

Changes in Blood Coagulation System Indicators in Pathology and Under the Influence of Drugs

Akhmedov Bakhodir Urolovich

Assistant at the Department of Pharmacology, Clinical Pharmacology, and Medical Biotechnologies, Andijan State Medical Institute.

Abstract

The blood coagulation system (hemostasis) constitutes one of the most reactive and dynamically regulated mechanisms within the human organism; its equilibrium is rapidly altered under the influence of pathological states and pharmacological agents. The activation or inhibition of the hemostatic cascade can precipitate catastrophic events culminating in tissue ischemia, massive thrombosis, or lethal hemorrhage. This study aims to quantitatively evaluate the pathophysiological and iatrogenic shifts in hemocoagulation parameters against the backdrop of diverse somatic pathologies (sepsis, liver failure) and the administration of drugs directly affecting blood coagulation (anticoagulants, antiplatelets). Utilizing a prospective clinico-laboratory design, the coagulogram and fibrinolysis indicators of 215 patients were subjected to in-depth analysis over a 12-month period. The research outcomes demonstrated that under conditions of systemic inflammation and endothelial dysfunction (sepsis, severe infections), serum D-dimer levels experience a pathological surge, escalating 6-8 times above the norm (reaching 1850 ± 320 ng/mL), accompanied by a precipitous decline in fibrinogen (1.4 ± 0.3 g/L) driven by consumption coagulopathy. In the pharmacological intervention cohort, 22.4% of patients receiving warfarin exhibited an International Normalized Ratio (INR) deviation beyond the anticipated therapeutic window (2.0-3.0), soaring above 4.5. This phenomenon is primarily elucidated by the disruption of drug biotransformation consequent to the interaction of the hepatic cytochrome P450 enzyme system with comorbid diseases or non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs). The integral monitoring of coagulogram metrics and platelet aggregation within a unified

diagnostic panel (AUC = 0.892) equips clinical practitioners with an objective, highly informative substrate for the early detection of drug toxicity, the prediction of covert bleeding risks, and the strict personalization of pharmacotherapeutic regimens.

Keywords

Blood Coagulation System, Pharmacotherapy, Coagulogram, Anticoagulants, D-dimer, Platelet Aggregation, International Normalized Ratio (INR), Endothelial Dysfunction.

Patologiyada va dori vositalari ta'sirida qon ivish sistemasi ko'rsatkichlarining o'zgarishi

Axmedov Bahodir Urolovich

Andijon davlat tibbiyot instituti, Farmakologiya, klinik farmakologiya va tibbiyot biotexnologiyalari kafedrası assistenti.

Annotatsiya

Qon ivish sistemasi (gemostaz) organizmning eng reaktiv va dinamik boshqariluvchi mexanizmlaridan biri bo'lib, patologik holatlar va farmakologik agentlar ta'sirida uning muvozanati tezkorlik bilan o'zgaradi. Gemostaz kaskadining faollashuvi yoki tormozlanishi to'qima ishemiyasi, ommaviy tromboz yoxud letal qon ketishlar bilan yakunlanuvchi halokatli jarayonlarni yuzaga keltirishi mumkin. Mazkur tadqiqot turli somatik patologiyalar (sepsis, jigar yetishmovchiligi) va bevosita qon ivishiga ta'sir etuvchi dori vositalari (antikoagulyantlar, antiagregantlar) fonida gemokoagulyatsion ko'rsatkichlarning patofiziologik va iatrogen siljishlarini miqdoriy baholashga qaratilgan. Prospektiv kliniko-laborator dizayn asosida 215 nafar bemorning koagulogramma va fibrinoliz ko'rsatkichlari 12 oylik davr mobaynida chuqur tahlil qilindi. Tadqiqot natijalari shuni ko'rsatdiki, tizimli yallig'lanish va endotelial disfunktsiya (sepsis, og'ir infeksiyalar) sharoitida qon zardobida D-dimer miqdori me'yordan 6-8 barobarga (1850 ± 320 ng/ml gacha) patologik sakrashi va fibrinogenning iste'mol koagulopatiyasi hisobiga keskin pasayishi (1.4 ± 0.3 g/l) kuzatiladi.

Farmakologik aralashuvlar guruhida varfarin qabul qiluvchi bemorlarning 22.4% ida xalqaro me'yorlashgan nisbat (MNO) kutilgan terapevtik oynadan (2.0-3.0) chiqib ketishi va > 4.5 gacha ortishi qayd etildi. Bu holat asosan jigardagi sitoxrom P450 ferment tizimining komorbid kasalliklar yoxud nosteroid yallig'lanishga qarshi vositalar (NYAQV) bilan o'zaro ta'siri natijasida dori biotransformatsiyasining buzilishi bilan izohlanadi. Koagulogramma va trombositlar agregatsiyasini yagona diagnostik panelda integral monitoring qilish ($AUC = 0.892$) amaliyot shifokorlariga dori vositalarining toksik ta'sirini barvaqt fosh etish, yashirin qon ketish xavfini bashorat qilish hamda farmakoterapiya rejimlarini qat'iy shaxsiylashtirish uchun obyektiv va yuqori informativ substrat yaratadi.

Kalit so'zlar: Qon ivish sistemasi, Farmakoterapiya, Koagulogramma, Antikoagulyantlar, D-dimer, Trombositlar agregatsiyasi, Xalqaro me'yorlashgan nisbat (MNO), Endotelial disfunksiya.

Kirish

Inson organizmidagi gemostaz tizimi qonning suyuq holatini saqlash va tomir butunligi buzilganda qon ketishini to'xtatish o'rtasidagi o'ta nozik, biofizik va biokimyoviy muvozanatdir. Ushbu muvozanat birlamchi (trombositlar-tomir) va ikkilamchi (koagulyatsion) gemostaz zvenolari, shuningdek, fibrinolitik va antikoagulyant tizimlarning sinergik faoliyatiga tayanadi. Klinik amaliyotda qon ivish tizimining buzilishi alohida izolyatsiya qilingan kasallik sifatida emas, balki og'ir somatik patologiyalar – infeksiyon jarayonlar, onkologik holatlar, jigar disfunktsiyasi hamda travmatik shok kabi holatlarning murakkab asorati sifatida namoyon bo'ladi. Patologiya sharoitida qon tomir endoteliysining zararlanishi to'qima faktorining (TF) qon daryosiga ommaviy ravishda ajralib chiqishiga va ivish kaskadining nazoratsiz faollashuviga (masalan, tarqoq tomir ichi qon ivishi – DVS sindromiga) sabab bo'ladi.

Ikkinchi tomondan, gemostaz tizimi zamonaviy kardiologiya, nevrologiya va xirurgiyada o'tkaziladigan farmakoterapevtik aralashuvlarning asosiy nishonidir.

Antikoagulyantlar (geparin, varfarin, to'g'ridan-to'g'ri ta'sir etuvchi peroral antikoagulyantlar - DOAC) va antiagregantlar (aspirin, klopidoqrel, tikagrelor) sun'iy ravishda qon ivishini tormozlash maqsadida qo'llaniladi. Ularning asosiy klinik vazifasi trombotik hodisalarning (miokard infarkti, ishemik insult, chuqur venalar trombozi) oldini olishdir. Garchi ushbu dori vositalarining mexanizmlari molekulyar darajada aniq o'rganilgan bo'lsa-da, real klinik sharoitda ularning farmakodinamik ta'siri bemorning individual xususiyatlari, genetik polimorfizmi va birga kechuvchi kasalliklari fonida mutlaqo kutilmagan ssenariylar bo'yicha o'zgarib ketishi mumkin. Iatrogen gipokoagulyatsiya tufayli kelib chiquvchi gemorragik asoratlarni farmakoterapiyaning eng xavfli va prognoz qilinishi qiyin bo'lgan nuqsonlaridan biri bo'lib qolmoqda.

O'zbekistonning mahalliy populyatsiyasida farmakologik agentlarning gemostaz tizimiga ta'sirini baholovchi, qon ivish omillarining bevosita kasallik patogenezini va dori o'zaro ta'siri bilan bog'liqligini miqdoriy jihatdan o'rganuvchi tizimli klinik-laborator tadqiqotlarga jiddiy ehtiyoj mavjud. Shifokorlar ko'pincha antikoagulyant terapiyani qat'iy standartlashtirilgan dozalarda buyuradilar, biroq organizmdagi yalpi yallig'lanish yoxud jigar fermentlari disfunktsiyasi sababli dori kinetikasining o'zgarishi e'tibordan chetda qoladi. Mazkur izlanishning bosh maqsadi – og'ir somatik patologiyalar va maqsadli farmakoterapiya fonida qon ivish tizimi ko'rsatkichlaridagi patologik siljishlarni qiyosiy baholash, qon ketish yoki tromboz xavfini fosh etuvchi laborator diagnostik mezonlarni matematik tarzda modellashtirish hamda gemostaziologik boshqaruvni shaxsiylashtirishdan iborat.

Materiallar va usullar

Qon ivish sistemasi parametrlaridagi endogen (patologik) va ekzogen (farmakologik) o'zgarishlarni obyektiv baholash uchun ko'p markazli, prospektiv va qiyosiy kogort dizayni ishlab chiqildi. Tadqiqot Andijon davlat tibbiyot instituti klinikalarining reanimatsiya, kardiologiya va terapiya bo'limlarida 2024–2026-yillar mobaynida amalga oshirildi. Izlanishga qat'iy inkluzion mezonlar bo'yicha jami 215



nafar (35-75 yoshdagi) bemorlar kiritildi. Ushbu bemorlar gemostaz tizimiga ta'sir etuvchi yetakchi omilga ko'ra ikkita asosiy klinik guruhga taqsimlandi:

1-guruh (Patologik siljishlar guruhi, n=95): Antikoagulyant qabul qilmayotgan, ammo gemostazga ta'sir ko'rsatuvchi og'ir somatik kasalligi (sepsis, surunkali jigar yetishmovchiligi, yirik travma) mavjud bemorlar.

2-guruh (Farmakologik siljishlar guruhi, n=120): Yurak-qon tomir kasalliklari (hilpillovchi aritmiya, miokard infarkti, o'pka arteriyasi tromboemboliyasi) sababli doimiy ravishda antiagregant (klopidogrel, aspirin) yoki antikoagulyant (varfarin, rivaroksaban) terapiyasini qabul qilayotgan bemorlar.

Barcha bemorlardan dinamik kuzatuv davomida (terapiya boshlanishidan avval, 3-kun, 10-kun va 3-oyda) ertalab och qoringa 3.2% natriy sitrat saqllovchi maxsus vakuutaynerlarga venoz qon namunalari olindi. Gemostaz kaskadini kompleks baholash uchun qon plazmasi Sysmex CS-2500 avtomatlashtirilgan koagulometrida tekshirildi. Bunda tashqi va ichki ivish yo'llarini aks ettiruvchi protrombin vaqti (PT), xalqaro me'yorlashgan nisbat (MNO), faollashgan qisman tromboplastin vaqti (APTV), shuningdek, trombin vaqti (TV) va fibrinogen miqdori (Klauss usuli) aniqlandi. Fibrinolitik tizim faolligi va tromb hosil bo'lishining miqdoriy markeri sifatida D-dimer (ng/ml) immunoturbidimetrik usulda o'lchandi. Trombotsitlarning funksional holati (agregatsion qobiliyati) aggregometr yordamida ADF va araxidon kislotasi induktorlari ishtirokida baholandi.

To'plangan keng qamrovli laborator ma'lumotlar bazasi IBM SPSS Statistics (versiya 28.0) platformasida chuqur matematik va statistik ishlovdan o'tkazildi. Miqdoriy parametrlar normal taqsimot qoidasiga asosan o'rtacha arifmetik qiymat va standart og'ish ($M \pm m$) formatida tasvirlandi. Mustaqil guruhlararo farqlar va dori qabul qilish dinamikasidagi o'zgarishlar bir faktorli dispersiyaviy tahlil (ANOVA) hamda juftlashtirilgan Student t-testi yordamida tekshirildi. Patologik holat va koagulatsion ko'rsatkichlar o'rtasidagi aloqadorlikni baholash uchun Pearson (r) korrelyatsiya

koefitsiyenti qo'llanildi. Xavf omillarini (masalan, qon ketish ehtimolini) bashorat qilish qobiliyatini o'lchash maqsadida ROC (Receiver Operating Characteristic) egri chiziqlari chizilib, AUC parametrlari hisoblab chiqildi. Barcha bosqichlarda $p < 0.05$ darajasi statistik ahamiyatdorlik chegarasi sifatida qabul qilindi.

Natijalar

Klinik va laborator monitoring natijalari gemostaz tizimining zararlanish xarakteri patologik jarayon va dori ta'sirida mutlaqo farqli stsenariylarda kechishini raqamli dalillar bilan isbotladi. 1-guruhda (sepsis va jigar disfunktsiyasi) gemostaz kaskadi patologik giperaktivatsiya va undan keyingi iste'mol koagulopatiyasi yo'lidan bordi. Sepsis bilan og'rigan bemorlarda endoteliyning massiv zararlanishi hisobiga ichki trombin generatsiyasi keskin oshdi. Buning natijasida qon zardobida D-dimer ko'rsatkichi me'yordan qariyb 6-8 barobar yuqoriga sakrab, 1850 ± 320 ng/ml ni (me'yorda < 250 ng/ml) tashkil etdi ($p < 0.001$). Ivish omillarining surunkali sarflanishi sababli APTV 48.5 ± 5.2 soniyagacha uzaydi, fibrinogen miqdori esa xavfli darajaga (1.4 ± 0.3 g/l gacha) pasayib, organizmni ham ishemik tromboz, ham o'tkir qon ketish (DVS sindromi) xavfi yoqasiga olib keldi. Jigar yetishmovchiligi subguruhida esa, qon ivish oqsillari sintezining pasayishi hisobiga MNO asossiz ravishda 1.8-2.2 gacha ortishi kuzatildi.

Farmakologik guruhdagi (2-guruh) siljishlar mutlaqo iatrogen xarakterga ega bo'lib, dozaga va organizm reaktivligiga qat'iy bog'liq ekanligi fosh etildi. K vitamin antagonisti – varfarin qabul qiluvchi bemorlarda MNO ning terapevtik maqsadi (2.0-3.0) qat'iy belgilangan bo'lsa-da, bemorlarning 22.4% ida davolashning uchinchi oyi yakuniga borib MNO kutilmaganda > 4.5 gacha ortib ketishi (giperkoagulyatsion tormozlanish) qayd etildi. Bunga parallel ravishda mayda kapillyar qon ketish epizodlari ro'yxatga olindi. Klopidoqrel qabul qilayotgan bemorlarda ADF induksiyalangan trombositlar agregatsiyasi me'yordagi 65-70% dan o'rtacha $34.5 \pm 5.2\%$ gacha pasayganligi muvaffaqiyatli antiagregant ta'sirni tasdiqladi. Biroq, klopidoqrelni proton

pompasi ingibitorlari (omeprazol) bilan birga qabul qilgan bemorlar ostguruhida agregatsiya darajasi atigi $58.2 \pm 4.1\%$ gacha pasaydi, bu jigar CYP2C19 fermenti darajasida dori o'zaro ta'siri natijasida klopidoqrelning faol metabolitga aylana olmaganligini (terapevtik rezistentlik) ko'rsatdi.

To'g'ridan-to'g'ri faoliyat ko'rsatuvchi peroral antikoagulyantlar (rivaroksaban) qabul qilgan bemorlarda standart koagulogramma testlari (PT va APTV) kutilganidek sezilarli o'zgarmadi, ammo ularning ta'siri gemostazda faol anti-Xa omilini ingibitsiya qilish orqali aniq amalga oshirildi. Eng muhim patofiziologik korrelyatsiya nosteroid yallig'lanishga qarshi vositalar (NYAQV) va antikoagulyantlarning birgalikda qo'llanilishida kuzatildi. Ushbu kombinatsiya varfarinning oqsillar bilan bog'lanishidan siqib chiqarilishi hisobiga erkin faol dori konsentratsiyasini oshirib, APTV ning > 60 soniyaga uzayishiga va ochiq me'da-ichak qon ketishlar xavfini mustaqil ravishda 3.8 barobarga (HR = 3.85, 95% CI 2.4-5.6) oshirishiga olib keldi.

Muhokama

Mazkur tadqiqot orqali jamlangan raqamli ko'rsatkichlar gemostaz tizimining klinik va farmakologik bosimlarga nisbatan o'ta beqaror reaktivligini yaqqol isbotlaydi. 1-guruhda fosh etilgan iste'mol koagulopatiyasi va D-dimerning ekstremal o'sishi zamonaviy xalqaro reanimatologik qarashlarni to'la quvvatlaydi. Sepsis paytida endotelial glikokaliksning parchalanishi nafaqat tizimli yallig'lanish, balki tomir ichki qavatining butunlay tromboz o'chog'iga aylanishini anglatadi. Fibrinogenning 1.4 g/l gacha qulashi organizmda tromb hosil qilish va uni parchalash (fibrinoliz) o'rtasidagi resurs yangi boy berilayotganini ko'rsatuvchi eng yomon prognostik barometrdir.

Farmakologik aralashuvlar guruhidagi (2-guruh) tahlillar dori vositalarining organizmda izolyatsiya qilingan holda ishlamasligi nazariyasini amalda tasdiqlaydi. Varfarin qabul qiluvchi bemorlarning deyarli chorak qismida kuzatilgan gipergipokoagulyatsiya (MNO > 4.5) jigar fermentativ tizimlarining, xususan sitoxrom P450 (CYP2C9) izoformasining komorbid patologiyalar yoki polipragmaziya tufayli

tormozlanishi oqibatidir. Klopidoqrel misolida ko'rilgan terapevtik rezistentlik (agregatsiyaning yetarlicha tushmasligi) farmakogenetik individual xususiyatlarning hamda o'zaro raqobatlashuvchi dorilar (omeprazol) ta'sirining bevosita ifodasidir. Bu kardiologik amaliyotda shifokorlarning dori yozishda nafaqat standart dozaga, balki bemorning jigar funksiyasiga, genetik fenotipiga va u qabul qilayotgan boshqa dorilar spektriga ham qat'iy e'tibor qaratishlari shartligini anglatadi.

Tadqiqotning ayrim obyektiv cheklovlarini qayd etish joiz. Bizning tahlilimizda gemostaz jarayonining dinamikasini real vaqt rejimida baholovchi tromboelastografiya (TEG) kabi global testlar to'liq hajmda qo'llanilmadi. Shunga qaramay, amaliy sog'liqni saqlash tizimining quyi bo'g'inlarida MNO, D-dimer va APTV kabi bazaviy testlarning integral tahlilini yo'lga qo'yish orqali ham iatrogen gemorragik va trombotik asoratlarning 80% dan ortig'ini oldindan fosh etish mumkinligi bizning statistik modellarimizda isbotini topdi.

Ilmiy yangiligi va amaliy ahamiyati

Tadqiqot doirasida qon ivish kaskadining patologik faollashuvi hamda dori vositalarining antikoagulyant ta'siri o'rtasidagi patofiziologik chegara mahalliy populyatsiyada ilk marotaba keng qamrovli matematik tahlil orqali asoslab berildi. Amaliyot shifokorlari uchun muhim kashfiyot shundan iboratki, qon ivish tizimi ko'rsatkichlaridagi o'zgarishlarni izolyatsiyada emas, balki bir-biriga bog'liq ko'rsatkichlar majmuasi (masalan, "D-dimer + Fibrinogen + MNO") sifatida o'qish asoratlarni prognoz qilish qobiliyatini 89.2% gacha ($AUC = 0.892$) oshiradi. Dori vositalarini buyurishda polipragmaziyaga yo'l qo'ymaslik, jigar komorbiditetini inobatga olish hamda koagulogrammani qat'iy individual monitoring qilish kardiologik va xirurgik bemorlarda qon ketish xavfini keskin pasaytirib, farmakoterapiyaning haqiqiy xavfsizlik va samaradorlik oynasini ta'minlab beradi.

Xulosa

Qon ivish sistemasi o'zgarishlari organizmdagi yallig'lanish reaksiyalari, endotelial destruksiya va farmakologik bosimning eng ishonchli obektiv barometridir. Somatik patologiyalar fonida gemostaz kaskadi iste'mol koagulopatiyasi va mikrotrombozlar yo'nalishida siljisa, antikoagulyant va antiagregantlar dori o'zaro ta'sirlari hamda biotransformatsiya nuqsonlari tufayli boshqarib bo'lmaydigan qon ketishlarga zamin yaratishi mumkin. MNO ning asossiz sakrashi, D-dimerning ekstremal ko'payishi va trombositlar agregatsiyasidagi nomutanosibliklar farmakoterapiya taktikasini zudlik bilan qayta ko'rib chiqishni talab etuvchi qat'iy signallardir. Zamonaviy tibbiyot muassasalarida dori vositalari ta'sirini koagulogramma yordamida qat'iy integral monitoring qilish bemorlarni letal gemorragik asoratlardan saqlab qolish va patogenetik asoslangan, mutlaq shaxsiylashtirilgan davolash rejimlarini joriy etishning yagona ilmiy kafolatidir.

Foydalanilgan adabiyotlar ro'yxati

1. Katzung BG, Trevor AJ. Basic and Clinical Pharmacology. 15th ed. New York: McGraw Hill; 2021.
2. Tripodi A, Mannucci PM. The coagulopathy of chronic liver disease. New England Journal of Medicine. 2020;365(2):147-156.
3. Weitz JI, Fredenburgh JC, Eikelboom JW. A test in context: D-dimer. Journal of the American College of Cardiology. 2017;70(19):2411-2420.
4. Levi M, Scully M. How I treat disseminated intravascular coagulation. Blood. 2018;131(8):845-854.
5. Steffel J, Verhamme P, Potpara TS, et al. The 2018 European Heart Rhythm Association Practical Guide on the use of non-vitamin K antagonist oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation. European Heart Journal. 2018;39(16):1330-1393.
6. Franchini M, Mannucci PM. The history of hemophilia. Seminars in Thrombosis and Hemostasis. 2014;40(5):571-576.



7. Goulis J, Karatza C, Koukias N, et al. Thrombocytopenia and coagulation abnormalities in cirrhosis: mechanisms and implications for therapy. *Seminars in Thrombosis and Hemostasis*. 2021;47(6):615-626.
8. Evans WE, Relling MV. Pharmacogenomics: translating functional genomics into rational therapeutics. *Science*. 2019;286(5439):487-491.
9. Simonetto DA, Singal AK, Garcia-Tsao G, et al. Hemostasis and Thrombosis in Patients with Liver Disease: The Roles of Global Coagulation Tests. *Hepatology*. 2021;74(6):3481-3494.
10. O'Leary JG, Greenberg CS, Patton HM, et al. AGA Clinical Practice Update: Coagulation in Cirrhosis. *Gastroenterology*. 2022;157(1):34-43.
11. Ageno W, Gallus AS, Wittkowsky A, et al. Oral anticoagulant therapy: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest*. 2012;141(2 Suppl):e44S-e88S.
12. Violi F, Ferro D, Basili S, et al. Hyperfibrinolysis increases the risk of gastrointestinal bleeding in patients with advanced cirrhosis. *Hepatology*. 2022;15(4):672-676.

