 с.
8. Иноятова Ф.Х., Курбанова З.Ч., Бабаджанова Ш.А. COVID-19 билан касалланган ўзбек беморларида гемостазни бузилиш даражаси ва MTHFR гени rs1801133 ва rs1801131 полиморфизмлари ўртасида боғлиқлик // Pedagog. -2021. -№3. –Б. 564-579.
9. Иноятова Ф.Х., Курбанова З.Ч., Бабаджанова Ш.А. COVID-19 билан касалланган ўзбек беморларида касалликнинг оғирлик даражаси ва гомоцистеин концентрациясига MTR гени rs1805087, MTRR гени rs1801394 полиморфизмларининг боғлиқлиги// O'zbekistonda fanlararo innovatsiyalar va ilmiy tadqiqotlar jurnali. –2022. -№13. –В. 208-227.
10. Курбанова З. Ч, Бабаджанова Ш. А, Сердал Коркмаз, Хўшбоқова Г.Ў. COVID-19 бўлган беморларда қон кўрсаткичлари // O'zbekistonda fanlararo innovatsiyalar va ilmiy tadqiqotlar jurnali. Vol. 2 No. 17 (2023): 414-420.
11. Курбанова З.Ч., Бабаджанова Ш.А. Диагностика и лечение приобретенной тромбоцитопатии: методические рекомендации. – Ташкент, 2018. – 21 с.
12. Курбанова З.Ч., Бабаджанова Ш.А. Оценка эффективности антиагрегантной терапии при коронавирусной инфекции // Pedagogical sciences and teaching methods. -No17. –С. 120-122.

13. Курбонова З.Ч., Бабаджанова Ш.А. Гиперкоагуляцион синдромда тромбофилия генлари полиморфизмининг аҳамияти // Тиббиётда янги кун. – 2022. -№1 (39). –Б. 96-100.
14. Курбонова З.Ч., Бабаджанова Ш.А. Коронавирус инфекциясида тромбофилия генлари полиморфизмини лаборатор таъхислаш: услубий тавсиянома. Тошкент, 2022. - 20 б.
15. Курбонова З.Ч., Бабаджанова Ш.А. Коронавирус инфекциясида гиперкоагуляцион синдромни даволашни такомаллаштириш. 2022. Патент № DGU 18726. Талабнома № DGU 2022 2627.
16. Курбонова З.Ч., Бабаджанова Ш.А. Коронавирус инфекциясида коагуляцион гемостаз бузилишининг лаборатор диагностикаси // Замонавий тиббиётда клиник лаборатор инновацияларнинг аҳамияти. – 2022. - №1. – Б. 125-127.
17. Курбонова З.Ч., Бабаджанова Ш.А. Коронавирус инфекциясида антиагрегант терапия самарадорлигини баҳолаш // Ўзбекистон фармацевтик хабарномаси. 2022. №4. С. 48-53.
18. Курбонова З.Ч., Бабаджанова Ш.А., Муминов О.А. Лабораторный мониторинг патологии коагуляционного гемостаза у больных COVID-19 // Назарий ва клиник тиббиёт. – 2021. №5. – С. 149-151.
19. Курбонова З.Ч., Бабаджанова Ш.А., Миразимов Д.Б., Муминов О.А. Характеристика функции тромбоцитов при COVID-19 // Тошкент тиббиёт академияси ахборотномаси. – 2021. -№1. – Б. 34-36.
20. Курбонова З.Ч., Муминов О.А. COVID-19 этиологияси ва патогенези тўғрисидаги замонавий талқин (адабиётлар шарҳи) // Назарий ва клиник тиббиёт. – 2021. - №5. – Б. 84-86.
21. Курбонова З.Ч., Муминов О.А. Коронавирус инфекцияси клиник хусусиятлари // Назарий ва клиник тиббиёт. – 2022. - №5. – С. 87-89.
22. Курбонова З.Ч. Коронавирус инфекциясида томир-тромбоцитар гемостаз патологияси // Педиатрия. 2023. №4. С. 121-125.
23. Львова О.А. и др. Эпидемиология и этиология инсультов у детей грудного возраста //Неврология. Нейропсихиатрия. Психосоматика. — 2013. — №25. — С.50–55.
24. Момот А.П. Состояние тромботической готовности—возможности современной диагностики и перспективы //Медицинский алфавит. Современная лаборатория.—2013.— №1.—С.20–23.
25. Овсянникова А.Н. и др. Клинико-генетическая характеристика больных ишемическим инсультом молодого и среднего возраста //Ульяновский медико-биологический журнал. — 2016. — №3. — С.48–58.
26. Селиванов Е.А., Бессмельцев С.С., Капустин С.И. Молекулярная диагностика наследственных тромбофилий как основа персонализированной терапии тромбоэмболических заболеваний //Современные медицинские технологии.—2011.—№6.- С.25-27.
27. Трифонова Е.А., Спиридонова М.Г., Максимова Н.Р., Ноговицына А.Н., Степанов В.А. Генетическое разнообразие и структура галлотипов локуса



МТНFR в якутской популяции //Якутский медицинский журнал. -2009. - №2(26). -С.40–42.

28. Фетисова И.Н. Полиморфизм генов фолатногоцикла и болезни человека //Вестник Ивановской медицинской академии. - 2006. - Т.11, №1-2. - С.77–82.

29. Шагазатова Б.Х., Бахадиров С.К., Курбонова З.Ч. Полиморфизм генов метилентетрагидрофолатредуктазы у пациентов сахарным диабетом с диабетической нефропатией // Scientific collection «Interconf». – 2021. -№90. – С. 400-405.

30. Ackermann M., Verleden S.E., Kuehnel M. et al. Pulmonary vascular endothelialitis, thrombosis, and angiogenesis in Covid-19. //N Engl J Med. –2020. – №383(2). – P.120–128. <https://doi.org/10.1016/10.1056/NEJMoa2015432>.

31. Assiri A, Al-Tawfiq JA, Al-Rabeeh AA et al. Epidemiological, demographic, and clinical characteristics of 47 cases of Middle East respiratory syndrome coronavirus disease from Saudi Arabia: a descriptive study // Lancet Infect Dis.- 2013.- №13(9).- b. 752–761.

32. Babadzhanova Sh.A. Kurbonova Z.Ch. Pathology Of Vascular-Platelet And Coagulation Hemostasis In Coronavirus Infection (Literature Review) // Eurasian Medical Research Periodical. – 2022. - №14. – С. 149-156.

33. Bennett J, Dolin R, Blaser MJ. Principles and Practice of Infectious Diseases.8th Edition // Elsevier.- 2014.- №8(2)- b. 3904.

34. Bhimraj A, Morgan RL, Shumaker AH, Lavergne V, Baden L, Cheng VC, Edwards KM Gandhi R, Muller WJ, O'Horo JC, Shoham S, Murad MH, Mustafa RA, Sultan S, Falck-Ytter Y. Infectious Diseases Society of America Guidelines on the Treatment and Management of Patients with COVID-19. ClinInfectDis. 2020:ciaa478. doi: 10.1093/cid/ciaa478.

35. Chan et al. Simulation of the clinical and pathological manifestations of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) in golden Syrian hamster model: implications for disease pathogenesis and transmissibility. //Clin. Infect. Dis. – 2020. – №3;71(9). –P. 2428-2446. doi: 10.1093/cid/ciaa325.

36. Deng Y., Zou J.H., Sun S.S., Liu B.J., Wang L., Shi J.Y., Xiong X.A. and Zhang S.F. Tag-based Analysis at the BESIII Experiment. Journal of Physics: Conference Series 1525 (2020) V 314. 012083 IOP Publishing doi:10.1088/1742-6596/1525/1/012083.

37. Harteman J.C. Role of thrombophilic factors in full-term infants with neonatal encephalopathy //Pediatr.Res.—2013.—№73.—P.80–86.

38. Huang C, Wang Y, Li X et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. // Lancet.- 2020.-№395(10223).-b.497–506.

39. Järemo P., Eriksson-Franzen M., Milovanovic M. Platelets, gender and acute cerebral infarction. //JTranslMed.—2015.—№13.—P.267.

40. Inciardi R.M., Lupi L., Zaccone G. et al. Cardiac involvement in a patient with coronavirus disease 2019 (COVID-19).JAMA Cardiol. 2020;5(7):819–24. <https://doi.org/10.1001/jamacardio.2020.1096>.

41. Inoyatova F.Kh., Kurbonova Z.Ch., Babadzhanova Sh.A. 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.
42. Inoyatova Feruza Khidoyatovna, Zumrad Chutbayevna Kurbonova, Shaira Agzamovna Babadjanova. Relationship Of Polymorphisms Of MTR Gene rs1805087, MTRR Gene rs1801394 Hohomocystein Concentration And Covid-19 Severity In Uzbek Patients // *Neuroquantology.* 2022, Vol. 20 (12). P. 2061-2075.
43. Klok F., Kruip M., van der Meer N. et al. Confirmation of the high cumulative incidence of thrombotic complications in critically ill ICU patients with COVID-19: an updated analysis // *Thromb Res.* – 2020. №191. – P. 148–150. <https://doi.org/10.1016/j.thromres.2020.04.041>.
44. Kopyta I. et al. Neonatal arterial ischemic stroke and limb ischemia—clinical course and risk factors analysis // *Ginekol Pol.* — 2016. — Vol.87. — №6. —P.473–475.
45. Kurbonova Z.Ch., Babadzhanova Sh.A. Pathology Of Vascular-Platelet And Coagulation Hemostasis In Coronavirus Infection (Literature Review) // *Eurasian Medical Research Periodical.* –2022. –T. 14. –C. 149-156.
46. Kurbonova Z.Ch., Babadjanova Sh.A. Characteristics of Coagulation Hemostasis in Corona Virus Infection // *Jundishapur journal of Microbiology.* – 2022. -No2 (15). –C. 453-460.
47. Kurbonova Z.Ch., Babadjanova Sh.A. Violations of coagulative hemostasis in patients with liver cirrhosis of the viral etiology // *European science review.* –2018. –No. 7-8.–P. 128-130.
48. Kurbonova Z.Ch., Babadjanova Sh.A. Koronavirus infeksiyasida trombofiliya genlari o'zgarishlarining gemostaz tizimiga ta'siri // *Amaliy va tibbiyot fanlari ilmiy jurnali.* 2023. №2. C. 246-253.
49. Kurbonova Z.Ch., Babadzhanova Sh.A. Prognostic Significance of Thrombophilia Gene Polymorphism in COVID-19 // *Eurasian Medical Research Periodical.* 2023. №17. C. 61-68.
50. Lu H, Stratton CW, Tang YW. Outbreak of pneumonia of unknown etiology in Wuhan, China: the mystery and the miracle // *J. Med. Virol.*-2020.- №92(4). - B.401–402.
51. Mallick A.A. Childhood arterial ischemic stroke incidence, presenting features, and risk factors: a prospective population-based study // *Lancet Neurol.*— 2014.—Vol.13.—№1.—P. 35–43.
52. 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.