

**ТОШКЕНТ ТИББИЁТ АКАДЕМИЯСИ ХУЗУРИДАГИ ИЛМИЙ  
ДАРАЖАЛАР БЕРУВЧИ DSc.04/30.12. 2019.Tib.30.02 РАҚАМЛИ  
ИЛМИЙ КЕНГАШ**

---

**ТОШКЕНТ ТИББИЁТ АКАДЕМИЯСИ**

**БОЛТОНОВА ФЕРУЗА ГАНЖАБОНОВА**

**COVID-19 БЕМОРЛАРИДА ГЕМОСТАЗ ТИЗИМИДАГИ  
БУЗИЛИШЛАРНИ ТУЗАТИШ УСУЛЛАРИ САМАРАДОРЛИГИНИ  
БАҲОЛАШ**

**14.00.29 – Гематология ва трансфузиология**

**ТИББИЁТ ФАНЛАРИ БЎЙИЧА ФАЛСАФА ДОКТОРИ (PhD)  
ДИССЕРТАЦИЯСИ АВТОРЕФЕРАТИ**

**ТОШКЕНТ – 2024**

**Фалсафа доктори (PhD) диссертацияси автореферати мундарижаси**

**Оглавление автореферата диссертации доктора философии (PhD)**

**Contents of the abstract of doctor of philosophy (PhD) dissertation**

**Болтоева Феруза Ганжабоевна**

COVID-19 беморларида гемостаз тизимидаги

бузилишларни тузатиш усуллари самарадорлигини баҳолаш..... 3

**Болтоева Феруза Ганжабоевна**

Оценка эффективности методов коррекции нарушений в системе

гемостаза у больных COVID-19..... 25

**Boltoyeva Feruza Ganjaboyevna**

Assessment of the effectiveness of methods for correcting disorders in the

hemostasis system in patients with COVID-19..... 47

**Эълон қилинган ишлар рўйхати**

Список опубликованных работ

List of published works ..... 51

**ТОШКЕНТ ТИББИЁТ АКАДЕМИЯСИ ҲУЗУРИДАГИ ИЛМИЙ  
ДАРАЖАЛАР БЕРУВЧИ DSc.04/30.12. 2019.Tib.30.02 РАҚАМЛИ  
ИЛМИЙ КЕНГАШ**

---

**ТОШКЕНТ ТИББИЁТ АКАДЕМИЯСИ**

**БОЛТОНОВА ФЕРУЗА ГАНЖАБОНОВА**

**COVID-19 БЕМОРЛАРИДА ГЕМОСТАЗ ТИЗИМИДАГИ  
БУЗИЛИШЛАРНИ ТУЗАТИШ УСУЛЛАРИ САМАРАДОРЛИГИНИ  
БАҲОЛАШ**

**14.00.29 – Гематология ва трансфузиология**

**ТИББИЁТ ФАНЛАРИ БЎЙИЧА ФАЛСАФА ДОКТОРИ (PhD)  
ДИССЕРТАЦИЯСИ АВТОРЕФЕРАТИ**

**ТОШКЕНТ – 2024**

**Фалсафа доктори (PhD) диссертацияси мавзуси Ўзбекистон Республикаси Олий таълим, фан ва инновациялар вазирлиги ҳузуридаги Олий аттестация комиссиясида В2022.1.PhD/Tib2555 рақам билан рўйхатга олинган.**

Диссертация Тошкент тиббиёт академиясида бажарилган.

Диссертация автореферати уч тилда (ўзбек, рус, инглиз (резюме)) Илмий кенгаш веб-саҳифасида ([www.tma.uz](http://www.tma.uz)) ва «Ziyonet» Ахборот-таълим порталида ([www.ziyonet.uz](http://www.ziyonet.uz)) жойлаштирилган.

**Илмий раҳбар:**

**Бабаджанова Шоира Агзамовна**  
тиббиёт фанлари доктори, профессор

**Расмий оппонентлар:**

**Бобоев Қодиржон Тухтабаевич**  
тиббиёт фанлари доктори, профессор

**Болтаев Камол Жумаевич**  
тиббиёт фанлари доктори

**Етакчи ташкилот:**

**Тиббиёт ходимларининг касбий малакасини ривожлантириш маркази**

Диссертация ҳимояси Тошкент тиббиёт академияси ҳузуридаги Илмий даражалар берувчи DSc.04/30.12.2019.Tib.30.02 рақамли Илмий кенгашнинг 2024 йил «\_\_\_\_\_» \_\_\_\_\_ соат \_\_\_\_\_ даги мажлисида бўлиб ўтади (Манзил: 100109, Тошкент шаҳри, Олмазор тумани, Фаробий кўчаси 2-уй. Тел/факс: (+99878) 150-78-25, e-mail: [tta2005@mail.ru](mailto:tta2005@mail.ru)).

Диссертация билан Тошкент тиббиёт академиясининг Ахборот-ресурс марказида танишиш мумкин (\_\_\_\_\_ рақами билан рўйхатга олинган). Манзил: 100109, Тошкент шаҳри, Олмазор тумани, Фаробий кўчаси 2-уй. Тел.: +998-78 150-78-14.

Диссертация автореферати 2024 йил «\_\_\_\_\_» \_\_\_\_\_ куни тарқатилди.  
(2024 йил «\_\_\_\_\_» \_\_\_\_\_ даги \_\_\_\_\_ рақамли реестр баённомаси).

**А.Г. Гадаев**

Илмий даражалар берувчи илмий кенгаш раиси, тиббиёт фанлари доктори, профессор

**Д.А. Набиева**

Илмий даражалар берувчи илмий кенгаш котиби, тиббиёт фанлари доктори, профессор

**А.Д. Махмудова**

Илмий даражалар берувчи илмий кенгаш қошидаги илмий семинар раиси, тиббиёт фанлари доктори, профессор

## КИРИШ (фалсафа доктори (PhD) диссертациясининг аннотацияси)

Диссертация мавзусининг долзарблиги ва зарурияти. Дунёда коронавирус инфекцияси (COVID-19) ва унинг постковид синдром деб номланувчи асоратлари кенг тарқалган ва тиббиётдаги долзарб муаммога айланиб улгурди. Жаҳон соғлиқни сақлаш ташкилотининг (ЖССТ) статистик маълумотлари шуни кўрсатадики, «COVID-19 пандемияси бошланишидан шу кунгача 771 549 718 ҳолат кузатилган. Шундан Европа мамлакатларига 276 670 008, Тинч океани ғарбий қисмида 207 400 028, Америкада 193 318 236, Осиё давлатларида 61 208 525, Ўрта ер давлатларида 23 398 767 ва Африка қитъасида 9 553 390 касалланиш аниқланган. Бу беморлар орасида ўлим 6 974 476 та бўлиб, ҳозирги кунда касалликнинг ўсиш ҳолати ҳафтасига 31 939 тани ташкил этади..»<sup>1</sup>. COVID-19 билан оғриган беморларда гемостаз коагуляцион босқичининг бузилиши жуда кўплаб тромботик асоратларга сабабчи бўлди. Бу ҳолатни айниқса гиподинамия, ўткир ва сурункали ҳамроҳ касалликлар, кекса ёш каби омиллар яънада кучайтирди. Дунёдаги кўплаб тадқиқотлар постковид синдромнинг ривожланиш механизмларини топишга, беморларнинг ногиронлик ва ўлим хавфини камайтирадиган реабилитация чораларини ишлаб чиқишга қаратилган. Шу муносабат билан, постковид синдромнинг клиник ва патогенетик хусусиятларини ўрганиш ҳамда унинг асоратларини ҳисобга олган ҳолда беморларни даволашнинг муқобил тактикасини аниқлаш замонавий тиббиётнинг долзарб муаммосидир.

Жаҳонда COVID–19 гемостаз тизими бузилишини ўрганиш ва даволашга оид кўплаб илмий тадқиқотлар бажарилди. Жумладан, COVID-19 этиологияси ва патогенези, клиник белгилари, ўпка, жигар, буйрак, юрак – қон томир, асаб, ошқозон – ичак тизимининг зарарланиши, ўткир респиратор дистресс синдроми (ЎРДС) ривожланиши ва унинг ҳавфи, тарқалган томир ичи ивиш синдроми, ўлим даражаси ва унинг ҳавф омиллари, COVID-19 лаборатор диагностикаси, томир-тромбоцитар ва коагуляцион бузилишлар, фибринолитик тизимдаги ўзгаришлар ҳамда D-димер миқдорининг ошиши, инструментал текширишлар, жумладан рентгенологик тадқиқотлар, касалликни олдини олиш, бирламчи ва иккиламчи профилактика, COVID-19 ни даволаш, парваришлаш, касаллик реабилитациясига бағишланган ишлар алоҳида аҳамият касб этади.

Мамлакатимизда тиббиёт соҳасини яънада юксалтириш, амалга оширилаётган ислохатлар асосида аҳоли орасида юқумли касалликлар тарқалишини олдини олиш, ўз вақтида ташхислаш ва даволашга қаратилган чора-тадбирлар кучайтирилмоқда, жумладан COVID-19 ва унинг асоратларини ташхислаш ҳамда даволашни янги усуллари ишлаб чиқилмоқда. «Ўзбекистон Республикасида коронавирус инфекцияси тарқалишининг олдини олиш, у бўйича эпидемиологик вазиятнинг ёмонлашиш эҳтимоли белгиларини ўз вақтида аниқлаш ва касалланиш хавфини камайтириш ҳамда беморларга малакали тиббий ёрдам

<sup>1</sup>«Жаҳон соғлиқни сақлаш ташкилотининг 25.05.2023 ҳисоботи» <https://covid19.who.int/>

кўрсатишга қаратилган профилактик ва эпидемияга қарши кечиктириб бўлмайдиган зарур тадбирларни амалга ошириш»<sup>2</sup> каби вазифалар белгиланган. Бу вазифаларни бажариш мамлакатимизда COVID-19 ва унинг асоратларини ўз вақтида ташхислаш ҳамда даволашни яънада такомиллаштириш, аҳолига тиббий хизмат кўрсатишда янги усулларни қўллаш орқали оғир тромбоемболик асоратларни олдини олиш имконини беради.

Ўзбекистон Республикаси Президентининг 2022 йил 28 январдаги ПФ-60-сон «2022 — 2026 йилларга мўлжалланган Янги Ўзбекистоннинг тараққиёт стратегияси тўғрисида»ги, 2020 йил 25 июлдаги ПФ-6035-сон «Коронавирус пандемиясини юмшатиш, аҳолининг санитария–эпидемиологик осойишталиги ва саломатлигини сақлаш тизимини тубдан такомиллаштириш чора–тадбирлари тўғрисида»ги фармонлари, 2021 йил 28 июлдаги ПҚ-5199 «Соғлиқни сақлаш соҳасида ихтисослаштирилган тиббий ёрдам кўрсатиш тизимини такомиллаштириш чора-тадбирлар тўғрисида»ги, 2020 йил 26 мартадаги ПҚ-4649-сон «Ўзбекистон Республикасида коронавирус инфекцияси кенг тарқалишининг олдини олишга доир қўшимча чора-тадбирлар тўғрисида»ги қарорлари ҳамда мазкур соҳага тегишли бошқа меъёрий-ҳуқуқий ҳужжатларда белгиланган вазифаларни бажаришга мазкур диссертация тадқиқоти муайян даражада хизмат қилади.

**Тадқиқотнинг республика фан ва технологиялари ривожланишининг устувор йўналишларига мослиги.** Мазкур тадқиқот Ўзбекистон Республикаси фан ва технологиялар ривожланишининг VI. «Тиббиёт ва фармакология» устувор йўналишига мувофиқ бажарилган.

**Муаммонинг ўрганилганлик даражаси.** Дунёда сўнгги 3 йил ичида COVID-19 ни ўз вақтида ташхислаш, самарали даволаш ва оғир асоратларини олдини олишга оид тадқиқотлар талайгина, адабиётларда турли хил ташхислаш ва даволаш усуллари келтирилган, бироқ энг самарали даволаш усулини аниқлаш, COVID-19 билан касалланган беморларда кечки асоратларни даволаш ва олдини олиш учун яъна кўплаб тадқиқотлар олиб бориш лозим. Таі W. ва ҳаммуаллифларининг маълумотларига кўра, SARS-CoV-2 нинг вирулентлиги вирус ташқи қобиғидаги S протеинли рецепторига боғлиқ бўлиб, у одам организмидаги ангиотензин-айлантирувчи фермент 2 рецептори билан таъсирлашади ва хужайранинг ичига киради (Таі W. et al, 2020). Одам организмида ACE2 рецептори кенг тарқалган бўлиб, ўпка тўқимасида, қон томирлар эндотелиал хужайралирида, ошқозон–ичак тизимида, буйракда, жигар ва ўт йўллари хужайралирида, кўз конъюнктиваси, ошқозон ости беzi хужайраларида бор (Tang N et al, 2020).

COVID-19 билан касалланган беморларда ҳаддан ташқари кўп яллиғланиш цитокинларининг ошиб кетиши иммун тизимни ишдан чиқаради, ўта кучли иммун реакция эса “цитокин бўрони” ни келтириб

---

<sup>2</sup> Ўзбекистон Республикаси Вазирлар Маҳкамасининг 04.08.2020 йилдаги 461-сон «Коронавирус инфекциясини юктирган беморларга тиббий ёрдам кўрсатиш самарадорлигини ошириш чора-тадбирлари тўғрисида»ги қарори

чиқаради (Wang Y.D. et al, 2020). «Цитокин бўрони» бутун организмда тарқалган эндотелий дисфункциясига олиб келади (Lin L. et al, 2020), бу эса биринчи навбатда ўпкада яллиғланиш жараёни билан бирга унинг томирларида кучли қон қўйилиш ҳолатлари, микро ва макротромбозлар, қон айланишини бузилиши, организмда кислород танқислиги, ЎРДС га олиб келади (Lodigiani C. et al., 2020). Шу билан бирга, эндотелиал дисфункция натижасида прокоагулянтлар фаоллашади ва гемостаз тизимида гиперкоагуляция кузатилиб, турли хил калибрдаги қон томирларда тромбозлар ривожланади (Arachchillage D.R. et al, 2020).

Ўзбекистонда охириги йилларда А.Г.Гадаев, Ш.Я.Зокирхўжаев, А.Н.Арипов, Н.М. Нуриллаева, Х.А. Акиловлар бошчилигида сурункали юрак етишмовчилиги ва COVID–19 да буйраклар функционал захираси ва гемодинамик кўрсаткичлари, COVID-19 касаллигини ўтказган сурункали гепатит ва жигар циррозида клиник-иммунологик ва функционал-метаболик ўзгаришлар, COVID-19 да сурункали юрак етишмовчилигининг ривожланишида фиброз биомаркерининг прогностик аҳамияти, COVID–19 пандемиясида аҳолига ихтисослаштирилган тиббий ёрдам самарадорлигини ошириш, коронавирус инфекциясининг сероэпидемиологик таҳлиллари асосида профилактик ва эпидемияга қарши чора–тадбирларни такомиллаштириш баҳоланган.

Коронавирус инфекциясида гемостаз тизими кўп томонлама ўрганилган бўлсада, гиперкоагуляция билан кечадиган постковид синдромида гемостазнинг ҳолати ва даволаш чораларининг самарадорлиги кўриб чиқилмаган. COVID–19 нинг кечки асоратлари бўлган сон суяги бошчасининг асептик некрози, каверноз синус тромбози, чуқур веналарнинг тромбози каби постковид асоратларда гемостаз тизими ва ундаги ўзгаришларни даволаш чоралари охиригача ишлаб чиқилмаган.

**Диссертация тадқиқотнинг диссертация бажарилган олий таълим муассасасининг илмий–тадқиқот ишлари режалари билан боғлиқлиги.** Диссертация тадқиқоти Тошкент тиббиёт академияси илмий–тадқиқот ишлари режасининг №01.1800233 «Қон тизими касалликларининг клиник биокимёвий ва молекуляр–биологик аспекти. Донорлик муаммолари» (2018–2023 й) мавзуси доирасида бажарилган.

**Тадқиқотнинг мақсади:** COVID-19 ўтказган ва постковид синдром билан касалланган беморларда гемостазиологик бузилишларни ўрганиш ва антикоагулянт терапия самарадорлигини баҳолашдан иборат.

**Тадқиқот вазифалари:**

COVID-19 да тромботик асоратларни олдини олиш учун антикоагулянт терапия билан даволаш самарадорлигини баҳолаш;

COVID-19 билан касалланган беморларда коагуляцион гемостаз кўрсаткичларини аниқлаш;

коронавирус инфекцияси билан касалланган беморларда антикоагулянт терапиянинг асоратларини ўрганиш;

постковид синдром билан касалланган беморларда коагуляцион гемостаз ҳолати ва тромбозэмболик асоратларини аниқлаш;

постковид синдром билан касалланган беморларда коагуляцион гемостаз патологиясида даволашни такомиллаштириш;

постковид синдром билан касалланган беморлар учун антикоагулянт терапия алгоритми ишлаб чиқиш.

**Тадқиқотнинг объекти** сифатида 2021-йилда Хоразм вилояти кўп тармоқли тиббиёт марказида COVID-19 билан касалланган 187 нафар, 2022-2023 йилларда постковид синдром билан 100 нафар бемор олинган.

**Тадқиқотнинг предмети** сифатида беморлар веноз қон материаллари олинган.

**Тадқиқотнинг усуллари:** Тадқиқот вазифаларини ҳал этиш мақсадида умумий клиник, гематологик, коагулологик, биокимёвий, инструментал, иммунологик ва статистик текшириш усулларидадан фойдаланилган.

**Тадқиқотнинг илмий янгилigi** қуйидагилардан иборат:

коронавирус инфекцияси билан касалланган беморларда ўрта молекуляр гепарин билан даволашда паст молекуляр гепарин билан даволашга нисбатан антикоагулянт таъсир кучлироқ бўлди, шунинг учун ўрта молекуляр гепарин билан даволаганда геморрагик асоратлар 11,8% ҳолатда кузатилган бўлса, паст молекуляр гепарин билан даволашда 1,6% беморда кузатилиши исботланган;

коронавирус инфекцияси билан касалланган беморларда коагуляцион гемостазда касалликнинг кучайиши билан гиперкоагуляция белгилари мавжудлиги аниқланган;

постковид синдром асоратларидан бўлган сон суяги бошчасининг асептик некрози, каверноз синус ва оёқ чуқур веналар тромбозида гемостазиологик ўзгаришларни текширганда гиперкоагуляцион ўзгариш борлиги аниқланган;

постковид синдром билан касалланган беморларда амбулатор даволаш учун перорал антикоагулянт терапияни коагулограмма назорати остида узоқ муддат қабул қилиш афзаллиги аниқланган.

**Тадқиқотнинг амалий натижалари** қуйидагилардан иборат:

COVID-19 билан оғриган беморларда гемостаз тизимида гиперкоагуляция борлиги ўрганиб чиқилган

COVID-19 билан оғриган беморларда гиперкоагуляцияни бартараф этиш учун паст молекуляр гепарин ва ўрта молекуляр гепарин билан даволаш самараси солиштирма баҳоланган;

постковид синдром билан оғриган беморларда коагуляцион гемостаз тизимида кучли ўзгаришлар борлиги очиқ берилган;

постковид синдромда тромботик асоратларнинг олдини олиш учун гемостаз бузилишларини эрта лаборатор ташхислаш ва узоқ вақт даволаш тасдиқланди.

постковид синдроми билан оғриган беморларни эрта ташхислаш, даволаш ва мониторинг қилиш учун «постковид синдроми бўлган беморлар учун антикоагулянт терапия алгоритми» ишлаб чиқилди

**Тадқиқот натижаларининг ишончлилиги.** Тадқиқот ишида замонавий диагностик усуллардан фойдаланилганлиги, назарий билимларнинг амалий

натижаларга мутаносиблиги, тадқиқотда қўлланилган текширувларнинг мантикий тўғри келиши, олинган беморлар миқдорининг кўплиги, олинган натижалар умумий клиник, гематологик, коагулологик, биокимёвий, иммунологик ва статистик тадқиқот усулларига асосланганлиги, шунингдек, COVID-19 да коагуляцион гемостаз тизими бузилиши, постковид синдромни этиопатогенези, клиникаси, лаборатор ҳамда асбобий тадқиқот усуллари ва даволаш усуллари халқаро ҳамда маҳаллий олимларнинг маълумотлари билан солиштирилганлиги, келтирилган хулоса ҳамда олинган натижаларнинг ваколатли тузилмалар томонидан тасдиқланганлиги билан асосланган.

**Тадқиқот натижаларининг илмий ва амалий аҳамияти.** Тадқиқот натижаларининг илмий аҳамияти 5-7% COVID-19 билан касалланган беморларда кечки даврларда ҳам гиперкоагуляция сақланиб қолиши ва тромбозэмболик асоратлар ривожланиши постковид синдром ривожланишининг асосий механизми эканлигининг аниқланганлиги, унда гемостаз коагуляцион босқичи патологияси ёритилганлиги, COVID-19 билан касалланган беморларда кечки даврларда ҳам гемостаз тизимини назорат қилиш ва гиперкоагуляция сақланиб қолган беморлар стандарт давосига антикоагулянт терапияни буюриш тавсия этилганлиги билан изоҳланади.

Тадқиқот натижаларининг амалий аҳамияти коронавирус инфекцияси билан касалланган беморларда ўрта молекуляр гепаринга нисбатан паст молекуляр гепарин самарадор эканлиги ва геморрагик синдром каби асоратлар кам ривожланганлиги, постковид синдромни олдини олиш мақсадида COVID-19 билан касалланган беморларда кечки даврларда ҳам гемостаз тизимини назорат қилиш ҳамда гиперкоагуляция аниқланганда аликсабан тавсия этилганлиги, ўлим кўрсаткичи, даволаниш куни камайиши, сарфланувчи маблағларининг тежалиши, бемор ҳаёт сифатини сақлаб қолувчи тадқиқот натижаларига асосланган амалий тавсияномалар амалиётга татбиқ этилганлиги билан изоҳланади.

**Тадқиқот натижаларининг жорий қилиниши.** Коронавирус инфекциясида гемостазиологик ўзгаришлар ва уларни бартараф этиш мақсадида тавсия этилган самарали антикоагулянт даволашни такомиллаштириш бўйича олинган илмий натижалар асосида;

Коронавирус инфекциясида гемостаз тизими бузилиш хусусиятларини ташхислаш ва гемостаздаги ўзгаришларни даволаш самарадорлигини ошириш бўйича олинган илмий натижалар Республика махсус 1-сон Зангиота юқумли касалликлар шифохонасига 18.07.2023 йилдаги 134-н буйруқ ҳамда, Хоразм вилояти юқумли касалликлар шифохонаси бўйича 10.07.2023 йилдаги 93-сонли буйруқ билан амалиётга жорий этилган.

Коронавирус инфекцияси билан касалланган беморларда ўрта молекуляр гепарин билан даволашда паст молекуляр гепарин билан даволашга нисбатан антикоагулянт таъсир кучлироқ бўлди, шунинг учун ўрта молекуляр гепарин билан даволаганда геморрагик асоратлар 11,8% ҳолатда кузатилган бўлса, паст молекуляр гепарин билан даволашда 1,6% беморда кузатилиши исботланган. COVID-19 билан оғриган беморларда гиперкоагуляцияни

бартараф этиш, тромботик асоратларни даволаш ва олдини олиш учун ўрта молекуляр гепарин ўрнига паст молекуляр гепаринни амалиётга татбиқ қилинишида бир нафар бемор ҳисобига бюджет маблағларидан 432 000 сўмга, 250 нафар бемор учун эса 108 000 000 сўмга иқтисод қилиш имконини берган;

Коронавирус инфекцияси билан касалланган беморларда коагуляцион гемостазда касалликнинг кучайиши билан гиперкоагуляция белгилари мавжудлиги аниқланган. Таклиф қилинган коронавирус инфекцияси билан касалланган беморларда коагулограмма лаборатор текшириш усулини татбиқ этиш натижасида беморлардаги гиперкоагуляцион синдромда кузатилиши мумкин бўлган асоратлар олди олинган, ҳамда бартараф этиш чора тадбирлари ишлаб чиқилиб, тадқиқотга жалб қилинган умумий беморлар ҳисобидан 78 000 000 сўм маблағ иқтисод қилинишига эришилган.

Постковид синдром асоратларидан бўлган сон суяги бошчасининг асептик некрози, каверноз синус ва чуқур веналар тромбозидида гемостазиологик ўзгаришларни текширганда гиперкоагуляцион ўзгариш борлиги аниқланган. Постковид синдром билан касалланган касалланган беморларда коагуляцион гемостазни 6 ойгача назорат қилиш ва гиперкоагуляцион синдром ташхисланганда тавсия этилган ташхислаш усулларида фойдаланиш постковид синдром асоратларини олдини олади ва ўз вақтида даволаш чора-тадбирларини қўллаш имконини берди. Натижада беморнинг шифохонада даволанишлари 4 кунга қисқариб, бюджет маблағларининг 40% кам сарфланишига имкон берган

Постковид синдром билан касалланган беморларда амбулатор даволаш учун перорал антикоагулянт терапияни коагулограмма назорати остида узоқ муддат қабул қилиш афзаллиги аниқланган. Постковид синдромда гиперкоагуляцияни бартараф этиш мақсадида апиксабан препаратини амалиётга жорий қилиш COVID-19 кечки асоратларини олдини олиш, ўз вақтида лаборатор ташхислаш, тромботик асоратлар ривожланиши ва ўлим ҳолатларнинг олдини олиш, касалликни даволаш вақтини камайтириш ҳамда беморлар ҳаёт сифатини сақлаб қолиш учун таклиф қилинган даволаш усули иқтисодий самарадорлиги 1 нафар бемор учун 2 кунга 432 000 сўмга иқтисод қилиш имконини берган

Олинган натижаларни амалиётга татбиқ этилиши коронавирус инфекциясида учрайдиган гемостаз патологиясини лаборатор ташхислаш сифатини яхшилаш, тромбоэмболик асоратлар ривожланиши ва ўлим ҳолатларнинг олдини олиш, касалликни даволаш муддатини қисқартириш ҳамда беморлар ҳаёт сифатини яхшилаш имконини берган. Болтоева Феруза Ганжабоевнанинг «COVID-19 беморларида гемостаз тизимидаги бузилишларни тузатиш усуллари самарадорлигини баҳолаш» мавзусида илмий янгиликларни бошқа соғлиқни сақлаш муассасаларига жорий этиш бўйича Соғлиқни сақлаш вазирлигига Тошкент тиббиёт академияси Урганч филиали директорининг 2023- йил 17- июлдаги 03-5/4604-сонли, 2023- йил 07- июлдаги 03-5/4404-сонли хатлари юборилган.

**Тадқиқот натижаларининг апробацияси.** Мазкур тадқиқот натижалари 4 та илмий анжуманларда, жумладан 2 та халқаро ва 2 та республика илмий–амалий анжуманларида муҳокамадан ўтказилган.

**Тадқиқот натижаларининг эълон қилиниши.** Диссертация мавзуси бўйича 19 та илмий иш чоп этилган, жумладан Ўзбекистон Республикаси Олий аттестация комиссиясининг диссертациялар асосий илмий натижаларини чоп этиш тавсия этилган илмий нашрларда 8 та мақола, шундан 6 та республика ва 2 та хорижий журналларда чоп қилинган.

**Диссертациянинг тузилиши ва ҳажми.** Диссертация кириш қисми, бешта боб, якуний қисм, хулосалар, амалий тавсиялар, фойдаланилган адабиётлар рўйхатидан ташкил топган. Диссертация ҳажми 120 бетни ташкил этган.

## **ДИССЕРТАЦИЯНИНГ АСОСИЙ МАЗМУНИ**

Диссертация ишининг **кириш** қисмида ўтказилган тадқиқотнинг долзарблиги ва зарурати, тадқиқот мақсади ва вазифалари асосланган, объект ҳамда предмет тавсифланган, тадқиқотнинг республика фан ва технологияларни ривожлантиришнинг устувор йўналишларга мувофиқлиги кўрсатилган, унинг илмий янгилиги ва амалий текшириш натижалари, олинган натижалар илмий ва амалий аҳамияти, тадқиқот натижаларининг амалиётга тадбиқ этилиши, чоп этилган ишлар ва диссертация тузилиши ҳақида маълумот келтирилган.

Диссертациянинг **«COVID-19 да коагуляцион гемостаз патологияси тўғрисидаги замонавий талқин (адабиётлар шарҳи)»** деб номланган биринчи бобида COVID-19 нинг этиологияси ва патогенези, коронавирус инфекциясининг клиник-лаборатор диагностикаси, унда гемостаз ўзгаришларининг клиник-лаборатор диагностикаси ва даволаш тамойиллари чуқур ўрганиб чиқилган.

Диссертация **«COVID-19 нинг ўткир ва постковид даврида гиперкоагуляцияни ўрганиш материаллари ва тадқиқот усуллари»** деб номланган иккинчи бобида тадқиқот объектлари ва методлари келтирилган. Клиник текширишлар Хоразм вилояти кўп тармоқли тиббиёт марказий шифохонасида COVID-19 даволаш бўлимида 2021 йил давомида коронавирус инфекцияси билан касалланган 187 нафар беморлар ва 2022-2023 йилда 100 нафар постковид синдроми (ПКС) билан касалланган беморларда тадқиқот олиб борилди (1–расм).

Барча текширилган беморлар 3 гуруҳга ажратилди: 1-гуруҳ 56 нафар ўрта оғир даражали COVID-19, 2-гуруҳ 61 нафар оғир даражали COVID-19 ва 3-гуруҳ 70 нафар ўта оғир даражали COVID-19 билан касалланган беморлардан иборат бўлди. Хоразм вилоят кўп тармоқли клиникасида 100 нафар постковид синдром билан касалланган беморларда тадқиқот олиб борилди. Постковид синдром билан касалланган беморларнинг 54 нафарида (54%) сон суяги бошчасининг асептик некрози (ССБАН), 13 нафарида (13%) каверноз синус тромбози (КСТ) ва 33 нафарида (33%) оёқ чуқур веналарнинг тромбози (ОЧВТ) кузатилди. Назорат гуруҳи асосий

гурухдаги беморларга жинси ва ёши бўйича мос 30 нафар амалий соғлом одамдан ташкил топди.



**1-расм. Тадқиқот материаллари**

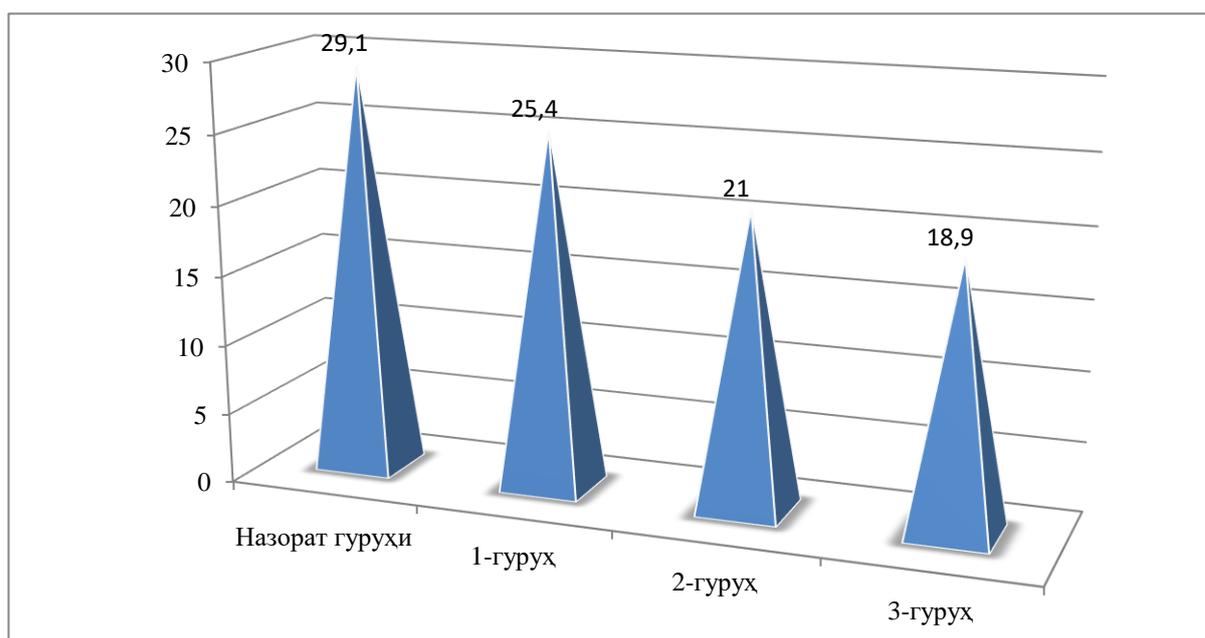
Ташхис қўйишда “Коронавирус инфекцияси билан касалланган беморларни даволаш бўйича вақтинчалик тавсиялар” 8–таҳририда келтирилган ташхисий мезонлардан фойдаланилди (ЎЗР Соғлиқни сақлаш вазирлигининг 2021 йил 21 апрелдаги 82–сон буйруғи). Тадқиқотдаги COVID-19 билан касалланган 187 нафар беморларда унинг ташхиси иммунофермент анализда COVID-19 га қарши IgM мусбат бўлиши ва молекуляр генетик тадқиқотларда COVID-19 РНКсини аниқлаш натижалари орқали қўйилди. Шу билан бирга, COVID-19 оғирлик даражасининг асосий мезонларидан бўлган интерстициал пневмониянинг даражасини аниқлаш учун беморларга кўкрак қафаси мультиспирал компьютер томографияси (МСКТ) ўтказилди.

Гематологик тадқиқотлар Mindray BC-20 (Хитой) гематологик анализаторида Mindray (Хитой) реагентларини қўллаган ҳолда, гемостазиологик тадқиқотлар HumaClot Junior (Германия) коагулометрида Human (Германия) реагентлари ёрдамида амалга оширилди. HumaClot Junior –ярим автоматик коагулометр бўлиб, протромбин вақтини (ПТВ), фаол қисман тромбопластин вақтини (ФҚТВ), тромбин вақтини (ТВ), фибриноген ва бошқа ивиш синамаларни аниқлаш учун мўлжалланган.

Олинган натижалар вариацион статистика усуллари билан ишланди. Ҳисоб ва статистик таҳлил Window’s учун мўлжалланган статистик пакет қўлланган ҳолда амалга оширилди. Барча маълумотлар ўртача ± стандарт силжиш (SD) сифатида кўрсатилди.

Диссертациянинг «Коронавирус инфекциясида коагуляцион гемостаз патологияси» деб номлаган учинчи бобида беморлар шикоятлари, ҳаёт ва касаллик анамнези, объектив белгиларга асосланган ҳолда ўрганилди. Гиперкоагуляцион синдромни аниқлаш учун фаол қисман тромбопластин вақти (ФҚТВ) қон ивишининг 1-босқичига баҳо берса, 2- босқичини протромбин вақти (ПТВ) тавсифлайди. Коагуляцион каскад 3-босқичини фибриноген ва тромбин вақти (ТВ) кўрсатади. Шу билан бирга D-димер, яллиғланиш маркерлари бўлган ферритин, прокальцитонин ва С- реактив оқсил ҳам текширилди.

Қон коагуляциясининг дастлабки босқичини баҳолаш мақсадида ФҚТВ касаллик оғирлик даражасига мос равишда қисқарди ва гиперкоагуляцияга олиб келди (2-расм).



**2-расм. COVID-19 да қон коагуляциясининг ФҚТВ таҳлили**

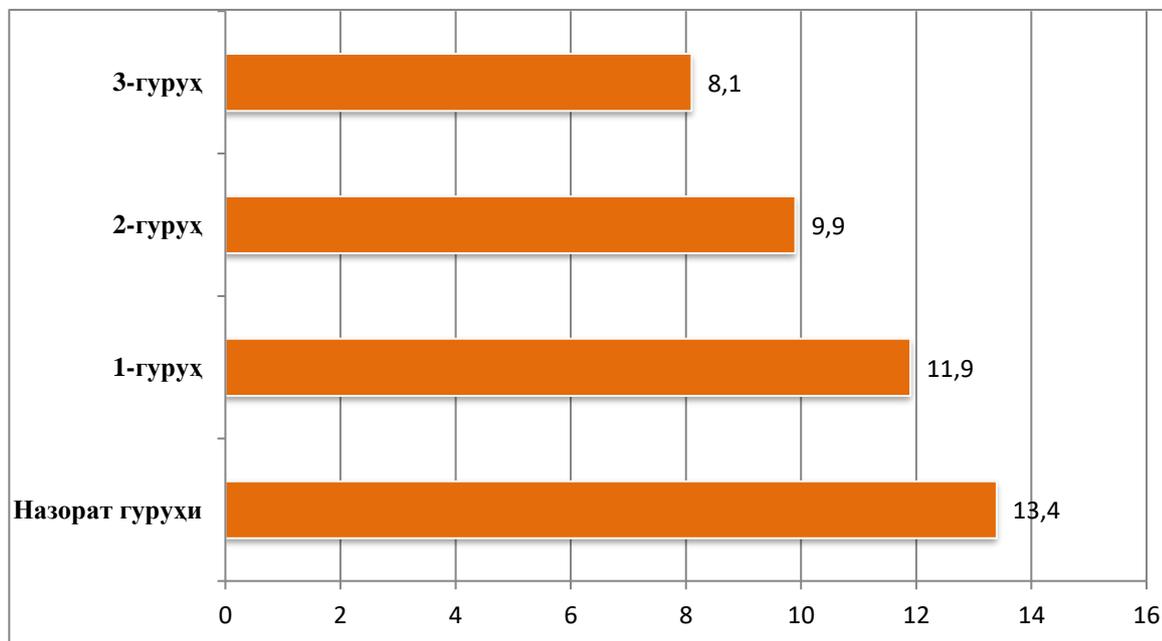
Изоҳ: \* - назорат гуруҳи маълумотларга нисбатан фарқлар сезиларли (\* - $p<0,05$ , \*\* - $p<0,01$ , \*\*\* - $p<0,001$ )

Назорат гуруҳига нисбатан 1, 2 ва 3-гуруҳларда ФҚТВ ҳам сезиларли даражада қисқарди. 1-гуруҳда ФҚТВ  $25,4 \pm 2,2$  сек., 2-гуруҳда  $21,0 \pm 1,5$  сек \*\*, 3-гуруҳда  $18,9 \pm 1,1$  сек.\*\*\*, назорат гуруҳида эса ФҚТВ  $29,1 \pm 1,3$  сек. ни ташкил этди. COVID-19 билан оғриган асосий гуруҳ беморларида ФҚТВ касаллик оғирлик даражасига мос равишда қисқарди ва гиперкоагуляцияга олиб келди.

Юқоридаги маълумотлардан кўриниб турибдики, COVID-19 бўлган беморларда коагуляцион гемостазнинг дастлабки босқичида аниқ гиперкоагуляцион бузилишлар кузатилган.

Коагуляцион гемостазнинг дастлабки 2та босқичини VII, V, X ва II омилларнинг фаоллиги таъминлайди. Бу эса ПТВда акс этади. ПТВнинг камайиши гиперкоагуляцияга мойиллигини кўрсатади. Тадқиқотлар COVID-19 бўлган 1, 2 ва 3-гуруҳлардаги беморларда гемостаз тизимининг

гиперкоагуляцияга томон кучли силжишини кўрсатди. Бунда назорат гуруҳига нисбатан 1, 2 ва 3-гуруҳларда ПТВ ҳам сезиларли даражада қисқарди. 1-гуруҳда ПТВ  $11,9 \pm 1,3$  сек., 2-гуруҳда  $9,9 \pm 1,1$  сек.\*, 3-гуруҳда  $8,1 \pm 1,0$  сек.\*\*\*, назорат гуруҳида эса ПТВ  $13,4 \pm 1,1$  сек. ни ташкил этди (3-расм).



**3-расм. COVID-19 да протромбин вақти кўрсаткичлари**

Изоҳ: \* - назорат гуруҳи маълумотларга нисбатан фарқлар сезиларли (\* - $p < 0,05$ , \*\* - $p < 0,01$ , \*\*\* - $p < 0,001$ )

COVID-19 билан оғриган асосий гуруҳ беморларида ҳам ПТВ касаллик оғирлик даражасига мос равишда қисқарди ва гиперкоагуляцияга олиб келди. Келтирилган маълумотлардан маълум бўлдики, COVID-19 бўлган беморларда плазма гемостазининг биринчи ва иккинчи босқичида ҳам аниқ гиперкоагуляцион ўзгаришлар кузатилган. Қон коагуляциясининг 3-босқичида корнавирус билан касалланган беморларда плазмада фибриноген концентрациясининг сезиларли даражада ошиши қон ивиш тизимида гиперкоагуляцион ўзгаришлар борлигини тасдиқлади.

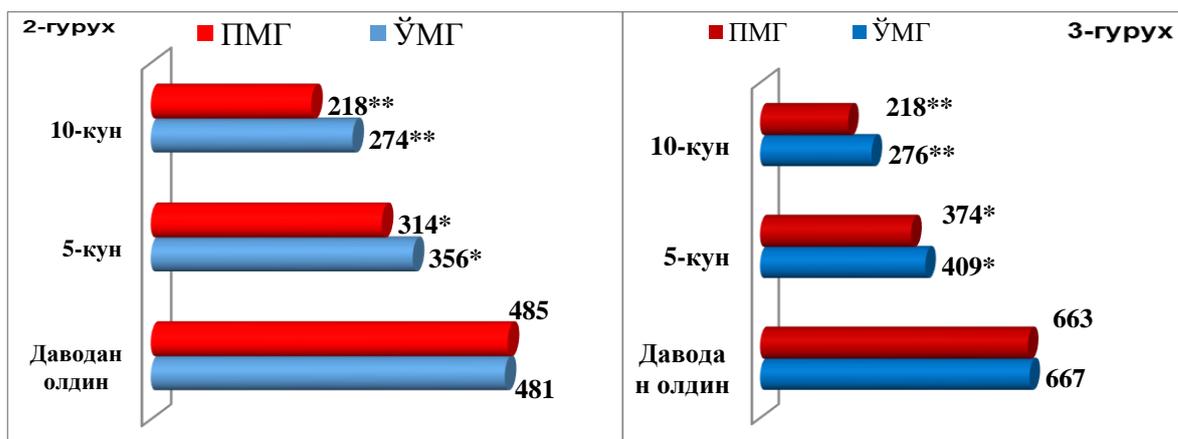
Хулоса қилиб шуни айтиш мумкинки, COVID-19 билан оғриган беморларда қон ивиш плазма гемостазининг ҳар учала босқичида гиперкоагуляцион ўзгаришлар аниқланди. Мазкур ўзгаришлар касаллик прогрессивланиши билан кучайиб борди. COVID-19 билан оғриган беморларда гиперкоагуляция асосан ҚИВ, ФҚТВ, ПТВ, ТВ, ХНМ нинг камайиши, фибриноген, ПТИ, D-димернинг ортиши каби белгиларда кўринди.

Диссертациянинг «COVID-19 да коагуляцион гемостаз патологияси ва даволаш самарадорлигини баҳолаш» деб номланган тўртинчи бобида COVID-19 ни 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. Ўрта молекуляр гепарин (ЎМГ) 2-гуруҳда 30 нафар беморларга ва 3-гуруҳда 33 нафар беморга. Паст молекуляр гепарин (ПМГ) 2-гуруҳдан 31 нафар беморларга ва 3-гуруҳдан 37 нафар беморларга тавсия этилди. Коронавирус инфекцияси билан касалланган беморларда ўрта молекуляр гепарин ва паст молекуляр гепаринни беморларнинг тана вазнига қараб ва оғирлик даражасига қараб буюрилди. ЎМГ бевосита антикоагулянт бўлиб, флаконда 5 мл 25 000 Б ишлаб чиқарилади. 1 мл эритмаси 4 маҳал 5 000 Б тери остига буюрилди, ПМГ 40 ёшдан кичик ёки вазни енгил бўлган шахсларга эноксипарин дозаси 1 суткага 10 кг тана вазнига 0,1 мл (10 мг). Тромбозни даволаш дозаси 1,5 мг/кг кунига 1 маҳал ёки 1мг/кг дозада кунига 2 маҳал буюрилди. Антикоагулянт терапиянинг самарадорлиги даволашдан олдин, терапиянинг 5- ва 10-кунларида солиштирилди.

Асосий гуруҳдаги беморларнинг 2-гуруҳида даволашдан олдин ФҚТВ  $20,2 \pm 1,8$  с бўлса, паст молекуляр гепарин билан даволашнинг 5-кунда бу кўрсаткич  $26,4 \pm 2,4$  сек ни, 10-кунда эса  $32,5 \pm 3,0$  сек\*\* ни ташкил қилди. Ўрта молекуляр гепарин билан даволашдан олдин  $20,1 \pm 1,8$  сек бўлса, даволашнинг 5-кунга келиб  $32,2 \pm 2,8$  сек, 10-кунда эса  $45,4 \pm 4,1$  сек\*\* бўлди. COVID-19 билан касалланган беморларнинг 3-гуруҳида даволашдан олдин ФҚТВ  $16,1 \pm 1,4$  сек бўлса, паст молекуляр 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. Ўрта молекуляр гепарин билан даволаш шуни кўрсатдики, кичик молекуляр гепарин самарадорлиги анча юқори бўлди: даволашдан олдин ФҚТВ  $16,0 \pm 1,3$  сек бўлса 5- кунда  $26,4 \pm 2,1$  сек гача, 10-кунда эса  $34,6 \pm 2,9$  сек\*\* гача узайди.

D-димер тромб парчаланиш махсулоти бўлиб, COVID-19 да 2,3 гуруҳларда ошганлиги аниқланди (4-расм).



**4-расм. Антикоагулянт даволаш негизида D-димер таҳлили ( $175 \pm 16$ нг/мл)**

Изоҳ: \* - даволашдан олдинги кўрсаткичга нисбатан фарқ ишончли (\*- $P < 0,05$ ; \*\*- $P < 0,01$ ; \*\*\* -  $P < 0,001$ )

D-димер ўзгаришларини таҳлил қилиш шуни кўрсатдики, ЎМГ билан даволаганда 2,4 баробар, ПМГ билан даволаганда 3 баробар самарали кечди.

Юқорида айтиб ўтилганидек, ўрта молекуляр гепарин билан солиштирганда паст молекуляр гепарин билан даволаш самаралироқ бўлиб чиқди, бу коагуляцион гемостазнинг бир қатор кўрсаткичларини нормаллаштиришга олиб келди; фибриноген, Д-димер, ПТИ, ФҚТВ ва бошқалар.

Антикоагулянт терапия самарадорлиги билан бирга унинг асоратлари ҳам ўрганилди. Коронавирус инфекцияси билан касалланган беморларда ПМГ билан даволашда геморрагик асоратлар 3 (1,6%) беморда кузатилган бўлса, ўрта молекуляр гепарин билан даволашда бу ҳолат 22 (11,8%) нафар беморда кузатилди. Геморрагик синдром асосан антикоагулянт терапиянинг 7-8 кунда вужудга келиб, тери геморрагиялари 12 нафарда (6,4%), бурундан қон кетиши 10 нафарда (5,3%), ошқозон-ичак тизимидан қон кетиши 8 нафарда (4,3%) ҳолатда намоён бўлди.

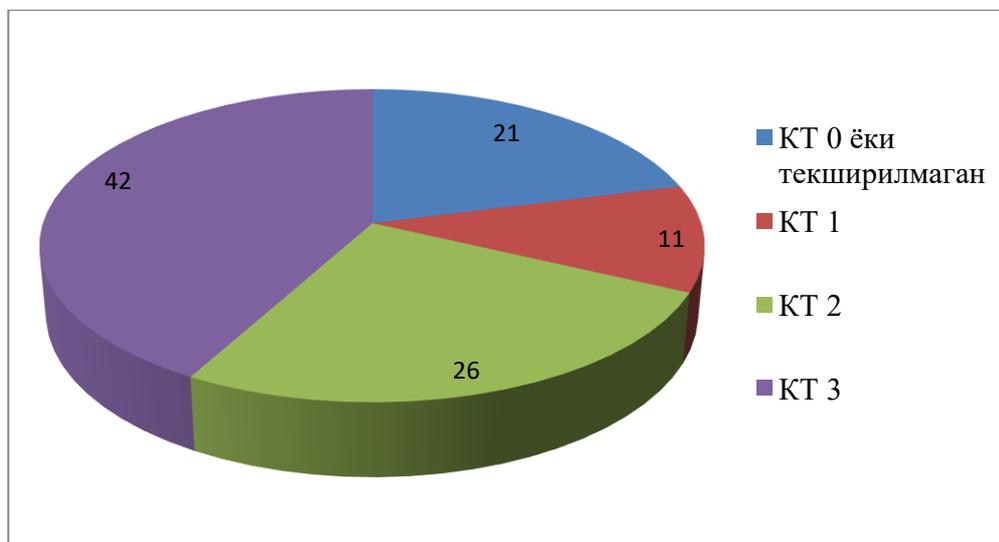
Хулоса ўрнида айтиш мумкинки, ўрта оғир ва оғир даражали коронавирус инфекциясида коагуляцион гемостазда назорат гуруҳига нисбатан кучли гиперкоагуляция борлиги аниқланди. Антикоагулянт терапия гемостазни самарали равишда нормаллаштиради. Бироқ, ўрта молекуляр оғирликдаги гепаринни буюришда, қон кетишининг олдини олиш учун коагулограммани тез-тез кузатиб бориш керак.

Диссертациянинг **«Постковид синдромда коагуляцион гемостаз патологияси ва даволаш самарадорлигини баҳолаш»** деб номланган бешинчи бобида постковид синдром ва уни даволаш самарадорлиги келтирилган. Тадқиқотлар шуни кўрсатдики, ПКС ривожланган беморларнинг 66% оғир ва ўта оғир даражали COVID-19 билан касалланган ва шифохонага ётқизилган даврда даволанган, амбулатор даво тавсия этилган бўлсада, улар давони давом эттирмаган ёки охиригача олмаган.

Шу билан бирга, беморларнинг 22% ўрта оғир даражали COVID-19 билан касалланган ва шу кўрсаткичнинг 15% уйда даволанган, даволашни тўлиқ олмаган, деярли барча беморларга турли қон суюлтирувчи дори препаратлари берилган. Бироқ беморлар қон ивиш тизимини назорат қилмаган ва дори препаратларини ўзбошимчалик билан тўхтатишган 12% беморлар анамнездан енгил даражали COVID-19 бўлган, даволанмаган ва текширишдан ўтмаган. Хулоса сифатида айтиш мумкинки, оғир даражали COVID-19 билан касалланган беморлар деярли 2 баробар кўп бўлган.

Мазкур беморларда ўпка зарарланиши ўрганилганда шу маълум бўлдики, 21% беморларда ўпкада зарарланиш аниқланмаган ёки улар текширилмаган, 11% беморларда ўпка 25% гача зарарланган (КТ 1), 26% беморларда ўпка 25-50% зарарланган (КТ-2), 42% да ўпка 50-75% (КТ-3) зарарланган (5-расм).

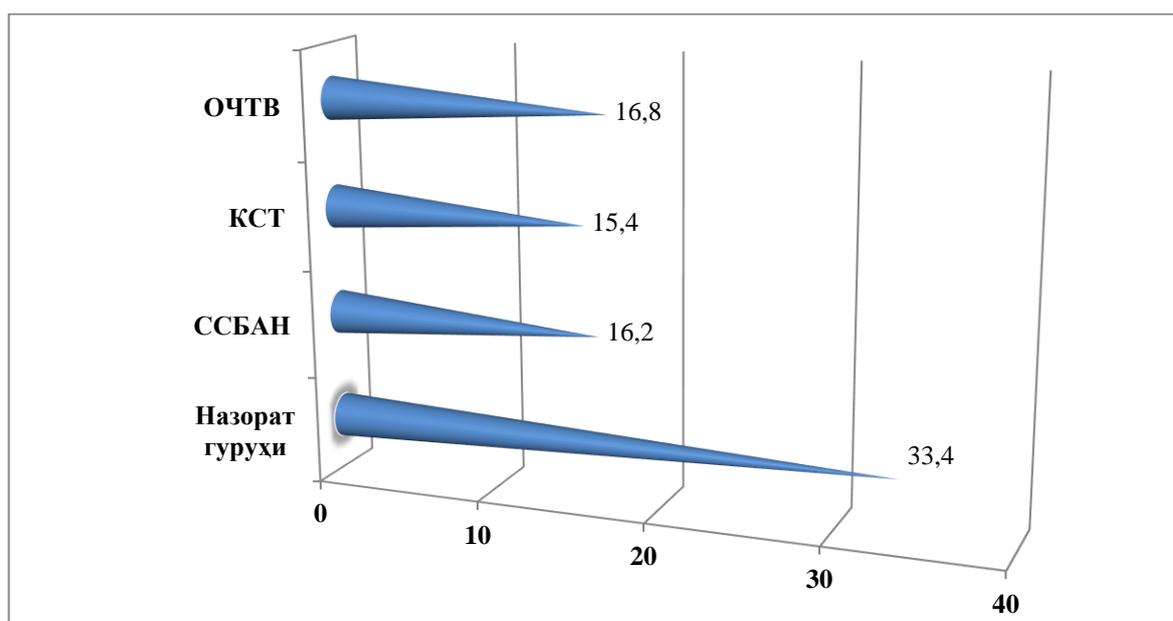
Асорат ривожланган беморларнинг 6% да қандли диабет аниқланган бўлиб, шундан 2% COVID-19 дан кейин касалланган. Шу билан бирга, беморларнинг 7% да юрак-қон томир касалликлари, жумладан юрак ишемик касаллиги 4%, артериал гипертензия эса 3% аниқланган. 13% беморларда нафас олиш тизими сурункали касалликлари аниқланган.



**5-расм. Постковид синдром анамнезида ўпкани зарарланиш даражаси, %**

Беморларнинг анамнезини ўрганиш шуни кўрсатдики, аксарият ҳолатларда тромботик асоратлар дастлабки 2-3 ойгача бўлган даврда кузатилган. Тромбоз асосан миокардда, бош миёда, оёқ чуқур веналарида кузатилди. Кам миқдорда каверноз синус тромбози, сон ва бошқа суякларнинг емирилиши (қон томирлар тромбози туфайли асептик некроз), остеомиелит ривожланиб, суяклар остеонекрози қайд этилди.

Постковид синдром (ПКС) да ФҚТВ ни текшириш ҳам қон ивиш тизимида шунга ўхшаш ўзгаришларни тасдиқлади, яъни сон суяги бошчасининг асептик некрози (ССБАН) ташхисланган беморларда ФҚТВ  $16,2 \pm 1,4$  с, каверноз синус тромбози (КСТ) аниқланганда ФҚТВ  $15,4 \pm 1,3$  с, оёқ чуқур веналар тромбози (ОЧТВ) аниқланганда  $16,8 \pm 1,3$  с\*\*\*, назорат гуруҳида ФҚТВ  $29,1 \pm 1,3$  с. ФҚТВ камайиши қон ивиш дастлабки босқичида кескин қуюқлашиш белгиларини кўрсатади (6- расм).



**6-расм. Постковид синдромда фаол қисман тромбопластин вақти, сек.**

Изоҳ: \* - назорат гуруҳи маълумотларга нисбатан фарқлар сезиларли (\* - $p < 0,05$ , \*\* - $p < 0,01$ , \*\*\* - $p < 0,001$ )

Постковид синдром асоратларидан бўлган сон суяги бошчасининг асептик некрози (ССБАН), каверноз синус тромбоз, оёқ чуқур веналар тромбози (ОЧВТ)да ФҚТВ кўрсаткичи 2 баробардан зиёд қисқарди ва бу беморларнинг барчасида қон ивиш тизимида қуюқлашиш борлигини яъна бир бор исботлади.

Мазкур гуруҳ беморларида ПТВ ни текшириш натижалари қуйидагича бўлди: ССБАН бўлган беморларда ПТВ  $9,2 \pm 0,7$  с, КСТ бўлганда  $8,8 \pm 0,8$  с, ОЧВТ кузатилганда  $9,4 \pm 0,8$  с\*\*\*, назорат гуруҳида ПТВ  $13,4 \pm 1,1$  с. ПТВ камайиши қон ивиш дастлабки босқичида кескин қуюқлашиш белгиларини кўрсатди.

Постковид синдромда ПТВ ўзгаришлари қон қуюқлашишдан далолат берди. Бунда ССБАНда ПТВ назорат гуруҳига нисбатан 1,45 баробар қуюлиш томон ўзгарган бўлса, КСТда ПТВ 1,52 баробар, ОЧВТ да эса 1,43 баробар қуюқлашиш томон силжиган.

Постковид синдромда тромбин вақти аниқлаш қуйидаги натижаларни берди: ССБАНда ТВ  $11,3 \pm 1,0$  с, КСТда  $10,8 \pm 0,9$  с ва ОЧВТда  $10,4 \pm 1,1$  с, назорат гуруҳида бу сон  $26,5 \pm 1,7$  с бўлди. ТВ натижалари ҳам қон қуюлганини исботлади: ССБАНда ТВ 2.3 баробар, КСТ ва ОЧВТда 2,5 баробар қисқарди.

Фибриноген қон ивиш тизими фаоллашганда ошади. Постковид синдромда ҳам фибриногеннинг ишончли ортиши кузатилди. ССБАНда фибриноген миқдори  $766 \pm 69$  мг/дл, КСТда  $784 \pm 53$  мг/дл\*\*, ОЧВТда  $820 \pm 75$  мг/дл\*\*\*, назорат гуруҳида эса  $310 \pm 60$  мг/дл бўлди. Тадқиқот натижалари шуни кўрсатдики, постковид синдром ривожланганда фибриноген назорат гуруҳидаги кўрсаткичларга нисбатан бир неча баробаргача ошади, жумладан ССБАН ва КСТда 2,5 маротаба, ОЧВТда 2,6 маротабагача ошган.

D-димер тромб ҳосил бўлганлигини кўрсатувчи тромб деградация маҳсулоти ҳисобланиб, постковид синдромда D-димер миқдори кучли ошиши аниқланди. ССБАН билан оғриган беморларда D-димер миқдори  $1244 \pm 82$  нг/мл\*\*\*, КСТ билан касалланганда  $1115 \pm 91$  нг/мл\*\*\*, ОЧВТда  $1538 \pm 114$  нг/мл\*\*\*, назорат гуруҳида эса  $184 \pm 16$  нг/мл ни ташкил этди. Келтирилган маълумотлардан кўришиб турибдики, D-димер миқдори ССБАНда 6,8 маробаба, КСТда 6,1 марта, ОЧВТда 8,3 баробаргача ошиши аниқланди. D-димер натижаларини ўрганиш шуни кўрсатдики, энг кучли ўзгариш ОЧВТда кузатилди.

Гиперкоагуляцияни даволаш учун постковид синдром бўлган 100 нафар беморларга 8-10 кун давомида паст молекуляр гепарин 6000 Б. тери остига, даволашни давоми сифатида аликсабан таблеткаси 5мг, 2,5 мг 2 махал per os тавсия этилди. Гемостаз тизими кўрсаткичлари тўлиқ тиклангунча айрим беморларда бу даво 3-4 ойгача давом эттирилди. Даволаш самарадорлигини баҳолаш мақсадида қон ивиш тизимини 5-кун, 8- кун, 20-кун, 1 ой ва 3 ойдан сўнг қайта текширилди.

Аликсабан бевосита антикоагулянт бўлиб, Ха қон ивиш омилининг фаоллигини селектив ингибиция қилади. Аликсабаннинг антитромботик таъсирини амалга ошириш учун антитромбин III керак эмас. аликсабан эркин ва боғланган Ха ивиш омилини, шунингдек протромбиназа фаоллигини

сусайтиради. Апиксабан тромбоцитлар агрегациясига тўғридан-тўғри таъсир қилмайди, аммо тромбоцитлар агрегациясига тромбин таъсирини камайтиради, ивиш омилининг фаоллигини ингибиция қилиб, апиксабан тромбин ва қон қуйқаларининг шаклланишига тўсқинлик қилади. Апиксабан протромбин вақтини, ХМН ва ФҚТВни узайтиради. Апиксабан ошқозон ичак трактидан тез сўрилади, қондаги максимал дозаси 3-4 соатда кузатилади, ярим чиқиш вақти 12 соатдан иборат.

ССБАНда антикоагулянт негизда ФҚТВни текшириш қуйидаги ўзгаришларни тасдиқлади: даволашдан олдин  $16,2 \pm 1,4$  с, даволашнинг 5-кунида  $23,5 \pm 1,9$  с, 10-кун  $30 \pm 2,6$  с\*\*, 20-кун  $38 \pm 3,6$  с\*\*\*, 1 ойдан сўнг  $44 \pm 4,1$  с\*\*\*, 3 ойдан кейин  $52 \pm 4,5$  с\*\*\* бўлди. Ўхшаш натижа КСТни даволаганда кузатилди: даволашдан олдин ФҚТВ  $15,4 \pm 1,3$  с, антикоагулянтнинг 5-кунида  $22,8 \pm 2,0$  с, 10-кун  $26 \pm 2,7$  с\*\*, 20-кун  $32 \pm 3,3$  с\*\*\*, 1 ойдан сўнг  $39 \pm 3,6$  с\*\*\*, 3 ойдан сўнг  $48 \pm 3,9$  с\*\*\* гача узайди. ОЧВТ кузатилган беморларда қуйидаги натижалар олинди: даволашдан олдин  $16,8 \pm 1,3$  с, ФҚТВ даволашнинг 5-кунида  $23,7 \pm 2,1$  с, 10-кун  $27 \pm 2,5$  с\*\*, 20-кун  $30 \pm 3,1$  с\*\*\*, 1 ойдан сўнг  $36 \pm 3,4$  с\*\*\*, 3 ойдан сўнг  $44 \pm 3,8$  с\*\*\* бўлди. Паст молекуляр гепарин ва апиксабан билан даволаш қон ивиш тизими 1-босқичида қуюқлашиш белгиларини 1 ойга келиб самарали бартараф этишини кўрсатди (1-жадвал).

#### 1-жадвал

#### Постковид синдромда антикоагулянт терапия негизда фаол қисман тромбопластин вақти, ( $29,1 \pm 1,3$ сек)

Даволаш Муддати	Сон суяги бошчасининг асептик некрози	Каверноз синус тромбози	Оёқ чуқур веналарнинг тромбози
Даволашдан олдин	$16,2 \pm 1,4$	$15,4 \pm 1,3$	$16,8 \pm 1,3$
5-кун	$23,5 \pm 1,9$	$22,8 \pm 2,0$	$23,7 \pm 2,1$
10-кун	$30 \pm 2,6$ **	$26 \pm 2,7$ **	$27 \pm 2,5$ **
20-кун	$38 \pm 3,6$ ***	$32 \pm 3,3$ ***	$30 \pm 3,1$ ***
1 ойдан сўнг	$44 \pm 4,1$ ***	$39 \pm 3,6$ ***	$36 \pm 3,4$ ***
3 ойдан сўнг	$52 \pm 4,5$ ***	$48 \pm 3,9$ ***	$44 \pm 3,8$ ***

Изоҳ: \* - даволашдан олдинги маълумотларга нисбатан фарқлар сезиларли (\* - $p < 0,05$ , \*\* - $p < 0,01$ , \*\*\* - $p < 0,001$ )

Сон суяги бошчасининг асептик некрози бўлган беморларда ПТВни текшириш натижалари қуйидагича бўлди: даволашдан олдин ПТВ  $9,2 \pm 0,7$  с бўлса, антикоагулянтнинг 5-кунида  $10,8 \pm 0,91$  с, 10-кунида  $12,1 \pm 0,10$  с\*\*, 20-кунида  $12,8 \pm 0,11$  с\*\*\*, 1 ойдан сўнг  $13,5 \pm 0,12$  с\*\*\*, 3 ойдан кейин  $15,4 \pm 0,14$  с\*\*\* га тенг бўлди. Аналогик кўрсаткичлар КСТда антикоагулянт қўллаганда аниқланди: даволашдан олдин ПТВ  $8,8 \pm 0,80$  с бўлса, антикоагулянтнинг 5-кунида  $10,4 \pm 0,84$  с, 10-кун  $11,9 \pm 0,97$  с\*\*, 20-кунида  $12,6 \pm 0,10$  с\*\*\*, 1 ойдан сўнг  $13,2 \pm 0,11$  с\*\*\*, 3 ойдан сўнг  $14,9 \pm 0,13$  с\*\*\* гача ошди. ОЧВТ аниқланган беморларда эса натижалар қуйидагича бўлди: даволашдан олдин ПТВ  $9,4 \pm 0,85$  с, даволашнинг 5-кунида  $10,6 \pm 0,92$  с, 10-

кунида  $12,0 \pm 0,11$  с\*\*, 20-кунида  $12,4 \pm 0,12$  с\*\*\*, 1 ойдан сўнг  $13,6 \pm 0,14$  с\*\*\* ва 3 ойдан сўнг  $15,2 \pm 0,13$  с\*\*\*. Антикоагулянт негизида ПТВ ошиши белгиларини 1 ойга келиб самарали бартараф этишини кўрсатди (2-жадвал).

**2-жадвал**

**Постковид синдромда антикоагулянт терапия негизида протромбин вақти, ( $13,4 \pm 1,1$ сек)**

Даволаш Муддати	Сон суяги бошчасининг асептик некрози	Каверноз синус тромбози	Оёк чуқур веналарнинг тромбози
Даволашдан олдин	$9,2 \pm 0,73$	$8,8 \pm 0,80$	$9,4 \pm 0,85$
5-кун	$10,8 \pm 0,91$	$10,4 \pm 0,84$	$10,6 \pm 0,92$
10-кун	$12,1 \pm 0,10^{**}$	$11,9 \pm 0,97^{**}$	$12,0 \pm 0,11^{**}$
20-кун	$12,8 \pm 0,11^{***}$	$12,6 \pm 0,10^{***}$	$12,4 \pm 0,12^{***}$
1 ойдан сўнг	$13,5 \pm 0,12^{***}$	$13,2 \pm 0,11^{***}$	$13,6 \pm 0,14^{***}$
3 ойдан сўнг	$15,4 \pm 0,14^{***}$	$14,9 \pm 0,13^{***}$	$15,2 \pm 0,13^{***}$

Изох: \* - даволашдан олдинги маълумотларга нисбатан фарқлар сезиларли (\* - $p < 0,05$ , \*\* - $p < 0,01$ , \*\*\* - $p < 0,001$ )

Қон ивиш тизими кўрсаткичларидан бири бўлган ТВ ни аниқлаш натижалари қуйидагиларни кўрсатди: ССБАН бўлган беморларда даволашдан олдин ТВ  $11,3 \pm 1,0$  с, антикоагулянтнинг 5-кунида  $15 \pm 1,3$  с, 10-кунида  $18 \pm 1,5$  с\*\*, 20-кунида  $22 \pm 1,8$  с\*\*\*, 1 ойдан сўнг  $26 \pm 2,9$  с\*\*\*, 3 ойдан кейин  $31 \pm 3,3$  с\*\*\*. КСТда антикоагулянтдан олдин ТВ  $10,8 \pm 0,9$  с, антикоагулянтнинг 5-кунида  $13 \pm 1,1$  с, 10-кун  $16 \pm 1,3$  с\*\*, 20-кунида  $19 \pm 1,6$  с\*\*, 1 ойдан сўнг  $25 \pm 2,2$  с\*\*\*, 3 ойдан сўнг  $29 \pm 3,1$  с\*\*\* гача ошди. ОЧВТ аниқланган беморларда эса даволашдан олдин ТВ  $10,4 \pm 1,1$  с, даволашнинг 5-кунида  $14 \pm 1,3$  с, 10-кунида  $17 \pm 1,5$  с\*\*, 20-кунида  $21 \pm 1,9$  с\*\*, 1 ойдан сўнг  $27 \pm 2,4$  с\*\*\* ва 3 ойдан сўнг эса ТВ  $30 \pm 3,4$  с\*\*\* ни ташкил этди. антикоагулянт негизида ТВ ошиши 1 ойга келиб меъерий кўрсаткичларга етди (3-жадвал).

**3-жадвал**

**Постковид синдромда антикоагулянт терапия негизида тромбин вақти, ( $22,6 \pm 1,6$ сек)**

Даволаш Муддати	Сон суяги бошчасининг асептик некрози	Каверноз синус тромбози	Оёк чуқур веналарнинг тромбози
Даволашдан олдин	$11,3 \pm 1,0$	$10,8 \pm 0,9$	$10,4 \pm 1,1$
5-кун	$15 \pm 1,3$	$13 \pm 1,1$	$14 \pm 1,3$
10-кун	$18 \pm 1,5^{**}$	$16 \pm 1,3^{**}$	$17 \pm 1,5^{**}$
20-кун	$22 \pm 1,8^{***}$	$19 \pm 1,6^{***}$	$21 \pm 1,9^{***}$
1 ойдан сўнг	$26 \pm 2,9^{***}$	$25 \pm 2,2^{***}$	$27 \pm 2,4^{***}$
3 ойдан сўнг	$31 \pm 3,3^{***}$	$29 \pm 3,1^{***}$	$30 \pm 3,4^{***}$

Изох: \* - даволашдан олдинги маълумотларга нисбатан фарқлар сезиларли (\* - $p < 0,05$ , \*\* - $p < 0,01$ , \*\*\* - $p < 0,001$ )

Антикоагулянт негизида фибриногенни ўрганиш куйидаги натижаларни берди: ССБАН бўлган беморларда даволашдан олдин фибриноген  $766 \pm 69$  мг/дл, антикоагулянтнинг 5-кунида  $615 \pm 64$  мг/дл, 10-кунида  $424 \pm 47$  мг/дл\*\*, 20-кунида  $389 \pm 41$  мг/дл\*\*\*, 1 ойдан сўнг  $302 \pm 39$  мг/дл\*\*\*, 3 ойдан кейин  $236 \pm 34$  мг/дл\*\*\*. КСТда антикоагулянтдан олдин фибриноген  $784 \pm 53$  мг/дл, антикоагулянтнинг 5-кунида  $628 \pm 58$  мг/дл, 10-кун  $412 \pm 45$  мг/дл\*\*, 20-кунида  $395 \pm 42$  мг/дл\*\*, 1 ойдан сўнг  $320 \pm 33$  мг/дл\*\*\*, 3 ойдан сўнг  $249 \pm 31$  мг/дл\*\*\* гача ошди. ОЧВТ аниқланган беморларда эса даволашдан олдин фибриноген  $820 \pm 75$  мг/дл, даволашнинг 5-кунида  $655 \pm 55$  мг/дл, 10-кунида  $438 \pm 43$  мг/дл\*\*, 20-кунида  $382 \pm 37$  мг/дл\*\*, 1 ойдан сўнг  $338 \pm 35$  мг/дл\*\*\* ва 3 ойдан сўнг эса фибриноген  $251 \pm 29$  мг/дл\*\*\* ни ташкил этди. антикоагулянт негизида фибриноген ошиши 1 ойга келиб нормал кўрсаткичларга етди (4-жадвал).

#### 4-жадвал

#### Постковид синдромда антикоагулянт терапия негизида фибриноген таҳлили, ( $310 \pm 6$ мг/дл)

Даволаш Муддати	Сон суяги бошчасининг асептик некрози	Каверноз синус тромбози	Оёқ чуқур веналарнинг тромбози
Даволашдан олдин	$766 \pm 69$	$784 \pm 53$	$820 \pm 75$
5-кун	$615 \pm 64$	$628 \pm 58$	$655 \pm 55$
10-кун	$424 \pm 47^{**}$	$412 \pm 45^{**}$	$438 \pm 43^{**}$
20-кун	$389 \pm 41^{***}$	$395 \pm 42^{***}$	$382 \pm 37^{***}$
1 ойдан сўнг	$302 \pm 39^{***}$	$320 \pm 33^{***}$	$338 \pm 35^{***}$
3 ойдан сўнг	$236 \pm 34^{***}$	$249 \pm 31^{***}$	$251 \pm 29^{***}$

Изоҳ: \* - даволашдан олдинги маълумотларга нисбатан фарқлар сезиларли (\* - $p < 0,05$ , \*\* - $p < 0,01$ , \*\*\* - $p < 0,001$ )

Антикоагулянт негизида D-димер куйидаги натижаларни берди: ССБАН бўлган беморларда даволашдан олдин D-димер  $1244 \pm 82$  нг/мл, антикоагулянтнинг 5-кунида  $884 \pm 78$  нг/мл\*\*, 10-кунида  $615 \pm 64$  нг/мл\*\*\*, 20-кунида  $424 \pm 47$  нг/мл\*\*\*, 1 ойдан сўнг  $318 \pm 36$  нг/мл\*\*\*, 3 ойдан кейин  $159 \pm 22$  нг/мл\*\*\*. КСТда антикоагулянтдан олдин D-димер  $1115 \pm 91$  нг/мл, антикоагулянтнинг 5-кунида  $723 \pm 65$  нг/мл\*\*, 10-кун  $528 \pm 58$  нг/мл\*\*\*, 20-кунида  $412 \pm 45$  нг/мл\*\*\*, 1 ойдан сўнг  $334 \pm 38$  нг/мл\*\*\*, 3 ойдан сўнг  $169 \pm 24$  нг/мл\*\*\* гача ошди. ОЧВТ аниқланган беморларда эса даволашдан олдин D-димер  $1538 \pm 114$  нг/мл, даволашнинг 5-кунида  $1026 \pm 99$  нг/мл\*\*, 10-кунида  $655 \pm 55$  нг/мл\*\*\*, 20-кунида  $538 \pm 43$  нг/мл\*\*\*, 1 ойдан сўнг  $462 \pm 42$  нг/мл\*\*\* ва 3 ойдан сўнг эса D-димер  $212 \pm 28$  нг/мл\*\*\* ни ташкил этди (5-жадвал).

**Постковид синдромда антикоагулянт терапия негизида D-димер таҳлили, (184± 16нг/мл)**

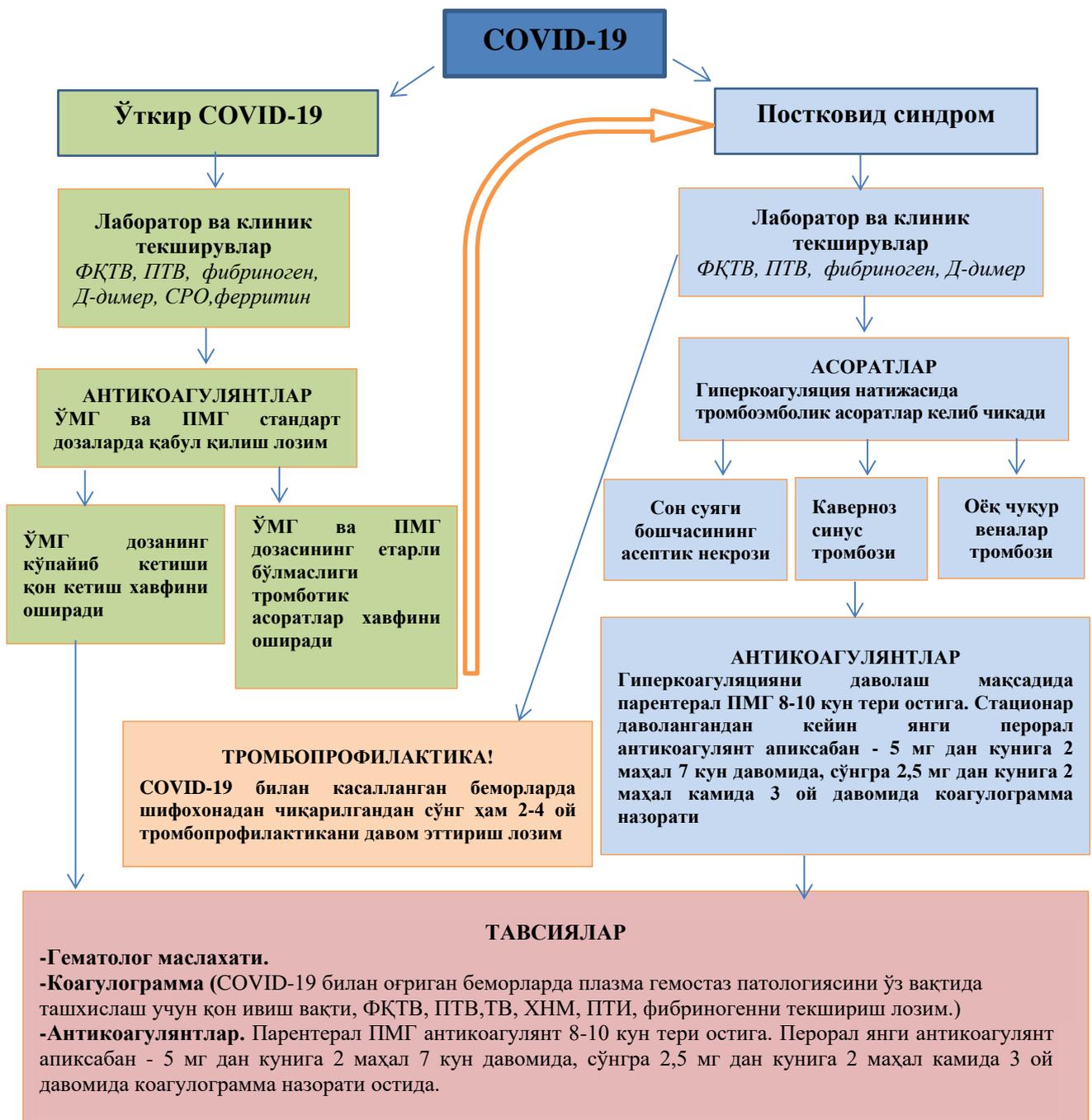
Даволаш мuddати	Сон суяги бошчасининг асептик некрози	Каверноз синус тромбози	Оёқ чуқур веналарнинг тромбози
Даволашдан олдин	1244 ± 82	1115 ± 91	1538 ± 114
5-кун	884 ± 78**	723 ± 65**	1026 ± 99**
10-кун	615 ± 64***	528 ± 58***	655 ± 55***
20-кун	424 ± 47***	412 ± 45***	538 ± 43***
1 ойдан сўнг	318 ± 36***	334 ± 38***	462 ± 42***
3 ойдан сўнг	159 ± 22***	169 ± 24***	212 ± 28***

Изоҳ: \* - даволашдан олдинги маълумотларга нисбатан фарқлар сезиларли (\* -p<0,05, \*\* -p<0,01, \*\*\* -p<0,001)

Антикоагулянт негизида D-димер ошиши 3-ойга келибгина меъерий кўрсаткичларга қайтди.

Ўтказилган тадқиқотлар асосида COVID-19 дан кейин ривожланган постковид синдром билан касалланган беморларни эрта ташхислаш, даволаш, мониторинг қилиш мақсадида «**Постковид синдроми билан касалланган беморларни диагностикаси ва даволаш алгоритми**» ишлаб чиқилди. Алгоритм беморларнинг клиник кўринишига, гемостазиологик кўрсаткичларига ва қўлланилган антикоагулянт препаратларни хусусиятларига қараб индивидуал ёндашувга асосланган. Бизнинг фикримизча, ушбу алгоритм умумий амалиёт шифокорлари ва мутахассисларга самарали ва хавфсиз дори ва унинг дозасини тўғри танлашда, беморларни кузатишда ва турли тромбоэмболик ёки геморрагик асоратларни ривожланишида энг яхши тактикани танлашда ёрдам беради.

Бу перорал антикоагулянт терапия дори воситаларини тўғри танлашни осонлаштириш ва геморрагик, тромбоэмболик асоратлар яъни, сон суяги бошчасининг асептик некрози, оёқ чуқур веналар тромбози, каверноз синус тромбозлар сонини камайтириш имконини берди. Шундай қилиб, постковид синдромда аликсабан, ўткир COVID-19 да паст молекуляр гепарин тромбоэмболия ва геморрагик асоратларни камайтиришда ўрта молекуляр гепариндан устунлигини кўрсатди. Қуйидаги алгоритм тадқиқотимиз давомида қўлланилди. (7-расм)



Изоҳ: ФҚТВ-фаол қисман тромбопластин вақти, ПТВ- протромбин вақти, СРО- С реактив оқсил, ХНМ- Халқаро нормалашган муносабат. ЎМГ- ўрта молекуляр гепарин, ПМГ- паст молекуляр гепарин

## 7-расм. Постковид синдроми билан касалланган беморларда антикоагулянт терапия алгоритми

### ХУЛОСАЛАР

1. Коронавирус инфекциясида ўрта молекуляр гепарин билан даволаш паст молекуляр гепарин билан даволашга нисбатан антикоагулянт таъсири кучлироқ бўлди. Шунинг учун асосий гуруҳдаги беморларда паст молекуляр гепарин билан даволашда ФҚТВ 1,3-1,6 баробар ошган бўлса, фибриноген 1,2-1,4 марта, D-димер 1,4-2,2 марта камайди. Ўрта молекуляр гепарин билан

даволашда ФҚТВ 1,7-2,2 марта ошди, фибриноген 1,4-1,7 марта, D-димер 1,5-3,0 марта камайди.

2. COVID-19 билан касалланган беморларда коагуляцион гемостазни ўрганиш қон ивиш тизимининг барча уч босқичида унинг фаоллиги ошишини аниқлади. Бу ўзгаришлар касалликнинг ривожланиши билан кучайиб борди.

3. Коронавирус инфекцияси билан касалланган беморларда паст молекуляр гепарин билан даволашда геморрагик асоратлар 3 (1,6%) беморда кузатилган бўлса, ўрта молекуляр гепарин билан даволашда бу ҳолат 22 (11,8%) нафарда кузатилди. Геморрагик синдром асосан антикоагулянт терапиянинг 7-8 кунда вужудга келиб, тери геморрагиялари 12 нафарда (6,4%), бурундан қон кетиши 10 нафарда (5,3%) , ошқозон-ичак тизимидан қон кетиши 8 нафар (4,3%) ҳолатда намоён бўлди.

4. Ўткир COVID-19 даврдан сўнг антикоагулянт терапия олмаган ва гемостаз тизимини назорат қилмаган 100 нафар беморда 1 йил ичида постковид синдром ривожланди, 54 (54%) беморларда сон суяги бошчаси асептик некрози, 13 (13%) беморларда каверноз синус тромбози ва 33 (33%) нафарида оёқ чуқур веналар тромбози кузатилди.

5. Постковид синдромда гемостазиологик ўзгаришлар қон қуюқлашишдан далолат берди. Бунда сон суяги бошчасининг асептик некрозида ПТВ назорат гуруҳига нисбатан 1,45 баробар, фибриноген 2,5 мартаба, D-димер миқдори 6,8 мартаба қуюқлашиш томон ўзгарган бўлса, каверноз синус тромбозда ПТВ 1,52 баробар, фибриноген 2,5 мартаба, D-димер 8,3 баробаргача ўзгарган, чуқур веналар тромбозида ПТВ 1,43 баробар, фибриноген 2,6 мартаба, D-димер 8,3 баробаргача гиперкоагуляция аниқланди.

6. Постковид синдромда амбулатор даволаш учун апиксабан препаратни коагулограмма назорати остида узоқ муддатга қабул қилиш самарадорлигини кўрсатди. Тадқиқот натижаларига кўра, постковид синдром билан касалланган беморлар учун антикоагулянт терапия алгоритми ишлаб чиқилди.

**НАУЧНЫЙ СОВЕТ DSc.04/30.12. 2019.Tib.30.02  
ПО ПРИСУЖДЕНИЮ УЧЕНЫХ СТЕПЕНЕЙ ПРИ  
ТАШКЕНТСКОЙ МЕДИЦИНСКОЙ АКАДЕМИИ**

---

**ТАШКЕНТСКАЯ МЕДИЦИНСКАЯ АКАДЕМИЯ**

**БОЛТОВА ФЕРУЗА ГАНЖАБОВНА**

**ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ МЕТОДОВ КОРРЕКЦИИ  
НАРУШЕНИЙ В СИСТЕМЕ ГЕМОСТАЗА У БОЛЬНЫХ COVID-19**

**14.00.29 – Гематология и трансфузиология**

**АВТОРЕФЕРАТ ДИССЕРТАЦИИ  
ДОКТОРА ФИЛОСОФИИ (PhD) ПО МЕДИЦИНСКИМ НАУКАМ**

**ТАШКЕНТ – 2024**

**Тема диссертации доктора философии (PhD) зарегистрирована в Высшей аттестационной комиссии при Министерстве высшего образования, науки и инноваций Республики Узбекистан за № B2022.1. PhD/Tib2555.**

Диссертация выполнена в Ташкентской медицинской академии.

Автореферат диссертации на трех языках (узбекский, русский, английский (резюме)) размещен на веб-странице Научного совета ([www.tma.uz](http://www.tma.uz)) и Информационно-образовательного портала «ZiyoNet» ([www.ziyo.net](http://www.ziyo.net)).

<b>Научный руководитель:</b>	<b>Бабаджанова Шоира Агзамовна</b> доктор медицинских наук, профессор
<b>Официальные оппоненты:</b>	<b>Бобоев Қодиржон Тухтабаевич</b> доктор медицинских наук, профессор <b>Болтаев Камол Жумаевич</b> доктор медицинских наук
<b>Ведущая организация:</b>	<b>Центр развития профессиональной квалификации медицинских работников</b>

Защита диссертации состоится «\_\_\_\_\_» \_\_\_\_\_ 2024 года в \_\_\_\_\_ часов на заседании Научного совета DSc.04/30.12.2019.Tib.30.02 при Ташкентской медицинской академии (Адрес: 100109, г. Ташкент, Алмазарский район, ул. Фараби, дом 2. Тел/факс: 998-78 150-78-25, e-mail: [tta2005@mail.ru](mailto:tta2005@mail.ru)).

С диссертацией можно ознакомиться в Информационно-ресурсном центре Ташкентской медицинской академии (зарегистрирована за № \_\_\_\_\_). (Адрес: 100109, г. Ташкент, Алмазарский район, ул. Фараби, дом 2. Тел/факс: 998-78 150-78-14).

Автореферат диссертации разослан «\_\_\_\_\_» \_\_\_\_\_ 2024 года  
(реестр протокола рассылки № \_\_\_\_\_ от «\_\_\_\_\_» \_\_\_\_\_ 2024 года).

**А.Г. Гадаев**

Председатель научного совета по присуждению учёных степеней, доктор медицинских наук, профессор

**Д.А. Набиева**

Ученый секретарь научного совета по присуждению учёных степеней, доктор медицинских наук, профессор

**А.Д. Махмудова**

Председатель научного семинара совета при научном совете по присуждению учёных степеней, доктор медицинских наук, профессор

## **ВВЕДЕНИЕ (аннотация диссертации доктора философии (PhD))**

**Актуальность и востребованность темы диссертации.** В мире коронавирусная инфекция (COVID-19) и ее осложнения, известные как постковидный синдром, получили широкое распространение и стали актуальной проблемой медицины. Статистика Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) показывает, что «с начала пандемии COVID-19 до сегодняшнего дня наблюдалось 771 549 718 случаев. Из них 276 670 008 случаев зарегистрированы в европейских странах, 207 400 028 в западной части Тихого океана, 193 318 236 в Америке, 61 208 525 в странах Азии, 23 398 767 в странах Средиземноморья и 9 553 390 в Африке. Среди этих пациентов уровень смертности составляет 6 974 476, а темпы роста заболеваемости на сегодняшний день – 31 939 случаев в неделю...»<sup>1</sup>. Нарушение коагуляционной стадии гемостаза у пациентов с COVID-19 стало причиной многих тромботических осложнений. Такие факторы, как гиподинамия, острые и хронические сопутствующие заболевания, а также пожилой возраст, еще больше усугубили эту ситуацию. Многие исследования в мире направлены на поиск механизмов развития постковидного синдрома, разработку реабилитационных мероприятий, снижающих риск инвалидизации и смерти пациентов. В связи с этим изучение клинико-патогенетических особенностей постковидного синдрома и определение альтернативной тактики лечения больных с учетом его осложнений является актуальной задачей современной медицины.

В мире проведено множество научных исследований по изучению и лечению нарушений системы гемостаза, вызванных COVID-19. В том числе имеют особое значение научные работы, посвященные этиологии и патогенезу COVID-19, клинической симптоматике, поражениям легких, печени, почек, сердечно-сосудистой, нервной систем, желудочно-кишечного тракта, развитию и рискам острого респираторного дистресс-синдрома (ОРДС), синдрому диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови, уровню летальности и его факторам риска, лабораторной диагностике COVID-19, сосудисто-тромбоцитарным и коагуляционным нарушениям, изменениям фибринолитической системы и увеличению количества Д-димера, из инструментальных методов обследования – рентгенологическим исследованиям, первичной и вторичной профилактике заболевания, лечению, уходу и реабилитации заболевания COVID-19.

В нашей стране на основе дальнейшего совершенствования медицинской сферы и реализуемых реформ усиливаются меры, направленные на предотвращение распространения инфекционных заболеваний среди населения, своевременную диагностику и лечения, в том числе разрабатываются новые методы диагностики и лечения COVID-19 и его осложнений. Определены такие задачи, как «осуществление необходимых профилактических и неотложных противоэпидемических

---

<sup>1</sup>«Отчет Всемирной организации здравоохранения от 25.05.2023» <https://covid19.who.int/>

мероприятий, направленных на предотвращение распространения коронавирусной инфекции в Республике Узбекистан, своевременное выявление возможных признаков ухудшения эпидемиологической ситуации по коронавирусу, а также на снижению риска заражения и оказание квалифицированной медицинской помощи пациентам»<sup>2</sup>. Реализация этих задач позволяет предотвратить тяжелые тромбоэмболические осложнения в нашей стране за счет дальнейшего совершенствования своевременной диагностики и лечения COVID-19 и его осложнений, применения новых методов в оказании медицинских услуг населению.

Данное диссертационное исследование в определённой степени служит для выполнения задач, поставленных в УП–60 Республики Узбекистан «О стратегии развития Нового Узбекистана на 2022-2026 годы» от 28 января 2022 года, в УП-6035 «О мерах по смягчению коронавирусной пандемии, кардинальному совершенствованию системы санитарно-эпидемиологического благополучия и охраны здоровья населения» от 25 июля 2020 года, в ПП-5199 «О мерах по дальнейшему совершенствованию системы оказания специализированной медицинской помощи в сфере здравоохранения» от 28 июля 2021 года, в ПП-4649 «О дополнительных мерах по предупреждению широкого распространения коронавирусной инфекции в Республике Узбекистан» от 26 марта 2020 года, а также в других нормативно-правовых документах, связанные с этой деятельностью.

**Соответствие исследования приоритетным направлениям развития науки и технологий Республики Узбекистан.** Диссертация выполнена в соответствии с приоритетными направлениями науки и технологии Республики Узбекистан: VI. «Медицина и фармакология».

**Степень изученности проблемы.** За последние 3 года в мире проведено достаточных исследований по своевременной диагностике, эффективному лечению и профилактике тяжелых осложнений COVID-19, в литературе представлены различные методы диагностики и лечения, но необходимо провести гораздо больше исследований для определения наиболее эффективного метода лечения, для лечения и профилактики поздних осложнений у пациентов с COVID-19. По данным Tai W. и соавторов, вирулентность SARS-CoV-2 зависит от протеинового рецептора S на внешней оболочке вируса, который взаимодействует с рецептором ангиотензинпревращающего фермента – 2 в организме человека и проникает во внутрь клетки (Tai W. et al, 2020). Рецептор ACE2 широко распространен в организме человека и присутствует в легочной ткани, эндотелиальных клетках сосудов, желудочно-кишечном тракте, клетках почек, печени и желчных протоков, конъюнктиве глаза и клетках поджелудочной железы (Tang N et al, 2020).

Повышение чрезмерно множественных воспалительных цитокинов у пациентов с COVID-19 подавляет иммунную систему, а сверхактивный

---

<sup>2</sup>Постановление Кабинета Министров Республики Узбекистан от 04.08.2020 № 461 «О мерах по повышению эффективности медицинской помощи больным, инфицированным коронавирусом»

иммунный ответ вызывает «цитокиновый шторм» (Wang Y.D. et al, 2020). «Цитокиновый шторм» приводит к эндотелиальной дисфункции, которая распространяется по всему организму (Линн Л. и др., 2020), это, в первую очередь, наряду с воспалительным процессом в легких, приводит к тяжелым кровоизлияниям в легочных сосудах, микро- и макротромбозам, нарушению кровообращения в легких, дефициту кислорода в организме, ОРДС (Lodigiani C. et al., 2020). Также в результате эндотелиальной дисфункции активируются прокоагулянты и наблюдается гиперкоагуляция в системе гемостаза, а также развиваются тромбозы сосудов различного калибра (Arachchillage D.R et al, 2020).

В последние годы в Узбекистане под руководством А.Г.Гадаева, Ш.Я.Зокирхужаева, А.Н.Арипова, Н.М. Нуриллаевой, Х.А. Акилова были изучены функциональный резерв и гемодинамические показатели почек при хронической сердечной недостаточности и COVID-19, клинико-иммунологические и функционально-метаболические изменения при хроническом гепатите и циррозе печени у больных, перенесших заболевание COVID-19, прогностическое значение биомаркера фиброза при развитии хронической сердечной недостаточности у больных с COVID-19, повышение эффективности специализированной стационарной медицинской помощи населению в период пандемии COVID -19, совершенствование профилактических и противоэпидемических мероприятий на основе сероэпидемиологических анализов коронавирусной инфекции.

Несмотря на обширное изучение системы гемостаза при коронавирусной инфекции, состояние гемостаза и эффективность лечебных мероприятий при постковидном синдроме, сопровождающемся гиперкоагуляцией, не рассматривались. При постковидных осложнениях, таких как асептический некроз головки бедренной кости, тромбозы кавернозного синуса и глубоких вен, которые являются поздними осложнениями COVID-19, система гемостаза и методы лечения ее изменений не разработаны до конца.

**Связь диссертационного исследования с научными планами высшего учебного заведения, в котором была выполнена диссертация.** Диссертационное исследование выполнено в соответствии с планом научно-исследовательской работы Ташкентской медицинской академии № 01.1800233 в рамках темы «Клинико-биохимические и молекулярно-биологические аспекты заболеваний системы крови. Проблемы донорства» (2018-2023 гг.).

**Цель исследования:** Изучить состояние коагуляционного гемостаза и эффективность антикоагулянтной терапии у больных COVID-19 и постковидным синдромом.

**Задачи исследования:**

оценить эффективность антикоагулянтной терапии у больных коронавирусной инфекцией с целью профилактики тромбогеморрагических осложнений;

изучить состояние коагуляционного гемостаза у больных COVID-19;

выявить осложнения антикоагулянтной терапии у пациентов коронавирусной инфекцией;

изучить состояние коагуляционного гемостаза и тромбоэмболические осложнения у пациентов с постковидным синдромом;

оптимизировать лечение патологии коагуляционного гемостаза у пациентов с постковидным синдромом;

разработать алгоритм антикоагулянтной терапии больных с постковидным синдромом.

**В объект исследования** были включены 187 пациентов, поступившие в многопрофильный медицинский центр Хорезмской области с COVID-19 в 2021 году и 100 пациентов с постковидным синдромом, получивших лечение в 2022-2023 годах.

**Предмет исследования** являются материалы из венозной крови больных.

**Методы исследования:** Для реализации задач исследования использовались общеклинические, гематологические, коагулологические, инструментальный, биохимические, иммунологические и статистические методы исследования.

**Научная новизна** диссертационного исследования заключается в следующем:

доказано, что при лечении больных COVID-19 антикоагулянтный эффект среднемoleкулярного гепарина проявился сильнее по сравнению с низкомолекулярным гепарином, вместе с тем, при назначении среднемoleкулярного гепарина чаще наблюдались геморрагические осложнения - 11,8% случаев, чем при лечении низкомолекулярным гепарином - всего у 1,6% пациентов;

установлено, что у больных коронавирусной инфекцией в коагуляционном гемостазе имеются признаки гиперкоагуляции нарастающие по мере прогрессирования заболевания;

установлено, что при изучении показателей гемостаза при осложнениях постковидного синдрома, таких как асептический некроз головки бедренной кости, тромбоз кавернозного синуса и тромбоз глубоких вен выявляются гиперкоагуляционные изменения;

обоснована необходимость длительной антикоагулянтной терапии больных постковидным синдромом, доказано преимущество пероральных препаратов для амбулаторного лечения под контролем коагулограммы.

**Практические результаты исследования** заключаются в следующем:

у больных с COVID-19 выявлены гиперкоагуляционные изменения в системе гемостаза;

обоснована эффективность терапии низкомолекулярным гепарином по сравнению со среднемoleкулярным гепарином при лечении гиперкоагуляции у пациентов коронавирусной инфекцией;

у пациентов с постковидным синдромом были выявлены выраженные изменения в системе коагуляционного звена гемостаза;

с целью профилактики тромботических осложнений при постковидном синдроме была доказана необходимость ранней лабораторной диагностики и длительного лечения нарушений в системе гемостаза;

был разработан «алгоритм антикоагулянтной терапии больных постковидным синдромом» для ранней диагностики, лечения и мониторинга за пациентами с постковидным синдромом.

**Достоверность результатов исследования** обосновывается и подтверждается использованием современных методов диагностики, соответствием теоретических знаний практическим результатам, логической корректностью использованных исследований, адекватностью количества пациентов, обоснованностью полученных результатов на общеклинических, гематологических, коагулологических, биохимических, иммунологических и статистических методах исследования, а также сопоставлением данных о нарушениях системы коагуляционного гемостаза при COVID-19, этиопатогенезе постковидного синдрома, клинических, лабораторных и инструментальных методах исследования и методах лечения с данными международных и отечественных ученых, а также подтверждением выводов и заключений полученных результатов компетентными структурами.

**Научная и практическая значимость результатов исследования.** Научная значимость результатов исследования заключается в определении основного механизма развития постковидного синдрома, которым является гиперкоагуляция у 5-7% пациентов с COVID-19, сохраняющаяся даже на поздних стадиях и развитие тромбоэмболических осложнений, определении нарушений коагуляционной фазы гемостаза при постковидном синдроме, контроля системы гемостаза даже при поздних стадиях у пациентов с COVID-19 и рекомендации добавления к стандартному лечению пациентов со стойкой гиперкоагуляцией антикоагулянтной терапии.

Практическая значимость результатов исследования заключается во внедрении практических рекомендаций, основанных на результатах исследования, такие как, высокая эффективность и низкий показатель развития осложнений геморрагического синдрома при применении низкомолекулярного гепарина в сравнении со средномолекулярным гепарином у больных коронавирусной инфекцией, снижения летальности, сокращения койки-дней лечения, экономии затрат при мониторинге системы гемостаза в более поздние сроки с целью профилактики постковидного синдрома и рекомендации апиксабана при выявлении гиперкоагуляции у пациентов с COVID-19, улучшающие качество жизни пациента.

**Внедрение результатов исследований.** На основании полученных научных результатов для устранения гемостазиологических нарушений при коронавирусной инфекции и совершенствования антикоагулянтной терапии:

полученные научные результаты по диагностике нарушений системы гемостаза при коронавирусной инфекции и повышению эффективности

лечения изменений гемостаза Республики Узбекистан № 134 Зангиотинской инфекционной больницы № 1 от 18.07.2023 года и № 93 от 10.07.2023 года инфекционной больницы Хорезмской области.

Доказано, что при лечении больных COVID-19 антикоагулянтный эффект низкомолекулярного гепарина проявился сильнее по сравнению с высокомолекулярным гепарином, вместе с тем, при назначении высокомолекулярного гепарина чаще наблюдались геморрагические осложнения - 11,8% случаев, чем при лечении высокомолекулярным гепарином - всего у 1,6% пациентов. Внедрение в практику высокомолекулярного гепарина вместо низкомолекулярного гепарина для лечения и профилактики тромботических осложнений с целью устранения гиперкоагуляции у пациентов с COVID-19 позволили добиться экономии из бюджетных средств за счет одного пациента 432 000 сумов и в общей сложности 108 000 000 сумов на 250 пациентов;

Установлено, что у больных коронавирусной инфекцией в коагуляционном гемостазе имеются признаки гиперкоагуляции нарастающие по мере прогрессирования заболевания. В результате применения метода лабораторного исследования коагулограммы у больных с предполагаемой коронавирусной инфекцией предотвращены осложнения, которые могут наблюдаться при гиперкоагуляционном синдроме у больных, разработаны лечебные мероприятия, за счет всех задействованных в исследование пациентов сэкономлены 78 000 000 сумов.

Установлено, что при изучении показателей гемостаза при осложнениях постковидного синдрома, таких как асептический некроз головки бедренной кости, тромбоз кавернозного синуса и тромбоз глубоких вен выявляются гиперкоагуляционные изменения. Контроль коагуляционного гемостаза у пациентов с постковидным синдромом в течение 6 месяцев и использования рекомендуемых методов диагностики при синдроме гиперкоагуляции могут предотвратить осложнения постковидного синдрома и позволяет применять своевременные лечебные мероприятия. В результате время стационарного лечения пациента сокращается на 4 дня, что позволяет расходовать на 40% меньше бюджетных средств.

Обоснована необходимость длительной антикоагулянтной терапии больных постковидным синдромом, доказано преимущество пероральных препаратов для амбулаторного лечения под контролем коагулограммы. Внедрение в практику препарата апиксабан с целью устранения гиперкоагуляции при постковидном синдроме позволило предотвратить поздние осложнения COVID-19, своевременно провести лабораторную диагностику, предотвратить развитие тромбоэмболических осложнений и летальных исходов. Сократить сроки лечения заболевания и сохранить качество жизни пациентов, позволило сэкономить 432 000 сумов за 2 дня на 1 пациента.

Внедрение полученных результатов позволило повысить качество лабораторной диагностики патологии гемостаза при коронавирусной

инфекции, предотвратить развитие тромбозмболических осложнений и летальных исходов, сократить сроки лечения и улучшить качество жизни пациентов. По результатам внедрения научных результатов в другие учреждения здравоохранения работы Болтовой Ферузы Ганжабоевны по теме «Оценка эффективности методов коррекции нарушений в системе гемостаза у больных с COVID-19» директором Ургенчского филиала Ташкентской медицинской академии направлены письма в № 03-5/4404 от 07 июля 2023 г. и № 03-5/4604, от 17 июля 2023 г.

**Апробация результатов исследования.** Результаты исследований обсуждались на 4 научных конференциях, в том числе 2 международных и 2 республиканских научно-практических конференциях.

**Публикация результатов исследования.** По теме диссертации опубликовано 19 научных работ, в том числе 8 статей в научных изданиях, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией Республики Узбекистан для публикации основных научных результатов диссертаций, 6 из которых опубликованы в республиканских и 2 зарубежных журналах.

**Структура и объем диссертации.** Диссертация состоит из введения, пяти глав, заключения, выводов, практических рекомендаций и списка использованной литературы. Объем диссертации составляет 120 страницы.

## **ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ ДИССЕРТАЦИИ**

**Во введении** обосновывается актуальность и востребованность проведенного исследования, определены цель и задачи исследования, описаны объект и предмет исследования, показано соответствие исследования приоритетным направлениям развития науки и техники республики, излагаются научная новизна и практические результаты исследования, обоснована достоверность результатов, раскрывается их научная и практическая значимость, внедрение результатов исследования в практическую деятельность, сведения по опубликованным работам и структуре диссертации.

В первой главе диссертации озаглавленной **«Современная интерпретация патологии коагуляционного гемостаза при COVID-19 (обзор литературы)»** углубленно изучены вопросы этиологии и патогенеза COVID-19, клинико-лабораторная диагностика коронавирусной инфекции, клинико-лабораторная диагностика и современные методы лечения изменений гемостаза при COVID-19.

Во второй главе диссертации озаглавленной **«Материалы и методы исследования гиперкоагуляции в остром и постковидном периоде COVID-19»** представлены объекты и методы исследования. Клинические исследования проведены у 187 пациентов с коронавирусной инфекцией в многопрофильной клинической центральной больнице Хорезмской области в течение 2021 года и 100 пациентов с постковидным синдромом (ПКС) в 2021 году (Рисунок 1)



**Рисунок 1. Материалы исследования**

Все обследованные пациенты были разделены на 3 группы: 1-ю группу составили 56 пациентов с средне тяжелым течением COVID-19, 2-ю группу - 61 пациент с тяжелым течением COVID-19, 3-ю группу - 70 пациентов с крайне тяжелым течением COVID-19. Исследование также проведено на 100 пациентах с постковидным синдромом (ПКС) в многопрофильной клинике Хорезмской области. Асептический некроз головки бедренной кости наблюдался у 54 (54%) пациентов с постковидным синдромом, тромбоз кавернозного синуса - у 13 (13%) и тромбоз глубоких вен - у 33 (33%). Контрольную группу составили 30 практически здоровых людей, сопоставимых пациентам основной группы по полу и возрасту. Для постановки диагноза использовались диагностические критерии, приведенные в 8-м издании «Временных рекомендаций по лечению больных коронавирусной инфекцией» (Приказ №82 Министерства здравоохранения Республики Узбекистан от 21 апреля 2021 года). У 187 пациентов с COVID-19, участвовавших в исследовании, диагноз COVID-19 был установлен на основании положительного результата IgM против COVID-19 с помощью иммуноферментного анализа и обнаружения РНК COVID-19 с помощью молекулярно-генетических исследований. Также пациентам проводилась мультиспиральная компьютерная томография (МСКТ) органов грудной клетки для определения степени интерстициальной пневмонии – одного из основных критериев тяжести заболевания COVID-19.

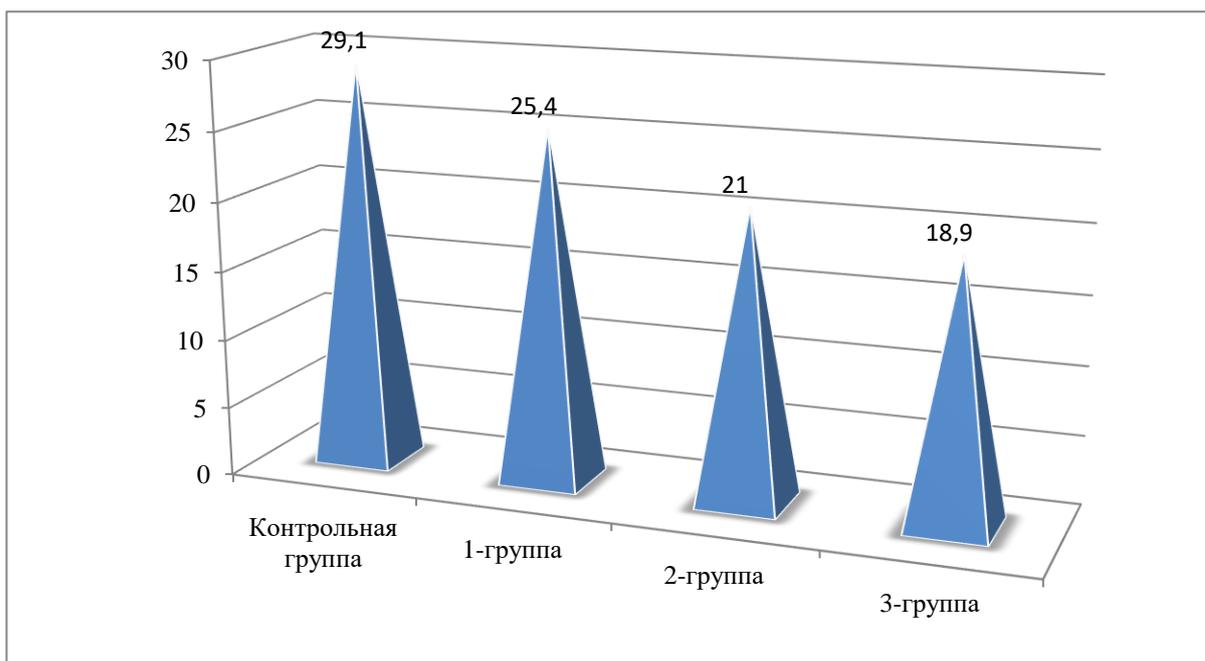
Гематологические исследования проводили с использованием реагентов Mindray (Китай) в гематологическом анализаторе Mindray BC-20 (Китай), исследования гемостаза – с использованием реагентов Human (Германия) в коагулометре HumaClot Junior (Германия). HumaClot Junior — полуавтоматический коагулометр, предназначенный для определения протромбинового времени (ПТВ), активированного частичного

тромбопластинового времени (АЧТВ), тромбинового времени (ТВ), фибриногена и других тестов коагуляции.

Полученные результаты были обработаны методами вариационной статистики. Расчеты и статистический анализ проводились с использованием статистического пакета, разработанного для Windows. Все данные были представлены в виде среднего  $\pm$  стандартного отклонения (SD).

В третьей главе диссертации озаглавленной «Патология коагуляционного гемостаза при коронавирусной инфекции» изучались жалобы больных, анамнез жизни и заболевания на основании объективных симптомов. При определении гиперкоагуляционного синдрома изучали активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ), который оценивает 1-ю стадию свертывания крови, а 2-ю стадию описывает протромбиновое время (ПТВ). 3-ю стадию коагуляционного каскада описывают фибриноговое и тромбиновое время (ТВ). Также исследовали D-димеры, маркеры воспаления; ферритин, прокальцитонин и С-реактивный белок.

При оценке начальной стадии свертывания крови АЧТВ снижался в зависимости от тяжести заболевания и приводил к гиперкоагуляции (рис. 2).



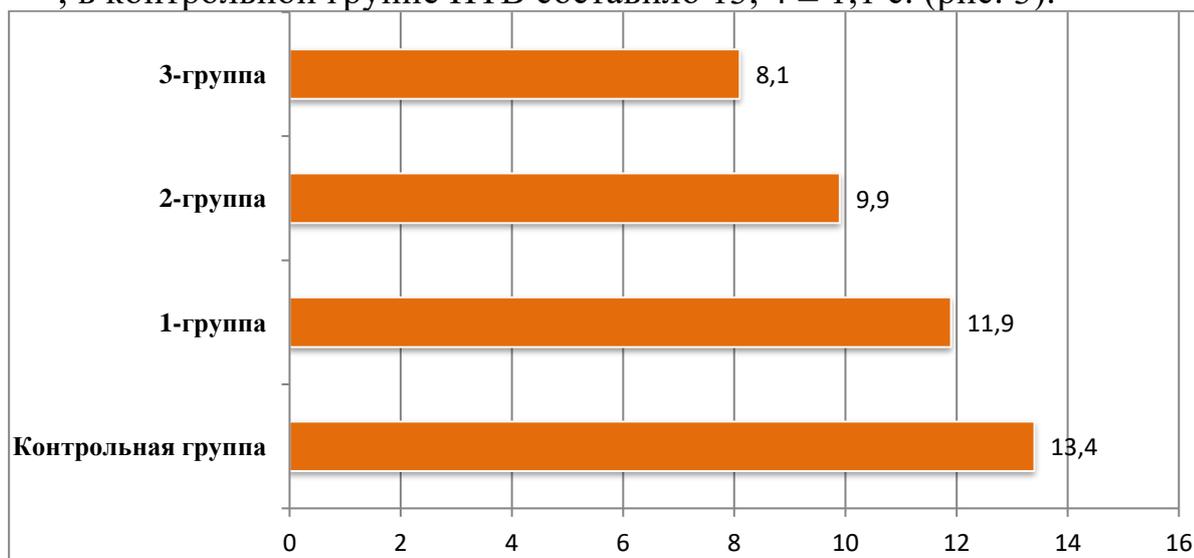
**Рисунок 2. Активное частичное тромбопластиновое время при COVID-19**

Примечание: \* - различия относительно данных контрольной группы значимы (\* -  $p < 0,05$ , \*\* -  $p < 0,01$ , \*\*\* -  $p < 0,001$ )

АЧТВ также был значительно снижен в группах 1, 2 и 3 по сравнению с контрольной группой. АЧТВ в 1-й группе составил  $25,4 \pm 2,2$  с, во 2-й группе  $21,0 \pm 1,5$  с\*\*, в 3-й группе  $18,9 \pm 1,1$  с\*\*\*, в контрольной группе АЧТВ составил  $29,1 \pm 1,3$  с. У сформированных в основной группе пациентов с COVID-19 он снижался в соответствии с тяжестью заболевания и указывал на гиперкоагуляцию.

Как видно из приведенных данных, на начальном этапе коагуляционного гемостаза у пациентов с COVID-19 наблюдались явные гиперкоагуляционные нарушения.

Первые 2 этапа коагуляционного гемостаза обеспечиваются активностью факторов VII, V, X и II. Это отражено в ПТВ. Снижение ПТВ свидетельствует о склонности к гиперкоагуляции. Исследования показали сильный сдвиг системы гемостаза в сторону гиперкоагуляции у пациентов 1, 2 и 3 групп с COVID-19. ПТВ также было значительно снижено в группах 1, 2 и 3 по сравнению с контрольной группой. ПТВ в 1-й группе составило  $11,9 \pm 1,3$  с, во 2-й группе  $9,9 \pm 1,1$  с\*, в 3-й группе  $8,1 \pm 1,0$  с\*\*\*, в контрольной группе ПТВ составило  $13,4 \pm 1,1$  с. (рис. 3).



**Рисунок 3. Параметры протромбинового времени при COVID-19**

Примечание: \* - различия относительно данных контрольной группы значимы (\* -  $p < 0,05$ , \*\* -  $p < 0,01$ , \*\*\* -  $p < 0,001$ )

Таким образом, в основной группе пациентов с COVID-19 ПТВ снижалось в соответствии с тяжестью заболевания и характеризует гиперкоагуляцию. Из приведенных данных стало ясно, что у пациентов с COVID-19 наблюдаются отчетливые гиперкоагуляционные изменения как на первом, так и на втором этапе плазменного гемостаза. Значительное повышение концентрации фибриногена в плазме у больных, инфицированных коронавирусом, даже на 3-й стадии свертывания крови подтвердило наличие гиперкоагуляционных изменений.

В заключение можно сказать, что гиперкоагуляционные изменения выявлены во всех трех стадиях гемостаза свертывающей плазмы крови у пациентов с COVID-19. Эти изменения усиливались по мере прогрессирования заболевания. У пациентов с COVID-19 гиперкоагуляция преимущественно проявлялась по таким признакам; как снижение ВСК, АЧТВ, ПТВ, МНО, повышение фибриногена, ПТИ и D-димера.

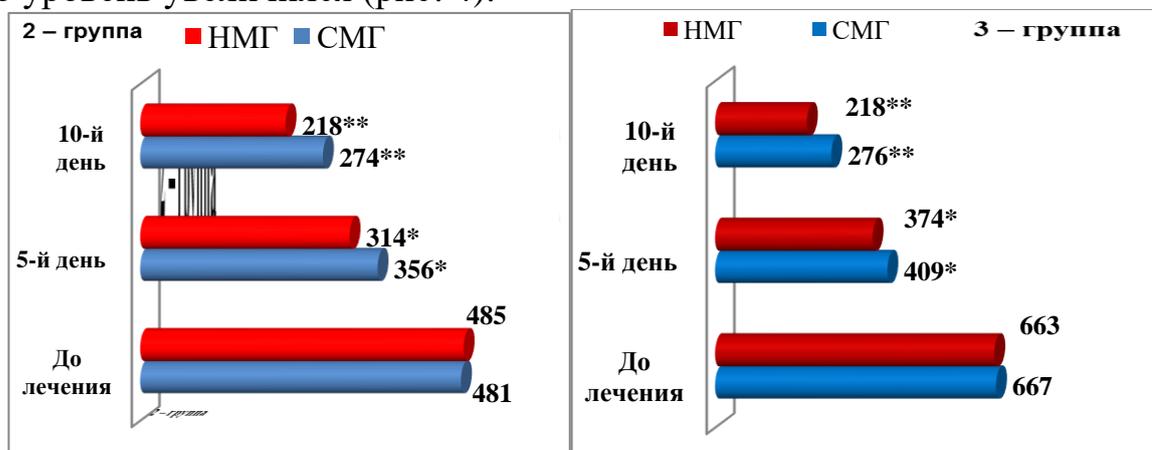
В четвертой главе диссертации озаглавленной «Оценка патологии коагуляционного гемостаза и эффективности лечения при COVID-19» коронавирусная базисная терапия была использована в полном объеме в зависимости от тяжести заболевания. Больным проводилось

противовирусное, антиагрегантное, антикоагулянтное и симптоматическое лечение в соответствии со стандартами. У пациентов 2-й и 3-й групп проводилась оценка эффективности антикоагулянтной терапии, используемой для лечения гиперкоагуляции в системе коагуляционного гемостаза крови.

Среднемолекулярный гепарин (СМГ) получали 30 пациентов 2-й группы и 33 пациента 3-й группы, низкомолекулярный гепарин (НМГ) - 31 пациент 2-й группы и 37 пациентов 3-й группы. Больным коронавирусной инфекцией рекомендовали дозу среднемолекулярного гепарина и низкомолекулярного гепарина в зависимости от массы тела больных и степени тяжести заболевания. Среднемолекулярный гепарин – прямой антикоагулянт, выпускается по 5 мл 25000 ед. во флаконе. Назначали по 1 мл раствора 4 раза по 5000 ед. подкожно, эноксипарин в дозе 0,1 мл (10 мг) на 10 кг массы тела 1 день лицам. до 40 лет или с легким весом. Доза для лечения тромбоза составляла 1,5 мг/кг 1 раз в сутки или 1 мг/кг 2 раза в сутки. Эффективность антикоагулянтной терапии сравнивали до начала лечения, на 5-й и 10-й день терапии.

Во 2-й основной группе больных показатель АЧТВ до лечения составлял  $20,2 \pm 1,8$  с, на 5-й день лечения низкомолекулярным гепарином этот показатель был равен  $26,4 \pm 2,4$  с\*\*, а на 10-й день – увеличился до  $32,5 \pm 3,0$  с\*\*. До лечения среднемолекулярным гепарином АЧТВ составляла  $20,1 \pm 1,8$  с, к 5-му дню лечения—  $32,2 \pm 2,8$  с\*\*, к 10-му дню —  $45,4 \pm 4,1$  с\*\*. В 3й группе пациентов с COVID-19 АЧТВ до лечения составлял  $16,1 \pm 1,4$  с, тогда как на 5-й день лечения низкомолекулярным гепарином -  $22,4 \pm 2,0$  с\*\*, а на 10-е сутки продлилась до  $26,1 \pm 2,1$  с\*\*. Лечение среднемолекулярным гепарином показало, что его антикоагулянтный эффект намного выше чем низкомолекулярного гепарина; до лечения АЧТВ составил  $16,0 \pm 1,3$  сек, на 5-й день увеличилось до  $26,4 \pm 2,1$  сек\*\*, на 10-й день до  $34,6 \pm 2,9$  сек\*\*.

D-димер является продуктом распада тромба, было обнаружено, что его уровень увеличился (рис. 4).



**Рисунок 4. Изменения D-димера на фоне лечения антикоагулянтами (в контрольной группе  $175 \pm 16$  нг/мл)**

Примечание: \* - разница по сравнению с показателем до лечения достоверна (\*- $P < 0,05$ ; \*\*-  $P < 0,01$ ; \*\*\*-  $P < 0,001$ ).

Анализ изменений D-димера показал, что лечение СМГ было в 2,4 раза эффективнее, чем лечение НМГ в 3 раза.

Как уже говорилось выше, лечение низкомолекулярным гепарином было более эффективным по сравнению со среднемолекулярным гепарином, что приводило к нормализации ряда показателей коагуляционного гемостаза; фибриноген, D-димеры, ПТИ, АЧТВ и другие.

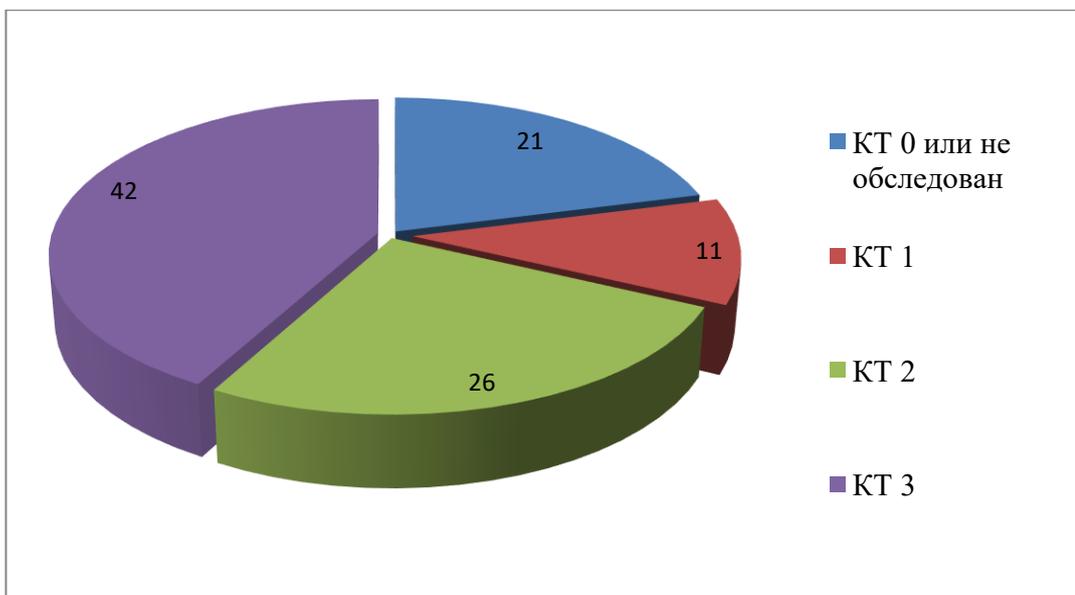
Вместе с тем, надо отметить, что при лечении среднемолекулярным гепарином у пациентов с коронавирусной инфекцией чаще наблюдались геморрагические осложнения - у 22 (11,8%) больных, в то время как при лечении низкомолекулярным гепарином наблюдалось всего у 3 (1,6%) пациентов. Геморрагический синдром возникал в основном на 7-8-й день антикоагулянтной терапии, проявлялся кожными кровоизлияниями в 12 случаях (6,4%), носовыми кровотечениями - в 10 (5,3%) и кровотечениями из ЖКТ - в 8 случаях (4,3%).

В заключение можно сказать, что среднетяжелая и тяжелая коронавирусная инфекция имеет выраженную гиперкоагуляцию в коагуляционном гемостазе по сравнению с контрольной группой. Антикоагулянтная терапия эффективно нормализует показатели гемостаза. Однако при назначении среднемолекулярного гепарина необходим частый контроль коагулограммы для предупреждения кровотечений.

В пятой главе диссертационной работы озаглавленной **«Оценка патологии коагуляционного гемостаза при постковидном синдроме и эффективности лечения»** представлен постковидный синдром (ПКС) и эффективность его лечения. Исследования показали что 66% пациентов с ПКС имели тяжелую или крайне тяжелую форму COVID-19. Из анамнеза установлено что антикоагулянты они получали только во время стационарного лечения, хотя было рекомендовано амбулаторное лечение антикоагулянтами, пациенты не продолжали или не получали лечение до конца.

В то же время у 22% пациентов был диагностирован COVID-19 среднетяжелым течением, 15% из них лечились дома, не получали полноценного лечения, хотя почти всем пациентам были назначены различные лекарственные препараты, разжижающие кровь, однако пациенты не контролировали систему свертывания крови и произвольно прекращали прием лекарственных препаратов, 12% пациентов с легкой формой COVID-19 из анамнеза не были обследованы и не проходили лечение. В заключении можно сказать, что пациентов с тяжелой течением COVID -19 были почти в 2 раза больше.

При изучении поражения легких у этих больных установлено, что у 21% больных поражение легких не выявлено или больные не обследованы, у 11% больных степень поражения легких достигает 25% (КТ-1), у 26% больных легкие повреждены на 25-50% (КТ-2), у 42% - 50-75% (КТ-3) (рис. 5).



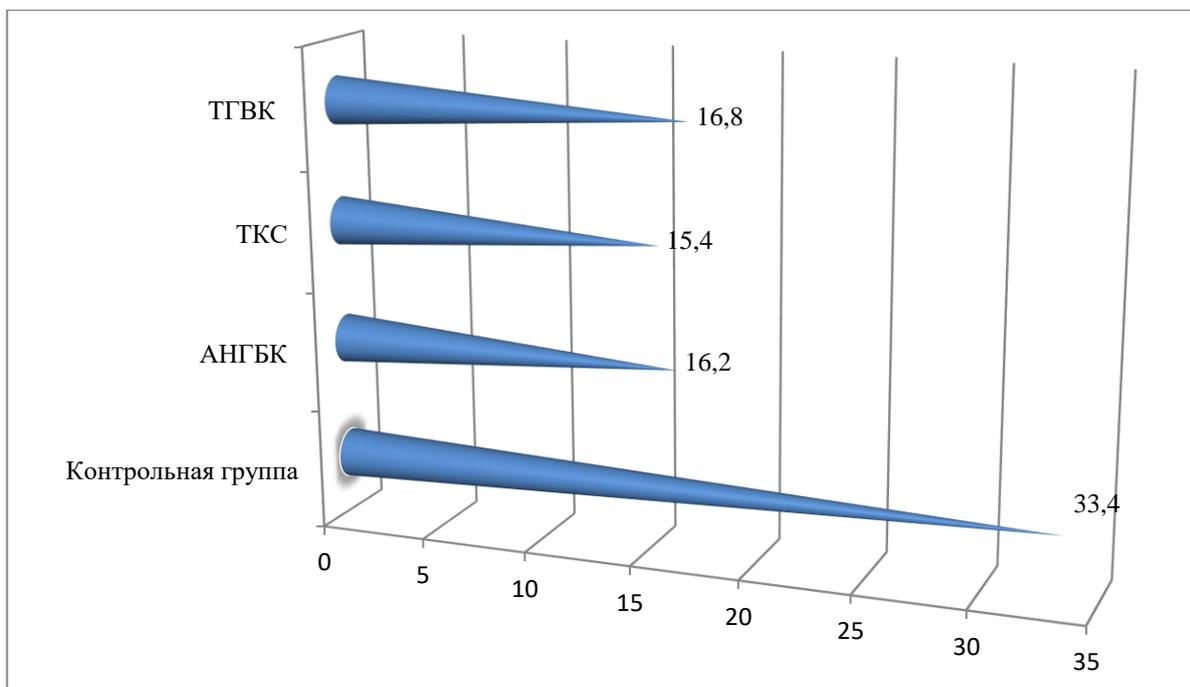
**Рисунок 5. Степень поражения легких в анамнезе ПКС, %.**

У 6% пациентов, у которых развилось осложнение, был диагностирован сахарный диабет, из которых 2% были диагностированы после COVID-19. В то же время у 7% пациентов были диагностированы сердечно-сосудистые заболевания, в том числе у 4% ишемическая болезнь сердца, артериальная гипертензия у 3%. У 13% пациентов были диагностированы хронические заболевания дыхательной системы.

Изучение анамнеза пациентов показало, что в большинстве случаев тромботические осложнения наблюдались в первые 2-3 месяца. Тромбозы в основном наблюдались в миокарде, в головном мозге, глубоких венах конечностей. В редких случаях было выявлено тромбозы кавернозного синуса, разрушение бедренных и других костей (асептический некроз вследствие сосудистого тромбоза), остеомиелит и остеонекроз костей.

Исследование АЧТВ при ПКС также подтвердило аналогичные изменения в свертывающей системе крови, то есть у больных с диагнозом асептический некроз головки бедренной кости (АНГБК) АЧТВ составило  $16,2 \pm 1,4$  с, при выявлении тромбоза кавернозного синуса (ТКС) -  $15,4 \pm 1,3$  с, при выявлении тромбоза глубоких вен нижних конечностей (ТГВНК) -  $16,8 \pm 1,4$  с.  $1,3$  с\*\*\*, АЧТВ в контрольной группе составил  $29,1 \pm 1,3$  с. Укорочение АЧТВ свидетельствует о признаках резкого повышения свертывания на начальном этапе свертывания крови (рис. 6).

Данные на рисунке 6 показывают, что показатель АЧТВ у больных с осложнениями ПКС; асептического некроза головки бедренной кости (АНГБК), тромбоза глубоких вен нижних конечностей (ТГВНК) и тромбоза кавернозного синуса (ТКС) снизился более чем в 2 раза, что еще раз доказывает, что у всех этих пациентов наблюдается сгущение в системе свертывания крови.



**Рисунок 6. Активное частичное тромбoplastиновое время при постковидном синдроме.**

Примечание: \* - различия относительно данных контрольной группы значимы (\* -  $p < 0,05$ , \*\* -  $p < 0,01$ , \*\*\* -  $p < 0,001$ )

Результаты исследования ПТВ в этой группе больных были следующими: у больных с асептическим некрозом головки бедренной кости ПТВ составила  $9,2 \pm 0,7$  с, при ТКС -  $8,8 \pm 0,8$  с, при ТГВК -  $9,4 \pm 0,8$  с\*\*\*, в контрольной группе ПТВ составила  $13,4 \pm 1,1$  с. Снижение ПТВ свидетельствовало о признаках выраженной коагуляции на начальной стадии свертывания крови.

Выявленные изменения ПТВ при ПКС свидетельствовали о гиперкоагуляции. При асептическом некрозе головки бедренной кости ПТВ по сравнению с контрольной группой изменилось в 1,45 раза в сторону сгущения, при ТКС ПТВ изменилось в 1,52 раза и при ТГВК 1,43 раза.

При определении тромбинового времени при ПКС было выявлено следующие результаты: ТВ при АНGBK  $11,3 \pm 1,0$  с, при ТКС  $10,8 \pm 0,9$  с и при ТГВК  $10,4 \pm 1,1$  с, в контрольной группе это число составило  $26,5 \pm 1,7$  с. Результаты ТВ также подтвердили повышение свертывания крови: в АНGBK ТВ снизилось в 2,3 раза, в ТКС и ТГВК в 2,5 раза.

Концентрация фибриногена увеличивается, когда активируется система свертывания крови. При ПКС также наблюдается достоверное увеличение содержания фибриногена. Содержание фибриногена при АНGBK составило  $766 \pm 69$  мг/дл, при ТКС  $784 \pm 53$  мг/дл\*\*, при ТГВК  $820 \pm 75$  мг/дл\*\*\* и в контрольной группе  $310 \pm 60$  мг/дл. Результаты исследования показали, что при развитии ПКС по сравнению с показателями в контрольной группе фибриноген увеличивается в несколько раз, следовательно при АНGBK и ТКС в 2,5 раза, при ТГВК до 2,6 раза.

D-димер рассматривают как продукт деградации тромба, что указывает на образование тромба, так было обнаружено, что при ПКС количество D-димера сильно увеличивается. Количество D-димера у больных АНГБК составляло  $1244 \pm 82$  нг/мл<sup>\*\*\*</sup>, у больных ТКС —  $1115 \pm 91$  нг/мл<sup>\*\*\*</sup>, при ТГВК —  $1538 \pm 114$  нг/мл<sup>\*\*\*</sup>, в контрольной группе он составил  $184 \pm 16$  нг/мл. Как видно из приведенных данных, установлено, что количество D-димера увеличивается в 6,8 раза при АНГБК, в 6,1 раза при ТКС и в 8,3 раза при ТГВК. Изучение результатов D-димера показало, что наиболее сильное изменение наблюдалось в ТГВК.

Для лечения гиперкоагуляции 100 пациентам с ПКС был назначен низкомолекулярный гепарин в дозе 6000 ЕД подкожно в течение 8-10 дней, в качестве продолжения лечения был назначен таблетка аписабана по 5мг, 2,5 мг 2 раза в день перорально. У некоторых пациентов соответствующее лечение продолжалось до 3-4 месяцев до полного восстановления показателей системы гемостаза. С целью оценки эффективности лечения, систему свертывания крови повторно исследовали на 5-й день, 8-й день, 20-й день, 1 -й и 3-й месяцы.

Аписабан — прямой антикоагулянт, избирательно ингибирующий активность фактора свертывания крови Ха. Для антитромботического эффекта аписабана не требуется Антитромбин III. Аписабан ингибирует свободный и связанный фактор свертывания крови Ха, а также активность протромбиназы. Аписабан непосредственно не влияет на агрегацию тромбоцитов, но уменьшает влияние тромбина на агрегацию тромбоцитов, ингибирует активность фактора свертывания крови, предотвращает образование тромбина и сгустков крови. Аписабан удлиняет протромбиновое время, МНО и АЧТВ. Аписабан быстро всасывается из желудочно-кишечного тракта, максимальная доза в крови наблюдается через 3–4 часа, период полувыведения — 12 часов.

Исследование АЧТВ при АНГБК на фоне антикоагулянтной терапии подтвердило следующие изменения: до лечения  $16,2 \pm 1,4$  с, на 5-й день лечения  $23,5 \pm 1,9$  с, на 10-й день  $30 \pm 2,6$  с<sup>\*\*</sup>, на 20-й день  $38 \pm 3,6$  с<sup>\*\*\*</sup>,  $44 \pm 4,1$  с<sup>\*\*\*</sup> через 1 мес,  $52 \pm 4,5$  с<sup>\*\*\*</sup> через 3 мес. Аналогичный результат наблюдался при лечении ТКС : АЧТВ до лечения  $15,4 \pm 1,3$  с, на 5 день антикоагулянтной терапии  $22,8 \pm 2,0$  с, на 10 день  $26 \pm 2,7$  с<sup>\*\*</sup>, на 20 день  $32 \pm 3,3$  с<sup>\*\*\*</sup>,  $39 \pm 3,6$  с<sup>\*\*\*</sup> через 1 месяц, увеличено до  $48 \pm 3,9$  с<sup>\*\*\*</sup> через 3 месяца. У больных ТГВК получены следующие результаты: до лечения  $16,8 \pm 1,3$  с, на 5-й день лечения АЧТВ  $23,7 \pm 2,1$  с, на 10-й день  $27 \pm 2,5$  с<sup>\*\*</sup>, на 20-й день  $30 \pm 3,1$  с. <sup>\*\*\*</sup>,  $36 \pm 3,4$  с<sup>\*\*\*</sup> через 1 мес,  $44 \pm 3,8$  с<sup>\*\*\*</sup> через 3 мес. Лечение низкомолекулярным гепарином и аписабаном показало, что при 1-й стадии система свертывания крови эффективно устраняет симптомы сгущения крови через 1 месяц (таблица 1).

Таблица 1

**Активированное частичное тромбопластиновое время при постковидном синдроме на фоне антикоагулянтной терапии, (29,1 ± 1,3сек)**

Срок лечения	АНГБК	ТКС	ТГВК
До лечения	16,2 ± 1,4	15,4 ± 1,3	16,8 ± 1,3
5-й день	23,5 ± 1,9	22,8 ± 2,0	23,7 ± 2,1
10-й день	30 ± 2,6**	26 ± 2,7**	27 ± 2,5**
20-й день	38 ± 3,6***	32 ± 3,3***	30 ± 3,1***
Через 1 месяц	44 ± 4,1***	39 ± 3,6***	36 ± 3,4***
Через 3 месяца	52 ± 4,5***	48 ± 3,9***	44 ± 3,8***

Примечание: \* - различия достоверны по сравнению с данными до лечения (\* - p<0,05, \*\* -p<0,01, \*\*\* -p<0,001)

Результаты исследования ПТВ у пациентов с АНГБК были следующими: ПТВ - 9,2±0,7 с до лечения, 10,8±0,91 с на 5-й день антикоагулянтной терапии, 12,1±0,10 с на 10-й день\*\*, 20-й день - 12,8±0,11 с. \*\*\*, 13,5 ± 0,12 с\*\*\* через 1 мес, 15,4 ± 0,14 с\*\*\* через 3 мес. Аналогичные показатели были обнаружены при использовании антикоагулянтной терапии в ТКС : ПТВ до лечения составляло 8,8±0,80 с, на 5-й день АКТ - 10,4±0,84 с, на 10-й день - 11,9±0,97 с\*\*, на 20-й день - 12,6±0,10. с\*\*\*, 13,2 ± 0,11 с\*\*\* через 1 мес, увеличивается до 14,9 ± 0,13 с\*\*\* через 3 мес. А у больных с диагнозом ТГВК результаты были следующими: ПТВ до лечения составляла 9,4±0,85 с, на 5-й день лечения 10,6±0,92 с, на 10-й день 12,0±0,11 с\*\*, на 20-й день 12,4± 0,12 с\*\*\*, 13,6 ± 0,14 с\*\*\* через 1 мес и 15,2 ± 0,13 с\*\*\* через 3 мес. Показано, что оно эффективно устраняет симптомы повышения ПТВ на фоне антикоагулянтной терапии через 1 месяц (табл. 2)

Таблица 2

**Протромбиновое время при постковидном синдроме на фоне антикоагулянтной терапии, (13,4±1,1сек в контроле)**

Срок лечения	АНГБК	ТКС	ТГВК
До лечения	9,2 ± 0,73	8,8 ± 0,80	9,4 ± 0,85
5-й день	10,8 ± 0,91	10,4 ± 0,84	10,6 ± 0,92
10-й день	12,1 ± 0,10**	11,9 ± 0,97**	12,0 ± 0,11**
20-й день	12,8 ± 0,11***	12,6 ± 0,10***	12,4 ± 0,12***
Через 1 месяц	13,5 ± 0,12***	13,2 ± 0,11***	13,6 ± 0,14***
Через 3 месяца	15,4 ± 0,14***	14,9 ± 0,13***	15,2 ± 0,13***

Примечание: \* - различия достоверны по сравнению с данными до лечения (\* - p<0,05, \*\* -p<0,01, \*\*\* -p<0,001)

Результаты определения ТВ, который является одним из показателей свертывающей системы крови, показали следующее: ТВ до лечения у больных АНГБК составляла 11,3 ± 1,0 с, на 5-й день антикоагулянтной терапии 15 ± 1,3 с, на 10-й. 18 день ± 1,5 с\*\*, 22 ± 1,8 с\*\*\* на 20 день, 26 ± 2,9 с\*\*\* через 1 мес, 31 ± 3,3 с\*\*\* через 3 мес. В ТКС ТВ до

антикоагулянтной терапии составляла  $10,8 \pm 0,9$  с, на 5-й день антикоагулянтной терапии  $13 \pm 1,1$  с, на 10-й день  $16 \pm 1,3$  с\*\*, на 20-й день  $19 \pm 1,6$  с\*\*, с 1 мес затем  $25 \pm 2,2$  с. \*\*\*, увеличилась до  $29 \pm 3,1$  с\*\*\* через 3 мес. У больных с диагнозом ТГВК ТВ до лечения составляла  $10,4 \pm 1,1$  с, на 5-й день лечения  $14 \pm 1,3$  с, на 10-й день  $17 \pm 1,5$  с\*\*, на 20-й день  $21 \pm 1,9$  с\*\*,  $27 \pm 2,4$  с\*\*\* через 1 мес и ТВ  $30 \pm 3,4$  с\*\*\* через 3 мес. На фоне антикоагулянтной терапии прирост ТВ достиг нормальных значений к 1 месяцу (табл. 3).

**Таблица 3**

**Тромбиновое время на фоне антикоагулянтной терапии при постковидном синдроме, ( $22,6 \pm 1,6$ сек в контроле)**

Срок лечения	АНГБК	ТКС	ТГВК
До лечения	$11,3 \pm 1,0$	$10,8 \pm 0,9$	$10,4 \pm 1,1$
5-й день	$15 \pm 1,3$	$13 \pm 1,1$	$14 \pm 1,3$
10-й день	$18 \pm 1,5$ **	$16 \pm 1,3$ **	$17 \pm 1,5$ **
20-й день	$22 \pm 1,8$ ***	$19 \pm 1,6$ ***	$21 \pm 1,9$ ***
Через 1 месяц	$26 \pm 2,9$ ***	$25 \pm 2,2$ ***	$27 \pm 2,4$ ***
Через 3 месяца	$31 \pm 3,3$ ***	$29 \pm 3,1$ ***	$30 \pm 3,4$ ***

Примечание: \* - различия достоверны по сравнению с данными до лечения (\* -  $p < 0,05$ , \*\* -  $p < 0,01$ , \*\*\* -  $p < 0,001$ )

Исследование фибриногена на фоне антикоагулянтной терапии дало следующие результаты: у больных АНГБК фибриноген до лечения составлял  $766 \pm 69$  мг/дл, на 5-й день антикоагулянтной терапии  $615 \pm 64$  мг/дл, на 10-й день  $424 \pm 47$  мг/дл. дл\*\*, на 20-й день  $389 \pm 41$  мг/дл \*\*\*, через 1 месяц  $302 \pm 39$  мг/дл\*\*\*, через 3 месяца  $236 \pm 34$  мг/дл\*\*\*. При ТКС фибриноген до антикоагулянтной терапии составлял  $784 \pm 53$  мг/дл,  $628 \pm 58$  мг/дл на 5-й день АКТ,  $412 \pm 45$  мг/дл на 10-й день\*\*,  $395 \pm 42$  мг/дл на 20-й день\*\*,  $320$  через 1 месяц  $\pm 33$  мг/дл\*\*\*, увеличиваясь до  $249 \pm 31$  мг/дл\*\*\* через 3 месяца. У больных с диагнозом ТГВК фибриноген составлял  $820 \pm 75$  мг/дл до лечения,  $655 \pm 55$  мг/дл на 5-й день лечения,  $438 \pm 43$  мг/дл на 10-й день,  $382 \pm 37$  мг/дл на 20-й день. день, через 1 месяц —  $338 \pm 35$  мг/дл\*\*\* и через 3 месяца фибриноген —  $251 \pm 29$  мг/дл\*\*\*. Повышение фибриногена на фоне антикоагулянтной терапии достигло нормальных значений к 1 месяцу (табл. 4).

**Таблица 4**

**Фибриноген на фоне антикоагулянтной терапии при постковидном синдроме, ( $310 \pm 6$  мг/дл в контроле)**

Срок лечения	АНГБК	ТКС	ТГВК
До лечения	$766 \pm 69$	$784 \pm 53$	$820 \pm 75$
5-й день	$615 \pm 64$	$628 \pm 58$	$655 \pm 55$
10-й день	$424 \pm 47$ **	$412 \pm 45$ **	$438 \pm 43$ **
20-й день	$389 \pm 41$ ***	$395 \pm 42$ ***	$382 \pm 37$ ***
Через 1 месяц	$302 \pm 39$ ***	$320 \pm 33$ ***	$338 \pm 35$ ***
Через 3 месяца	$236 \pm 34$ ***	$249 \pm 31$ ***	$251 \pm 29$ ***

Примечание: \* - различия достоверны по сравнению с данными до лечения (\* -  $p < 0,05$ , \*\* -  $p < 0,01$ , \*\*\* -  $p < 0,001$ )

D-димер на фоне антикоагулянтной терапии дал следующие результаты: у больных АНГБК D-димер до лечения составлял  $1244 \pm 82$  нг/мл, на 5-й день антикоагулянтной терапии  $884 \pm 78$  нг/мл\*\*, на 10-й день  $615 \pm 64$  нг/мл\*\*\*, на 20-е сутки  $424 \pm 47$  нг/мл\*\*\*, через 1 мес  $318 \pm 36$  нг/мл\*\*\*, через 3 мес  $159 \pm 22$  нг/мл\*\*\*. D-димер при ТКС до антикоагулянтной терапии составлял  $1115 \pm 91$  нг/мл, на 5-й день антикоагулянтной терапии  $723 \pm 65$  нг/мл\*\*, на 10-й день  $528 \pm 58$  нг/мл\*\*\*, на 20-й день  $412 \pm 45$  нг/мл.\*\*\*,  $334 \pm 38$  нг/мл\*\*\* через 1 месяц, увеличиваясь до  $169 \pm 24$  нг/мл\*\*\* через 3 месяца. У больных с диагнозом ТГВК D-димер до лечения составлял  $1538 \pm 114$  нг/мл, на 5-й день лечения  $1026 \pm 99$  нг/мл\*\*, на 10-й день  $655 \pm 55$  нг/мл\*\*\*, на 20-й день  $538 \pm 43$  нг/мл\*\*\*, через 1 мес —  $462 \pm 42$  нг/мл\*\*\*, через 3 мес — D-димер  $212 \pm 28$  нг/мл\*\*\* (табл. 5).

**Таблица 5**

**D-димер при постковидном синдроме на фоне антикоагулянтной терапии, ( $184 \pm 16$  нг/мл в контроле)**

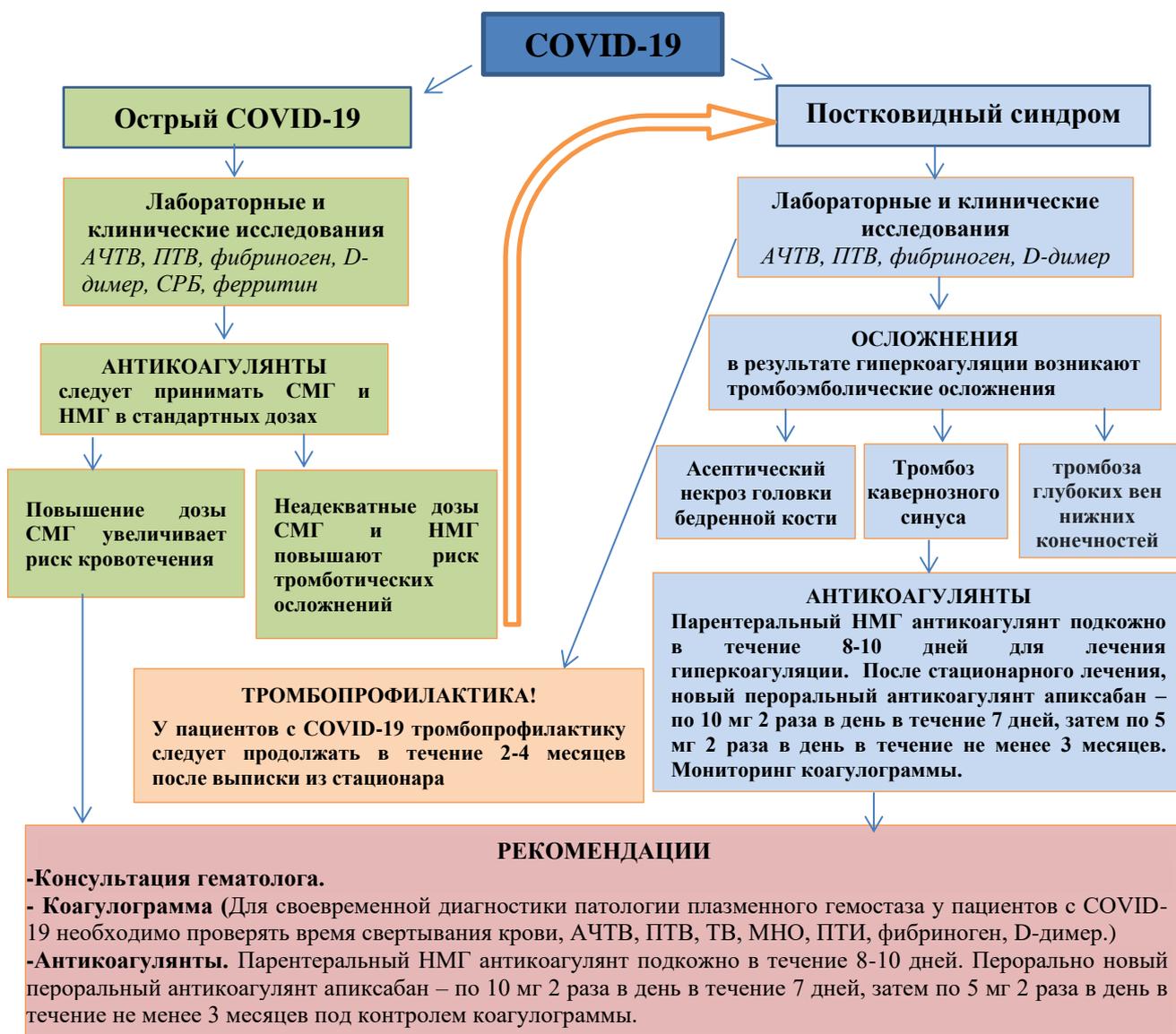
Срок лечения	АНГБК	ТКС	ТГВК
До лечения	$1244 \pm 82$	$1115 \pm 91$	$1538 \pm 114$
5-й день	$884 \pm 78$ **	$723 \pm 65$ **	$1026 \pm 99$ **
10-й день	$615 \pm 64$ ***	$528 \pm 58$ ***	$655 \pm 55$ ***
20-й день	$424 \pm 47$ ***	$412 \pm 45$ ***	$538 \pm 43$ ***
Через 1 месяц	$318 \pm 36$ ***	$334 \pm 38$ ***	$462 \pm 42$ ***
Через 3 месяца	$159 \pm 22$ ***	$169 \pm 24$ ***	$212 \pm 28$ ***

Примечание: \* - различия достоверны по сравнению с данными до лечения (\* -  $p < 0,05$ , \*\* -  $p < 0,01$ , \*\*\* -  $p < 0,001$ )

Увеличение D-димера на фоне антикоагулянтной терапии вернулось к нормальным значениям только к 3-му месяцу.

На основе проведенных исследований был разработан «алгоритм антикоагулянтной терапии больных постковидным синдромом» для ранней диагностики, лечения и мониторинга за пациентами с постковидным синдромом. Разработка алгоритма основывалась на персональном подходе в зависимости от клинических характеристик пациентов и особенностей приема пероральных антикоагулянтов. По нашему мнению, данный алгоритм поможет врачам общей практики и специалистам выбрать эффективный и безопасный препарат и его дозировку, вести наблюдение за пациентами и выбрать оптимальную тактику лечения при развитии различных тромбоемболических или геморрагических осложнений. Это позволит облегчить процесс адекватного подбора препаратов для пероральной антикоагулянтной терапии и снизить количество геморрагических и тромбоемболических осложнений; асептического некроза головки бедренной кости, тромбоза глубоких вен нижних конечностей и тромбоза кавернозного синуса. Таким образом, апиксабан при постковидном синдроме, низкомолекулярный гепарин при остром

COVID-19 продемонстрировали превосходство над средномолекулярным гепарином в снижении тромбоэмболических и геморрагических осложнений. В ходе нашего исследования был предложен следующий алгоритм (рис.7).



*Примечание: АЧТВ-активное частичное тромбопластиновое время, ПТВ-протромбиновое время, МНО – Международное нормализованное отношение. СМГ- средномолекулярный гепарин, НМГ- низкомолекулярный гепарин*

**Рисунок 7. Алгоритм антикоагулянтной терапии больных постковидным синдромом**

## ВЫВОДЫ

1. При коронавирусной инфекции лечение средномолекулярным гепарином (СМГ) оказывает более сильное антикоагулянтное действие по сравнению с низкомолекулярным гепарином (НМГ). Так, в основной группе больных, получавших НМГ АЧТВ увеличилось в 1,3-1,6 раза, концентрация фибриногена крови снизилась в 1,2-1,4 раза, D-димер уменьшился в 1,4-2,2

раза. Тогда как лечение СМГ АЧТВ увеличилось в 1,7-2,2 раза, фибриноген уменьшился в 1,4-1,7 раза, D-димер снизился в 1,5-3,0 раза..

2. Исследование коагуляционного гемостаза у больных COVID-19 выявило повышение ее активности во всех трех стадиях свертывающей системы крови. Эти изменения усиливались по мере прогрессирования заболевания

3. Геморрагические осложнения при лечении НМГ у пациентов с коронавирусной инфекцией наблюдались у 3 (1,6%) пациентов, в то время как при лечении СМГ наблюдалось у 22 (11,8%) пациентов. Геморрагический синдром возникал в основном на 7-8-й день антикоагулянтной терапии, проявлялся кожными кровоизлияниями в 12 случаях (6,4%), носовыми кровотечениями - в 10 (5,3%) и кровотечениями из ЖКТ - в 8 случаях (4,3%).

4. Из 100 пациентов с постковидным синдромом (ПКС), не получавших адекватную антикоагулянтную терапию после острого периода и не контролировавших коагулограмму, в течение 1 года развились следующие заболевания; у 54 пациентов (54%) асептический некроз тазобедренного сустава, у 13 (13%) тромбоз кавернозного синуса и у 33 (33%) - тромбоз глубоких вен.

5. Гемостазиологические нарушения при ПКС свидетельствуют о выраженной гиперкоагуляции. По сравнению с контрольной группой при АНГБК - ПТВ увеличилось в 1,45 раза, фибриноген в 2,5 раза, D-димер в 6,8 раза, а при ТКС - ПТВ изменилось в 1,52 раза, фибриноген в 2,5 раза, D-димер до 8,3 раза в сторону сгущения крови, при ТГВК – ПТВ увеличилось в 1,43 раза, фибриноген в 2,6 раза, D-димер до 8,3 раза.

6. Применение препарата апиксабан в качестве антикоагулянтной терапии при длительном амбулаторном лечении постковидного синдрома показало стабильную эффективность. По результатам исследования разработан алгоритм антикоагулянтной терапии пациентов с постковидным синдромом.

**SCIENTIFIC COUNCIL DSc. 04/30.12.2019.Tib.30.02  
ON AWARD OF SCIENTIFIC DEGREES AT  
TASHKENT MEDICAL ACADEMY**

---

**TASHKENT MEDICAL ACADEMY**

**BOLTOEVA FERUZA GANJABOEVNA**

**ASSESSMENT OF THE EFFECTIVENESS OF METHODS FOR  
CORRECTING DISORDERS IN THE HEMOSTASIS SYSTEM IN  
PATIENTS WITH COVID-19**

**14.00.29 – Hematology and transfusiology**

**DISSERTATION ABSTRACT OF THE DOCTOR OF PHILOSOPHY (PhD)  
ON MEDICAL SCIENCES**

**TASHKENT - 2024**

**The topic of the dissertation of Doctor of Philosophy (PhD) is registered at Higher Attestation Commission at Ministry of Higher Education, Science and Innovation of the Republic of Uzbekistan under number B2022.1.PhD/Tib2555.**

The dissertation was completed at the Tashkent Medical Academy.

The dissertation abstract in three languages (Uzbek, Russian, English (summary)) is posted on the web page of the Scientific Council ([www.tma.uz](http://www.tma.uz)) and the Information and Educational Portal "ZiyoNet" ([www.ziynet.uz](http://www.ziynet.uz)).

**Scientific supervisor:** **Babadjanova Shoira Agzamovna**  
Doctor of Medical Sciences, Professor

**Official opponents:** **Boboyev Qodirjon Tuxtabayevich**  
Doctor of Medical Sciences, Professor

**Boltoev Kamol Jumaevich**  
Doctor of Medical Sciences

**Lead organization:** **Center for the development of professional qualifications of medical workers**

The defense of the dissertation will take place on «\_\_\_\_\_» \_\_\_\_\_ 2024 y., at \_\_\_\_\_ at the meeting of the Scientific Council DSc.04/30.12.2019.Tib.30.02 at the Tashkent Medical Academy (Address: 100109, Tashkent city, Olmazor district, Farabi street. 2. Tel/fax: (+99878)150-78-25, e-mail: [tta2005@mail.ru](mailto:tta2005@mail.ru)).

The dissertation can be reviewed in the Information Resource Centre of the Tashkent Medical Academy, (registered No. \_\_\_\_\_), (Address: 100109. Tashkent city, Olmazor district, Farabi street. 2. Tel fax: (+99878) 150-78-14).

Abstract of the dissertation sent out on «\_\_\_\_\_» \_\_\_\_\_ 2024 year.  
(mailing report №. \_\_\_\_\_ on «\_\_\_\_\_» \_\_\_\_\_ 2024 year).

**A.G. Gadaev**

Chairman of the Scientific Council awarding of Scientific degrees, Doctor of Medical Sciences, Professor

**D.A. Nabieva**

Scientific Secretary of the Scientific Council awarding of scientific degrees, Doctor of Medical Sciences, Professor

**A.D. Makhmudova**

Chairman of the Scientific Seminar at the Scientific Council for the award of scientific degrees, Doctor of Medical Sciences, Professor

## INTRUDUCTION (abstract of the doctoral (PhD) dissertation)

**The aim of the study:** It consists of studying hemostasiological disorders and evaluating the effectiveness of anticoagulant therapy in patients with COVID-19 and post-covid syndrome.

**The object of the study** in 2021, 187 patients infected with COVID-19 were received in the multidisciplinary medical center of Khorezm region, and 100 patients with post-covid syndrome were received in 2022-2023.

**The scientific novelty of the research** consists of the followings:

in patients with coronavirus infection, the anticoagulant effect was stronger when treated with medium-molecular-weight heparin compared to low-molecular-weight heparin, so hemorrhagic complications were observed in 11.8% of cases when treated with medium-molecular-weight heparin, compared to 1.6% of patients when treated with low-molecular-weight heparin. ;

it was found that patients with coronavirus infection have signs of hypercoagulability with an increase in the disease in coagulation hemostasis.

when examining hemostasiological changes in the aseptic necrosis of the hip head, cavernous sinus and deep vein thrombosis from complications of postcovid syndrome, it was found that there was a hypercoagulation change.

in patients with post-covid syndrome, the advantage of long-term reception of oral anticoagulant therapy under coagulogram control for outpatient treatment has been determined.

**Implementation of research results.** Based on the scientific results obtained on the hemostasiological changes in coronavirus infection and the improvement of effective anticoagulant treatment recommended for their elimination;

Scientific results obtained to diagnose the features of the hemostasis system disorder in coronavirus infection and improve the effectiveness of treatment of changes in hemostasis were introduced into practice by Order No. 134 of the Republic special infectious Diseases Hospital No. 18.07.2023 and Order No. 93 of the Khwarezm regional infectious diseases hospital.

In patients with coronavirus infection, the anticoagulant effect was stronger compared to low-molecular heparin treatment in patients with middle molecular heparin, therefore, hemorrhagic complications when treated with middle molecular heparin were observed in 11.8% of cases, while 1.6% were proven to be observed in a patient when treated with low molecular hepar. In the implementation of low molecular heparin instead of medium molecular heparin in order to eliminate hypercoagulation, treat and prevent thrombotic complications in patients with COVID-19, it allowed to save 432,000 rubles from budget funds at the expense of one patient, and 108,000,000 for 250 patients;

It was found that patients with coronavirus infection have signs of hypercoagulability with an increase in the disease in coagulation hemostasis. As a result of the implementation of the coagulogram laboratory examination method in patients with the proposed coronavirus infection, complications were obtained that can be observed in hypercoagulation syndrome in patients, and measures were

developed to eliminate, and 78,000,000 were received at the expense of the total patients involved in the study.

When examining hemostasiological changes in the aseptic necrosis of the hip head, cavernous sinus and deep vein thrombosis from complications of postcovid syndrome, it was found that there was a hypercoagulation change. The control of coagulation hemostasis for up to 6 months in patients with postcovid syndrome and the use of recommended diagnostic methods when diagnosing hypercoagulation syndrome can prevent complications of postcovid syndrome and allow the use of timely treatment measures. As a result, the patient's treatment in the hospital was reduced by 4 days, allowing 40% of budget funds to be spent less.

In patients with post-covid syndrome, the advantage of long-term reception of oral anticoagulant therapy under coagulogram control for outpatient treatment has been determined. Implementation of the drug apixaban in order to eliminate hypercoagulation in the post-covid syndrome, economic efficiency of the proposed treatment method to prevent late complications of COVID-19, timely laboratory diagnosis, development of thrombotic complications and prevention of death, reducing the time of treatment of the disease and maintaining the quality of life of patients It made it possible to save 432,000 soums for 2 days for 1 patient

Implementation of the obtained results made it possible to improve the quality of laboratory diagnosis of hemostasis pathology in coronavirus infection, prevent the development of thromboembolic complications and death, shorten the duration of treatment and improve the quality of life of patients. Based on the results of the implementation of scientific results in other healthcare institutions, the work of Boltoeva Feruza Ganjaboevna on the topic "Assessment of the effectiveness of methods for correcting disorders in the hemostasis system in patients with COVID-19" sent a Letter of the director of Urganch Branch of Tashkent Medical Academy No. 03-5/4604 dated July 17 and 03-5/4404 dated July 07, 2023 to the Ministry of Health.

**The structure and scope of the dissertation.** The dissertation consists of an introduction, five chapters, conclusions, practical recommendations, a list of references, and supplement. The volume of the dissertation is 120 pages.

## ЭЪЛОН ҚИЛИНГАН ИШЛАР РЎЙХАТИ

### СПИСОК ОПУБЛИКОВАННЫХ РАБОТ

#### LIST OF PUBLISHED WORKS

##### I бўлим (I часть; I part)

1. Болтоева Ф.Г., Отабоева Д.У. Клинико-лабораторные проявления COVID-19 // Журнал теоретической и клинической медицины. – Ташкент, 2022. – № 5. – С. 56-59. (14.00.00; №3)

2. Болтоева Ф.Г., Рахманова У.У., Бабаджанова Ш.А. Изучение клинического течения и гемостазиологических нарушений у больных коронавирусом в период первой волны COVID-19 в Хорезмской области // Новый день в медицине. – Бухара, 2022. - №2(40). – С.85. (14.00.00; №22)

3. Бабаджанова Ш.А; Маткаримова Д.С; Болтоева Ф.Г Бергер И.В. Оценка нарушений системы гемостаза у пациентов с COVID-19. // Журнал теоретической и клинической медицины. – Ташкент, 2021. – № 5. – С. 102-103. (14.00.00; №3)

4. Болтоева Ф.Г., Бабаджанова Ш.А. Оценка состояния плазменного гемостаза у больных коронавирусом в период первой волны COVID-19. // Журнал Вестник Ташкентской медицинской академии. – Ташкент, 2022. – С. 60-61. (14.00.00; №13)

5. Болтоева Ф.Г, Бабаджанова Ш.А, Курбанова З.Ч., Мадримов З.Х. Коронавирус инфекцияси билан касалланган беморларда гепарин ва эноксипаринни антикоагулянт самарадорлиги ва асоратларини баҳолаш. // Журнал гуманитарных и естественных наук. – 2023. – № 5 (11). – С.87-90. . (14.00.00; №2)

6. Boltoeyeva F.G, Babajanova Sh.A, Kurbonva Z.Ch. Evaluation of the effectiveness of anticoagulant therapy in coronavirus infection // MSW MANAGEMENT - Multidisciplinary, Scientific Work and Management Journal. – December – 2023, Vol. 33. – Issue 2. – P. 133-141. (14.00.00; (3) Scopus)

7. Болтоева Ф.Г., Бабаджанова Ш.А., Курбонова З.Ч., Сатликов Р.К. постковид синдром билан касалланган беморларда гиперкоагуляция холатини ташхислаш ва даволаш. // Тиббиётда янги кун. – Бухоро, 2023. – №11 (61). – 216-224-б. (14.00.00; №22)

8. Abadjon Avezov, Mahmuda Kattahodjaeva, Feruza Boltoeva, Sayyora Yuldasheva. Study of the development level of risk factors in dangerous tumors causing lonely arterial thromboembolism // International Journal of Advanced Science and Technology. – 2020. – Vol. 29, No. 5. – P. 1751-1760. (14.00.00; (3) Scopus)

##### II бўлим (II часть; II part)

9. Болтоева Ф.Г. Нарушения в системе гемостаза при COVID-19. // Journal of Cardiorespiratory research 2022/ DOI 10.26739/2181-0974 Special Issue1.1

10. Болтоева Ф.Г., Бабаджанова Ш.А. Особенности нарушений гемостаза у больных коронавирусом в Хорезмской области // Journal of Cardiorespiratory research – 22.04.2022. – Special Issue1.1. – С. 98.

11. Болтоева Ф.Г., Бабаджанова Ш.А. Прогнозирование осложнений у больных COVID-19 в Хорезме // “Tibbiyotdagi zamonaviy ilmiytadqiqotlar: dolzarb muammolar, yutuqlar va innovatsiyalar” mavzusidagi xalqaro ilmiy-amaliy konferensiya. – 2022-yil 13-may – 250-б.

12. Boltoeva F.G., Babadjanova Sh.A. The role and significance of hemostasis in COVID-19 // International scientific-online conference. – Part 4, Issue 1: april 28th – 2022.

13. Boltoeva F.G., Babadjanova Sh.A. Features of hemostasis disorders in patients with coronavirus in the khorezm region // Innovative developments and research in education: a collection scientific works of the international scientific online conference (23rd april, 2022) - Canada, Ottawa : "cess", 2022. part 5 – P.221.

14. Болтоева Ф.Г. Клинико-лабораторные проявления COVID-19 // Zamonaviy klinik laborator tashxisi dolzarb muammolari xalqaro ilmiy-amaliy anjuman. – 27 dekabr 2022 yil.

15. Kurbonova Z.Ch., Babadjanova Sh.A., Boltoeva F.G. COVID - 19 da antiagregant terapiya samaradorligini baholash. // Klinik laborator diagnostikada innovatsion texnologiyalardan foydalanish, muammolar va yechimlar xalqaro ilmiy-amaliy anjuman. – 18 aprel 2023 yil. – 322-b.

16. Kurbonova Z.Ch., Babadjanova Sh.A., Boltoeva F.G. Koronavirus infeksiyasida trombotsitar gemostaz buzilishining laborator diagnostikasi// Klinik laborator diagnostikada innovatsion texnologiyalardan foydalanish, muammolar va yechimlar xalqaro ilmiy-amaliy anjuman. – 18 aprel 2023 yil. – 320-b.

17. Boltoeva F.G., Kurbonova Z.Ch., Xo‘shboqova G.O. COVID-19 bilan kasallangan bemorlarda gematologik ko‘rsatkichlar tahlili // Klinik laborator diagnostikada innovatsion texnologiyalardan foydalanish, muammolar va yechimlar xalqaro ilmiy-amaliy anjuman. – 18 aprel 2023 yil. – 277-b.

18. Болтоева Ф.Г., Бабаджанова Ш.А., COVID-19: собенности гемостаза // “Тошкент тиббиёт академиясига 100 йил - буюк ишлар янги кашфиётлар даври” – 95-б.

19. Болтоева Ф.Г., Курбонова З.Ч., Хўшбоқова Г.Ў., COVID-19 билан касалланган беморларда гематологик кўрсаткичларнинг ретроспектив таҳлили // “Klinik laborator diagnostikada innovatsion texnologiyalardan foydalanish, muammolar va yechimlar xalqaro ilmiy-amaliy anjuman. – 18 aprel 2023 yil. – 94-b.

Автореферат «Тошкент тиббиёт академияси ахборотномаси» журнали  
таҳририятида таҳрирдан ўтказилди.



MUHARRIRIYAT VA NASHRIYOT BO'LIMI

---

Разрешено к печати: 17 мая 2024 года  
Объем – 2,7 уч. изд. л. Тираж – 60. Формат 60x84. 1/16. Гарнитура «Times New Roman»  
Заказ № 3963 - 2024. Отпечатано РИО ТМА  
100109. Ул. Фароби 2, тел: (998 71)214-90-64, e-mail: rio-tma@mail.ru

