

O‘ZBEKISTON RESPUBLIKASI SOG‘LIQNI SAQLASH VAZIRLIGI
TOSHKENT TIBBIYOT AKADEMIYASI URGANCH FILIALI

Qo‘l yozma huquqida

UDK: 616.155.294-074/.078(575.172)

SAPARBAYEVA LAYLO XAMIDJONOVNA

**OROL BO‘YI MINTAQASIDA IMMUN TROMBOSITOPENIYA BILAN
KASALLANGAN BEMORLARNING KLINIK LABARATOR
DIAGNOSTIKASINI O‘ZIGA XOSLIGI**

70910601 – Laboratoriya ishi
Magistrlik darajasini olish uchun

Ilmiy rahbar: PhD Fazilova Sh.M

Urganch – 2025

Dissertatsiya Toshkent tibbiyot akademiyasi Urganch filiali “Harbiy dala terapiyasi, gematologiya va diagnostika” kafedrasida bajarilgan

Ilmiy rahbar:PhD

Kafedra mudiri: t.f.n

Magistratura bo’limi boshlig’i:

Fazilova.Sh.M

Satlikov.R.K

O’razmetova.N.Sh

MUNDARIJA

KIRISH.....	5
Shartli qisqartmalar ro'yhati	8
I BOB. ADABIYOTLAR SHARHI.	10
§1.1. Immun trombositopeniyaning tarqalishi va diagnostik mezonlari	10
§1.2. Trombositopeniya va trombositopatiyaning etiopatogenezi, klinik ko'rinishi va laborator diagnostikasi	16
§1.3. Trombositar patologiyasida endoteliy disfunktsiyasi markerlarining ahamiyati	25
II-BOB. TADQIQOT MATERIALI VA USLUBLARI.....	40
§ 2.1. Klinik materialning umumiy tavsifi.....	40
§ 2.2. Tadqiqot usullari.....	43
2.2.1. Umumiy klinik tadqiqotlar.....	43
2.2.2. Gemostaziologik tadqiqotlar.....	48
2.2.3. Suyak ko'migidan namuna olish va tayyorlash texnikasi.....	54
2.2.4. Endoteliy markerlarini aniqlash texnikasi.....	57
2.2.5. Olingan natijalarni statistik qayta ishlash.....	58
III-BOB. OROL BO'YI MINTAQASIDA IMMUN TROMBOSITOPENIYA BILAN KASALLANGAN BEMORLARNING KLINIK-LABORATOR VA TOMIR-TROMBOSITAR GEMOSTAZNI RETROSPEKTIV VA PROSPEKTIV TAHLILI.....	59
§3.1. Immun trombositopeniyada umumiy qon taxlili ko'rsatkichlarining retrospektiv tahlili.....	59
§3.2. Immun trombositopeniya bilan kasallangan bemorlarda trombositlar indeksi ko'rsatkichlarining klinik va funksional xususiyatlarini prospektiv tahlili	63
§3.3. Immun trombositopeniya bemorlarida endoteliy markerlarini aniqlash	71
§3.4. Immun trombositopeniya va trombosit patologiyalar bilan kasallangan bemorlarda laborator diagnostik tekshirish algoritmi	73
ILMIY YANGILIGI.....	78
AMALIY TAVSIYALAR.....	78

XULOSALAR	78
FOYDALANILGAN ADABIYOTLAR RO‘YXATI	79

KIRISH (Magistrlik darajasini olishga dissertatsiyasi annotatsiyasi)

Dissertatsiya mavzusining dolzarbligi va zarurati. Trombotsitopeniya bu trombotsitlar sonining kamligi bilan tavsiflanadi. Odatda, 150 000 / mikrolitrdan past qiymatlar trombotsitopeniya hisoblanadi. Trombotsitlar soni 100 000/mikrolitrdan past bo'lsa, qon ketish xavfi mavjud. Idiopatik trombotsitik purpura (ITP) atamasi odatda ochiq ekzogenga ishora qiladi (Hidayet Kilich, Vahap Okan 2013-yil “Gaziantep Universiteti”).

Immun trombotsitopeniya odatda trombotsitlar strukturaviy antigenlarga qarshi qaratilgan otoantikorlarning ta'siridan kelib chiqadi. Ushbu antitrombotsitar antitanalalarni, odatda taloqda yo'q qilishning kuchayishiga va trombotsitlar ishlab chiqarilishi va megakaryotsitlardan ajralib chiqishiga to'sqinlik qiladi. Bolalik davridagi ITPda otoantikor virusli antigenlar bilan bog'lanishi mumkin. Kattalardagi paydo bo'lish sabablari noma'lum, garchi ba'zi mamlakatlarda (masalan, Yaponiya, Italiya) ITP *Helicobacter pylori* infeksiyasi bilan bog'langan va infeksiyani davolash ITP remissiyasi bilan kuzatilgan. COVID-19 infeksiyasi kamdan-kam hollarda ITPni keltirib chiqaradi, ammo COVID-19 emlash ITP bilan kasallangan bemorlarning 2% dan 12%gacha trombotsitopeniyani yomonlashtirishi mumkin (David J. Kuter MD, DPhil, Harvard Medical School 2022).

ITP bilan kasallanish 100 000 kishiga 1-2 dan 13 gacha, geografik farqlarga ega emas, jinslar o'rtasida aniq farqlar mavjud: erkaklar ITPdan ayollarga qaraganda 3-4 marta tez-tez azoblanadi, reproduktiv yosh har xil. 6-8 marta. Xorijiy mualliflarning fikriga ko'ra, ayollarda ITP bilan kasallanishning ko'pligi balog'at davrida ayollarda endokrin kasalliklarning tez-tez rivojlanishi bilan izohlanishi mumkin.

Bemorlarning 85% da birinchi olti oyda trombotsitlar soni kamayadi. Kuzatuv vaqtida normal holatga qaytsada, bemorlarning 15% da doimiy trombotsitopeniya kuzatiladi. Simptomatik holatlarda teri va shilliq qavatning mayda shikastlanishlari, burundan qon ketish, to'satdan paydo bo'ladigan ekximoz,

petexiya va purpura eng ko'p uchraydigan kasalxonaga yotqizish sabablaridan biridir. Trombotsitlar hajmi va donadorligini baholash va trombotik trombositopenik purpura (TTP), irsiy trombositopeniya va leykemiya kabi trombositopeniyaning boshqa sabablarini istisno qilish uchun periferik qon surtmasini tekshirish kerak. Trombotsitlar antitanalarini tekshirish ba'zi hollarda tashxis qo'yishga yordam beradi. ITPda trombositlar soni $<50\,000/\text{mkl}$ ($<50 \times 10^9/\text{L}$) bo'lsa, yetilmagan trombositlar fraksiyasi oshishi mumkin. Tashxis qo'yish uchun suyak iligi tekshiruvi talab qilinmaydi, ammo trombositopeniyaga qo'shimcha ravishda qon yoki qon surtmasida patologik niqlangan hollarda o'tkazilishi kerak; klinik belgilar odatiy bo'lmaganda; agar bemorlar standart davolanishga javob bermasa (masalan, kortikosteroidlar). ITP bilan og'rigan bemorlarda suyak iligi tekshiruvi megakaryotsitlar sonining normal yoki biroz ko'payganligini aniqlaydi. Ko'pgina bolalik davridagi ITP bemorlari davolanishni talab qilmaydi. Malumotlarga qaraganda 80% hollarda 4-8 hafta ichida o'z- o'zidan yo'qoladi. Og'ir qon ketish belgilari bo'lgan va trombositlar soni $20 \times 10^3 / \text{mm}^3$ dan past bo'lgan bemorlarda davolanish talab etiladi. ITPni davolashda birinchi qadam sifatida kortikosterid, tomir ichiga immunoglobulin (IVIG) va ANTI-D qo'llaniladi. (Muhammed Parlar, Can Acipayam 2020)

1. Ilmiy ishning oliy ta'lim muassasasining ilmiy-tadqiqot ishlari rejalari bilan bog'liqligi. Dissertatsiya tadqiqoti Toshkent tibbiyot akademiyasining ilmiy-tadqiqot ishlari rejasiga muvofiq «Aholi salomatligini yaxshilash, O'zbekiston Respublikasi aholisiga tibbiy profilaktik yordamni takomillashtirish va aholi salomatligi uchun xavfli omillarni bartaraf etish» (2018–2022) mavzusi doirasida bajariladi.

2. Muammoning o'rganilganlik darajasi: Orol bo'yi mintaqasida yashovchi ITP bilan kasallangan bemorlarning klinik laborator diagnostikasi ko'rsatkichlari kam o'rganilgan.

3. Tadqiqotning maqsadi: immun trombositopeniyada trombositlarning morfofunktsional xususiyatlarini o'rganish asosida tashxislashni takomillashtirish va samaradorligini bashorat qilish mezonlarini aniqlash.

4. Tadqiqotning ob'ekti: 2022-2025- yillar davomida VKTTM gematologiya bo'limida ITP tashxisi bilan davolanayotgan bemorlarni qon taxlillarini o'rganish.

5. Tadqiqotning predmeti: 75 nafar bemorlarni kasallanish ko'rsatkichlari, kechishi, gematologik va biokimyoviy taxlillarini baholash natijalari.

6. Tadqiqotning vazifalari:

1. Orol bo'yi mintaqasida immun trombositopeniya bilan kasallangan bemorlarda periferik qonning morfologik va gemostazologik ko'rsatkichlarini o'rganish.
2. Immun trombositopeniya bilan og'rigan bemorlarda trombosit patologiyasining patogenetik mexanizmlari rivojlanishida endoteliy markerlari ahamiyatini aniqlash
3. Orol bo'yi mintaqasida klinik va laborator taxlillarga asoslangan holda immun trombositopeniyani algoritmini ishlab chiqish.

7. Ilmiy yangiligi:

Orol bo'yi mintaqasida immun trombositopeniya bilan og'rigan bemorlarning 48,4% trombositopeniya, 43,6% trombositopatiya uchrab, ularda immun trombositopeniya salmog'i yuqori ekanligi aniqlangan;

Orol bo'yi mintaqasida immun trombositopeniya va trombositopatiya rivojlanishi endotelin-1 markerlarining disfunktsiyasi bilan bog'liqligi isbotlangan;

Immun trombositopeniya bilan og'rigan bemorlarda klinik va laborator taxlillarda tashxisiy va bashoratli algoritmini ishlab chiqish ahamiyati asoslangan;

8. Tadqiqot usullari: Dissertatsiyada tadqiqot vazifalarini hal etish maqsadida trombositopeniya va trombositopatiya bilan og'rigan bemorlarni tekshirishda umumklinik, gematologik, gemostaziologik, morfologik, immunologik xamda statistik usullardan foydalanilgan.

9. Tadqiqot ishlining amaliy ahamiyati: Trombositopeniya bilan kasallangan bemorlarda uchrash soni, umumklinik, gematologik, morfologik, gemostaziologik, immunologik ko'rsatkichlarini takomillashtirishdagi ishlar baholangan..

Tadqiqot natijalarini respublikaning davolash-profilaktika muassasalarining klinik amaliyotiga joriy etish va olingan gematologik va biokimyoviy ma'lumotlari ITP ni o'z vaqtida tashxislash jarayonini sezilarli darajada optimallashtiradi. Ilmiy tadqiqotlar natijasi asosida, maqola va tezislar nashr etiladi.

SHARTLI QISQARTMA VA BELGILAR RO'YXATI

ITP – immun trombositopenik purpura

ECHT - eritrositlarning cho'kish tezligi

QIV-qon ivish vaqti

FQTV-faol qisman tromboplastin vaqti

ALT- alanintrasferaza

EO'H - eritrositlarning o'rtacha hajmi

EO'GM - eritrositlardagi o'rtacha gemoglobin miqdori

JSST - jahon sog'likni saqlash tashkiloti

KT- kompyuter tomografiya

MDH - Mustaqil Davlatlar Hamdo'stligi

MNS - markaziy nerv sistemasi

MRT - magnit-rezonans tomografiya

SE – splenoektomiya

SL – surunkali leykoz

SSK – sariq suyak ko'migi

QSK – qizil suyak ko'migi

XPI - xalqaro prognostik indeks

O'L – o'tkir leykoz

O'RSSV - O'zbekiston Respublikasi Sog'liqni Saqlash Vazirligi

Gran% -granulositlar foizi (granulocyte percentage)

RBC- eritrositlar (red blood cell count)

HB- gemoglobin (hemoglobin concentration)

HCT -gematokrit (hematokrit)

MCV -eritrosit o'rtacha xajmi (mean corpuscular volume)

MCH-eritrositdagi gemoglobinning o'rtacha miqdori (mean corpuscular hemoglobin)

MCHC-gemoglobin konsentratsiyasi (mean corpuscular hemoglobin concentration),

RDW -eritrositlar anizositozi (red cell distribution width)

RDW-CV variatsiya koeffitsiyenti (Red blood cell distribution width coefficient of variation - %)

RDW-SD variatsiya farqi (Red blood cells distribution width - standard deviation - fl)

PLT -trombosit, (platelets)

MPV -(mean platelet volume), trombosit xajmi

PDW- (platelets distribution width), trombosit anizositozi

PCT- (plateletsrit), trombokrit

WDC- leykosit

I BOB

TROMBOSITAR GEMOSTAZ PATOLOGIYALARINING ZAMONAVIY TALQINI (ADABIYOTLAR SHARHI)

§1.1. Immun trombositopeniyaning tarqalishi va diagnostik mezonlari.

Trombositopeniya - trombositlar sonining $100-150 \times 10^9/l$ dan kamayishi bilan tavsiflanadi. Trombositopeniya 100 000 aholiga 15-20 nafarni tashkil qiladi va bugungi kunda ba'zi xorijiy mualliflarning fikriga ko'ra, trombositopeniya bilan kasallanish 11,6% ni tashkil qiladi [81; B. 9-12. ISSN 2091-5853]. Immun trombositopeniya ayollarda erkaklarga nisbatan 4:1 nisbatda, reproduktiv yoshda esa bu nisbat 9:1 gacha ko'tariladi [5; b. 4-29, 17, 43; b. 1-24].

Gemostaz sistemasi patologiyasida hozirgi kunda birnecha yuzlab kasalliklar ro'yxatga olingan. Kasalliklarning irsiy va orttirilgan turlari farklanadi, birlamchi va ikkilamchi gemostaz buzilishi okibatida kelib chikadigan kasalliklar bo'ladi. Quyida amaliyotda nisbatan ko'p uchraydigan irsiy kasalliklar, orttirilgan kasalliklardan birlamchi gemostaz o'zgarilishi bilan kechadigan, hamda ikkilamchi gemostaz o'zgarilishi tufayli paydo bo'lgan kasalliklar va sindromlar to'g'risida tushuncha beriladi [Farmankulov H.Q //Gemostaz fiziologiyasi va patologiyasi// ; b. 29-40,].

Trombositopeniyalar bir guruh patologik holatlar bo'lib, unda trombositlar soni normal ko'rsatkichdan past, ya'ni $150 \times 10^9/l$ dan kamayishi kuzatiladi. Bu holat bemor organizmida trombosit yetardi hosil bo'lmasligi yoki uning yashash muddati kamayib, tez o'limi oqibatida kelib chikadi. Oxirgi holat, ya'ni trombositlarning tez o'limi ularning tez parchalanishidan, yoki ularning tezishlatilishidan (TITQISda), yoki ularning gepatoliyenal tizimida ushlab qolinishidan bo'ladi. [Farmankulov H.Q //Gemostaz fiziologiyasi va patologiyasi//; b. 29-40,].

Trombositopeniyalar: orttirilgan va irsiy bo'ladi. Hayotda ko'proq orttirilgan trombositopeniyalar qayd qilinishi uchun shular to'g'risida ma'lumot beriladi.

Orttirilgan trombositopeniyalar ko‘p hollarda immun ko‘rinishda sodir bo‘ladi. Undan tashqari gemangioma, splenomegaliyada travmatik parchalanish sababli kelib chiqadi. Aplastik kamqonliklarda suyak ko‘migida trombositlar yaratilishi buzilishi oqibatida paydo bo‘ladi. Suyak ko‘migi rak metastazida, ya’ni suyakda ishlab chiqarish hajmi kamayishi oqibatida kelib chiqadi. TITQISda esa uning ko‘p sarflanishi sababli paydo bo‘ladi. Autoimmun trombositopeniyalarda bemor organizmida trombositlarga qarshi antitelalar paydo bo‘ladi va immunokompleks jarayon trombositlar o‘limini ko‘paytiradi. Od Odatda quyidagi immun o‘zgarishlar farklanadi [68 ; b. 29-40, 32 ; b. – 21 s.].:

1. Alloimmun trombositopeniyalar. Bunda bemor organizmida kuyilgan donor trombositlariga qarshi immun antitelalar paydo bo‘ladi.
2. Geteroimmun trombositopeniyalar. Inson organizmiga yot antigenlar (dorilar, oqsillar va h.) sensibilizatsiyasida paydo bo‘lgan antitelalar trombositlarga ta’sir qiladi.
3. Transimmun trombositopeniyalar. Bunda bemor organizmiga antitelalar boshka organizmdan o‘tadi. Ms.: onadan bolaga, donordan bemorga.
4. Autoimmun trombositopeniyalar. Bunda bemor organizmida o‘z trombositiga qarshi qandaydir sabablar ta’sirida antitelalar paydo bo‘ladi.

Amaliyotda uchraydigan ko‘pgina trombositopeniyalar immun trombositopeniyalardir. Kuzatishlar va tekshirishlar bu holat o‘zgarilishida immun tizimdagi tenglikning buzilishi oqibatida kelib chiqishi tasdiqlangan. Gumoral immunitet monosit, T va V limfositlar ishtirokida bo‘lishligi ma’lum. Organizmga tashqi yoki ichki antigenlar ta’sir qiladigan bo‘lsa, ularning soniga ko‘ra organizmda shu miqdorda antitelalar ishlab chiqariladi va antigenlarni yo‘q qiladi [69 ; b].

Immun trombositopeniya (ITP) - bu bolalar va kattalarda uchraydigan orttirilgan immun kasallik bo‘lib, periferik qondagi trombositlar sonining $100 \times 10^9/l$ dan past bo‘lishi bilan tavsiflanadi [121, p. 206–212, 2019. DOI 10.1080/09537104.2017.1394451 9, 108, 117, 127, 137]. So‘nggi o‘n yillikda

kasallikka bo'lgan qiziqish sezilarli darajada oshdi, bu birinchi navbatda davolashning samaradorligi va xavfsizligini oshirishi mumkin bo'lgan yangi dori vositalarining, ya'ni trombopoetin reseptorlari agonistlarining paydo bo'lishi bilan bog'liq. Hozirgi vaqtda kasallikni tashhislash va davolash samaradorligini baholash mezonlari qayta ko'rib chiqilyapti, davolash bo'yicha tavsiyalar ishlab chiqilyapti [15].

Trombosit patologiyalarini kechishi va trombogemorragik asoratlarning yuzaga kelishi tana vazni, yoshi va somatik patologiyalarning mavjudligi bilan bog'liq [46]. Jahon adabiyoti homiladorlik va trombositopeniya kombinatsiyasini og'ir holat sifatida qayd etadi, bu ko'pincha homiladorlik paytida og'ir qon ketishi natijasida homila va ona uchun qayg'uli oqibatlarga olib keladi [47; 62 (1, suppl. 1): 1–24].

Trombositlar – bu yadrosi bo'lmagan 2-3 mikrometrli, megakariositlarning hosilalari bo'lib, qizil suyak ko'migidan chiqqandan boshlab taloqda fiziologik fagositozgacha bo'lgan yashash muddati 8-10 kundan iborat [166 2023. B-24 111; b. 1041-1044]. Umumiy qon hajm birligida katta yoshli insonlarda trombositlar soni $180-320 \times 10^9/l$ ni tashkil etadi [151;]. Ushbu hujayralar nafaqat gemostaz tizimining tarkibiy qismi, angiogenez, immunologik, tromboz, qon tomirlar va boshqa tromboembolik kasalliklar rivojlanishining patogenetik asosidir [46; b. 15, 37, 48]. Megakariositlar qizil suyak ko'migida trombositlar ishlab chiqarishga javobgar bo'lish bilan birga, ma'lum darajada trombositlar yo'q qilinishini ham aks ettiradi [139.]. Megakariositopoyezning asosiy stimulyatorlari: IL-1, IL-3, IL-4, IL-6, IL-11, koloniya stimullovchi omillar va trombopoetin. Ushbu stimulyatorlar qizil suyak ko'migida trombositopoezni rag'batlantiradi [76].

R.S. Kuzdenbayeva va xammualliflar anemiya bilan og'rigan homilador ayollarda periferik qondagi trombositlar soni sog'lom homilador ayollar qonidagi trombositlar darajasiga nisbatan 14% ga kamayganligini aniqladilar, shu bilan birga funksional qobiliyati pasaygan trombositlar sonining ko'payishi kuzatildi. Bunday holatlarda bemorlarning plazmasida ko'p miqdordagi agregatsiya

stimulyatorlari to'planadi, eng faol trombositlar mikrotomirlarda mikrotromboagregatlar hosil qiladi, bu esa qon aylanishining buzilishiga olib keladi. Natijada, trombositopeniya reaktiv ravishda kuchayadi, bu esa yosh yetuk bo'lmagan shakllarning paydo bo'lishiga va megatrombositlarning ko'payishiga olib keladi [55, 149; b. 127-132]. Mazkur vaziyatda homiladorlik va tug'ruq jarayoni og'irlashadi, chunki past funksional trombositlar qonda erkin aylanib yuradi, ular plazmadagi agregatsiya stimulyatorlariga javob bermaydi, shuning uchun homiladorlikda trombositopeniyalar va trombositopatiyalarda qonning agregatsiya potensialining pasayishi rivojlanadi [17, 20;].

ITP gematologik kasalliklar orasida yetakchi o'rinni egallagan nogironlik va o'limga olib keladigan keng tarqalgan orfan patologiya hisoblanadi [23, 36].

2009 yilda mutaxassislarning xalqaro konsensusiga ko'ra, idiopatik trombositopenik purpurani birlamchi immun trombositopeniya (ITP) deb atash tavsiya etilgan.

Birlamchi immun trombositopeniya klassifikatsiyasi quyidagicha:

birinchi tashhishlashda ya'ni tashhis qo'yilgan paytdagi oydan boshlab 3 oygacha davom etadi),

doimiy (3-12 oy)

surunkali (12 oydan ortiq) [118].

Birlamchi immun trombositopeniya tashhis qilish yo'li bilan belgilanadi, chunki uni tasdiqlash uchun aniq klinik yoki laboratoriya testlari mavjud emas. Vaqtinchalik tashhis faqat kasallik tarixi, fizik tekshiruv, umumiy qon taxlili va periferik qon taxlilidagi trombositlar soni bilan mikroskopiya yordamida tekshirish trombositopeniyaning boshqa etiologiyasini istisno qilishga imkon bergan taqdirdagina amalga oshirilishi mumkin. Tashhisni tekshirish trombositopeniya bilan yuzaga keladigan immun va immun bo'lmagan kasalliklar va holatlarni istisno qiladigan keng qamrovli tekshiruv asosida amalga oshiriladi [6, 7, 119].

Ikkilamchi immun trombositopeniyaga autoimmun kasalliklar (tizimli qizil yuguruk, revmatoid artrit, antifosfolipid sindromi), OIV infeksiyasi, virusli hepatit C, yomon sifatli o'smalar, jigar kasalliklari, dori-darmonlar, spirtli ichimliklar kabul qilish kabi bir qator patologik holatlar, suyak iligi kasalliklari (miyelofibroz, aplastik anemiya, megaloblastik anemiya, miyelodisplastik sindrom, leykemiya) emlashlar va qon quyish, irsiy trombositopeniya sabab bo'lishi mumkin.

Immun trombositopeniyani tasdiqlash uchun quyidagi kasalliklar bilan differensial diagnostika va trombositopeniya bilan yuzaga keladigan holatlar:

I. Psevdotrombositopeniya.

II. Trombositlarni destruksiyasining kuchayishi tufayli orttirilgan trombositopeniya

1. Ikkilamchi immun trombositopeniya.
2. Transfuziyadan keyingi purpura.
3. tarqalgan intravaskulyar koagulyasiya sindromi(DVS)
4. Dori-vositali trombositopeniya.
5. Yangi tug'ilgan chaqaloqlarda Kassabach-Merritt sindromi
6. Yurak-qon tomir anomaliyalari va kasalliklari (anevrizmalar, yurak nuqsonlari, stentlash).
7. Yuqumli kasalliklar.
8. Tizimli qizil yuguruk.
9. Antifosfolipid sindromi.
10. Homiladorlik trombositopeniyasi.
11. Gemolitik-uremik sindrom.
12. Virusli infeksiya (herpes viruslari, surunkali virusli hepatit)..

III. Trombositlarni oziqlanishini buzilishining kuchayishi tufayli orttirilgan trombositopeniya

- 1) Dori-vositali trombositopeniya.
- 2) yuqumli kasalliklar.

- 3) Toksik (alkogol va boshqalar).
- 4) Neoplazmalar tufayli suyak iligining metastatik shikastlanishi.
- 5) gematopoyetik tizim kasalliklari (o'tkir leykemiya, aplastik anemiya, miyelodisplastik sindrom, limfoproliferativ kasalliklar va boshqalar).

IV. Nasliy trombositopeniya

- 1) Trombasteniya Glansmana.
- 2) Sindrom Bernara-Sulye.
- 3) Sindrom seryx trombositov.
- 4) Sindrom Viskotta-Oldricha.
- 5) Tug'ma amegakariositemiya.
- 6) Anemiya Fankoni va bosh..q. [118].

Shuni ta'kidlash kerakki, yangi tashhis qo'yilgan trombositopeniya bilan og'rigan katta yoshli bemorlarda 80% hollarda ITPning birlamchi shakli uchraydi [33]. Kasallikning ikkilamchi turini aniqlash davolash taktikasini sezilarli darajada o'zgartiradi.

O'zbekistonda ham ITPning uchrash chastotasi va sabablarini o'rgangan turli mualliflarning fikriga ko'ra, axoli orasida ushbu kasalliklarni tarqalganlik darajasi yetarli darajada o'rganilgan emas [33, 124]. Xorijiy kuzatuvlarga ko'ra, gematologiyada erishilgan yutuqlarga qaramasdan, immun trombositopeniya keng tarqalgan kasallik bo'lib, kasallikning uchrash darajasi xar 100000 axoliga 3.3 ta (20-40 yoshgacha (54%), 40-60 yoshgacha 20% hollarda rivojlanadi va kamdan- kam hollarda (2%) kasallik 70 yoshdan oshgan) bemorlarda kuzatiladi. Erkaklar ayollarga qaraganda 5-6 marta kamroq kasal bo'lishadi, bu farq reproduktiv yoshda ortadi. 59% hollarda kasallikning rivojlanishining qo'zg'atuvchi omillari infeksiyalar, 20% homiladorlik, 15% stress, 4% jarrohlik muolajalar, 1% hollarda jismoniy faollik va emlashlardir. Kattalar va bolalarda kasallik turlicha kechadi. Shunday qilib, kattalarda ko'p hollarda kasallik asta-sekin rivojlanadi, deyarli uchdan birida u tasodifan aniqlanadi va ko'pincha surunkali ko'rinishga ega

bo‘ladi. Buni 2017 yilda Yevropa gematologlar jamiyatining 22-kongressidagi ma’lumotlarining taqdimoti tasdiqlaydi.

Ko‘pincha ITP 20 yoshdan 40 yoshgacha (54%), 20% hollarda 40 yoshdan 60 yoshgacha rivojlanadi va kamdan-kam hollarda (2%) kasallik 70 yoshdan oshgan bemorlarda kuzatiladi. Erkaklar ayollarga qaraganda 5-6 marta kamroq kasal bo‘lishadi, bu farq reproduktiv yoshda ortadi. 59% hollarda kasallikning rivojlanishini qo‘zg‘atuvchi omillar infeksiyalar, 20% homiladorlik, 15% stress, 4% jarrohlik muolajalar, 1% hollarda jismoniy faollik va emlashlardir [4, 48]. Kattalar va bolalarda kasallik turlicha davom etadi. Shunday qilib, kattalarda, ko‘p hollarda, ITP asta-sekin rivojlanadi, deyarli uchdan birida u tasodifan aniqlanadi va ko‘pincha surunkali shakilga ega bo‘ladi [97, 132]. Kichik yoshdagi bemorlar, ko‘pincha yuqumli kasalliklar tufayli to‘satdan kasal bo‘lib qolishadi. Ko‘pgina bolalarda trombositopeniya odatda vaqtinchalik bo‘lib, 2/3 qismi 6-12 oy ichida hech qanday davo talab qilmasdan o‘z-o‘zidan tuzaladi, kattalarning atigi 9 foizi davolanmasdan tuzalib ketadi [97, 132]. ITPning surunkali shakli pediatrik bemorlarning atigi 15% da rivojlanadi [77]. Immun trombositopeniya kam uchraydigan kasalliklar guruhiga kiradi. Kasallik yiliga 100 000 aholiga 1,6 dan 3,9 gacha yangi holatlarni tashkil qiladi. Turli nashrlarda tarqalish darajasi sezilarli darajada farq qiladi (100 000 aholiga 4,5 dan 20 gacha) [5]. ITP bilan kasallanish va tarqalishi haqidagi adabiyot ma’lumotlari juda kam va G‘arbiy Yevropa va Qo‘shma Shtatlardagi bemorlarning populyasiya tahliliga asoslangan [108, 128].

§1.2. Trombositopeniya va trombositopatiyaning etiopatogenezi, klinik ko‘rinishi va laborator diagnostikasi

Bugunki kunda atrof muhitning noqulay omillari: stress, ximikatlar, sifatsiz oziq-ovqat, radiatsiya hamda zamonaviy turmush tarzi sababli autoimmun kasalliklar tobora ko‘payib bormoqda. Bularning barchasi immunitet tizimiga bevosita ta’sir o‘tkazibgina qolmasdan uni ishdan chiqaradi, natijada o‘z tanasining hujayralarini begona antigen deb qabul qilgan organizm ularga qarshi antitela

ishlab chiqaradi [93, 120; b. 10-22, 118; b. 385-99, 125; b. 806-811, 17, b. 41, 126].

Immun trombositopeniya - bu organizmdagi trombositlarga qarshi antitelalar tufayli kelib chiqqan autoimmun kasallik bo'lib, ular odatda trombositlarning membrana glikoprotein tuzilmalariga ta'sir qiladi va ularni retikuloendotelial tizim tomonidan yo'q qilinishiga olib keladi [150; b. 24, 17]. Homiladorlik davrida trombositlarning kamayishi 70% dan ziyod hollarda antitrombositar antitelalar ta'sirida sodir bo'ladi [153].

Gemostazning birlamchi bo'g'inining eng muhim tarkibiy va funksional birliklari trombositlar va qon tomirlari endoteliyasidir. Endoteliy - tomir devorlarining butun ichki yuzasini qoplaydigan yupqa mononuklear qatlam bo'lib, u avtokrin, parakrin va endokrin ta'sirlar tufayli tomir to'qimalarining gomeostazini va vazomotor muvozanatni saqlash qobiliyatiga ega. Endoteliy - qon tomir devori silliq mushak elementlarining tonusini o'zgartiradi, agregatsiyaning eng muhim ingibitori, to'qimalarning plazminogen faollashtiruvchisi, gemostazni tashqi yo'li, antitrombin III, azot oksidi, prostasiklin ingibitori, koagulyasion trombomodulin ishlab chiqaradi. Natijada, tomirning ichki devorida bir xil antikoagulyant «potensial» paydo bo'ladi, bu qon ivish tizimining kontakt faollashuvi imkoniyatini cheklaydi. [70; b. 17].

Trombositlar sitoplazmasida joylashgan oqsillar, shuningdek granulalari tufayli trombositlarning adgeziya va agregatsiya funksiyasi sodir bo'ladi. Endoteliy zararlanishi bo'lmagan vaqtda trombositlar adgeziya va agregatsiyasi sodir bo'lmaydi. Endoteliy shikastlanganda adgeziv oqsillar va eruvchan agonistlar ta'sirida trombositlar faollashadi, bu funksional ravishda ikkinchi darajali reseptorlar va trombositlar membrana oqsillari GpIIb/IIIa va P-selektinning shakl o'zgarishi va ta'sirlanishi bilan namoyon bo'ladi [110,165].

So'nggi yillarda ITP bilan og'rigan bemorlarda akusherlik asoratlari chastotasini retrospektiv tahlil qilish asosida ko'plab klinik tadqiqotlar nashr etildi.

M.Yu. Sokolova (2004) ITP homiladorlik davri va homilaning hayotiyligiga salbiy ta'sir ko'rsatishi mumkinligini e'tirof etdi [61,160].

Ko'pgina tadqiqotchilardan farqli o'laroq, H. Xwa va boshqalar (1993) ITP bilan og'rigan bemorlarda homiladorlik paytida (12%) va tug'ruqdan keyingi davrda (24%) qon ketishining ko'pligi qayd etilgan. Shuningdek, ushbu patologiyada tug'ruqdan keyingi og'ir qon ketishining yuqori darajasi (30,7% hollarda) S.Borna va boshqalar tomonidan o'tkazilgan tadqiqotda qayd etilgan [80; b. 222-225].

Bundan tashqari ikkilamchi trombositlar patologiyalarning rivojlanishida koronavirus infeksiyasining ta'siri ham bir muncha sezildi: pandemiya davrida sovid-19 ni davolash jarayonida tartibsiz, noto'g'ri va yuqori dozalarda buyurilgan antiagregant va antikoagulyantlar gemostaz sistemasiga ayniqsa trombositlar adgeziya va agregatsiyasiga nojo'ya ta'sir qildi. Natijada trombositopeniya va trombositopatiyalar kelib chiqishi bir muncha ortdi va bu holat homiladorlarni ham chetlab o'tmadi. Tug'ish uchun kasalhonaga yotqizilgan 400,000 dan ortiq ayollarning 1,6 foizida COVID-19 aniqlangan [116]. Koronavirus infeksiyasi trombositlar soniga ta'sir qilib, bemorlar kasalligining og'irligidan qat'iy nazar, trombositopeniya chaqirdi [102, 142; b. 58]. Suyak ko'migini tormozlash, o'sish omillarini ingibirlash orqali trombositlarni kamaytiradi [79]. Trombositopeniya odatda suyak ko'migining kompensator ishlab chiqarilishi tufayli yengil kechadi [141], ammo og'ir trombositopeniya ham xabar qilingan [90].

Jigar parenximasidan ishlab chiqariladigan trombopoetin, plazma faktorlarining bir qanchasi va fibrinoliz omillari uning funksiyasini gemostatik tizimning fiziologiyasi bilan chambarchas bog'liq ekanligini isbotlaydi. Nftijada, bevosita ushbu organning o'tkir yoki surunkali kasalliklari qon ivish tizimiga ta'sir ko'rsatadi [2]. Bugungi kunda dunyo bo'ylab gepatit va jigar sirrozi bilan kasallanish ortib bormoqda. O'tgan o'n yillik davomida, surunkali jigar diffuz kasalliklari 30% ni tashkil etadi. Kasallanish oqibatlari esa, har bir bemorning uzoq

vaqt mehnatga layoqatsizligini, nogiron va o'lim darajasini oshishiga olib keladi [28; b. 45, 53; b. 32-43].

Jigar patologiyalarida gemorragik ko'rinishlar orttirilgan trombositopeniya va trombositopatiyalardan kelib chiqadi. HBV etiologiyasining jigar sirrozidan farqli o'laroq, HCV etiologiyasining jigar sirrozi suyak ko'migida trombositlarning shakllanishining pasayishi bilan tavsiflanadi. HCV etiologiyali jigar sirrozida qondagi o'zgarishlar asosan gipersplenizm bilan bog'liq: trombositopeniya, anemiya va leykopeniya. Trombositlar gemostazining aniqlangan buzilishlari virusli etiologiyali jigar sirrozi bilan og'rigan homiladorlarda gemostaz holatini o'rganish va orttirilgan trombositopatiyani o'z vaqtida tashxislash hamda davolash zarurligini asoslaydi [32].

Jigar sirrozi dekompensatsiya bosqichida (Chayld Pyu bo'yicha V sinf) milkdan qon ketishi 30,2%, qizilo'ngach varikoz kengaygan venalaridan qon ketishi 20,4%, burundan qon ketishi 34,3%, teri petexiyalari 26,7%, gemorroidal qon ketish 20,9%, oshqozon-ichak traktidan qon ketishi 16,9% va menorragiyalar 11,6% bemorda nomoyon bo'lgan. SVG bilan kasallangan bemorlarda burundan qon ketishi va teri petexiyalari 9,6% bemorlarda, milkdan qon ketishi 3,1% bemorlarda kuzatildi. [159].

Tizimli qizil bo'richada (TQB) 5% hollarda trombositlar soni $<50 \cdot 10^9/l$ gacha kamayishi uchraydi. Baʼzi bemorlarda TQB boshlanishidan bir necha yil oldin ITP paydo bo'lgan bo'lishi mumkin. Gemolitik anemiya 7-10% hollarda trombositopeniya Evans sindromi bilan bog'liq [106; b. 1571–1574]. Zamonaviy tushunchalarga ko'ra, kasallikning rivojlanishi trombositlar membranasi va megakariositlarga (MK) nisbatan autoantitelalar ishlab chiqarilishi tufayli trombositlarning parchalanishi va suyak iligidagi megakariositopoyezning yetarli emasligi bilan asoslanadi [71, 141].

ITP rivojlanishida immun mexanizmining yetakchi roli "idiopatik" o'rniga "immun" atamasini tavsiya qilish uchun asos bo'ldi [126].

Trombotsitlar glikoproteinlari trombotsitlarni adgeziya va agregatsiya funksiyasini ta'minlaydi va qon tomir-trombotsitar gemostaz sistemasi faoliyatida muhim rol o'ynaydi [2, 11]. Glikoproteinlarning quyidagi asosiy turlari mavjud [2]:

1. Glikoprotein I (GPI), ikkita Ia va Ib bo'linmalaridan iborat. Ulardan birinchisi fon Villebrand omil reseptori bo'lib adgeziya uchun zarur, ikkinchisi - trombin agregatsiyasi uchun.
2. Glikoprotein II (GPII), shuningdek, ikkita subbirlikdan iborat bo'lib, barcha turdagi agregatsiya uchun zarur.
3. Glikoprotein III (GPIII) GPIIb va kalsiy bilan bog'langan bo'lib ko'pgina turdagi agregatsiyasi va retraksiya uchun zarur.

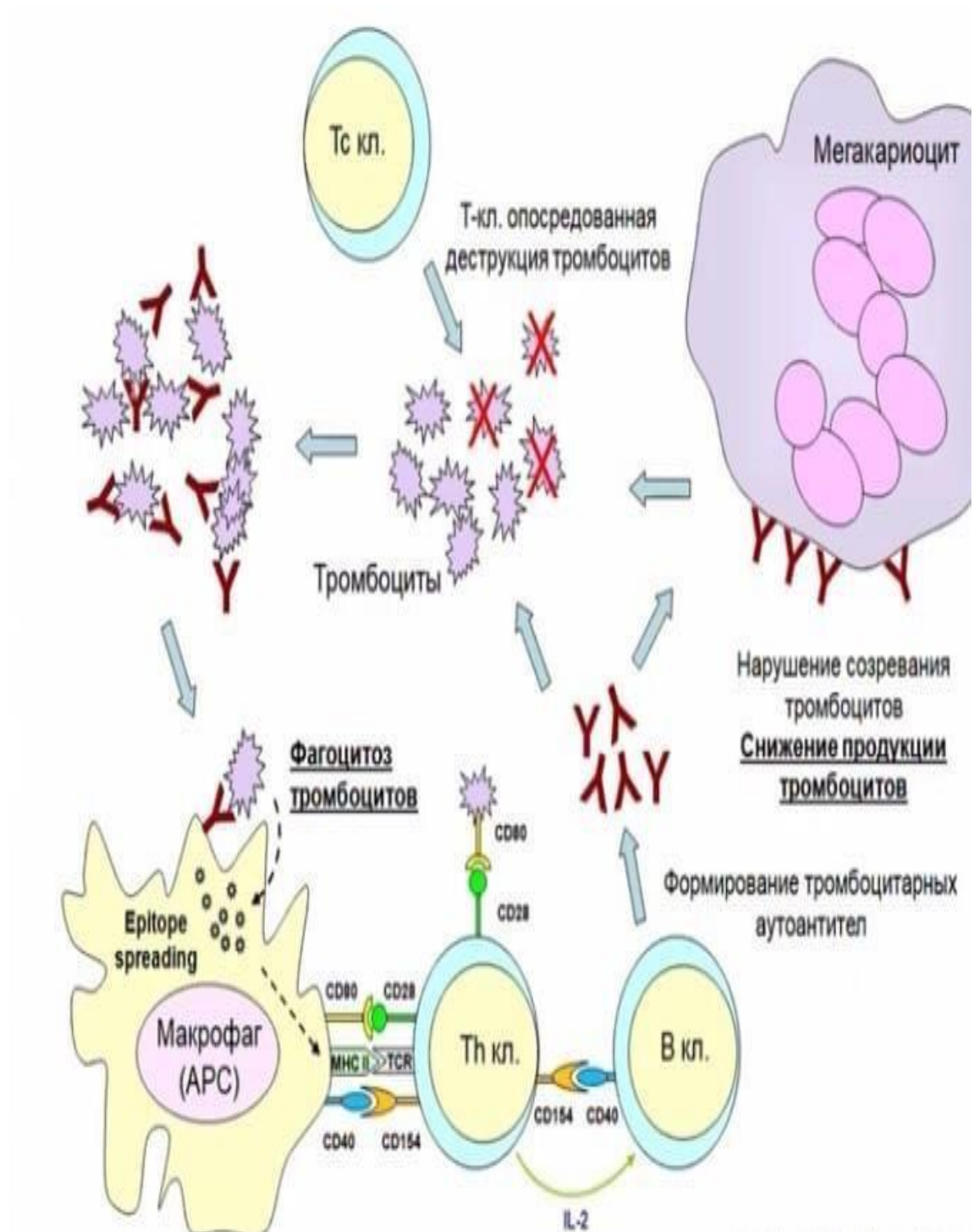
Hozirgi vaqtda trombotsitlarga xos antigenlarning molekulyar tuzilishi - HPA (inson trombotsitlari antigenlari) ham, ularning sintezini kodlovchi genlar ham o'rganildi va HPA ning xalqaro nomenklaturasi yaratildi [8]. HPA tizimi genlari 5,17 va 22-xromosomalarning uzun yelkasida joylashgan. ITP bilan og'riqan bemorlarda trombotsitlar antitelalari, asosan IgG sinfga, kamroq IgM va IgA sinfiga xos. Ba'zida ko'p o'ziga xoslikdagi antitelalar aniqlanadi va ba'zi bemorlarda antitelalar aniqlanmaydi [8, 58, 92]. Trombotsitlar autoantitelalarining antigenlari GP IIb/IIIa va GPIb/IX reseptorlari bo'lib, ular nafaqat trombotsitlarda, balki MK da ham mavjud bo'lib, trombotsitlar yetilishi va bog'lanishining buzilishiga olib keladi [92].

GPIb/IX ga qarshi antitelalar trombotsitlarning tomirlar osti endoteliasiga yopishishini yomonlashtiradi, bu esa qon ketishining ko'payishiga olib keladi. Bundan tashqari, adgeziya va agregatsiyaga uchragan faollashtirilgan trombotsitlar agregatsiya faollashtiruvchilarini o'z ichiga olgan granulalarni chiqaradi, ularning eng muhimi trombotsitlarning sekresiya jarayonini taminlaydi.

Ko'p yillar davomida V-limfositlar va plazmatik hujayralar tomonidan anti-GPIIb/IIIa antitelalarini ishlab chiqarilishi taloqda trombotsitlar va MK ning yo'q qilinishiga olib keladigan ITP rivojlanishining yagona patofiziologik mexanizmi

hisoblangan. Biroq, soʻnggi yillarda turli mualliflar kasallikning patogenezida immunitetning T-hujayralari xam muhim rol oʻynashini aniqlashdi. Antitrombositar antitelalarini ishlab chiqarish uchun V-limfositlarga oʻziga xos CD4+ T-hujayralari (T-yordamchilari (Th) va tartibga soluvchi T-hujayralari (Tregs) talab qilinadi [64, 76, 83, 110].

Treglarning asosiy vazifasi autoimmun kasalliklarning oldini olishdir. Immunitet reaksiyasini bostirish Tregs, Th va antigen taqdim qiluvchi hujayralar (FPCs) oʻrtasidagi uch tomonlama oʻzaro taʼsirga asoslangan mexanizm bilan taʼminlanadi. Bundan tashqari, S.Andre va boshqalar 2009 yilda Treglarning V hujayralarini mustaqil ravishda bostirish qobiliyati haqidagi maʼlumotlarni taqdim etdi [16]. Treglar autoimmun kasalliklarning paydo boʻlishining oldini oladi, shu jumladan birlamchi ITP kasalligini xam. Bundan tashqari, ITP bilan ogʻrigan bemorlarda trombositlar va MK ga sitotoksik taʼsir koʻrsatadigan CD8+ T-limfositlar va hujayra sitotoksikligida ishtirok etadigan CD3+ T-limfositlar sekresiyasi koʻpayadi [83,141]. Kasallikning patogenetik koʻrinishi autoantitelalarning paydo boʻlishiga yordam beradigan interleykin-2, interleykin-17 miqdorining oshishi va interleykin-10, interleykin-4 ning kamayishi bilan ifodalanadigan yalligʻlanishga qarshi sitokinlar bilan ifodalanadi. [81, 116]. 1-rasmda immun trombositopeniya hujayra ichi mexanizmlari patogenezini koʻrsatilgan [141].



1-rasm - immun trombositopeniyada hujayra mexanizmlari patogenezi ko'rsatilgan (S. Melboucy-Belkhir, M. Khellaf, A. Augier et al).

Shunday qilib, adabiyotlar tahlili, birinchi navbatda, immunitet tizimining alohida qismlarida ko'p yo'nalishli o'zgarishlarni o'z ichiga olgan

mexanizmlarning butun majmuasini o'z ichiga olgan birlamchi immun trombotsitopeniya ning murakkab patogenezini ko'rsatadi.

Klinik o'zgaruvchanligini va davolashga bo'lgan javobni hisobga olgan holda, so'nggi yillarda, HPA va sitokin tizimi soxasida, molekulyar genetik o'zgarishlarni chuqurroq o'rganish zarurati faol muhokama qilinmoqda. Immun trombotsitopeniya ni rivojlanishda klinik va gematologik ko'rinishning o'zgaruvchanligini va terapiyaga javob variantlarini shakllantirishda ularning roli muxim.

Kasallikning asosiy klinik belgilari gemorragik sindromdir (GS).

Gemorragik sindromning og'irlik darajasiga ko'ra tasnifi(JSST):

- 0 – daraja qon ketishlar yo'q;
- 1 – daraja kam mikdorda petexiya va ekximozlar;
- 2 – daraja o'rtacha qon ketish (diffuz petexiyalar + tananingi ma'lum qismida >2 ekximoz (magistral, bosh va bo'yin, yuqori yoki pastki soxalar);
- 3 – daraja og'ir qon ketish (shilliq pardalardan qon ketishi va boshqa turlar);
- 4– daraja – profuz qon yo'qotish.

GS har xil: qon ketish belgilarining yo'qligi yoki teri va shilliq pardalarda minimal gemorragik ko'rinishlardan (petexiya va ekximoz), og'ir, hayot uchun xavfli qon ketishgacha. Bachadon, oshqozon-ichakdan qon ketishi va gematuriya ham kam uchraydi, intrakranial qon quyilishlarning uchrashi 0,5% dan oshmaydi, ammo bu turdagi GS davolashga rezistent va keksa bemorlarda ko'proq uchraydi [4, 56 , 93]. Bemorning yoshi, turmush tarzi va uning jismoniy faolligi, antikoagulyantlarni muntazam ravishda qabul qilish zarurati kabi omillar, jiddiy gemorragik ko'rinishlarning rivojlanishiga yo'l qo'ymaslik uchun, davolash taktikasini ishlab chiqishda diqqat bilan tahlil qilishni talab qiladi. ITP bilan og'rigan bemorlarda o'limga olib keladigan qon ketishning yillik xavfi 1,6-3,9% ni tashkil qiladi [34]. Biroq, o'lim darajasi past bo'lishiga qaramay, kasallik bemorlarning hayot sifatini sezilarli darajada yomonlashtiradi, bu asosan ularning ijtimoiy faolligi va mehnat qobiliyatining pasayishi, hissiy holatining

yomonlashishi va reproduktiv salomatlikka ta'sir qiladi [44]. GSning og'irligi ITPning og'irligini baholash va davolashni o'ziga xos usulini tanlashning eng muhim mezonini hisoblanadi [7, 106, 119, 132]. Shu bilan birga, ITP bilan og'rigan bemorlarda GS ehtimoli to'g'ridan-to'g'ri trombositopeniya darajasiga bog'liq bo'lishiga qaramay, trombositlar soni va qon ketishining namoyon bo'lishi o'rtasida aniq bog'liqlik yo'q [45]. Ko'pgina bemorlarda, hatto trombositlar juda past bo'lsa ham, GS namoyon bo'lmaydi boshqalari esa kasallikning boshlanishidan boshlab turli darajadagi qon ketishi mumkin. Shunday qilib, F.Rodeghiero va boshqalar 12 oydan ortiq vaqt davomida muntazam klinik amaliyotda ITP bilan kasallangan bemorlarni kuzatish natijalarini e'lon qildi. Ma'lum bo'lishicha, ularning 40 foizi trombositlar soni past bo'lishiga qaramay, umuman qon ketish bo'lmagan va davolanishga muhtoj emas [123].

Shuni ta'kidlash kerakki, trombositlar darajasi $>30-50 \times 10^9/l$ bo'lganda spontan GS kamdan-kam uchraydi. Trombositlar soni $30 \times 10^9/l$ yoki undan kam pasayganda, hayot uchun xavfli, birinchi navbatda intrakranial qon ketish xavfi ortishi sababli davolanishni boshlash tavsiya etiladi [6, 7, 105, 119]. Bugungi kunga qadar ITP bilan og'rigan bemorlarda qon ketishining namoyon bo'lishini baholash uchun umumiy qabul qilingan standart mavjud emas. Shunday qilib, yangilangan terminologiya, ta'riflar va ITP terapiyasiga javob mezonlariga bag'ishlangan so'nggi nashrlardan birida F.Rodeghiero ITPni o'rganish bo'yicha xalqaro ishchi guruhining boshqa vakillari bilan birgalikda trombositlar soni ideal parametr emasligini tan oldi. Shu jumladan, samaradorlikning afzalliklarini o'rganish uchun mualliflar SMOG og'irlik darajasini taklif qilishdi. Unga ko'ra GS ning namoyon bo'lishi uchta asosiy sohaga bo'lingan: teri (S), ko'rinadigan shilliq pardalar (M) va organlar (O). Ishchi guruh ekspertlari bir ovozdan yangi tizimni kundalik amaliyotda emas, balki kelajakdagi klinik sinovlarda qo'llashni qo'llab-quvvatladilar [125]. Hozirgi vaqtda 1981 yilda ishlab chiqilgan eng ko'p qo'llaniladigan JSST qon ketish shkalasidan foydalaniladi. Bu shkala dastlab saraton kasalligi uchun kimyoterapiya o'tkazgan bemorlarda GS ning og'irligini

baholash uchun mo'ljallangan edi [99]. Shu bilan birga bu shkala trombositopeniya bilan kechuvchi barcha kasalliklarda, shu jumladan ITPda qon ketishini baholash uchun keng qo'llaniladi. P.Fogarty va boshqalar tomonidan taqdim etilgan ma'lumotlar surunkali ITP bilan og'rikan katta yoshdagi bemorlarda GS ko'rinishlarining tasnifini tadqiqotda ham, muntazam klinik amaliyotda ham standartlashtirish uchun foydalanishning potensial foydasini ko'rsatadi [46]. Shunga asoslanib, tan olish kerakki, GS rivojlanishi bilan bog'liq holda, ITP bilan og'rikan bemorlar juda xilma-xil guruh bilan ifodalanadi. Bundan tashqari, ko'pincha ITP diagnostikasi bosqichida, aniq markerlar yo'qligi sababli og'ir GS rivojlanish ehtimolini oldindan aytib bo'lmaydi, ularni o'rganish shoshilinch tadqiqot vazifasidir.

1.3. trombosit patologiyasida endotelial disfunktsiyasi markerlarining ahamiyati

Gemostaz jarayonida trombositlar funksiyasiga bevosita yordam beradigan qon tomir endoteliysi markerlari ham ishtirok etadi. Bular jumlasiga Villebrand omili, P-selektin, endotelin-1 va ICAM-1 (Inter-Cellular Adhesion Molecule-1 yoki CD54) kiradi [107]. Villebrand omili trombositlar, megakariositlar, plazma va endotelial hujayralarda mavjud bo'lgan multimer glikoprotein bo'lib, endoteliy shikastlangandan keyin subendoteliyga trombositlarning yopishishi villebrand omili va trombositlar glikoproteini GPIb reseptorlari kompleksi o'rtasidagi o'zaro ta'sir orqali amalga oshadi. Bundan tashqari, Villebrand faktori barqaror yopishishi va trombositlar orasida agregatsiya sodir bo'lishi uchun zarur integrin $\alpha\text{IIb}\beta 3$ bilan o'zaro ta'sir qiladi va agregatsiyani rag'batlantiradi [82; b. 5071– 5081, 137; b. 1-10].

Villebrand omili yetarli bo'lishiga qaramay trombositlar sonining yetarli bo'lmasligi yoki hujayralar yuzasidagi GPIb reseptorining ishlamasligi ushbu

ko'prikning hosil bo'lmashiga sabab bo'ladi. Bu esa tug'ruq jarayonida hayot uchun havfli darajada qon ketishlarga olib keladi [103; b. 5004–5006].

R-selektin trombositlarning faollashishi uchun eng muhim marker bo'lib, u trombositlar alfa granulasi membranasida mavjud va faollashgan trombositlarning yuzasida ifodalanadi. Shuningdek endotelial hujayralarning Weibel-Palade tanasining tarkibiy qismidir [86; b. 148, 117; b. 206-212].

Endotelial hujayralar qon tomirlari, limfa tomirlari va yurak kameralarini qoplab turadi va bir tomondan tomir va bir tomondan qon yoki limfa suyuqligi o'rtasida chegara hosil qiladi [163]. Endoteliyning bunday strategik pozitsiyasi uning qon tomir tonusini, gemostazni va yallig'lanish jarayonlarini tartibga solishdagi eng muhim funksional rolini belgilaydi [164]. Shikastlangan endoteliy ko'plab kasalliklarning sababi va natijasi bo'lishi mumkin [1159,165].

Barcha turdagi yallig'lanishlarda endotelial to'siq butunligi buziladi, bu esa endotelial hujayralarning shikastlanishiga olib keladi. Natijada sitokinlar va reaktiv kislorod ishlab chiqarilishi ortib gemostaz faoliyati buziladi. Plazmadagi endotelin-1 immun trombositopeniyada ham kasallikning og'irligi bilan ortib boradi [108]

Organizmdagi yallig'lanishlar patogenezi uchun hujayralararo adgeziya molekulasi ICAM-1 va VCAM-1 (Vascular cell adhesion molecule 1 yoki CD106) muhim hisoblanadi. ICAM-1 (hujayralararo adgeziya molekulasi-1) transmembran oqsil bo'lib, yallig'lanish joylarida endoteliy va epiteliy hujayralarida ekspressiya qilinadi. Ma'lumki, hujayralararo adgeziya molekulalarining darajasi, xususan, sICAM-1, sVCAM-1 va sitokinlar darajasi (masalan IL-6, TNF-a) yallig'lanishning ishonchli belgilari va patogenetik terapiya samaradorligini bildiradi [66].

Adabiyotlarda yallig'lanishga qarshi sitokinnlarning endotelial hujayralarni, hujayralararo adgeziya molekulalarini (VCAM-1 va ICAM-1) hamda selektinlar ekspressiya induksiyasini faollashtirishi haqida ma'lumotlar mavjud [162].

Shikastlangan endoteliy hujayralari fiziologik sharoitda deyarli sintez qilinmaydigan ko'p miqdordagi biologik faol moddalar ICAM-1 (CD54) va

VCAM-1 (CD106) ni sekret qiladi. ICAM-1 (CD54) ning asosiy vazifasi neytrofillar, monositlar va limfositlarning faollashgan tomir endoteliysiga yopishishini ta'minlash, so'ngra ularni ekstravazisiya qilish hamda yallig'lanish joyiga ko'chirishdir. Shu sababli qonda sICAM-1 turli xil autoimmun va yallig'lanish kasalliklarida oshadi [158].

Gastxeynsberg Universiteti kasalxonasiga 34 yoshli 22 haftalik homilador gemoliz, jigar fermentlarining ko'tarilishi va og'ir trombositopeniya bilan olib kelingan. Ushbu klinik va laborator belgilar HELLP sindromida kelib chiqadi. Ko'pgina HELLP holatlari homiladorlikning 28-36 haftaligida tashxislanadi, 3% dan kamrog'i 17-20 haftalarda uchraydi. HELLP sindromi 75-80% og'ir preyeklampsiya bilan bog'liq. Quyidagi bemorda preyeklamsiyaning yo'qligi boshqa sabablarni izlashga undagan va homilador ayolda o'tkir bezgak aniqlangan hamda bu HELLP sindromi sifatida namoyon bo'lishi mumkinligi ta'kidlangan. To'liq kasallik tarixi, laborator tekshiruvlarga keng yondashish va klinik belgilar bilan taqqoslash to'g'ri tashxis qo'yish va hayotni saqlab qolish mumkinligini isbotladi [105].

Trombositlarga qarshi antitelani aniqlashning zamonaviy immunoferment va immunoflyurosent usullari 60-80% hollarda kam ma'lumotli va yuqori mehnat talab qiladi. Radioimmun usulda esa 80-90% natija olish mumkin [46]

Trombositlarda antitelalarni aniqlash shuni ko'rsatadiki biriktiruvchi to'qima kasalliklari, infeksiyalar, gepatitlar, immun tanqisligi holatlari shuningdek onkologematologik kasalliklarda [72; b. 397-404] ham trombositlarga qarshi autoantitelalar paydo bo'lishi mumkin ekan. Bu antitelalar transplasental to'siqdan o'tishga qodir bo'lib, homilada ham trombositopeniya chaqiradi [127,165].

Trombositlar patologiyasini davolashda zamonaviy yondashuvlar

Trombositlar patologiyalarni davolash uchun bir qator preparatlar taklif qilingan va tekshirilgan bo'lsada, natijalar ancha bahsli, munozarali va noaniqdir. Ushbu noaniqlik kelajakda maqsadga yo'naltirilgan, yaxshi ishlab chiqilgan nazorat qilinadigan sinovlar, farmakogenomika va aniq tibbiyot tadqiqotlari

yordamida hal qilinishi mumkin. [74; b. 48–53, 98; b. 261–266, 141; b. 27–30, 73, 63; b. 821–30].

Trombosit patologiyalari bilan kasallangan homiladorlarni davolashdan asosiy maqsad qon ketishini oldini olish va uni bartaraf etishdir. Kasallikning klinik ko‘rinishi, og‘irlik darajasi va periferik qon tarkibidagi trombositlar soni hamda sifatiga bog‘liq holatda davolash usuli tanlanadi. Glyukokortikoidlar, immunoglobulinlar, trombopoyetin reseptorlari agonistlari, kordiosentez, Kesar kesish amaliyoti, splenektomiya (hayotiy ko‘rsatkichlarga ko‘ra, ayniqsa bosh miyaga qon quyilish va har qanday katta lokalizatsiyali qon ketishda) va trombositlar transfuziyasi homiladorlik davrida trombositlar patologiyalarni davolashning eng samarali usullari hisoblanadi.

Glyukokortikosteroidlar (GKS). 1997 va 2010 yillarda ITP ni davolashning asosiy tamoyillari homilador ayollarda ko‘rib chiqildi va nashr etildi. GKS lar ITP uchun arzon va tez davolash sifatida xizmat qiladi. A. Cuker va boshqalarning natijalariga ko‘ra, bemorlarning taxminan 40-60% da 6 oy ichida, 20-30% da 1-2 yil ichida residiv kuzatilgan [133; b. 395–404].

Qulay klinik va gematologik ta’sirga erishilganda preparatning dozasini kamaytirish masalasi hal qilinadi. Prednizolonni qisqa kurslarda va past dozalarda qo‘llash ona uchun samarali va xavfsizdir [43; b. 1-24]. GKS dan qo‘shimcha foydalanish davolash samarasini uzaytiradi. Agar homiladorlikning II va III trimestrlarida ITP qaytalanishi kuzatilsa, prednizolonni tana vazniga 0,5 mg/kg dozada 2 haftadan ko‘p bo‘lmagan muddatga tayinlanadi, so‘ngra gemorragik sindrom dinamikasi va trombositlar soni nazorati ostida kuniga 0,5–1 tabletkadan dozani asta-sekin bekor qilish tavsiya etiladi [42; b. 44–56].

Jingjing Zhu va hammualliflar tomonidan 2020-yilda o‘tkazilgan tadqiqotda birlamchi immun trombositopeniya uchun birinchi darajali terapiya steroidlardir, ammo bemorlarning uchdan bir qismi steroidlarga javob bermadi. O‘tkazilgan tadqiqotlar megakariositlar o‘ssishi va rivojlanishining anormallari va yomon kompensatsiyalangan trombopoezni ko‘rsatdi. Megakariositlarning steroidlarga

ta'siri ITP bo'lgan 170 nafar katta yoshli bemorlarda o'rganilganda 109 nafari steroidlarga sezgir va 61 nafari steroidlarga javob reaksiyasi bo'lmaganligi aniqlandi [104; b. 939–944].

Prednizolon plasentada metabollanadi, ammo preparatning yuqori dozalarini qo'llash homilaga salbiy ta'sir ko'rsatishi mumkin. Prednizolonni uzoq muddat qo'llash natijasida unga nisbatan sezgirlikning pasayishi kuzatilishi mumkin. Bunday davolash rejimidan foydalanganda barcha bemorlarda yaxshi gemostatik ta'sir ko'rsatiladi va 80% hollarda trombositlar sonining ko'payishi kuzatiladi [20; b. 93–100].

Immunoglobulinlar. Bu dorilarning ta'siri antitrombositlar antitelalarning ta'sirini kamaytirish orqali normal immun javobni tiklashga qaratilgan. Dorilar B-limfositlar va plazmatik hujayralarga ta'sir qiladi, shu bilan autoantitelaning sintezini kamaytiradi va buzilgan Tregs funksiyalarini normallashtiradi. Refrakter ITP da ba'zi bemorlarda fiziologik trombositlar sonini tiklashni ta'minlash uchun bir nechta terapevtik yondashuvlarning kombinatsiyasi talab qilinadi. Inson immunoglobulinlarini kiritishning ta'siri juda tez, terapiya boshlanganidan 2-3 kun o'tgach, uning samaradorligi 80-90% ni tashkil qiladi, ammo trombositlar sonining ko'payishi vaqtinchalik (davomiyligi 45-60 kun). Homiladorlikning uchinchi trimestrida immunoglobulinlarni parenteral qo'llash og'ir trombositopeniya yoki trombositopenik qon ketishni davolash uchun birinchi darajali dori hisoblanadi [21; b. 279–286].

GKS ga nisbatan rezistent bemorlarda yoki GKS bilan davolashga qarshi ko'rsatmalar mavjud bo'lganda og'ir qon ketish xavfi bo'lsa, immunoglobulinni parenteral qo'llash tavsiya etiladi. Trombositlar sonining $>50 \times 10^9/l$ dan oshishi bemorlarning taxminan 80% da immunoglobulinni tomir ichiga yuborish terapiyasining birinchi kunidan keyin erishilgan. Davolash tugaganidan keyin birinchi haftaning oxirida maksimal qiymatga yetadi [24]. Biroq, bu ta'sir vaqtinchalik va 3-4 haftadan ko'p davom etmaydi, shundan so'ng trombositlar soni boshlang'ich darajaga kamayishi mumkin [3; b. 55-60]. ITPda katta qon ketish

yoki shoshilinch jarrohlik aralashuvga tayyorgarlik ko‘rish zarur bo‘lgan favqulodda vaziyatlarda tomir ichiga immunoglobulinlarni qo‘llash orqali trombositlar sonining tez ko‘payishiga erishiladi [164].

Bemorlar odatda immunoglobulinning yuqori dozalari bilan davolanishni yaxshi qabul qiladilar. Shu bilan birga, bemorlarda yuqori dozali immunoglobulinlar o‘tkir buyrak yetishmovchiligining rivojlanishi haqida dalillar mavjud. Shuning uchun immunoglobulinning yuqori dozalarini buyurishda buyrak va jigar faoliyatini nazorat qilish kerak. Shuningdek, immunoglobulinlarni qo‘llash fonida induksiyalangan gemolizning rivojlanishi haqida ham ma’lumotlar mavjud [157].

Trombopoyetin reseptorlari agonistlari. immun trombositopeniya ni shakllantirishda immunitet tizimining ishtiroki uzoq vaqtdan beri ma’lum bo‘lishiga qaramay, bugungi kunda ham muhim kashfiyotlar mavjud. Trombopoyetin reseptorlari agonistlari, tadqiqotlar davomida samaradorligi va xavfsizligini ko‘rsatgan va odatiy klinik amaliyotga tezda kirgan so‘nggi o‘n yillikning kashfiyoti bo‘ldi [83]. Shu bilan birga, ITP terapiyasi usulini tanlashda ham, bemorlarning klinik va biologik geterogenligini o‘rganishda ham ko‘plab hal qilinmagan muammolar qolmoqda [20].

ITP bilan og‘rigan bemorlarning bunday qarama-qarshi guruhlar, masalan, terapiyaga chidamli va davolanishni to‘xtatgandan keyin uzoq muddatli barqaror javobni saqlab qolish hali ham yaxshi o‘rganilmagan [21;].

So‘nggi paytlarda homilador ayollarda ITPni davolashda trombopoyetin mimetikasi sinfining a’zosi, trombopoyezni rag‘batlantiruvchi vosita samaradorligi bo‘yicha bir nechta nashrlar mavjud [16]. J. Decrooc va boshqalar (2014) kortikosteroidga chidamli immun trombositopeniyasi bo‘lgan homilador ayollarda ona yoki homila asoratlari siz trombopoyetin bilan muvaffaqiyatli davolanishning ikkita holatini tasvirlab berdi. Mualliflarning fikriga ko‘ra, trombopoyetin o‘zining ta’sir qilish tezligi va yuqori samaradorligi tufayli, birinchi darajali terapiyaga

chidamli immun trombositopeniya hollari bundan mustasno, homiladorlik davrida muhim alternativ davolash usuli bo'lishi mumkin [88].

Biroq, yangi tug'ilgan chaqaloqlarda uning xavfsizligini aniq isbotlash uchun ko'proq tadqiqotlar talab etiladi [35]. Taqdim etilgan barcha davo choralariga javob bera olmagan homiladordagi trombositopeniya trombopoetinda 34 haftalikda havfsiz tug'ish imkonini berdi [106].

S. Young va boshqalar (2008) homiladorlikning uchinchi trimestrida ITP bilan og'rikan bemorda Argatrobandan muvaffaqiyatli foydalanish haqida xabar berdi. Odatda, geparin keltirib chiqaradigan trombositopeniya bilan og'rikan bemorlarda antikoagulyantlar sifatida bevosita trombin ingibitorlari qo'llaniladi [87]. AQSHda mavjud bo'lgan uchta to'g'ridan-to'g'ri trombin ingibitorlari - argatroban, bivalirudin va lepirudin - B toifali dorilar (dorilar hayvonlarda o'rganilgan, ammo bu dorilarning inson homiladorligida xavfsizligi haqida ma'lumotlar kam) [39; b. 36-45].

A. Newland va boshqalar tomonidan olib borilgan tadqiqotda (2016) birinchi marta ITP ning dastlabki bosqichlarida (tashxisdan ≤ 6 oy) bemorlarda romiplostim terapiyasi fonida remissiyaga erishish chastotasini baholandi [20].

Vena ichiga yuboriladigan immunoglobulin yoki GKS ning yuqori dozalari og'ir gestozning rivojlanishiga olib kelishi mumkin. Trombopoetin esa jigar fermentlarini oshirib bemorlarda jigar yetishmovchili yuzaga keltirganda splenektomiya standart usul sifatida qo'llanilmaydi, ammo «umidsizlik terapiyasi» sifatida shoshilinch holatda ruxsat beriladi [65].

Splenektomiya (SE). SE amaliyoti o'tkazilganda bemorlarning 70-90% da klinik va laborator remissiyaga erishiladi. SE ning ta'siri asosan antitrombositar antitela manbaini yo'q qilinishidan iborat [20; b. 279-286]. Homiladorlik davrida SE amaliyoti onaning sog'lig'i ko'rsatmasiga ko'ra amalga oshiriladi. Homiladorlikning ikkinchi trimestrida bu amaliyotni bajarish afzalroqdir, chunki birinchi trimestrda SE o'z-o'zidan homila tushish xavfini oshiradi, uchinchi trimestrda esa texnik jihatdan qiyinroq, erta tug'ruq va o'lik tug'ilish darajasi

ko'payadi. Agar homiladorlikning uchinchi trimestrida aniq gemorragik sindrom rivojlansa, kuchli tibbiy tayyorgarlikdan so'ng uni Kesar kesish bilan birlashtirgan holda amalga oshiriladi [22 43, 30; b. 21, 154;]. ITP Kesar kesish amaliyoti uchun ko'rsatma emas. Bolani dunyoga keltirish usulini tanlash akusherlik ko'rsatkichlariga asoslanadi [25]. Yangi tug'ilgan chaqaloqlarning 0-1,5% da intrakranial qon ketish tasdiqlangan. Tug'ilgandan so'ng darhol yangi tug'ilgan chaqaloqning trombositlari o'lchanadi. Agar ularning soni normal bo'lsa, unda qayta sanashning hojati yo'q, garchi ota-onalarga chaqaloqdagi noaniq ko'karishlar yoki petexialarni kuzatish haqida ko'rsatma berish kerak. Yangi tug'ilgan chaqaloqlarda trombositlarning sezilarli darajada kamayganligi kuzatilganda ham bir hafta ichida o'z-o'zidan remissiya sodir bo'ladi [23; b. 14].

Turli tadqiqotlarda SEga javob darajasi taxminan 80% ni tashkil qilgan. K. Kojouri va hammualliflar SE dan keyin trombositlar sonining $150 \times 10^9/l$ gacha barqaror o'sishini 5 yil davomida bemorlarning 66% da qayd etishgan [97; b. 960-969, 94]. Bemorlarning taxminan 14% SEga javob bermadi va 20% da residiv rivojlandi [99; b. 560-566]. Y. Najean va boshqalarga ko'ra, SE dan keyin ITP residivi aksariyat bemorlarda operatsiyadan keyingi dastlabki 2 yil ichida sodir bo'ladi [20].

Kordiosentez. S. Garmel va hammualliflar (1995) $90 \times 10^9/ml$ dan past trombositopeniya bilan og'rigan homiladorlarda homila kindik qonidagi trombositlar sonini aniqlashni amalga oshirdi. Kordiosentez va tug'ruq o'rtasidagi vaqt oralig'i 0-30 kunni tashkil etdi. Homila va keyinchalik yangi tug'ilgan chaqaloqdagi trombositlar darajasi 37 holatdan 36 tasida (97%) o'zaro bog'liq bo'lib, 37 homilaning 6 tasida (16%) sezilarli trombositopeniyaga ega ($<50 \times 10^9/ml$). Ushbu oltita holatda tug'ruq usuli Kesar kesish amaliyoti bilan amalga oshirilgan edi. Boshqa hollarda vaginal tug'ruq tavsiya etildi. Mualliflarning fikriga ko'ra, bunday taktikalar yangi tug'ilgan chaqaloqlarda intraventrikulyar qon ketish holatlari kuzatilmasligiga yordam berdi.

T. Razafint va boshqalar. (2000) tadqiqot asosida intranatal qon ketishining oldini olish maqsadida, homila kindik qonida aniqlangan trombositlar soni $100 \times 10^9/l$ dan kam bo'lsa, ITP bilan og'riqan bemorlarda rejalashtirilgan ravishda Kesar kesish amaliyoti tavsiya etishdi [135].

Terapiyaning maqsadi trombositopeniya davrida bemorning hayotiga tahdid soladigan og'ir qon ketishining oldini olishdir [113]. Gemorragik asoratlardan birortasi mavjud bo'lganda, trombositlar sonidan qat'iy nazar, terapiya darhol boshlanishi kerak. Gemorragik sindrom bo'lmasa, trombositopeniya bilan davolash odatda talab qilinmaydi. Bunga parallel ravishda, homilador ayolni tekshirganda, homilaning holatini ham kuzatish kerak [22].

Bugungi kunda homiladorlik davrida dori terapiyasi masalalari, gemorragik asoratlar xavfi, tug'ruq usullarining ona va homila uchun hali ham munozarali tomonlari mavjud [164,165]. Akusher-ginekologlar kamdan-kam hollarda trombositlar kasalliklar bilan og'riqan ayollarda homiladorlikni o'tkazishga e'tiroz bildiradilar, chunki onaning hayotiga tahdid tufayli homiladorlikni tibbiy to'xtatish zarurligi to'g'risida ishonchli dalillar yo'q [9;159]. Ammo shuni ta'kidlash kerakki, trombositlar patologiyali homiladorlar prenatal ehtiyotkorlik va davolanishga muhtoj. Bunday bemorlarni boshqarish yaqin hamkorlikda ishlaydigan akusher, gematolog va pediatr tomonidan amalga oshirilishi kerak. Shu bilan birga, ushbu patologiyali homilador ayollarni tug'dirish katta klinik markazlarda yuqori malakali tibbiy brigada ishtirokida amalga oshirilishi kerak [67].

Endoteliy-tomirlarning ichki qoplamasi-taxminan $1-6 \times 10^{13}$ hujayradan iborat. Qon tomir intima endoteliyasi to'siq, sekretor, gemostatik, vazotonik funksiyalarni bajaradi, qon tomir devorining yallig'lanishi va qayta tuzilishi jarayonlarida muhim rol o'ynaydi. plazmaning saqlanishi qonning suyuq holatini saqlashning eng muhim shartidir. Endotelial hujayralar turli funksiyalarni bajarib, gemodinamik reaksiyalarni hosil qiluvchi qon tomir ohangini neyrogen va gumoral tartibga solishning yakuniy bo'g'inini ifodalaydi [159].

Endotelial hujayralar ko'p funksional imkoniyatlarga ega ekanligi umume'tirof etilgan. Qon tomir endoteliyasi, turli xil biologik faol moddalarni eritib, antikoagulyantlar va protrombogen moddalar sintezida bevosita ishtirok etadi, vazokonstriktor va vazodilatatorlar ishlab chiqaradi, yallig'lanish reaksiyalarida ishtirok etadi, interleykinlar va xemokinlarni sintez qiladi, shuningdek hujayralar o'sishini tartibga soladi [159,1641210.2017.4.105305].

Endotelial disfunksiya (ED) bularning barchasini ta'minlaydigan omillar o'rtasidagi nomutanosiblik sifatida tushuniladi. Qon tomir endoteliyasi tananing qon tomir tizimining mutlaqo barcha a'zolarini qoplaydigan noyob "endokrin daraxt" dir. Endotelial hujayralar qon va to'qimalar o'rtasida to'siq hosil qiladi, bir qator muhim tartibga solish funksiyalarini bajaradi, ko'p miqdordagi turli xil biologik faol moddalarni sintez qiladi va chiqaradi. [1.,S. 32-33].

Endotelial disfunksiya muammosi hozirgi vaqtda ko'plab tadqiqotchilarni o'ziga jalb qilmoqda, chunki u ateroskleroz, arterial gipertenziya, qandli diabet, surunkali buyrak kasalligi va boshqalarda qon tomir devoridagi morfologik o'zgarishlarni bashorat qiluvchi omillardan biridir [9]. Bu holda endotelial disfunksiya, qoida tariqasida, tizimli xarakterga ega va nafaqat katta tomirlarda, balki mikrotomirlarda ham uchraydi . Qon tomir endoteliyasi, klassik ta'rifga ko'ra, qon va limfa tomirlarining ichki yuzasini, shuningdek yurak bo'shliqlarini qoplaydigan mezenximal kelib chiqadigan tekis hujayralarning bir qatlamli qatlamidir [22 S. 22–30]

Qon tomirlari endoteliyasi uzoq vaqt davomida himoya qatlami, qon va tomir devorining ichki membranalari orasidagi membrana deb hisoblangan. Va faqat yigirmanchi asrning oxirida, bir guruh olimlarga mukofot berilgandan so'ng R. Furchgott, L. S. Ignorro, F. Murad tibbiyot bo'yicha Nobel mukofoti bilan taqdirlangandan so'ng endoteliy va uning disfunksiyasini samarali tuzatish usullari bo'yicha fundamental va klinik tadqiqotlarda yangi yo'nalishni ochdi [7, 12,35 S. 28–46].

Endoteliyning eng muhim funksiyalari gemovaskulyar gomeostazni saqlash, gemostazni tartibga solish, yallig‘lanishni modulyatsiya qilish, qon tomir ohangini va qon tomirlarining o‘tkazuvchanligini tartibga solishdir. Bundan tashqari, endoteliyada o‘z renin-angiotensin tizimi topilgan. Endoteliy mitogenlarni chiqaradi, angiogenez, suyuqlik muvozanati, hujayralararo matritsa tarkibiy qismlarining almashinuvida ishtirok etadi [8, 11]. *Margiyeva T.V., Sergeyeva T.V.* Uchastiye markyorov endotelialnoy disfunktsii v patogeneze xronicheskogo glomerulonefrita // Vopr. sovrem. pyediatr. — 2006. — T. 5, №3. — S. 22–30. [Margieva T.V., Sergeeva T.V. The involvement of endothelial dysfunction markers in the pathogenesis of chronic glomerulonephritis. *Voprosy sovremennoy pediatrii*. 2006; 5 (3): 22–30.(In Russ.)]

Villebrand omili (VWF) murakkab multimerik oqsil bo‘lib, sintezlanadi:

- 1) qon tomir endotelial hujayralari, u erda granulalarda to‘planadi - Weibel- Palade tanachalari;
- 2) qizil suyak iligining megakaryotsitlari (aylanib yuruvchi trombositlarning alfa granulalarida mavjud).

Plazma fon Villebrand omili asosan endotelial kelib chiqadi. Hujayralardan chiqish vaqtida u juda katta multimerlar (20-30 subunits) bilan ifodalanadi. Von Villebrand omilining ikkita eng muhim funksiyasi gemostaz bilan bog‘liq: 1) subendotelial tuzilmalar (kollagen) bilan aloqa qilish natijasida, tomirlar shikastlanganda, u o‘zining konformatsiyasini o‘zgartiradi va shikastlanish joyda trombositlar bilan bog‘lanib, ularning yopishqoqligi va agregatsiyasini qo‘zg‘atadi. 2) VWF qonda koagulyatsion omil VIII ni olib yuradi, uni inaktivatsiyadan himoya qiladi. Von Villebrand omili yetishmovchiligida ushbu funksiyalarning buzilishi trombositlar trombinning shakllanishidagi nuqson tufayli qon ivishining patologiyasi va qon ketish tendentsiyasiga olib keladi, og‘ir holatlarda esa ikkinchi darajali VIII omil yetishmovchiligi (klinik jihatdan gemofiliya A ga o‘xshaydi). Castaman G. Changes of von Willebrand Factor during Pregnancy in Women with and without von Willebrand Disease.

Mediterranean journal of hematology and infectious diseases.(2013;5(1):e2013052. DOI: 10.4084/MJHID.2013.052 .,Wu M.D., Atkinson T.M., Lindner J.R. Platelets and von Willebrand factor in atherogenesis. Blood. 2017;129(11):1415-1419. DOI: 10.1182/blood-2016-07-692673.) Shuni hisobga olish kerakki, fon Villebrand omili o'tkir fazali reaktivdir. Surunkali va o'tkir yallig'lanish kasalliklari, gipoksiya, stress, estrogenlardan foydalanish, tomirlar endotelial disfunksiyasi bilan bog'liq turli jarayonlar uning kontsentratsiyasining oshishiga olib keladi.

I bobga xotima

Adabiyotlar tahlili shuni ko'rsatdiki, trombositniya va bugungi kunda keng tarqalib boruvchi trombosit patologiyalardan biri bo'lib, kelib chiqishi, patogenezi, laborator diagnostikasi va davolash jihatdan tibbiyotning to'liq yechilmagan dolzarb muammolaridan hisoblanadi. Trombositlar patologiyalar uchun xavfli omillar orasida autoimmun jarayonlar, ruhiy stress, radiatsiya, ximikatlari, dori vositalari ahamiyatlidir.

Zamonaviy gematologiya, akusherlik va perinatologiyaning muvaffaqiyatlariga qaramay, trombositlar patologiyasining diagnostika va davo masalalari hamon dolzarb va ilmiy muhokama mavzusidir. [144].

Zamonaviy sog'liqni saqlashning ustuvor yo'nalishlaridan biri bu insonlar salomatligini muhofaza qilish va ularda uchraydigan kasalliklarni o'z vaqtida aniqlash va davolashdir. Bu yo'nalishda muayyan muammolar mavjud. Avvalo, bu turli xil kasalliklarning keng tarqalishi, kech tashhis qo'yilishi, yetarlicha davolanmasligi shuningdek, aholining nogironligi va o'lim darajasi [26, 27, 28]. Axolining salomatligini muhofaza qilishning eng samarali yo'nalishi ushbu kasalliklarning xavf omillarini erta aniqlash, erta tashhis qo'yish, davolash va bartaraf etishga asoslangan ichki kasalliklarning oldini olishdir [52, 68, 80, 91, 180].

ITP gematologik kasalliklar orasida yetakchi o'rinni egallagan nogironlik va o'limga olib keladigan keng tarqalgan patologiya hisoblanadi [23, 36].

ITP - bu bolalar va kattalarda uchraydigan orttirilgan immun kasallik bo'lib, periferik qondagi trombositlar sonining $100 \times 10^9/l$ dan past bo'lishi bilan tavsiflanadi [8, 9, 108, 81]. So'nggi o'n yillikda kasallikka bo'lgan qiziqish sezilarli darajada oshdi, bu birinchi navbatda davolashning samaradorligi va xavfsizligini oshirishi mumkin bo'lgan yangi dori vositalarining, ya'ni trombopoetin reseptorlari agonistlarining paydo bo'lishi bilan bog'liq. Hozirgi vaqtda kasallikni tashhislash va davolash samaradorligini baholash mezonlari qayta ko'rib chiqilyapti, davolash bo'yicha tavsiyalar ishlab chiqilyapti [8, 9, 119, 128].

2009 yilda mutaxassislarning xalqaro konsensusiga ko'ra, idiopatik trombositopenik purpurani birlamchi immun trombositopeniya (ITP) deb atash tavsiya etilgan. ITP quyidagicha tasniflanadi: yangi tashhis qo'yilgan (tashhis qo'yilgan paytdan boshlab 0 oydan 3 oygacha davom etadi), doimiy (3-12 oy) va surunkali (12 oydan ortiq) [118].

Birlamchi immun trombositopeniya tashhislash uchun istisno qilish yo'li bilan belgilanadi, chunki uni tasdiqlash uchun aniq klinik yoki laboratoriya testlari mavjud emas. Vaqtinchalik tashhis faqat kasallik tarixi, fizik tekshiruv, umumiy qon taxlili va periferik qon taxlilidagi trombositlar soni bilan mikroskopiya yordamida tekshirish trombositopeniyaning boshqa etiologiyasini istisno qilishga imkon bergan taqdirdagina amalga oshirilishi mumkin. Tashhisni tekshirish trombositopeniya bilan yuzaga keladigan immun va immun bo'lmagan kasalliklar va holatlarni istisno qiladigan keng qamrovli tekshiruv asosida amalga oshiriladi [6, 7].

Ikkilamchi ITPga OIV infeksiyasi, virusli gepatit C, autoimmun kasalliklar (tizimli qizil yuguruk, revmatoid artrit, antifosfolipid sindromi), yomon sifatli o'smalar, jigar kasalliklari, dori-darmonlar, spirtli ichimliklar istemol qilish kabi bir qator patologik holatlar, suyak iligi kasalliklari (miyelofibroz, aplastik anemiya,

megaloblastik anemiya, miyelodisplastik sindrom, leykemiya) yaqinda emlashlar va qon quyish, irsiy trombositopeniya sabab bo'lishi mumkin.

Shuni ta'kidlash kerakki, yangi tashhis qo'yilgan trombositopeniya bilan og'rigan katta yoshli bemorlarda 80% hollarda ITPning birlamchi shakli uchraydi [33]. Kasallikning ikkilamchi turini aniqlash davolash taktikasini sezilarli darajada o'zgartiradi.

O'zbekistonda xam ITPning uchrash chastotasi va sabablarini o'rgangan turli mualliflarning fikriga ko'ra, axoli orasida ushbu kasalliklarni tarqalganlik darajasi yetarli darajada o'rganilgan emas [33, 124]. Xorijiy kuzatuvlarga ko'ra, gematologiyada erishilgan yutuqlarga qaramasdan, immun trombositopeniya keng tarqalgan kasallik bo'lib, kasallikning uchrash darajasi xar 100000 axoliga 3.3 ta (20-40 yoshgacha (54%), 40-60 yoshgacha 20% hollarda rivojlanadi va kamdan-kam hollarda (2%) kasallik 70 yoshdan oshgan) bemorlarda kuzatiladi. Erkaklar ayollarga qaraganda 5-6 marta kamroq kasal bo'lishadi, bu farq reproduktiv yoshda ortadi. 59% hollarda kasallikning rivojlanishining qo'zg'atuvchi omillari infeksiyalar, 20% homiladorlik, 15% stress, 4% jarrohlik muolajalar, 1% hollarda jismoniy faollik va emlashlardir. Kattalar va bolalarda kasallik turlicha kechadi. Shunday qilib, kattalarda ko'p hollarda kasallik asta-sekin rivojlanadi, deyarli uchdan birida u tasodifan aniqlanadi va ko'pincha surunkali ko'rinishga ega bo'ladi. Buni 2017 yilda Yevropa gematologlar jamiyatining 22-kongressidagi ma'lumotlarining taqdimoti tasdiqlaydi.

Qon tomirlari endoteliasiya uzoq vaqt davomida himoya qatlami, qon va tomir devorining ichki membranalari orasidagi membrana deb hisoblangan. Va faqat yigirmanchi asrning oxirida, bir guruh olimlarga mukofot berilgandan so'ng R. Furchgott, L. S. Ignorro, F. Murad tibbiyot bo'yicha Nobel mukofoti bilan taqdirlangandan so'ng endoteliasiya va uning disfunksiyasini samarali tuzatish usullari bo'yicha fundamental va klinik tadqiqotlarda yangi yo'nalishni ochdi [7, 12,35].

Endoteliasiya-tomirlarning ichki qoplamasi-taxminan $1-6 \times 10^{13}$ hujayradan iborat. Qon tomir intima endoteliasiya to'siq, sekretor, gemostatik, vazotonik

funksiyalarni bajaradi, qon tomir devorining yallig‘lanishi va qayta tuzilishi jarayonlarida muhim rol o‘ynaydi. plazmaning saqlanishi qonning suyuq holatini saqlashning eng muhim shartidir. Endotelial hujayralar turli funksiyalarni bajarib, gemodinamik reaksiyalarni hosil qiluvchi qon tomir ohangini neyrogen va gumoral tartibga solishning yakuniy bo‘g‘inini ifodalaydi [163].

II-BOB.

TADQIQOT MATERIALI VA USLUBLARI

§2.1. Bemorlarning umumiy tavsifi

Klinik tadqiqotlar 2022-2025 yilda Xorazm viloyat ko'p tarmoqli tibbiyot markazi gematologiya bo'limida o'tkazildi. Kuzatuv jarayonida 3 yil davomida jami 75 nafar bemor o'rganildi.

Tadqiqotga kiritilgan 75 nafar bemordan erkaklar 30(40%) va 45 (60%) ayollardan iborat bo'ldi ITP tekshiruvida o'rtacha yosh 43 yoshni tashkil etdi (19 yoshdan 69 yoshgacha) (Jadval №1).

ITP bemorlarning jinsiga va yosh bo'yicha taqsimlanishi

2.1 - jadval

Yoshi	Bemorlar soni		%(foizda)	
	Ayollar	Erkaklar	Ayollar	Erkaklar
19 -29	7	4	9,3	5,3
30-39	9	6	12	8
40-49	11	7	15,2	9,3
50-59	10	7	13,3	9,3
56 yuqori	8	6	1,06	8
Jami:	45	30	60	40

Yuqoridagi jadval orqali ITP bilan kasallangan bemorlarning yoshi 19 dan 69 yoshgacha bo'lib, ularning o'rtacha yoshi $42,4 \pm 3,05$ yoshni tashkil etdi. Shundan COVID-19 bilan og'rikanlar orasidan 19-29 yoshli bemorlar 11 (14,6%) nafar, 30-39

yoshda 15 (20%), 40-49 yoshda 18 (24%), 50-59 yoshda 17 (22,6%) nafar va 56 yoshdan katta 14(19,%) bemorda aniqlandi.

Klinik tadqiqotlar 2 etapda retrospektiv va prospektiv tarzda o'tkazildi. Retrospektiv ma'lumotlar 2022–2023 yillar, prospektiv ma'lumotlar esa 2023 – 2025 yillar davomida davolangan bemorlardan olindi.

Prospektiv bemorlardagi tadqiqotlar birlamchi va ikkilamchi trombositopeniya, trombositopatiyalar ko'rinishida bo'lib, prospektiv tadqiqotda jami o'rganilgan 48 nafar kasallarning 66,6% ini (n=32) birlamchi trombositopeniya, 33,3% ni (n=16) ikkilamchi trombositopeniya va trombositopatiya tashkil etdi.

Retrospektiv bemorlardagi izlanishlar birlamchi trombositopeniyasi bor 27 nafar bemorlarni kasallik tarixi o'rganildi (2.1.1. – rasmda).

Bemorlarning shikoyatlari, hayot va kasallik varaqasi, klinikasi va laborator diagnostikasidagi ma'lumotlari asosida tashxislandi. Kasallikning anamnezi, ob'yektiv ma'lumotlari va laborator ko'rsatkichlariga alohida e'tibor berildi.

Quyidagi patologiyali bemorlar tekshiruvga olinmadi:

1. Aplastik anemiya;
2. Vitamin V₁₂ yetishmovchiligi bilan kasallangan homilador ayollar;
3. Koagulopatiya;
4. O'tkir va surunkali leykoz;



2.1.1. – rasm. Tadqiqot materiallarini dizayneri

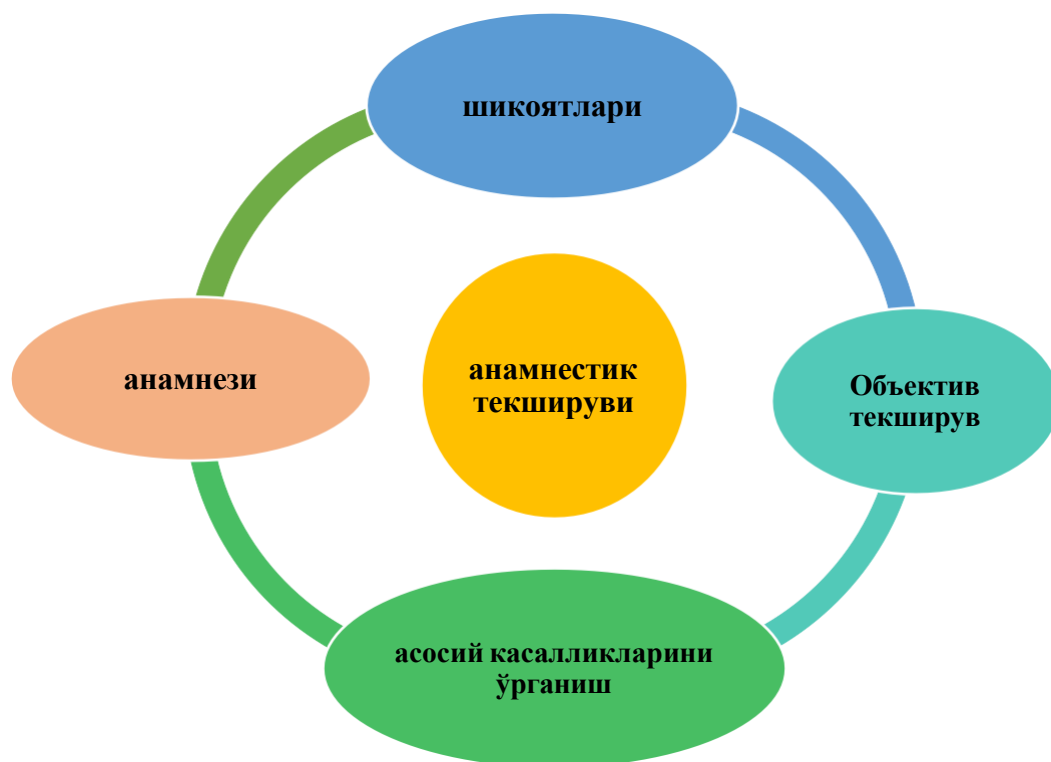
Tadqiqotga olingan barcha prospektiv bemorlar ikki guruhga ajratildi:

1. Asosiy (birinchi) guruh (n=32) –immun trombositopeniya bilan kasallanganlar;
2. Asosiy (ikkinchi) guruh (n=16) –ikkilamchi trombositopeniya;
3. Nazorat (uchinchi) guruh (n=20) trombositlar soni va funksiyasi normal bo‘lgan fiziologik sog‘lomlar. Tadqiqotda barcha bemorlar o‘z hohishi bilan ishtirok etishdi.

etiologik jihatdan qaralganda prospektiv tadqiqotda immun trombositopeniya, ITPda rivojlangan trombositopatiya, ikkilamchi trombositopeniya va ikkilamchi trombositopeniyada rivojlangan trombositopatiya coviddan keyin rivojlangan trombositopeniya, coviddan keyin rivojlangan trombositopatiyalar bilan kasallangan jami 75 nafar tashkil qildi.

§ 2.2. Tadqiqot usullari

Bemorlarning klinik, laborator anamnestik tekshiruvi quyidagilarni o‘z ichiga oladi: (2.2.1 – rasm)



2.2.2. – rasm Tadqiqot usullari

Ushbu tekshiruvda aholi yalpisiga hamda ambulator-stasionar sharoitlarda tekshirishlarda kasallikning qay darajadaligi aniqlanadi.

2.2.1 Umumiy klinik tadqiqotlar

Laboratoriya tadqiqotlari XVKTTM laboratoriya bo‘limi va Toshkent tibbiyot akademiyasi klinik laboratoriyasida o‘tkazildi va quyidagilarni o‘z ichiga oladi: qon umumiy tahlili, miyelogramma sanash, koagulogramma, trombositlar soni hamda trombositlar adgeziya – agregatsiya va retraksiyasi, Villebrand omili, Endotelin-1 ni tekshirish.

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

Gematologik tadqiqotlar Mindray BC-20 (Xitoy) gematologik analizatorida amalga oshirildi (4-rasm).



3-rasm. Mindray BC-20 gematologik analizatori

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

Mindray BC-20 gematologik analizator 3-Diff analizator bo'lib, leykositlarni 3 guruhga ajratadi, 19 ta parametrlar va 3 xil gistogramma natijalarini beradi: leykositlar WBC (white blood cells count), limfositlar absolyut miqdori Lymph# (limphocyte number), o'rta o'lchamli leykositlar absolyut miqdori Mid# (mid-sized cell number), granulositlar absolyut miqdori Gran# (granulocyte number),

limfositlar foizi Lymph% (limphocyte percentage), o'rta o'lchamli leykositlar foizi Mid% (mid-sized cell percentage), granulositlar foizi Gran% (granulocyte percentage), eritrositlar RBC (red blood cell count), gemoglobin HGB (hemoglobin concentration), gematokrit HCT (hematokrit), eritrosit o'rtacha xajmi MCV (mean corpuscular volume), eritrositdagi gemoglobinning o'rtacha miqdori MCH (mean corpuscular hemoglobin), gemoglobin konsentratsiyasi MCHC (mean corpuscular hemoglobin concentration), eritrositlar anizositozi RDW (red cell distribution width), RDW-CV variatsiya koeffitsiyenti (Red blood cell distribution width coefficient of variation - %), RDW-SD variatsiya farqi (Red blood cells distribution width - standard deviation - fl), trombositlar PLT (platelets), trombosit xajmi MPV (mean platelet volume), trombosit anizositozi PDW (platelets distribution width), trombokrit PCT (plateletsrit), leykosit WDC, eritrosit RBC va trombosit PLT gistogrammalari.

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

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

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

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

1. 21,6 mkl qon aspirat yana 2,2 ml diluent bilan 1:16058.6 nisbatda eritiladi hamda eritrosit va trombositlarni o'lchash kamerasiga yuboriladi.
2. Qolgan namuna 0,31 ml erituvchi eritma (Lyse) bilan 1:305,5 nisbatda suyultiriladi. Lyse ta'sirida eritrositlar parchalanadi va qon namunasi leykositlarni o'lchash kanaliga yuboriladi.

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

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

Lyse va diluent har bir turdagi leykositlarning o'lchamlarini o'zgartiradi. Leykositlar 3 qismga bo'linadi (eng katta hajmdan eng kichikgacha): limfositlar (eng kichik leykositlar), o'rta kattalikdagi hujayralar (monosit, eozinofil va bazofillar) va granulositlar. Keyin analizator bu hujayralarning foizini va absolyut miqdorini hisoblaydi va gistogrammalar sifatida taqdim yetadi.

Leykositlar miqdori o'lchab bo'lingach, bu qon namunasida gemoglobin kolorimetrik usul bilan aniqlanadi. Suyultirilgan qon namunasiga kanalning yon tomonida o'rnatilgan LED chiroqlar yordamida 530-535nm to'liq uzunligidagi yorug'lik nuri tarqatiladi. Yorug'lik qarama-qarshi tomonga o'rnatilgan optik sensor tomonidan qabul qilinadi, bu yerda yorug'lik signali avval joriy signalga,

soʻngra kuchlanish signaliga aylanadi. Kuchlanish keyin signal kuchaytiriladi va oʻlchanadi. Olingan natija boʻsh, faqat erituvchi boʻlgan kanaldan oʻtgan nur optik zichligi bilan taqqoslanadi va gemoglobin avtomatik ravishda (g/l) hisoblanadi.

Eritrosit va trombositlar elektr impedans usuli bilan hisoblanadi. Analizator aspiratsiya qilgan 21,6 mkl qon namunasini diluent bilan 1:16058.6 nisbatda suyultiradi va eritrosit va trombositlarni oʻlchash kamerasiga yetkazib beradi. Oʻlchash moslamasidagi diafragma ikkala tomoniga joylashtirilgan bir juft elektrod diafragmadagi doimiy oqim hosil qilish uchun zarur. Suyultirilgan namunadagi har bir zarracha oʻtganda hujayralar qarshiligi tufayli elektrodlar orasida toʻgʻridan-toʻgʻri oqim qarshiligini hosil qiladi. Zarralar diafragmadan ketma-ket oʻtganda elektrodlar orasida bir qator impulslar ishlab chiqariladi. Hosil boʻlgan impulslar soni zarrachalar sonini koʻrsatadi, yaʼni oʻlchangan zarracha hajmi oʻlchangan elektr impulsiga proporsional boʻladi.

Eritrosit va trombositlar kanalida eritrosit va trombositlar sonini aniqlash uchun hujayra hajmini ham oʻlchaydi. Kichik hajmli hujayralar trombositlar va katta 7-10 mkm xajmli hujayralar eritrositlar sifatida baholanadi.

Eritrositlar diametrini mikroskopik yoki avtomatik aniqlash natijalari eng yaxshi vizual shaklda - turli oʻlchamdagi eritrositlar taqsimotining gistogrammasi shaklida yoki Prays-Jons egri chizigʻi sifatida taqdim etiladi. Abscissa oʻqida eritrositlar diametrining qiymatlari mikronlarda, ordinat oʻqida esa maʼlum diametrdagi hujayralar soni koʻrsatilgan. Sogʻlom odamda Prays-Jons egri chiziqning eng yuqori nuqtasi 8 mkm diametrga toʻgʻri keladi. Temir tanqislik anemiyasida Prays-Jons egri chizigʻida mikrositlar oshib ketsa, vitamin V12 tanqislik anemiyasida makrositlar ustun boʻladi. Bu xolat eritrositlar anizositozini aniqlashga yordam beradi.

Rang koʻrsatkichi.

Rang koʻrsatkichi eritrositlardagi gemoglobinning miqdorini aks ettiradi.

Quyidagi formula bo'yicha gemoglobin miqdorini hisoblash mumkin:

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

Gematokrit.

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

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

2.2.2. Gemostaz tizimini tekshirish.

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

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

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

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

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



5-rasm. Koagulomet-HumaClot Junior .

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

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

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

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

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

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

Qon plazmasiga to'qima tromboplastini va kalsiy ionlari qo'shilganda fibrin quyqasi hosil bo'lish vaqti faqat tashqi va umumiy koagulyasiya yo'li omillarining

faolligiga bog'liq. Renamplastin qo'shilgan paytdan boshlab kapillyar qonda fibrin laxtasi hosil bo'lish paytigacha bo'lgan vaqt aniqlanadi.

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

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

$XNM = \frac{\text{bemorning PTV}}{\text{kalibrator PTV}} \times 100\%$

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

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

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

HumaClot Junior koagulometrda TVni o'lchash uchun dastur tanlanadi. Tayyor reagentlar bilan flakonlarni koagulometrning qizdirish kataklariga joylashtiriladi. 100 mkl tekshiriladigan plazma namunalarini koagulometrning qizdiruvchi kataklaridagi kyuvetalarga joylashtiriladi va xarorati 37⁰S bo'lguncha

2 minut inkubatsiya qilinadi. Kyuvetani optik kataklariga o'tkaziladi va dasturdan boshlash buyrug'i bosiladi. ACTIVE yozuvi chiqqandan so'ng kyuvetaga trombin eritmasi 100 mkl qo'shiladi va ivish jarayonining vaqti hisoblanadi.

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

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

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

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

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

HumaClot Junior koagulometrda fibrinogenni o'lchash uchun dastur tanlanadi. Tayyor reagentlar bilan flakonlarni koagulometrning qizdirish kataklariga joylashtiriladi. 100 mkl tekshiriladigan plazma namunalarini koagulometrning qizdiruvchi kataklaridagi kyuvetalarga joylashtiriladi va xarorati 37°C bo'lguncha 2 minut inkubatsiya qilinadi. Kyuvetani optik kataklariga o'tkaziladi va dasturdan boshlash buyrug'i bosiladi. ACTIVE yozuvi chiqqandan so'ng kyuvetaga trombin eritmasi 100 mkl qo'shiladi va ivish jarayonining vaqti hisoblanadi.

Umumiy qon tahlili va trombositlar soni Mindray 5000 (Xitoy) gematologik analizatorida o'tkazildi. Qonni tekshirish uchun zamonaviy avtomatlashtirilgan analizatorlardan foydalanish gemopoyetik tizimning holati va uning turli tashqi hamda ichki omillarga ta'siri haqida yetarli darajada klinik ma'lumot olish imkonini beradi. Mindray 5000 yuqori texnologiyali gematologik analizatori 23 ta parametr, 3 ta gistogrammani o'lchash imkoniyatiga ega. Ushbu analizator quyidagi o'lchov usullaridan foydalanadi: eritrositlar (RBC) va trombositlar (PLT) sonini aniqlash uchun impedans usuli; gemoglobinni (HB) aniqlash uchun kolorimetrik usul; leykositlar soni (WBC) va leykoformulani aniqlash uchun oqim lazersitometriyasi. Qolgan parametrlar bo'yicha natijalar hisoblanadi.

Klinik tahlil uchun qon ertalab och qoringa bemorning barmog'idan yoki tomiridan, K-YeDTA antikoagulyantli probirkaga olinadi. Qon namunalarini 5 daqiqadan 1 soatgacha tekshirilishi mumkin. Tahlil qon namunasini olgandan keyin 6-8 soat o'tgach amalga oshirilsa natijalarning ishonchliligi pasayadi. Umumiy qon tahlili uchun analizator 15 mkl (CVC+DIFF rejimi) yoki 11,7 mkl (CVC holati) qonni oladi.

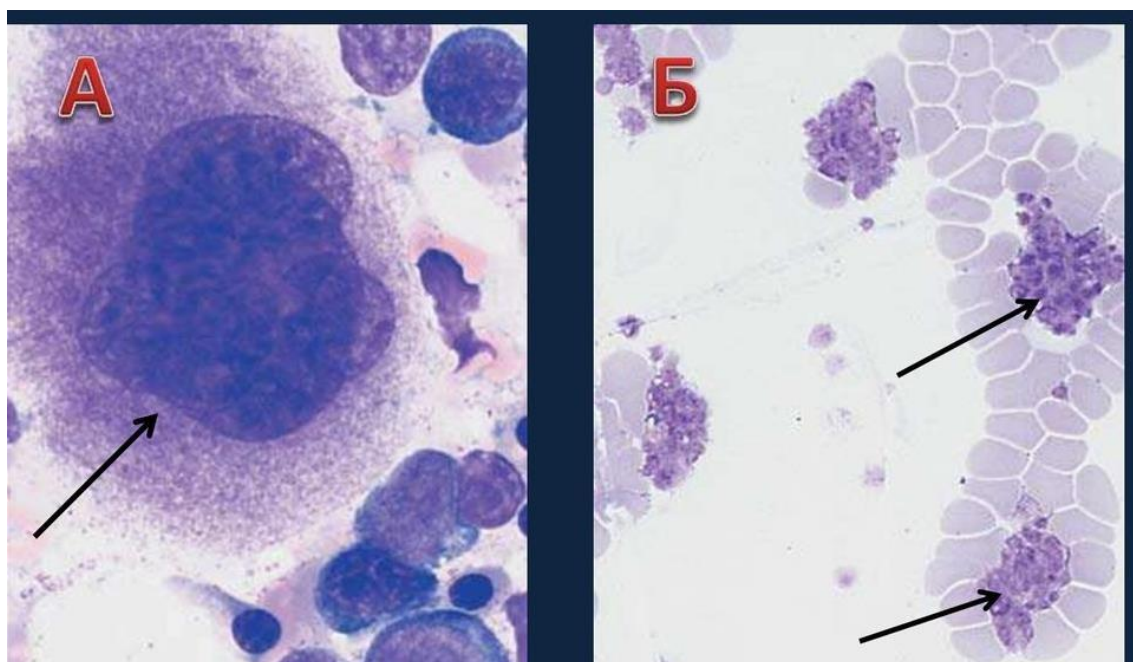
Aspirasiyalangan namuna RBC kamerasida M-52D erituvchisi bilan tez va aniq ravishda suyultiriladi. Qon namunalarini suyultirish qon hujayralarini hisoblash va o'lchamlarini aniqlash uchun barqaror muhitni ta'minlash uchun zarur. Keyinchalik, namuna ikki qismga bo'linadi: biri yana suyultiriladi va turli reagentlar bilan ishlov beriladi. Leykositlar kanalida, eritrositlar lizisi va

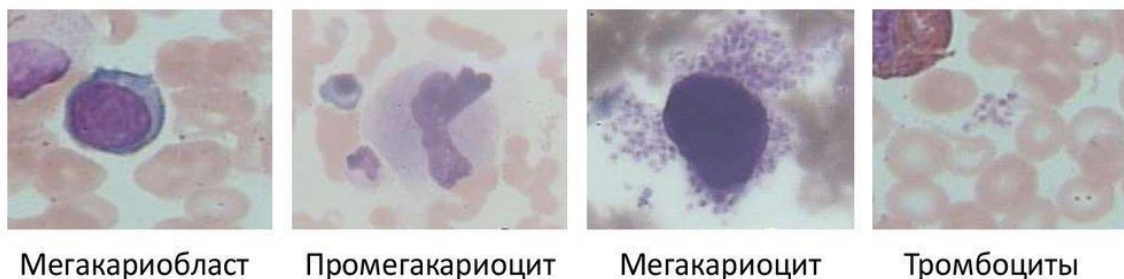
leykositlar stabillashgandan so'ng, sitokimyoviy reaksiya paydo bo'ladi. So'ngra leykositlar ikkita belgiga ko'ra farqlanadi: hujayra kattaligi, lazer nurlarining sochilishi, yorug'likning yutilishiga ko'ra. Bazofillarni boshqa granulositlardan farqlash bazokanalda amalga oshiriladi. Bazofillardan tashqari barcha leykositlarning sitoplazmasi namunani o'ziga xos lizat bilan qayta ishlagandan so'ng lizisga uchraydi. Keyin kanalda lazer nurlarining tarqalishi 2 daraja burchak ostida o'lchanadi. -3 daraja va 5 daraja. -15 daraja, bu hujayralarning yadro shakliga qarab ajratishga imkon beradi.

Tomir – trombosit gemostazning holatini aniqlovchi testlarga venoz qonda trombositlar sonini aniqlash, trombositlarning adgeziya va agregatsiyasini o'rganish, qon laxtasining retraksiyasini aniqlash kirdi.

§ 2.2.3. Suyak ko'migidan namuna olish va tayyorlash texnikasi:

Qizil suyak ko'migini morfologik tekshirish aniq diagnoz qo'yish va terapiya samaradorligini nazorat qilish maqsadida amalga oshiriladi. Bu borada qizil suyak ko'migi punktadini o'rganish periferik qonning morfologiyasini aniqlashdan ko'ra beqiyos darajada ko'proq ma'lumotga beradi. Uning bajarilishi tez va aniq tashxis qo'yish imkonini beradi. Davo samaradorligini baholash uchun bunday diagnostika usuli amalga oshirilishi mumkin.





Suyak ko'migining morfologiyasi (M.G. Abramov atlas)

Qizil suyak ko'migi punksiyasini to'sh suyagidan olish eng oddiy va eng qulay usul bo'lib, 1927 yilda M.I. Arinkin tomonidan taklif qilingan va bugungi kunda ham qo'llanilib kelinmoqda. Suyak ko'migi punksiyasi aseptik qoidalariga rioya qilingan holda shifokor tomonidan muolaja xonasida amalga oshiriladi. Buning uchun maxsus Kassirskiy ignasi kerak bo'ladi. Namuna olish uchun bemor tekis va qattiq kushetkaga chalqancha yotqiziladi. To'sh suyagining II va III qovurg'alar bilan birikkan joyi barmoq bilan fiksatsiya qilinadi. Punksiya sohasiga dastlab 5% li yod eritmasi hamda 70% tibbiy spirt yoki boshqa antiseptiklar bilan ishlov beriladi. Mahalliy og'riqsizlantirish novokainning 0,5% – 5 ml eritmasi bilan teri – teri osti to'qimasi – Periosteum qatlamlarda amalga oshiriladi. 3 – 5 daqiqadan so'ng bemorning konstitutsiyasi inobatga olingan holda igna uchi sternumdan 0,8–2 sm masofada o'rnatiladi va to'sh suyagi kanaliga qat'iy perpendikulyar ravishda kiritiladi. Mandrenni ignadan olib unga 10-20 ml shpris qo'yiladi va qizil suyak ko'migi aspiratsiyasi amalga oshiriladi, shundan so'ng igna olinadi va punksiya joyiga antiseptik tampon qo'yiladi. Aspiratsiyalangan ko'mik suspenziyasi miqdori taxmin qilingan tadqiqotlar hajmi va tabiatiga bog'liq.

Suyak ko'migidan surtma tayyorlash. Buning uchun odatdagi laborator shisha oynacha (oynacha quruq va toza bo'lishi kerak) ishlatildi. Suyak ko'migi aralashmasidan silliqldaydigan oynacha yordamida yupqa surtma (2-3 ta oynachaga chizildi) tayyorlandi. Surtma qurigandan keyin bemorning ismi familiyasi, olingan

sana va boshqa kerakli ma'lumotlar yozib qoyildi. 4 ml sirka kislotasi eritmasi bo'lgan probirkaga 0,02 ml suyak ko'migi punktati (suyultirish 200 marta) qo'shildi va shu shaklda laboratoriyaga yetkazildi.

Miyelogrammani sanash. Suyak ko'migidan olingan surtma standart texnika bilan Romanovskiy – Gimza usulida bo'yaldi. Yorug'lik mikroskopida 100 ta katta kvadratda suyak ko'migining 500 ta hujayrasidagi shaklli elementlar sanaldi (qondagi leykositlarni sanashga o'xshash). Hisoblash. 1 mkl punktatdagi miyelokariositlar soni quyidagi formula bo'yicha hisoblanadi: $X = n \times 200 \times 250$
 $100 = n \times 500$, bu yerda X-1 mkl punktatdagi miyelokariositlar soni, n -100 ta katta kvadratdagi miyelokariositlar soni; 200-suyak ko'migi punktadini suyultirish; 250-1 mkl ga kamaytirish uchun multiplikator, chunki bitta katta kvadratning hajmi 1/250 mkl; 100 - hisoblangan katta kvadratlar soni. Klinik ahamiyati. Miyelokariositlar soni suyak ko'migining aniqligi haqida taxminiy tasavvur beradi. Eritrositlar, granulositar o'simta, limfositlar qator va megakariositlar tarkibi, blast hujayralar soniga qarab natija baholandi.

Megakariositlar sitoplazmasining bo'yalish intesivligi va tabiatidan kelib chiqib 4 guruhga ajratilgan: 1. Trombosit tutuvchi megakariosit; 2. Nofaol megakariosit; 3. Trombosit ajratuvchi megakariosit; 4. Bo'sh yadroli megakariosit [136; b. 526–531]..

Megakariositlar rivojlanishning dastlabki bosqichida trombosit tutuvchi megakariosit – katta va tartibsiz shakldagi yadroli, yagona siamin ko'k granulali kichik hujayra massali bo'ladi. Ikkinchi bosqichda nofaol megakariosit – yirik sitoplazmali va ko'p miqdordagi mayda binafsha - qizil zarrali hujayraga aylanadi. Trombosit ajratuvchi megakariosit esa trombositlar uning ichki va tashqi tomonlarida hosil bo'ladi va to'planadi, so'ngra sitoplazma parchalanib, ko'p miqdordagi trombositlar ajralib chiqadi. Natijada bitta hujayra yadrosiga ega bo'sh yadroli megakariositga aylanadi [104; b. 939–944].

Gemogramma va miyelogramma Xorazm viloyati ko'p tarmoqli klinikasining klinik laboratoriyasida vrach laborantlar ishtirokida sanaldi.

2.2.4. Endoteliy markerlarini aniqlash texnikasi

Immunoferment tadqiqotlar Mindray BA96A (Xitoy) spektrofotometrida, Shanghai Coon Koon Biotech Co. Ltd (Xitoy) reagentlaridan foydalangan holda o'tkazildi.

Immunoferment tekshirish usuli trombositlarga qarshi summar antitanalar hamda endotelial disfunktsiya markerlarini aniqlashga qaratilgan.

Usul prinsipi: nokonkurent 2 bosqichli immunoferment analizi bo'lib, 1-bosqichda namunadagi trombosit antitanalari planshet lunkalarining tubida immobilizatsiya qilingan antigenlar bilan birikadi. 2-bosqichda peroksidaza bilan nishonlangan kon'yugat ta'sirida birikkan antitanalarning rangni o'zgaradi.

Tahlilni bajarish ketma-ketligi. Planshetdan kerakli strip va lunkalar ajratib olindi va xona xaroratida 30 minut qoldirildi. Kerak bo'ladigan yuvuvchi eritmasi tayyorlandi: yo'riqnomada kelirilgan xajmdagi yuvuvchi suyuqlikka distillangan suv qo'shildi. Ishchi kon'yugat tayyorlandi: yo'riqnomada kelirilgan xajmdagi kon'yugat konsentratiga kon'yugatni suyultiruvchi eritma qo'shildi. Ishchi substrat aralashmasi tayyorlandi: yo'riqnomada kelirilgan xajmdagi tetrametilbenzidinga substrat buferi qo'shildi.

Lunkalarga yo'riqnomada kelirilgan xajmda standartlar, nazorat eritmalari va namunalar solindi. Extiyotkorlik bilan lunkalar chayqatildi, usti plenka bilan yopildi va termostatda 60 minut 37°C da inkubatsiya qilindi. Inkubatsiyadan so'ng plenka olindi va yuvuvchi eritma bilan 4-5 marta yuvildi. Filtr qog'ozda strip va lunkalar qoqib kuritildi.

Lunkalarga 100 mkl ishchi kon'yugat eritmasi solinadi, usti plenka bilan yopildi va termostatda 30 minut 37°C da inkubatsiya qilindi. Inkubatsiyadan so'ng plenka olindi va yuvuvchi eritma bilan 4-5 marta yuvildi. Filtr qog'ozda strip va lunkalar qoqib kuritildi.

Lunkalarga 100 mkl ishchi substrat aralashmasi solindi, usti plenka bilan yopildi va termostatda 20 minut 18-25°C da qora maydonda inkubatsiya qilindi.

Lunkalarga yo‘riqnomada kelirilgan xajmda 50-100 mkl stop-reagent solindi va 15 minut ichida 2 to‘lqinli spektrometr yordamida 450 nm, referens-filtr 540- 550 nm da optik zichlik o‘lchandi.

Villebrand omilining tarkibi qon plazmasida immunoferment usuli yordamida aniqlandi qiymatlarni aniqlash. Technoclone reaktivlari (Xitoy) ishlatilgan. Venoz qon antikoagulyant sifatida 3,8% (0,11 mmol/l) natriy sitrat (9:1) yordamida plastik naychalarda to‘planib, keyin 15 daqiqa davomida kamida 2500 g tezlik bilan sentrifugalandi. Villebrand omilining darajasini aniqlash uchun tahlil tartibi kiritilgan bir necha bosqichlar: namunalar va konyugat bilan inkubatsiya, kirish quduqlarga ishlaydigan yeritma (50 RC), yakuniy inkubatsiya harorat 37° – 45 min. Natijalarni hisoblash kalibrlash yegri chizig‘i – X o‘qi bo‘yicha amalga oshirildi: Villebrand omilining birlik yed/ml, Y o‘qidagi konsentratsiyasi: absorbsiya.

§ 2.2.5. Olingan natijalarni statistik qayta ishlash

Kuzatuv davri tugagandan so‘ng materialni statistik ishlov berish shaxsiy kompyuterda Microsoft Excel 2010 (Microsoft Corporation, AQSH) «Statistica v 10.0» (StatSoft Inc., AQSH) programmasida statistik qayta ishlash bo‘yicha xulosa jadvallariga kiritildi. Statistik tahlil dasturlari to‘plami yordamida o‘rtacha arifmetik qiymat (M), o‘rtacha og‘ish (σ), nisbiy qiymatlar (chastota) (m), o‘rtacha qiymatning strandart xatoliklari, guruhlararo farqning ishonchliligi Styudent mezoni asosida juft va juft bo‘lmagan farqlarni aniqlash uchun hisoblandi, bir nechta taqqoslashda esa Bonferroni dasturi yordamida hisoblandi. $R < 0,5$ ahamiyatlilik darajasi statistik jihatdan muhim o‘zgarishlar sifatida qabul qilindi. Sifat xarakteristiklari Chi kvadrat mezoni yordamida guruhlararo farqlarni hisoblash bilan guruhlarda yuzaga kelish chastotasi bo‘yicha baholandi.

III-BOB
OROL BO'YI MINTAQASIDA IMMUN TROMBOSITOPENIYA BILAN
KASALLANGAN BEMORLARNING KLINIK-LABORATOR VA TOMIR-
TROMBOSITAR GEMOSTAZNI RETROSPEKTIV VA PROSPEKTIV
TAHLILI

§3.1. Immun trombositopeniyada umumiy qon taxlili va koagulogrammani
retrospektiv tahlili

Tadqiqotga olingan bemorlar 75 nafar bo'lib, retrospektiv tadqiqotga 2022-2023 yil va prospektiv tadqiqotga 2023-2025 yil davomida davolangan bemorlarni kasallik tarixi, klinik-laborator taxlili asosida o'rganildi.

Tashxisda bemorlardagi trombositlarning o'rtacha soni $20 \times 10^9/l$ dan $74 \times 10^9/l$ oralig'ida edi. Birlamchi ITP kasalligining surunkali kechishi, ya'ni kasallikning boshlanganligi 6-12 oydan yuqori bo'lgan (1-gurux). Ikkilamchi ITP bemorlar surunkali kasalligi bor bemorlar (2 gurux) Nazorat guruxini 30 nafar sog'lom shaxslar tashkil qilgan (3-gurux).

Retrospektiv tadqiqotga 27 nafar birlamchi trombositopeniya bor bemorlarda kasallik varakasidagi umumiklinik-laborator tahlillar natijalariga ko'ra quyidagi o'zgarishlar aniqlandi. Unga ko'ra gemoglobin, eritrosit, trombositlar, leykosit, leykoformula va ECHT miqdori aniqlandi (3.1.2 - jadvalga qarang)

3.1.1. – jadval

Retrospektiv tahlilda immun trombositopeniyali bemorlarda umumiy qon
tahlili ko'rsatkichlari, ($M \pm m$)

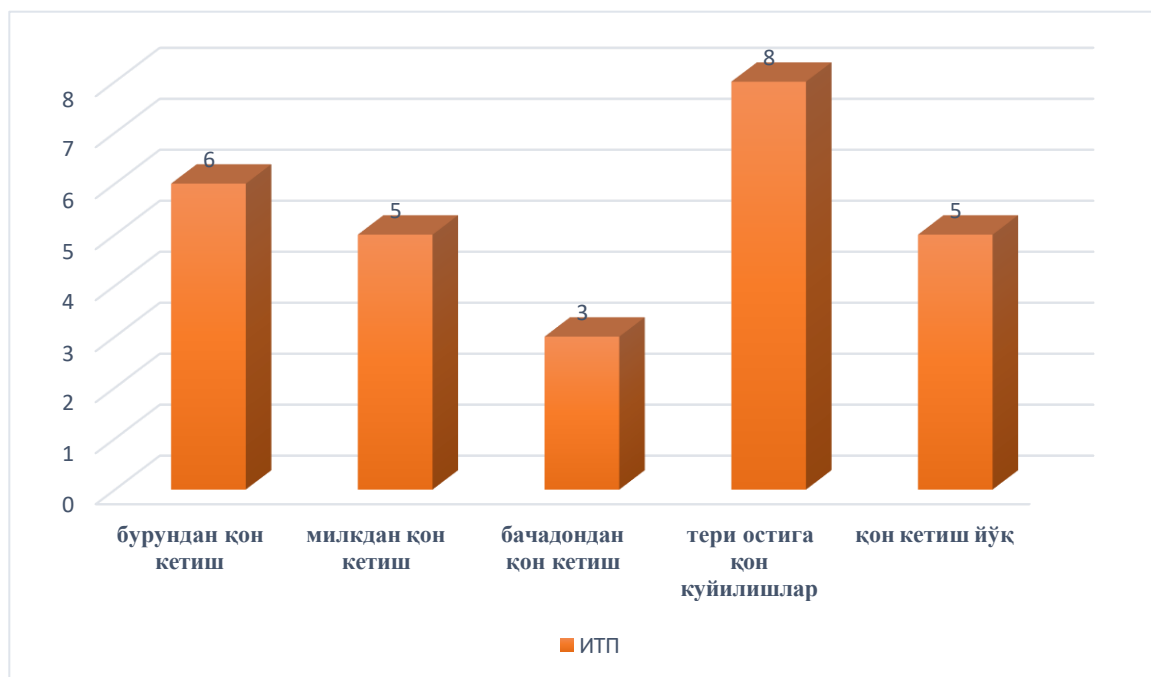


Izoh: * - nazorat guruhi ko'rsatkichlariga nisbatan farqlanish ishonchli
 (*-R<0,05; **-R<0,01; *** - R<0,001)

Tahlil natijalari shuni ko'rsatdiki, umumiy qon tahlilida gemoglobin miqdorida quyidagi natijalar kuzatildi. Unga ko'ra nazorat guruxiga nisbatan trombositlar miqdori 2-asosiy gurux bemorlarda $117,92 \pm 2,8 \cdot 10^9/l$ ($r < 0,001$) ni, 1-nazorat guruximizdagi bemorlarda esa $222 \pm 2,8 \cdot 10^9/l$ ($r < 0,001$) ni tashkil etdi. Gemoglobin miqdorida ham quyidagi natijalar kuzatildi. Unga ko'ra nazorat guruxiga nisbatan gemoglobin miqdori asosiy gurux bemorlarda $89 \pm 2,47 g/l$, ($R < 0,01$) ni, nazorat guruximizdagi bemorlarda esa $120 \pm 5,05 g/l$ ni tashkil etib ishonchli o'zgarish aniqlandi.

Eritrositlar miqdori o'rtacha $3,13 \pm 0,02 \cdot 10^{12}/l$ ni, umumiy leykositlar miqdori esa $6,62 \pm 0,12 \cdot 10^9/l$ bo'lib, ECHT o'rtacha $17,02 \pm 2,44 mm/soat$ ni tashkil etdi va ishonchli o'zgarish aniqlanmadi.

Tekshirilgan ryetrospektiv 27 nafar birlamchi trombositopeniya bor byemorlarda arxiv ma'lumotlaridan ma'lum bo'ldiki bemorlarning gemorragik ko'rsatkichlari monitoring qilindi: burundan qon ketish, milkdan qon ketish, bachadondan qon ketish va terida qon ketishlar aniqlandi. 18,51% (n=5) holatda bemorlarda qon ketishlar kuzatilmadi. (3.1.2. – rasmga qarang).



3.1.2.–rasm. Trombositopeniyali bemorlarda gemorragiyalar taxlili

Yuqorida olingan ma'lumotlar haqiqatdan ham immun trombositopeniyali bemorlarda qon ketishi o'rganilganda 27 nafar bemordan 6 nafarida (22%) burundan qon ketish, 5 nafarida (18,5%) milk qonashi, 3 nafarida (11,11%) bachadondan qon ketish, 8 nafarida (29,62%) terida ko'karishlar aniqlandi. Xulosa qilib shuni aytish mumkinki, birlamchi immun trombositopeniyada, qon ketishni oldini olish uchun trombositlarni sifatini, ya'ni adgeziya va agregatsiya taxlillarni xa tekshirish kerak.

Ma'lumki, gemostaz sistemasi qonni qon tomirda suyuq holda ushlab turadi. Tomir jaroxatlanib qon oqishi kuzatilsa, tezda va o'z vaqtida tromb hosil qilib qon ketishni to'xtatadi. Gyemostaz sistemasi ikkita mustaqil qon ivish tizimining yaqin o'zaro ta'siri orqali ta'minlanadi (Farmanqulov H.Q 2011 yil): asosiy rol o'ynaydigan trombosit hujayralari va prokoagulyant oqsillardan tashkil topgan plazma. Bu ikki tizim bir butun bo'lib birisiz ikkinchisi ishlay olmaydi.

Birlamchi ITP bo'lgan bemorlar guruhida gemostaz ko'rsatkichlarini o'rganish natijalarini tahlil qilish taqqoslash guruhidagi qiymatlar bilan ba'zi farqlar mavjudligini ko'rsatib bemorlarda trombositlar umumiy sonining kamayishi

bo‘lib, bu kasallikning rivojlanishida kasallikning og‘irligi bilan bevosita bog‘liq. Shunday qilib, taxlillarga trombositlarning o‘rtacha soni, KIV, ACHTV(FQTV), protrombin indeksi, fibrinogen miqdorlari tadqiqot natijalariga ko‘ra, nazorat guruxiga nisbatan sezilarli darajada farqli ekanligi aniklandi. Jumladan ITP bilan kasallangan bemorlar tashkil qiluvchi 1-guruximizda trombositlar o‘rtacha soni $22 \pm 6.14 \times 10^9/l$, ($P < 0,001$) ni tashkil qildi. (3.1.1 jadval).

Birlamchi ITP bilan kasallangan bemorlarda koagulogramma taxlili

<i>Ko‘rsatkichlar</i>	<i>Nazorat guruxi Sog‘lom (n=20)</i>	<i>ITP bemorlar (n=27)</i>
<i>Trombosit , $10^9/l$</i>	<i>239 ± 59.7</i>	<i>$20 \pm 6.14^{***}$</i>
<i>KIV, (Duke) sek</i>	<i>$250,0 \pm 7,3$</i>	<i>$420,2 \pm 9,8^{***}$</i>
<i>FQTV, sek</i>	<i>$43,0 \pm 1,0$</i>	<i>$45,2 \pm 1,1^*$</i>
<i>Protrombin indeksi, %</i>	<i>$100,2 \pm 1,5$</i>	<i>$93,2 \pm 1,4$</i>
<i>fibrinogeni, g/l</i>	<i>$3,18 \pm 0,1$</i>	<i>$3,13 \pm 0,1$</i>

Eslatma: * - ishonarlik darajasi nazorat guruxiga nisbatan olingan (*- $P < 0,05$, ** $P < 0,01$, *** - $R < 0,001$).

3.1-jadvalda keltirilishicha, **birlamchi ITP** da qon ivish vaqti (QIV) ning sezilarli $420,2 \pm 9,8^{***}$ darajada uzayishi aniqlandi, nazorat guruhida esa $250 \pm 7,3$ sekundni tashkil etdi.

Faol qisman tromboplastin vaqti (FQTV) qon ivishining 1-bosqichiga baho bersa, nazorat guruhiga nisbatan sezilarli darajada uzayish kuzatilmadi.

PTI ko‘rsatkichi PTVdan hisoblanadigan indeks bo‘lib, u ham qon ivishining dastlabki 2ta bosqichini ko‘rsatadi. Olingan natijalar shuni ko‘rsatdiki, trombositopeniyada 2 boskichda o‘zgarishlar keltirib chiqarmaydi.

Plazma gemostazining uchinchi bosqichi ko‘rsatkichlari bo‘lgan fibrinogen $3,18 \pm 0,1$ g/l aniqlandi, nazorat guruhida esa $3,13 \pm 0,1$ g/l tashkil etdi.

Shunday qilib, olingan ma'lumotlar shuni ko'rsatadiki, bemorlarning nazorat guruxiga nisbatan qonning gemostatik koagulopatiya buzilishlar mavjudligi aniqlanadi.

§3.2. IMMUN TROMBOSITOPENIYA VA IKKILAMCHI TROMBOSITOPENIYALI BEMORLARDA GEMOGRAMMA, TROMBOSITLAR INDEKSI KO'RSATKICHLARINING KLINIK VA FUNKSIONAL XUSUSIYATLARINI PROSPEKTIV TAHLILI

Prospektiv tadqiqotga 2023-2025 yil davomida davolangan bemorlarni shikoyatlari, anamnezi, ob'yektiv belgilar, klinik-laborator, funksional tekshiruvlar, endoteliy markerlar, kasallik tarixi va yondosh mutaxassislar xulosalari olib borildi.

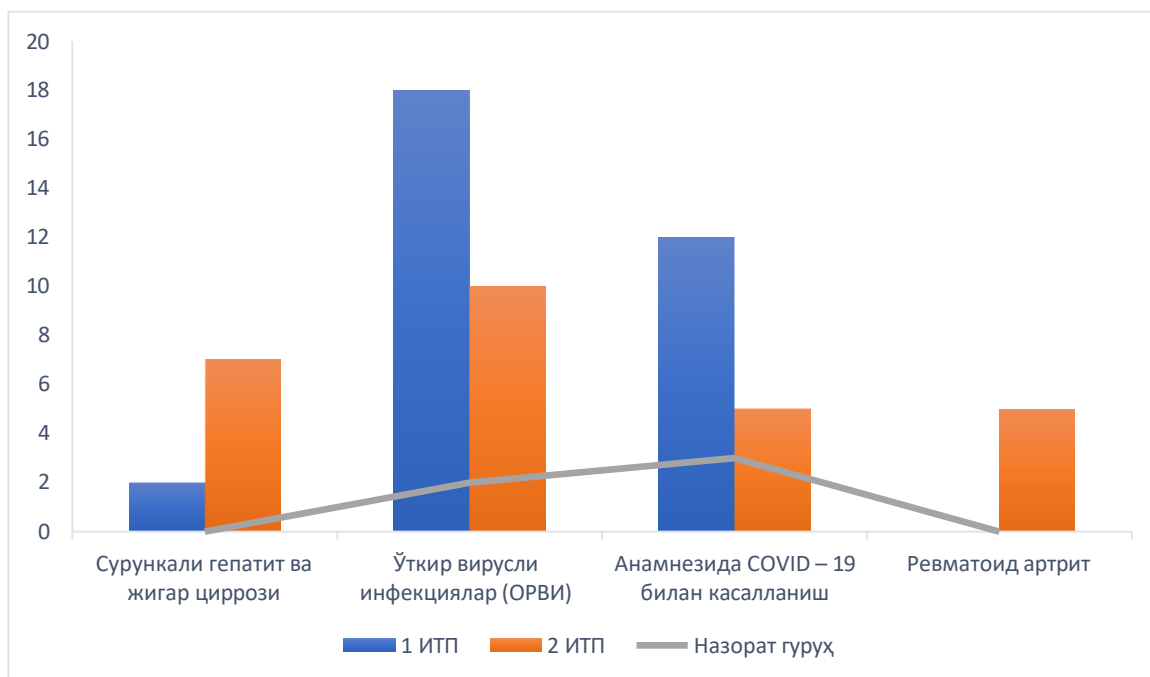
Trombositlarni patologik rivojlanishining patogenetik mexanizmlarini aniqlash uchun tadqiqotda ishtirok etgan barcha birlamchi va ikkilamchi ITP orasida uchta katta guruhlar aniqlandi:

1. Asosiy (birinchi) guruh (n=32) – birlamchi immun trombositopeniyali bemorlar;
2. Asosiy (ikkinchi) guruh (n=16) – ikkilamchi trombositopeniyali bemorlar;
3. Nazorat (uchinchi) guruhi (n=20) trombositlar soni va funksiyasi normal bo'lgan amaliy sog'lomlar. Tadqiqotda barcha bemorlar o'z hohishi bilan ishtirok etishdi.

2023-2025 yillar davomida aniqlangan 48 nafar trombosit va trombositopatiyalar etiologik o'rganildi: immun trombositopeniya, ikkilamchi yoki simptomatik trombositopeniyali bemorlarni sabablari (3.2.1. – rasmga va jadvalga qarang).

3.2.1. – rasmga va jadval

Trombositopeniyani etiologiyasi yordamida baholash



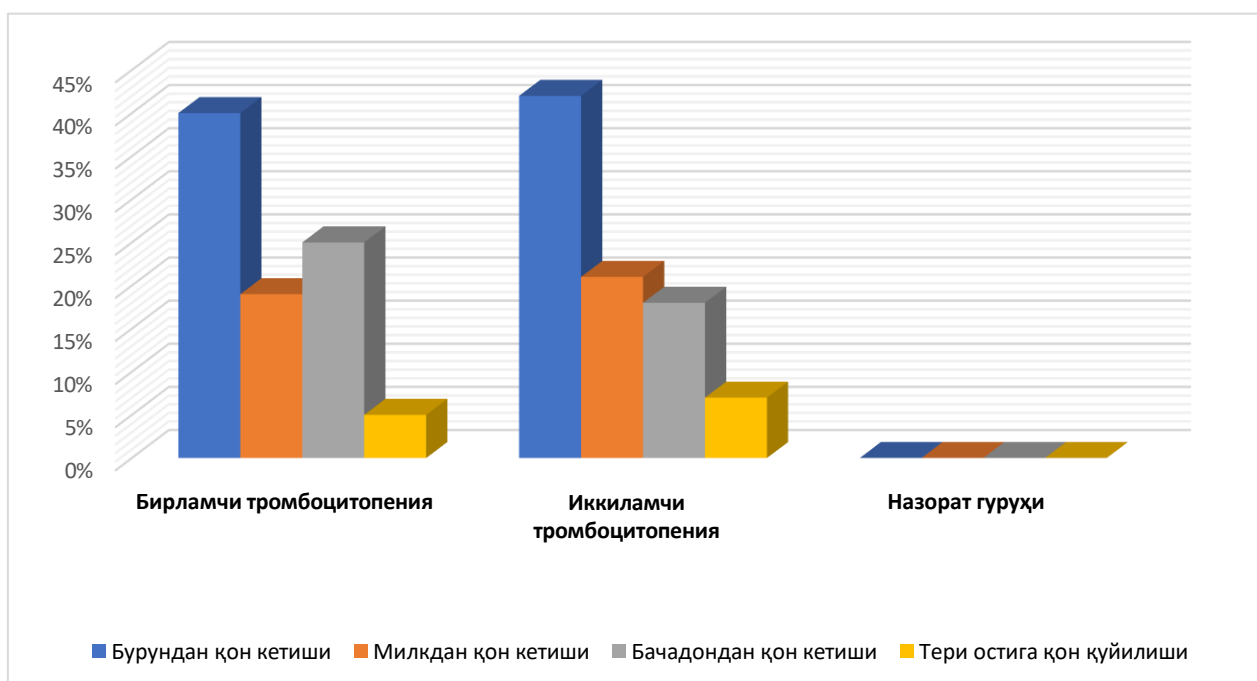
Tekshirilgan parametrlar	Asosiy guruh, N=48				Nazorat ko'rsatkichi, n=20	
	1-guruh n=32		2-guruh n=16			
	Abs.	%	Abs.	%	Abs.	%
Surunkali gepatit va jigar sirrozi	2	4,1 *	7	14,5 **	-	-
O'tkir virusli infeksiyalar (ORVI)	18	37,5%***	10	20,8***	2	6,6
Anamnezida COVID – 19 bilan kasallanish	12	25**	5	10,4*	3	10
Revmatoid artrit	-	-	5	10,4*	-	-

Izoh: * - nazorat guruhiga nisbatan farq ishonchli (*-R<0,05; **-R<0,01; ***- R<0,001)

Shunday qilib, yuqorida olingan natijalarga asoslanib shu ma'lum bo'ladiki, ikkilamchi trombositopeniyaning rivojlanishi birlamchi trombositopeniga nisbatan

1,7 barobar yuqori. Bu esa tabiiyki organizmdagi gemostaz sistemasiga ta'sir ko'rsatishini isbotlaydi.

Birlamchi va ikkilamchi trombositopeniya 48 nafar bemorlarning gemorragik ko'rsatkichlari monitoring qilib chiqilganda 100% da mayda tipdagi qon ketishlardan tortib turli organlarga massiv qon ketishlar aniqlandi. Burundan qon ketishi 69% (n=33) 39, milk qonashi 19% (n=9), 31,25% (n=15) bachadondan qon ketishi va teri ostiga qon quyilishi 25% (n=12) ni tashkil etdi. Har bir gemorragiyalar trombositopeniyali etiologik guruhlarda batafsil o'rganildi (3.2.1. – rasmga qarang).



3.2.2. – rasm. O'rganilgan trombositopatiyalı bemorlarda qon ketish xarakteristikasi

Qon ketish xususiyatlari o'rganilganda barcha guruhlarda bachadondan qon ketish va burundan qon ketish eng yuqori ko'rsatkichlarni tashkil etdi ($p < 0,001^{***}$). Nazorat guruhi ya'ni sog'lom homiladorning 30 nafaridan 1 nafarida (3,3%) burundan qon ketish aniqlandi, ammo milk qonashi, terida ko'karishlar hamda bachadondan qon ketish kuzatilmadi. O'rganilgan guruhlarda

gemorragiyalarni taqqoslashda asosiy guruhlar va nazorat guruhlar o'rtasida statistik jihatdan muhim farqlar aniqlandi ($r < 0,001$).

Trombositopeniyaning birlamchi va ikkilamchi tashxisini qo'yishda- qon taxlilida trombositlar miqdorining kam ekanligi qarab ITP kasalligi deb e'tirof etish mumkin. Trombositlar boshqa qator kasalliklarda xam kamayishini xisobga olsak, bu tashxisni qo'yish uchun iloji boricha bemorning shikoyati, anamnezi, ob'yektiv ko'rik natijasini, qonning umumiy taxlilini o'rganib boshqa kasalliklardar solishtirma tashxislash kerak bo'ladi.

Nazorat ostiga olingan birlamchi va ikkilamchi trombositopeniya bilan kasallangan asosiy gurux bemorlarni nazorat guruxiga nisbatan umumiy qon taxlili va trombositlar indeksi ko'rsatkichlaridagi o'zgarishlar dinamikasi (3.2.2. jadvalda) keltirilgan.

3.2.2-jadval.

Trombositopeniyada umumiy qon taxlili va trombositlar indeksi ko'rsatkichlari

Ko'rsatkichlari	Nazorat guruxi Sog'lom (n=20)	ITP bemorlar (n=32) 1- gurux	Ikkilamchi trombositopeniya bemorlar (n=16) 2- gurux
HB-gyemoglobin, g/l	118±5.05	89±3.47**	79±2.46**
Eritrosit ($\times 10^{12}/l$)	4,3±0.12	3.3±0.12*	2.6±0.3*
Trombosit ($\times 10^9/l$)	249±59.7	25±6.14***	22±6.14***
Leykosit ($\times 10^9/l$)	6.9±0.43	8.4±0.33	9.6±0.33
Neytrofil (%)	36.4±0.64	43±0.59	44±0.59
Limfosit (%)	33±0.81	32,4±0.95	31,2±0.95

Monosit (%)	4,4±0.4	5,4±0.7	6,4±0.8
Bazofil (%)	1,3±0.02	1,02±0,05	1,02±0,05
Eozinofil (%)	1,01±0.08	1,04±0,05	1,09±0,05
Trombositlar indeksi ko'rsatkichlari			
MRV-trombositlarning o'rtacha hajmi (fl)	11.4±0.64	13.5±0.4*	13.8±0.5*
PDW-trombositlarning anizasitozi (%)	13.1±1.03	15.7±0.29*	17.6±0.19 *
PCT- trombositokrit (%)	0.27±2.04	0.11±2.24**	0.12±2.13**
P-LCR-trombositlarning > va < hujayralari nisbati (%)	25±1.6	15.7±1.2**	14.9±1.8**

Eslatma: * - ishonarlik darajasi nazorat guruxiga nisbatan olingan (*- P<0,05, **P<0,01, *** - R<0,001)

Yuqoridagi ko'rsatkichlarni monitoring qiladigan bo'lsak 1-guruximizdagi bemorlardagi eritrositlar soni $3.3 \pm 0.12^*$ ga ($R < 0,05$), 2 guruximizdagi bemorlardagi eritrositlar soni $2.6 \pm 0.3^{**}$ ga, nazorat guruximizdagi bemorlarda esa $4,3 \pm 0.12$ ni tashkil etdi.

HB-gemoglobin ko'rsatkichlarida ham quyidagi natijalar kuzatildi. Unga ko'ra nazorat guruxiga nisbatan gemoglobin miqdori 1-gurux bemorlarda 89 ± 3.47 , ($R < 0,01$) ni , 2 guruximizdagi bemorlardagi HB 79 ± 2.46 , nazorat guruximizdagi bemorlarda esa 118 ± 5.05 ni tashkil etdi.

Trombositlarda ham o'zgarishlar aniqlandi. Unga ko'ra nazorat guruxiga nisbatan trombositlar soni 1- gurux bemorlarda 25 ± 6.14 , ($R < 0,001$) ni, 2-guruximizdagi bemorlarda esa 22 ± 59.7 ni tashkil etdi.

Nazorat ostiga olingan ushbu ITP bilan kasallangan (n-48) nafar

bemorlarda leykosit, leykoformulada ham o'zgarishlar aniklandi.

Trombositlar indeksi ko'rsatkichlari: (MPV) trombositlarning o'rtacha hajmi, (PDW) trombositlarning anizasitozi, trombositokrit (PCT), katta trombositlar soni (PLCC) va trombositlarning katta va normal hujayralari nisbati (PLCC/ P-LCR) o'rganilganda MRV nazorat guruxida 11.4 ± 0.64 ga teng bo'lsa, 1-guruhda 13.5 ± 0.4 ($P < 0.05$), 2-guruhda 13.8 ± 0.5 ($P < 0.05$) gacha oshganligini, PDW-nazorat guruxida 13.1 ± 1.03 ni, 1- guruxda 15.7 ± 0.29 ($P < 0.05$) , 2- guruxda esa 17.6 ± 0.19 ($P < 0.05$) gacha yukoriligi aniklandi. PCT- ko'rsatkichi nazorat guruxida 0.27 ± 2.04 ni, 1- guruxda $15.7 \pm 1.2\%$, 2-guruhda 0.12 ± 2.13 foizga asosiy guruxda esa 0.11 ± 2.24 kamayganligi aniklandi ($P < 0.01$). Gigant trombositlar soni 25 ± 1.6 nazorat guruxida, 1- guruxda 15.7 ± 1.2 foizga, 2-guruhda esa 14.9 ± 1.8 kamayganligi aniklandi ($P < 0.01$), ya'ni ikki barobar kamayganligi kuzatildi.

Xulosa kilib aytganda, trombositlar morfologiyasi va trombositlar ishlab chiqarish kinetikasini o'rganish sog'liqni saqlash tizimining birlamchi tizimida qon kasalliklarini erta tashxislashda katta ahamiyatga ega bo'ladi.

Birlamchi va Ikkilamchi trombositopeniya bilan kuzatiladigan boshqa tizimli gematologik kasalliklarni istisno qilish maqsadida hamda trombositopeniya patofiziologik mexanizmini aniqlash uchun suyak ko'migini punksiya kilingan taxlili asosida miyelogramma o'rganildi. Birlamchi va ikkilamchi trombositopeniya bilan kasallangan 17 nafar bemorda miyelogramma sitomorfologik ko'rsatkichlari o'rganildi (3.2.3.-rasmda keltirilgan)

Trombositopeniyali bemorlarda miyelogramma taxlilini baholash, ($M \pm m$)

Ko'rsatkichlar	Norma	Immun trombositopeniyali homiladorlar, n=12	Ikkilamchi trombositopeniyali homiladorlar, n=5
Trombosit tutuvchi megakariositlar, %	$33 \pm 2\%$	$53 \pm 4\%^{**}$	$11 \pm 3\%^{***}$

Trombosit ajratuvchi megakariositlar	$46 \pm 5\%$	$68 \pm 5\%^{***}$	$20 \pm 3\%^{***}$
Nofaol megakariositlar, %	$12 \pm 3\%$	$11 \pm 3\%$	$26 \pm 2\%^{***}$
Bo'sh yadroli megakariositlar	$11 \pm 2\%$	$9 \pm 2,8\%$	$18 \pm 2\%^{**}$
Izoh: *- nazorat guruhi ko'rsatkichlariga nisbatan ishonchli (*- p < 0,05, ** - p < 0,01, *** - p < 0,001).			

Ushbu jadvaldagi miyelogramma natijalariga ko'ra, birlamchi immun trombositopeniya bilan kasallangan bemorlarda suyak ko'migi punktatida sitomorfologik surat normadan keskin farq qildi: trombosit tutuvchi megakariositlar $53 \pm 4\%$, trombosit ajratuvchi megakariositlar $68 \pm 5\%$, nofaol megakariositlar $11 \pm 2\%$ va bo'sh yadroli megakariositlar $9 \pm 2,8\%^{*}$ ni tashkil etdi.

Ikkilamchi trombositopeniyadagi bemorlarda suyak ko'migi morfologiyasini o'rganishda bo'sh yadroli va nofaol megakariositlar miqdori ustunligi aniqlandi: trombosit tutuvchi megakariositlar $11 \pm 3\%^{*}$, trombosit ajratuvchi megakariositlar $20 \pm 3\%^{**}$, nofaol megakariositlar $26 \pm 2\%^{***}$ va bo'sh yadroli megakariositlar $18 \pm 2\%^{**}$ bo'ldi

Xulosa sifatida qilganda, suyak ko'migining megakariositar qatorini tahlil qilganda immun sababli trombositopeniyada trombosit tutuvchi soni megakariositlar normaga nisbatan 1,6 marta ishonchli oshganligi aniqlandi ($p < 0,01$). Trombosit ajratuvchi megakariositlar soni normaga nisbatan 1,5 barobar ishonchli oshganligi aniqlandi ($p < 0,01$). Bu esa trombositlar umrining qisqarishi hamda parchalanib ketishi xisobiga uni ishlab chiqarish qizil suyak ko'migida oshganligidan dalolat beradi. Nofaol megakariositlar va bo'sh yadroli megakariositlarda normaga nisbatan farq aniqlanmadi.

Simptomatik yoki ikkilamchi trombositopeniyali bemorlarda esa trombosit qator megakariosit hujayralarining aniqlandi, ya'ni trombosit ajratuvchi

megakariositlar soni 3,3 ($p<0,001$) barobarga va trombosit tutuvchi megakariositlar 4,13 ($p<0,001$) barobarga kamayib, nafaol va bo'sh yadroli megakariositlar 2 barobar ishonchli oshganligi aniqlandi ($p<0,01$). Ikkilamchi trombositopeniyada bevosita trombopoetin kamayishi qizil suyak ko'migida megakarioblastlarni ham ishlab chiqarilishining kamayishiga sabab bo'lgan.

Birlamchi va ikkilamchi guruhidagi trombositopeniyalarni gemostaz ko'rsatkichlarini o'rganish natijalarini tahlil qilish taqqoslash uchun birlamchi trombositopeniyani 1-guruh va ikkilamchi trombositopeniyani 2- guruhidagi qiymatlar bilan ba'zi farqlar mavjudligini ko'rsatib bemorlarda trombositlar umumiy sonining kamayishi bo'lib, bu kasallikning rivojlanishida kasallikning og'irligi bilan bevosita bog'liq. Shunday qilib, taxlillarga trombositlarning o'rtacha soni, KIV, ACHTV(FQTV), protrombin indeksi, fibrinogen miqdorlari tadqiqot natijalariga ko'ra, nazorat guruxiga nisbatan sezilarli darajada farqli ekanligi aniklandi (3.2.4 jadval).

Birlamchi ITP bilan kasallangan bemorlarda koagulogramma taxlili

Ko'rsatkichlar	Nazorat guruxi Sog'lom (n=20)		1-guruh bemorlar (n=27)		2-guruh bemorlar (n=16)	
KIV, (Duke) sek	QIV bosh, syek	QIV oxiri, syek	QIV bosh, syek	QIV oxiri, syek	QIV bosh, syek	QIV oxiri, syek
	143±14,2	266 ±16,6	232 ±13,2	420,2±9,8***	230 ±12,3	438,2±7,5***
FQTV, sek	43,0±1,0		45,2±1,1*		47,2±1,2*	
Protrombin indeksi, %	100,2±1,5		93,2±1,4		93,2±1,4	
fibrinogeni, mg	300±1,5		290±1,5		4500±2,5	

Eslatma: * - ishonarlik darajasi nazorat guruxiga nisbatan olingan (*- $P<0,05$, ** $P<0,01$, *** - $R<0,001$).

3.1-jadvalda keltirilishicha, **Ushbu laborator ko'rsatkichlar** Birlamchi va ikkilamchi guruhidagi trombositopeniya **bilan kasallangan bemorlarda qon ivish plazma gemostazining har uchala bosqichida gipokoagulyasion o'zgarishlar aniqlandi. Mazkur o'zgarishlar kasallik progressivlanishi bilan kuchayib bordi.** Birlamchi va ikkilamchi guruhidagi trombositopeniya **bilan og'rigan bemorlarda gipokoagulyasiya asosan FKTV, va KIV da 1 va 2 guruxlarda 1,6 barabar uzayganligi kuzatilgan bo'lsa,** ikkilamchi guruhidagi trombositopeniya **bilan kasallangan bemorlarda esa fibrinogen, ortishi keskin giperkoagulyasiya borligini ko'rsatdi**

Shunday qilib, olingan ma'lumotlar shuni ko'rsatadiki, bemorlarning nazorat guruxiga nisbatan qonning gemostatik koagulopatiya buzilishlar mavjudligi aniqlanadi va ikkilamchi trombositopeniyada gipokoagulyasiya kuchli bo'lganligi sababli trombositopeniya bilan birga trombositopatiya ham ruvojlaniishi isbotlandi. Bu esa trombositlardagi patologik o'garishlarni ya'ni endoteliy markerlarni o'rganishga sabab bo'ldi.

§3.3. IMMUN TROMBOSITOPENIYA BEMORLARIDA ENDOTELIY MARKERINI ANIQLASH

Trombositlar funksiyasini o'rganish maqsadida birlamchi va ikkilamchi trombositopeniyali bemorlarda endotelial disfunktsiya buzilishi 10 nafar bemorda o'rganildi.

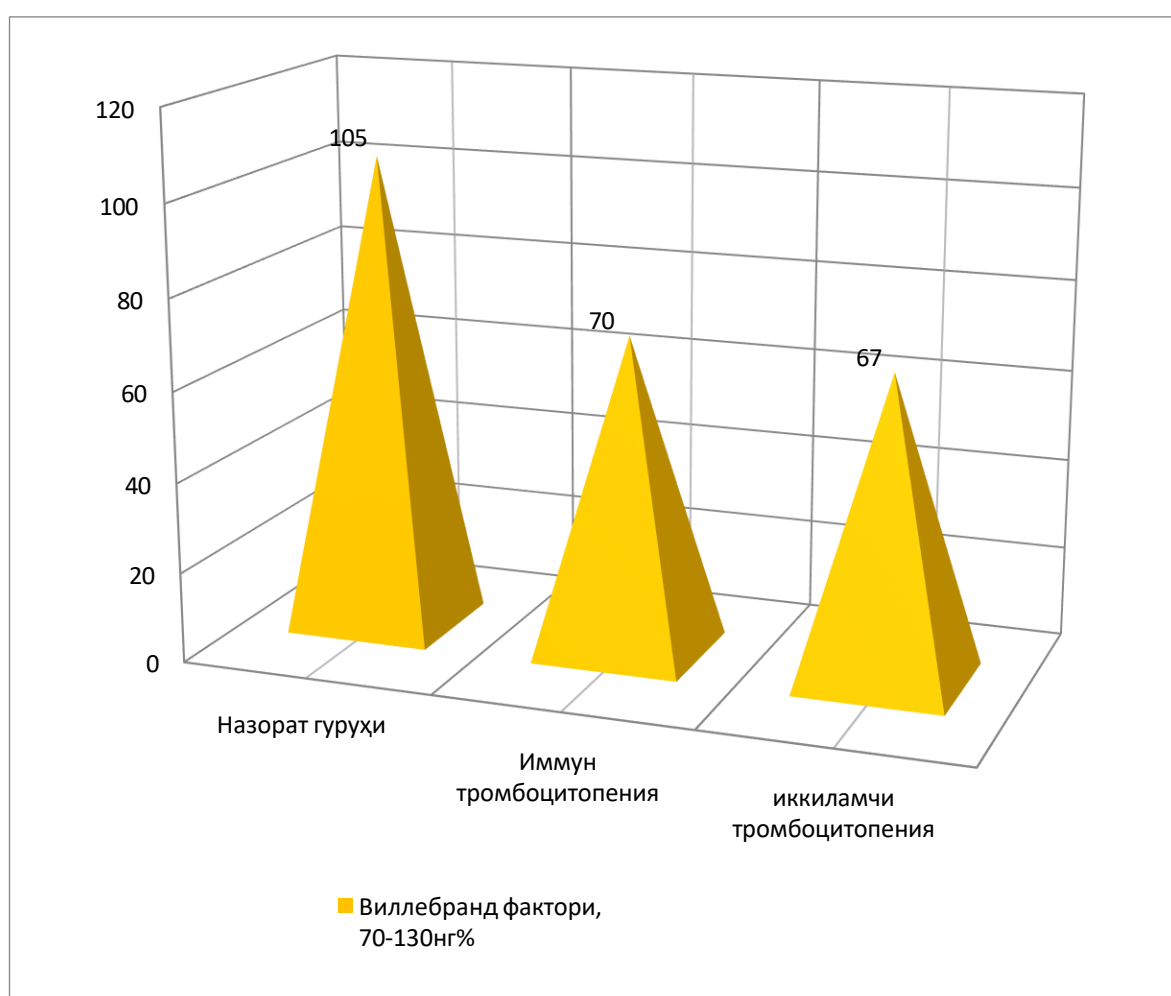
Tekshirilgan trombositopeniyali bemorlarda endotelial disfunktsiya buzilishi oqibatida kasallik progressivlanishi kuzatilib, shu tufayli qon ketishlar kuchayadi. Trombositopeniya gemorragik sindromlarni chuqurroq aniqlash uchun laborator tekshiruvga endoteliyni markeri bo'lgan Villebrand omili (VO) tekshirildi. Bu ko'rsatkich o'zgarishi qon ivish jarayonidagi muvozanatni buzilishiga, qon

tomirlar endoteliysining zararlanishiga, terida turli xil toshmalar chiqishiga, kasallikning progressivlanishiga sababchi bo‘ladi [95; b. 2269–2273Dorgalaleh A, Tabibian S et all. Inherited Platelet Function Disorders (IPFDs). //Clin Lab. 2017].

Immun trombositopeniya va ikkilamchi trombositopeniyali bemorlarda endoteliy disfunksiyasini tekshirish natijalari 3.3.1-jadvalda keltirilgan.

3.3.1. – diagramma

Immun trombositopeniya va ikkilamchi trombositopeniyali bemorlarda endoteliy markerini baholash



Izoh: *- nazorat guruhi ko‘rsatkichlariga nisbatan ishonchli (*- $p < 0,05$, ** - $p < 0,01$, * - $p < 0,001$**

Yuqoridagi diagrammadan ko‘rinib turibdiki, Nazorat guruhida Villebrand omili $89,89 \pm 2,56\%$ bo‘lsa, tekshirilgan 2-gurux bemorlarda Villebrand omilini

o'rganish uning miqdorining $67,24 \pm 14,47$ kamayganligini ko'rsatdi, 1-guruxda $70,9 \pm 2,1$ bo'ldi.

Xulosa qilganda, mazkur tadqiqot ishi qon tomirlar endoteliysining disfunksiyasi markeri Villebrand omili 2-guruxda nazorat guruxiga nisbatan 2,14 barobar kam bo'lib, standart terapiyaga nisbatan standart va gemostatik terapiyadan keyin Villebrand omili 1,4 marta kamayishi aniqlandi.

Yuqoridagi ma'lumotlardan ko'rinib turibdiki, qon tomirlar endoteliysining disfunksiyasi markerlari hisoblangan Villebrand omili, trombosit patologiyalarida nazorat guruxiga nisbatan ishonchli farq qildi.

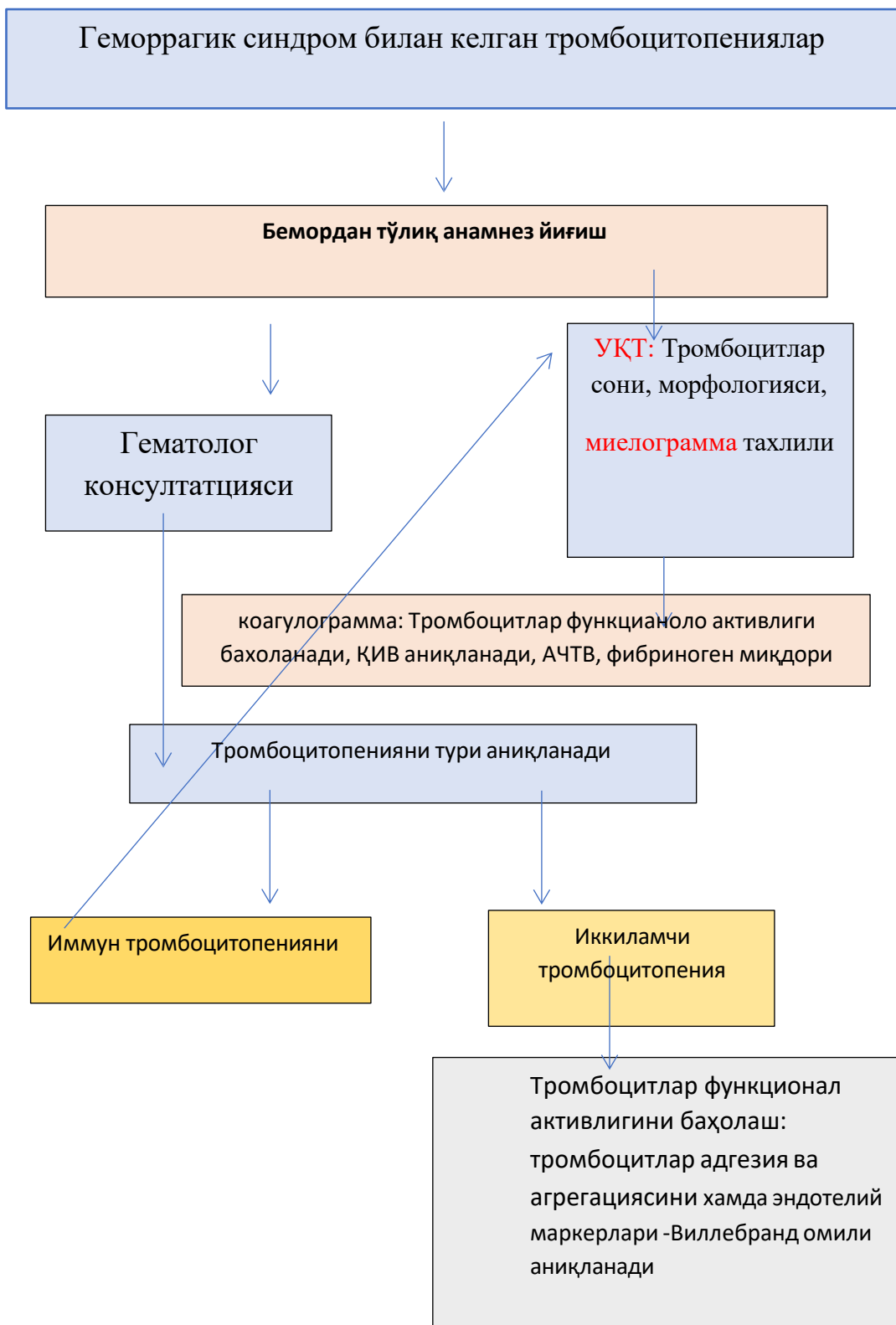
O'tkazilgan tadqiqotlar asosida trombositopeniya va trombositopatiyalar bilan kasallangan bemorlarni erta aniqlash, davolash, monitoring qilish maqsadida "Trombositopeniya va trombositopatiyalar bilan kasallangan bemorlarni diagnostik tekshirish va davolash algoritmi" ishlab chiqildi.

§3.4. IMMUN TROMBOSITOPENIYA VA IKKILAMCHI TROMBOSITOPENIYA BILAN KASALLANGAN BEMORLARDA LABORATOR DIAGNOSTIK TEKSHIRISH ALGORITMI

Qon kyetishlarda ya'ni gyemorragik sindromda klinik belgilarga javob ko'p hollarda sitomorfologik asoslanishi kerak. Shuning uchun trombositlar darajasini muntazam ravishda kuzatib borish zarur, chunki "laboratoriya" javobi kutilganidan tezroq, trombositlar darajasining me'yorning yuqori chegarasidan keskin oshishiga qadar sodir bo'lishi mumkin. O'tkazilgan tadqiqotlar asosida immun trombositopeniya va ikkilamchi trombositopeniya bilan kasallangan bemorlarni erta tashxislash, davolash va monitoring qilish maqsadida "Immun trombositopeniya bilan kasallangan bemorlarda diagnostik tekshirish algoritmi" ishlab chiqildi. Algoritm bemorlardan to'liq anamnez yig'ish, klinik ko'rinishiga, umumiy qon taxlili morfologiyasi va gemostaz tizimi ko'rsatkichlariga qarab

aniqlangan. Ishlab chiqilgan algoritm sog'liqni saqlash vazirligining birlamchi tizimi, tuman(shahar) ko'p tarmoqli tibbiyot birlashmalari gematolog shifokorlari, umumiy amaliyot shifokorlari uchun immun trombositopenik purpura kasalliklarini erta tashxislashda va davolashda to'g'ri taktikani tanlashda yordam beradi. Ushbu algoritm bemorlarning kasallik turiga, klinik xususiyatlariga va og'irlik darajasiga ko'ra individual yondashuvga asoslangan. Bizning fikrimizcha, ushbu algoritm umumiy amaliyot shifokorlari va mutaxassislariga samarali hamda bemorlarni kuzatishda va turli gemorragik asoratlarning oldini olishda eng yaxshi taktikani tanlash uchun yordam beradi

Trombositopeniyalarni va trombositopatiyalarni diagnostik algoritmi



ТАВСИЯЛАР

Геморрагик синдром билан мурожаат қилган тромбоцитопения бемолрлардаи ўз вақтида ташхислаш учун умумий қон тахлилида *тромбоцитлар сони, адгезия, агрегация, ретракциясини аниқлаш, Виллебранд омили* текшириш, ҳамда кўрсатма билан миелограмма қилиш лозим.

XOTIMA

Tadqiqotga olingan bemorlar 75 nafar bo'lib, retrospektiv tadqiqotga 2022-2023 yil va prospektiv tadqiqotga 2023-2025 yil davomida davolangan bemorlarni kasallik tarixi, klinik-laborator taxlili asosida o'rganildi.

Tashxisda bemorlardagi trombositlarning o'rtacha soni $20 \times 10^9/l$ dan $74 \times 10^9/l$ oralig'ida edi. Birlamchi ITP kasalligining surunkali kechishi, ya'ni kasallikning boshlanganligi 6-12 oydan yuqori bo'lgan (1-gurux). Ikkilamchi ITP bemorlar surunkali kasalligi bor bemorlar (2 gurux) Nazorat guruxini 30 nafar sog'lom shaxslar tashkil qilgan (3-gurux).

Retrospektiv tadqiqotga 27 nafar birlamchi trombositopeniya bor byemorlarda kasallik varakasidagi umumklinik-laborator tahlillar natijalariga ko'ra quyidagi o'zgarishlar aniqlandi. Unga ko'ra gemoglobin, eritrosit, trombositlar, leykosit, leykoformula va ECHT miqdori aniqlandi.

Birlamchi ITP bo'lgan bemorlar guruhida gemostaz ko'rsatkichlarini o'rganish natijalarini tahlil qilish taqqoslash guruhidagi qiymatlar bilan ba'zi farqlar mavjudligini ko'rsatib bemorlarda trombositlar umumiy sonining kamayishi bo'lib, bu kasallikning rivojlanishida kasallikning og'irligi bilan bevosita bog'liq. Shunday qilib, taxlillarga trombositlarning o'rtacha soni, KIV, ACHTV(FQTV), protrombin indeksi, fibrinogen miqdorlari tadqiqot natijalariga ko'ra, nazorat guruxiga nisbatan sezilarli darajada farqli ekanligi aniklandi. Jumladan ITP bilan kasallangan bemorlar tashkil qiluvchi 1-guruximizda trombositlar o'rtacha soni $22 \pm 6.14 \times 10^9/l$, ($P < 0,001$) ni tashkil qildi.

Ikkilamchi trombositopeniyadagi bemorlarda suyak ko'migi morfologiyasini o'rganishda bo'sh yadroli va nafaol megakariositlar miqdori ustunligi aniqlandi: trombosit tutuvchi megakariositlar $11 \pm 3\%^*$, trombosit ajratuvchi megakariositlar $20 \pm 3\%^{**}$, nafaol megakariositlar $26 \pm 2\%^{***}$ va bo'sh yadroli megakariositlar $18 \pm 2\%^{**}$ bo'ldi

Xulosa sifatida qilganda, suyak ko'migining megakariositar qatorini tahlil qilganda immun sababli trombositopeniyada trombosit tutuvchi soni

megakariositlar normaga nisbatan 1,6 marta ishonchli oshganligi aniqlandi ($p<0,01$). Trombosit ajratuvchi megakariositlar soni normaga nisbatan 1,5 barobar ishonchli oshganligi aniqlandi ($p<0,01$). Bu esa trombositlar umrining qisqarishi hamda parchalanib ketishi xisobiga uni ishlab chiqarish qizil suyak ko'migida oshganligidan dalolat beradi. Nofaol megakariositlar va bo'sh yadroli megakariositlarda normaga nisbatan farq aniqlanmadi.

Simptomatik yoki ikkilamchi trombositopeniyali bemorlarda esa trombosit qator megakariosit hujayralarining aniqlandi, ya'ni trombosit ajratuvchi megakariositlar soni 3,3 ($p<0,001$) barobarga va trombosit tutuvchi megakariositlar 4,13 ($p<0,001$) barobarga kamayib, nofaol va bo'sh yadroli megakariositlar 2 barobar ishonchli oshganligi aniqlandi ($p<0,01$). Ikkilamchi trombositopeniyada bevosita trombopoetin kamayishi qizil suyak ko'migida megakarioblastlarni ham ishlab chiqarilishining kamayishiga sabab bo'lgan.

Birlamchi va ikkilamchi guruhidagi trombositopeniyalarni gemostaz ko'rsatkichlarini o'rganish natijalarini tahlil qilish taqqoslash uchun birlamchi trombositopeniyani 1-guruh va ikkilamchi trombositopeniyani 2- guruhidagi qiymatlar bilan ba'zi farqlar mavjudligini ko'rsatib bemorlarda trombositlar umumiy sonining kamayishi bo'lib, bu kasallikning rivojlanishida kasallikning og'irligi bilan bevosita bog'liq.

ILMIY YANGILIGI

Orol bo'yi mintaqasida immun trombositopeniya bilan og'riqan bemorlarning 48,4% trombositopeniya, 43,6% trombositopatiya uchrab, ularda immun trombositopeniya salmog'i yuqori ekanligi aniqlangan;

Orol bo'yi mintaqasida immun trombositopeniya va trombositopatiya rivojlanishi endotelin-1 markerlarining disfunksiyasi bilan bog'liqligi isbotlangan;

immun trombositopeniya bilan og'riqan bemorlarda klinik va laborator taxlillarda tashxisiy va bashoratli algoritmini ishlab chiqish ahamiyati asoslangan;

AMALIY TAVSIYALAR.

1. Gemorragik sindrom belgilari kuzatilgan trombositopeniyalarda umumiy qon taxlili va koagulogrammani tekshirish tavsiya etiladi

2. Immun trombositopeniya bilan og'riqan bemorlarda trombositar patologiyani erta aniqlash va asoratlarning oldini olish maqsadida trombositlarning miqdori, morfologiyasi, adgeziya va agregatsiya xususiyatlarini tekshirish tavsiya etiladi.

3. Trombositopeniyalarni va trombositopatiyalarni diagnostikasi va algoritmi takomillashtirildi.

XULOSALAR

1. Orol bo'yi mintaqasida 48 nafar trombositopeniya aniqlangan, birlamchi immun trombositopeniya 66,7% va ikkilamchi trombositopeniya 33,3% ni tashkil etdi. Immun trombositopeniya ikkilamchi trombositopeniyadan 3,7 marta ko'proq uchrashi kuzatildi. Trombositopeniya bemorlarda 83,33% (n=40) da gemorragik sindrom kuzatildi. Shundan 46,7 % da bachadondan ko'p miqdorda qon ketish aniqlandi.

2. Qon tomirlar endoteliysining disfunksiyasi markerlari hisoblangan Villebrand omili immun trombositopeniyali trombositopatiyalarda ishonchli kamayishi kuzatilib, bu immun kasalliklarida endoteliyning disfunksiyasi mavjudligini isbotlaydi.

3. Gematologik, gemostaziologik tekshiruvlaridan foydalanishni hisobga olgan holda, immun trombositopeniya kasalligining rivojlanish va kechishini erta aniqlash va ularni bashoratlash algoritmi takomillashtirildi.

FOYDALANILGAN ADABIYOTLAR RO'YXATI

1. Авдошина М.С., Давыдкин И.Л., Куртов И.В. [Значение функции эндотелия в диагностике геморрагического синдрома у больных идиопатической тромбоцитопенической пурпурой патогенезе идиопатической тромбоцитопенической пурпуры.](#)//[Гематология и трансфузиология.](#) 2014. Т. 59. [№ 1-S1.](#) С. 32-33.
2. Аверьянова Н.И., Рудавина Т.И., Домнина Н.А. [Синдром тромбоцитопении у ребенка с мукополисахаридозом II типа.](#)//[Пермский медицинский журнал.](#) 2014. Т. 31. [№ 6.](#) С. 110-114.
3. Алимбекова Д.Т., Амангалиева Г.А., Шырымхан М. [Хроническая идиопатическая тромбоцитопеническая пурпура у ребенка с комбинированным клеточно-гуморальным иммунодефицитом.](#)//[Аллея науки.](#) 2019. Т. 3. [№ 5 \(32\).](#) С. 357-360.
4. Беломестнов С.Р., Быков А.С. [Варианты тромбоцитопенического синдрома в акушерской практике.](#)//[Уральский медицинский журнал.](#) 2017. [№ 11 \(155\).](#) С. 49-56.
5. Бессмельцев С.С. [Первичная иммунная тромбоцитопеническая пурпура: подходы к терапии согласно новым клиническим рекомендациям американской гематологической ассоциации и международного консенсусного доклада.](#)//[Вестник гематологии.](#) 2020. Т. 16. [№ 2.](#) С. 1-29.
6. Бабаджанова Ш.А., Курбонова З.Ч., Мадрахимов А.Л. и др. Диагностика геморрагического синдрома у беременных // Актуальные научные исследования в современном мире. - 2017. - №2-3 (22). - С. 55-60.
7. Бакунович А. В., Буланова К. Я. Структурные и функциональные перестройки тромбоцитов при преэклампсии беременных // Журнал Белорусского государственного университета. Экология. 2018. № 4. С. 76–83.
8. Бессмельцев С. С. Первичная иммунная тромбоцитопеническая пурпура: подходы к терапии согласно новым клиническим рекомендациям американской гематологической ассоциации и международного консенсусного доклада // Вестник гематологии, том XVI, № 2, 2020. С 4-29.
9. Ботоева Е.А., Решетникова Н.С., Иванова И.В., Дамбаева А.Р., Богданова Г.С. 2009. Акушерские кровотечения. Вестник Бурятского

- государственного университета. Сер. Медицина и фармация. 12: 74–76.
10. Браун М.А., Маги Л.А., Кенни Л.С. и соавт. Гипертонические расстройства беременных: классификация ISSHP, диагностика и рекомендации по ведению в международной практике. Гипертензия. 2018; 72:24–43. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.117.10803.
 11. Брюэль А., Кавана Д., Норис М. и др. Гемолитико-уремический синдром при беременности и в послеродовом периоде. Clin J Am Soc Нефрол. 2017; 12:1237–47. DOI: 10.2215/CJN.00280117.
 12. Валиев Т.Т. 2005. Течение беременности на фоне идиопатической тромбоцитопенической пурпуры. Вестник новых медицинских технологий. 12 (3–4): 58–59.
 13. Васильев С.А., Виноградов В.Л., Мазуров А.В., Маркова М.Л. Тромбоцитопении. Акушерство, гинекология и репродукция. 2014; 2: 112–125.2.
 14. Войцеховский В.В., Заболотских Т.В., Целуйко С.С. Тромбоцитопении // Амурский медицинский журнал. 2017. №2 (18). С 7-25.
 15. Войцеховский В.В., Ландышев Ю.С., Целуйко С.С., Заболотских Т.В. Геморрагический синдром в клинической практике. Благовещенск, 2014.
 16. Дадак К., Макацария А.Д., Блинов Д.В., Зимовина У.В. клинические и биохимические аспекты применения препаратов магния в акушерстве, гинекологии и перинатологии. Акушерство, гинекология и репродукция. 2014; 2: 69-78
 17. Джокиранта Т.С. ГУС и атипичный ГУС. Кровь. 2017; 129:2847–56. doi: 10.1182/blood-2016-11-709865.
 18. Егорова Я.А., Заболотнов В.А., Рыбалка А.Н. Тромбоцитопеническая пурпура при беременности. Здоровье женщины №5 (91)/2014
 19. Заболотских И.Б., Пенжоян Г.А., Синьков С.В., Музыченко В.П., Капущенко И.Н. Анализ диагностики и коррекции коагулопатий у беременных и родильниц с гестозом // Анестезиология и реаниматология, 2019. № 6. С. 28–33.
 20. Зотова И. И., Грицаев С. В. Патогенетическое обоснование терапии

- идиопатической тромбоцитопенической пурпуры (первичной иммунной тромбоцитопении) у взрослых // Казанский медицинский журнал, 2018 г., том 99, №2. С 279-286.
21. Зотова И.И., Грицаев С.В., Шилова Е.Р. и др. Агонисты рецептора тромбопоэтина в лечении идиопатической тромбоцитопенической пурпуры (первичной иммунной тромбоцитопении): эффективность и безопасность в повседневной клинической практике. *Клин. онкогематол.* 2017; 10 (1): 93–100.
22. Иноятова Ф.Х., Бабаджанова Ш.А., Курбонова Н.Н., Курбонова З.Ч. Гемостаз: основные принципы функционирования, методы оценки, патофизиологические аспекты: методическое пособие. Ташкент, 2014. – 43 с.
23. Калверт С., Томас С.Л., Ронсманс С., Вагнер К.С., Адлер А.Дж., Филиппи В. Выявление региональных различий в распространенности послеродовых кровотечений: систематический обзор и метаанализ. 2012;7: e41114.
24. Каширина Т.Н., Мищенко А.Л., Нестерова С.Г. Некоторые показатели тромбоцитарного гемостаза у здоровых беременных /. // Вопросы охраны материнства и детства. – 2012. – № 6. – С. 61–63
25. Ковалева Л.Г., Пустовая Е.И., Сафонова Т.И. 2014. Идиопатическая тромбоцитопеническая пурпура (ИТП) взрослых. Первичная иммунная тромбоцитопения (ИТП) взрослых. Болезнь Верльгофа. Москва: Гематол. науч. Центр, 131.
26. Курбонова З.Ч. Вирус этиологияли сурункали гепатит ва жигар циррозида гемостаз тизими бузилиши хусусиятлари: автореф. Дис. Кан. Мед. Наук. – Тошкент, 2019. -45 с.
27. Курбонова З.Ч. Нарушение сосудисто–тромбоцитарного звена гемостаза у больных с хроническими гепатитами и циррозом печени вирусной

- этиологии // Журнал проблемы биологии и медицины. – 2018. - № 3 (102). – С. 40-43.
28. Курбонова З.Ч., Бабаджанова Ш.А. Диагностика и лечение приобретенной тромбоцитопатии: методические рекомендации. – Ташкент, 2018. – 21 с.
29. Курбонова З.Ч., Бабаджанова Ш.А. Нарушение системы гемостаза при хронических диффузных заболеваниях печени: монография. Тошкент, "Ҳилол нашр" босмахонаси, 2021. С. 106-108.
30. Курбонова З.Ч., Бабаджанова Ш.А. Нарушения адгезивной функции тромбоцитов при патологиях печени : дис. – Замонавий клиник лаборатор ташхиси долзарб муаммолари, 2022. С. 131-132.
31. Курбонова З.Ч., Бабаджанова Ш.А. Функциональная характеристика тромбоцитов у больных циррозами печени вирусной этиологии //Российская наука в современном мире. – 2019. – С. 47-48].
32. Курбонова З.Ч., Сайфутдинова З.А., Бабаджанова Ш.А. Цитологический анализ крастного костного мозга у беременных с патологией гемостаза // Вестник Ташкентской медицинской академии. – 2019. №4. С. 123-125.
33. Леннарт Рун, Фредрик Бломквист, Анника Маргарета Странделл, Фарифа Багаи и Маргарета София Элизабет Хеллгрэн (2019) Агрегация тромбоцитов у здоровых женщин во время нормальной беременности — продольное исследование, Тромбоциты, 30:4, 438–444, DOI: 10.1080/09537104.2018.1492106
34. Лисуков И.А., Масчан А.А., Шамардина А.В. и др. Иммунная тромбоцитопения: клинические проявления и ответ на терапию. Промежуточный анализ данных Российского регистра пациентов с первичной иммунной тромбоцитопенией и обзор литературы. *Онкогематология*. 2013; (2): 61–69.
35. Макацария А.Д. Тромбозы и тромбоэмболии в акушерско гинекологической клинике: руководство для врачей А.Д. Макацария В.О.

- Бицадзе, С.В. Акинъшина. – Москва: МІА, 2007.
36. Мариотт Э., Азулай Э., Галисье Л. и др. Эпидемиология и патофизиология тромботической микроангиопатии, начинающейся во взрослом возрасте, с тяжелым дефицитом ADAMTS13 (тромботическая тромбоцитопеническая пурпура): перекрестный анализ французского национального регистра тромботической микроангиопатии. *Ланцет Гематол.* 2016;3: e237–45. doi: 10.1016/S2352-3026(16)30018-7.
37. Масчан А.А., Румянцев А.Г., Ковалева Л.Г. 2010. Рекомендации Российского совета экспертов по диагностике и лечению больных первичной иммунной тромбоцитопенией. *Онкогематология.* 3: 36–45.
38. Маткаримова Д.С. Баъзи геморрагик диатезларнинг клиник-биокимёвий ва молекуляр-генетик хусусиятлари // Автореферат. Тошкент. 2019; 54 б.
39. Медяникова И.В. Гемостазиологический контроль при беременности // *Клиницист* № 1'2014. С 47-52.
40. Меликян А.Л., Пустовая Е.И., Цветаева Н.В. 2015. Национальные клинические рекомендации по диагностике и лечению первичной иммунной тромбоцитопении (идиопатической тромбоцитопенической пурпуры) у взрослых. *Гематология и трансфузиология.* 60 (1): 44–56.
41. Меликян А.Л., Пустовая Е.И., Цветаева Н.В. и др. Национальные клинические рекомендации по диагностике и лечению первичной иммунной тромбоцитопении (идиопатической тромбоцитопенической пурпуры) у взрослых (редакция 2016 г.). *Гематол. и трансфузиол.* 2017; 62 (1, suppl. 1): 1–24
42. Меликян Ф.Л., Пустовая Е.И., Егорова Е.К., Калинина М.В. Дифференциальная диагностика тромбоцитопений // *Онкогематология.* 2017. № 1 (12). С 78-86.
43. Минеева Н.В., Кробинец И.И., Блинов М.Н. и др. Антигены и антитела к тромбоцитам (обзор литературы). *Онкогематология.* 2013; (3): 60– 68.
44. Мысик О.Л. Клинико-патогенетические подходы к ведению беременных

- с тромбоцитопенией. Санкт-Петербург – 2022.
45. Некоторые показатели тромбоцитарного гемостаза у здоровых беременных / Каширина Т.Н., Мищенко А.Л., Нестерова С.Г. // Вопросы охраны материнства и детства. – 2012. – № 6. – С. 61–63.
 46. Пейн С.Д., Резник Р., Мур Т.Р., Хедриана Х.Л., Келли Т.Ф. Материнские характеристики и риск тяжелой неонатальной тромбоцитопении и внутричерепного кровоизлияния при беременности, осложненной аутоиммунной тромбоцитопенией. *Am J Obstet Gynecol.* 1997; 177: 149–55. doi: 10.1016/S0002-9378(97)70454-X.
 47. Первова Т.В. Состояние тромбоцитарного звена гемостаза при неосложненной беременности // Акушерство и гинекология. – 2004. – № 10. – С. 61–63.
 48. Практический бюллетень ACOG № 207: тромбоцитопения при беременности. *Акушерство Гинекол.* 2019;133: e181–93.
 49. Прован Д., Арнольд Д.М., Бассел Дж.Б. и др. Обновленный международный согласованный отчет по исследованию и лечению первичной иммунной тромбоцитопении. *Кровь Adv.* 2019; 3:3780–817. doi: 10.1182/bloodadvances.2019000812.
 50. Райна Р., Кришнаппа В., Блаха Т. и др. Атипичный гемолитико-уремический синдром: обновленная информация о патофизиологии, диагностике и лечении. *The Apher Dial.* 2019; 23:4–21. doi: 10.1111/1744-9987.12763.
 51. Риз Дж.А., Пек Дж.Д., Дешам Д.Р. и соавт. Тромбоциты во время беременности. *N Engl J Med.* 2018; 379:32–43. doi: 10.1056/NEJMoa1802897.
 52. Сабирова Ш.Г. Дизагрегацион тромбоцитопатияларнинг клиничко-патогенетик аспектлари // Автореферат. Тошкент. 2019; 43 б.
 53. Савченко В.Г. Клинические рекомендации по диагностике и лечению идиопатической тромбоцитопенической пурпуры (первичной иммунной

- тромбоцитопении) у взрослых [Электронный ресурс] : утв. на II Конгрессе гематологов России, Москва, апр. 2014 г. Нац. гематол. о-во – Москва: Гематол. науч. центр, 2014. – Режим доступа: <http://npngo.ru/News.aspx?id=109>
54. Салиев К.К., Салиев Д.К. ва ҳаммуал,. Наследственные заболевания крови и кроветворной системы. // Клиник қўлланма, 2015, Андижон, 125 б.
55. Салиев К.К., Салиев Д.К. и соавт., Наследственные заболевания крови и кроветворной системы. // Клиническое руководство 2015, Андижан, 125 б.
56. Сарно Л., Туфано А., Маруотти Г.М., Мартинелли П., Баллетта М.М., Руссо Д. Экулизумаб при беременности: описательный обзор. J Нефрол. 2019; 32:17–25. doi: 10.1007/s40620-018-0517-z.
57. Серов В.Н., Макацария А.Д. Тромботические и геморрагические осложнения в акушерстве. – М.: Медицина. – 2012. – 228 с
58. Скалли М., Томас М., Андервуд М. и др. Тромботическая тромбоцитопеническая пурпура и беременность: проявления, лечение и последующие исходы беременности. Кровь. 2014; 124:211–9. doi: 10.1182/blod-2014-02-553131.
59. Соколова М.Ю. Беременность и роды у женщин с идиопатической тромбоцитопенической пурпурой: автореф. дис. ... докт.мед. наук. М. 2004; 50
60. Спирин Н.Н., Спирина Н.Н., Бойко А.Н. Фактор фон Виллебранда и молекулы адгезии у пациентов с рассеянным склерозом // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. Спецвыпуск. 2014. Т.114, №2. С. 35–39
61. Томас М.Р., Робинсон С., Скалли М.А. Как мы лечим тромботические микроангиопатии во время беременности. Бр Дж Гематол. 2016; 173:821–30. doi: 10.1111/bjh.14045.

62. Тютюнник В.Л., Кан Н.Е., Чупрынин В.Д., Михайлова О.И., Виноградова М.А. Опыт ведения беременных с рефрактерной тромбоцитопенией // АКУШЕРСТВО И ГИНЕКОЛОГИЯ: новости, мнения, обучение №2 2017. С 49-54.
63. Фитцпатрик К.Е., Хиншоу К., Куринчук Дж.Дж., Найт М. Факторы риска, лечение и исходы гемолиза, повышенных ферментов печени и синдрома низкого уровня тромбоцитов и повышенного уровня ферментов печени, синдрома низкого уровня тромбоцитов. Акушерство Гинекол. 2014; 123:618–27.
64. Фарманкулов Х.Қ //Гемостаз физиологияси ва патологияси амалий қўлланма// 2011; 6. 29-40]
65. Хрулёв А.Е., Михутов И.В., Григорьева В.Н.,... Нарушения адгезивной функции эндотелия у больного с сочетанием рассеянного склероза и гломерулонефрита: клиническое наблюдение за пациентом, находящимся на программном гемодиализе // Неврологический вестник — 2018 — Т. L, вып. 2 — С. 97—100.
66. Цхай В.Б., Гребенникова Э.К. Идиопатическая тромбоцитопеническая пурпура у беременных. Акушерские и перинатальные риски. Акушерство, гинекология и репродукция. 2015; 2: 72-79.
67. Шапошникова Е.В. Изучение показателей системы гемостаза у беременных с хронической плацентарной недостаточностью на фоне экстрагенитальной патологии // Медицинский альманах № 5 (24) ноябрь 2012
68. Эслик Р., Маклинток С. Управление ИТП и тромбоцитопенией во время беременности. Тромбоциты. 2020; 31:300–6. doi: 10.1080/09537104.2019.1640870.
69. Ящук А.Г., Масленников А.В., Тимершина И.Р. Состояние сосудисто-тромбоцитарного гемостаза при беременности: признаки нормы и патологии. Рос. вестн. акушера-гинеколога. 2018. №4. С. 17-19.

70. A. De Bellis, S. Di Martino, F. Fiordelisi, V. I. Muccitelli, A. A. Sinisi, G. F. Abbate, D. Gargano, A. Bellastella, A. Bizzarro, Soluble Intercellular Adhesion Molecule-1 (sICAM-1) Concentrations in Graves' Disease Patients Followed Up for Development of Ophthalmopathy, *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, Volume 83, Issue 4, 1 April 1998, Pages 1222–1225, <https://doi.org/10.1210/jcem.83.4.4698>
71. Abadi U., Yarchovsky-Dolberg O., Ellis M.H. Immune thrombocytopenia: recent progress in pathophysiology and treatment. *Clin. Appl. Thromb. Hemost.* 2015; 21 (5): 397–404. DOI: 10.1177/ 1076029614526639.
72. ACOG Practice Bulletin No. 207: Thrombocytopenia in Pregnancy. *Obstet Gynecol.* 2019 Mar;133(3): e181-e193. doi:0.1097/AOG.0000000000003100. PMID: 30801473.
73. Ali Tafazoli¹, Shreya Anil Kumar², & Maha Othman Thrombocytopathy vs Platelet hyper-reactivity in COVID-19: diverse pathologies, disease outcomes and therapeutic implications // *Platelets*, 2022; 33(1): 48-53
74. Arcudi S, Ronchi A, Capecchi M, Iurlaro E, Ossola MW, Mancini I, Schivardi G, Marconi AM, Podda GM, Artoni A. Assessment of post-partum haemorrhage risk among women with moderate thrombocytopenia. *Br J Haematol.* 2022 May;197(4):482-488. doi: 10.1111/bjh.18098. Epub 2022 Mar 10. PMID: 35266559; PMCID: PMC9314919.
75. Babadjanova Sh.A., Kurbonova Z.Ch., Sayfutdinova Z.A., Filiz Erdogan M., Tojiboyeva D.A The state of the platelet hemostasis in pregnant women with hemorrhagic syndrome // *European Journal of Research Development and Sustainability (EJRDS)* Vol. 4 No. 4, April 2023. ISSN: 2660-5570
76. Babadjanova Sh.A., Zaynutdinova D.L. Frequency and characteristics of immune thrombocytopenia at different stages of pregnancy // *Journal of Theoretical and Clinical Medicine.* 2021. №5. B. 9-12. ISSN 2091-5853

77. Bergmann, F. The Differential Diagnosis of Thrombocytopenia in Pregnancy / F. Bergmann, W. Rath // Dtsch. Arztebl. Int. – 2015. – Vol.112, N 47. – P. 795-802. doi: 10.3238/arztebl.2015.0795.
78. Bhattacharjee S, Banerjee M. Immune thrombocytopenia secondary to COVID-19: a systematic review. SN Comprehensive Clin Med. 2020; 1–11. Epub 2020/09/29. [10.1007/s42399-020-00521-8](https://doi.org/10.1007/s42399-020-00521-8)
79. Borne A.E. Autoimmune thrombocytopenia // Immunohematology, Amsterdam. – 2012. – P. 222–225.
80. Bowersox, N.A. Thrombocytopenia in pregnancy / N.A. Bowersox; ed. By R.M. Ramus, 2021.
81. Caterina Casari, Eliane Berrou, Marilyne Lebet and... Von Willebrand factor mutation promotes thrombocytopathy by inhibiting integrin $\alpha\text{IIb}\beta 3$ // The Journal of Clinical Investigation. 2013. №12 Vol.123. 5071-5081
82. Chapin J., Lee C.S., Zhang H. et al. Gender and duration of disease differentiate responses to rituximab-dexamethasone therapy in adults with immune thrombocytopenia. *Am. J. Hematol.* 2016; 91 (9): 907– 911. DOI: 10.1002/ajh.24434.
83. Chaudhary RK, Nepal C, Khanal N, Pathak R, Giri S, Bhatt VR. Management and Outcome of Heparin-Induced Thrombocytopenia in Pregnancy: A Systematic Review. *Cardiovasc Hematol Agents Med Chem.* 2015;13(2):92-7. doi: 10.2174/187152571302151217124957. PMID: 26695420.
84. Cines DB, Levine LD. Thrombocytopenia in pregnancy. *Blood.* 2017 Nov 23;130(21):2271-2277. doi: 10.1182/blood-2017-05-781971. Epub 2017 Jun 21. PMID: 28637667; PMCID: PMC5701522.
85. Cleanthis, M. *et al.* Are Soluble and Platelet Surface P-Selectin Levels Equivalent Markers of Platelet Activation? *European surgical research. Europäische chirurgische Forschung. Recherches chirurgicales européennes, [s. l.]*, v. 36, p. 148, 2004.

86. Cuker A., Prak E.T., Cines D.B. Can immune thrombocytopenia be cured with medical therapy? *Semin. Thromb. Hemost.* 2015; 41 (4): 395–404. DOI: 10.1055/s-0034-1544001.
87. Decroocq J., Marcellin L., Le Ray C., Willems L. Rescue therapy with romiplostim for refractory primary immune thrombocytopenia during pregnancy. *Obstet. Gynecol.* 2014 Aug;124 (2 Pt 2 Suppl 1): 481-3.
88. Ding J., Han L.P., Lu X.P. et al. The effectiveness of combining plasmapheresis with plasma perfusion in acute fatty liver in pregnant women: a retrospective analysis. *Ginekol Obstet Invest.* 2015;79:97–100. doi: 10.1159/000368752.
89. Disciullo A, Mokhtari N, Landy H, Kawakita T. Effect of mild preoperative thrombocytopenia on postpartum hemorrhage after cesarean deliveries. *Am J Obstet Gynecol MFM.* 2021 Jul;3(4):100368. doi: 10.1016/j.ajogmf.2021.100368. Epub 2021 Apr 6. PMID: 33831587.
90. Dorgalaleh A, Tabibian S et al. Inherited Platelet Function Disorders (IPFDs). *Clin Lab.* 2017 Jan 1;63(1):1-13. doi: 10.7754/Clin.Lab.2016.160607.
91. Erhabor O, Muhammad Ado Dakata, Adias T.C., Ahmed Y. and Erhabor T. Anaemia and thrombocytopenia among pregnant women attending Aminu Kano Teaching Hospital, Kano State, North Western Nigeria // *Human Antibodies* 28 (2020) 11–19.
92. Eslick R, Cutts B, Merriman E, McLintock C, McDonnell N, Shand A, Clarke L, Ng S, Kando I, Curnow J. HOW Collaborative position paper on the management of thrombocytopenia in pregnancy. *Aust N Z J Obstet Gynaecol.* 2021 Apr;61(2):195-204. doi: 10.1111/ajo.13303. Epub 2021 Jan 12. PMID: 33438201.
93. Fogerty AE. Thrombocytopenia in Pregnancy: Mechanisms and Management. *Transfus Med Rev.* 2018 Oct;32(4):225-229. doi: 10.1016/j.tmr.2018.08.004. Epub 2018 Aug 23. PMID: 30177431.

94. Gattoni A, Romano C, Cecere A, Caiazzo R, De Bellis A, Bizzarro A. Serum levels of soluble intercellular adhesion molecule 1 (sICAM-1) as a potential marker of disease activity and remission in patients with chronic hepatitis C. *Panminerva Med.* 1997 Dec;39(4):256-62.
95. Gernsheimer, T. How I treat thrombocytopenia in pregnancy / T. Gernsheimer, A.H. James, R. Stasi // *Blood.* – 2013. – Vol.121, N 1. – P. 38-47. doi: 10.1182/blood-2012-08-448944.
96. Ghanima W., Godeau B., Cines D.B. et al. How I treat immune thrombocytopenia: the choice between splenectomy or a medical therapy as a second-line treatment. *Blood.* 2012; 120 (5): 960–969. DOI: 10.1182/ blood-2011-12-309153
97. Godino C, Scotti A, Maugeri N, Mancini N, Fominskiy E, Margonato A, Landoni G. Antithrombotic therapy in patients with COVID-19? -Rationale and evidence. *Int J Cardiol.* 2021; 324: 261–266. Epub 2020/ 10/02. [10.1016/j.ijcard.2020.09.064](https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2020.09.064).
98. Goldman BG, Hehir MP, Yambasu S, O'Donnell EM. The presentation and management of platelet disorders in pregnancy. *Eur J Haematol.* 2018 Jun;100(6):560-566. doi: 10.1111/ejh.13049. Epub 2018 Apr 6. PMID: 29464836.
99. Halici-Ozturk, Filiza; Ozturk, Mervea; Yakistiran, Betula; Caglar, Ali T.b; Engin-Ustun, Yaprakb; Ozgu-Erdinc, Ayşe Sevala. Severe thrombocytopenia in pregnancy: a retrospective study. *Blood Coagulation & Fibrinolysis*: December 2020 - Volume 31 - Issue 8 - p 517-521 doi: 10.1097/MBC.0000000000000955
100. Halici-Ozturk, Filiza; Ozturk, Mervea; Yakistiran, Betula; Caglar, Ali T.b; Engin-Ustun, Yaprakb; Ozgu-Erdinc, Ayşe Sevala. Severe thrombocytopenia in pregnancy: a retrospective study. *Blood Coagulation & Fibrinolysis*: December 2022 - Volume 31 - Issue 8 - p 517-521 doi: 10.1097/MBC.0000000000000955

101. Hashemieh M. Hematologic Parameters of COVID – 19: a review on alteration of hematologic laboratory findings. *Int J Pediatr.* 2020; 8: 11921–11929.
102. Jerry Ware Thrombocytopathy and type 2B von Willebrand disease // *The Journal of Clinical Investigation.* 2013. №12. Volume 123. 5004-5006.
103. Jingjing Zhu, Rongrong Chen, Shuqi Zhao, Lixia Zhu, Xueying Li, Mixue Xie, & Xiujin Ye. A megakaryocyte morphological classification-based predictive model for steroid sensitivity in primary immune thrombocytopenia // *Platelets*, 2020; 31(7): 939–944.
104. Jos Tournoy, Ilse Dapper, Bernard Spitz, Wouter Meersseman, Eric Van Wijngaerden, Katrien Lagrou, Daniel Blockmans. Haemolysis, elevated liver enzymes, and thrombocytopenia in a 34-year-old pregnant woman // *Lancet* 2006; 368: 90
105. Juma K Alkaabi, N Al Riyami, F Zia, LMA Balla and SM Balla Successful treatment of severe thrombocytopenia with romiplostim in a pregnant patient with systemic lupus erythematosus // *Lupus* (2012) 21, 1571–1574.
106. Khakwani S, Winton C, Aslam N, Taylor S. Platelet storage pool disorder: multidisciplinary planning in pregnancy. *BMJ Case Rep.* 2021 May 5;14(5):e239321. doi: 10.1136/bcr-2020-239321. PMID: 33952562; PMCID: PMC8103397.
107. Kowalczyk A, Kleniewska P, Kolodziejczyk M, Skibska B, Goraca A. The role of endothelin-1 antagonists and endothelin receptors in the inflammatory response and sepsis. *Arch Immunol Ther Exp (Warsz).* February 2015; 63(1):41-52. doi:10.1007/s00005-014-0310-1. Epub 2014, October 7. PMID: 25288367; PMCID: PMC4289534.
108. Kuter D.J. Milestones in understanding platelet production: a historical overview. *Br. J. Haematol.* 2014; 165 (2): 248–258. DOI: 10.1111/bjh.12781.
109. Leytin, V. Flow Cytometric Parameters for Characterizing Platelet Activation by Measuring P-Selectin (CD62) Expression: Theoretical

- Consideration and Evaluation in Thrombin-Treated Platelet Populations / V. Leytin, M. Mody, J.W. Semple // *Biochem. Biophys. Res. Commun.* – 2000. – Vol.269, N 1. – P. 85-90 <https://doi.org/10.1006/bbrc.2000.2255>.
110. Makar R.S., Zhukov O.S., Sahud M.A. et al. Thrombopoietin levels in patients with disorders of platelet production: diagnostic potential and utility in predicting response to TPO receptor agonists. *Am. J. Hematol.* 2013; 88 (12): 1041–1044. DOI: 10.1002/ajh.23562.
 111. Martí-Carvajal, A.J. Medical treatments for idiopathic thrombocytopenic purpura during pregnancy / A.J. Martí-Carvajal, G.E. Peña-Martí, G. ComuniánCarrasco // *Cochrane Database Syst Rev.* – 2009. – Vol.2009(4). – P. CD007722. doi: 10.1002/14651858.CD007722.pub2.
 112. Melikyan A.L., Pustovaya E.I., Volodicheva E.M. et al. Incidence of Primary Immune Thrombocytopenia (ITP) in adults in one region of Russia. *Blood.* 2016; 128 (22): 4941.
 113. Mendicino, Francescoa; Santoro, Cristinab; Martino, Enrica; Botta, Cirinoa; Baldacci, Erminiab; Ferretti, Antonietta; Muto, Brunellad; Lucia, Eugenioa; Caracciolo, Danielea; Vigna, Ernestoa; Morelli, Michele; Gentile, Massimoa. Eltrombopag treatment for severe immune thrombocytopenia during pregnancy: a case report. *Blood Coagulation & Fibrinolysis*: October 2021 - Volume 32 - Issue 7 - p 519-521 doi: 10.1097/MBC.0000000000001085
 114. Metallidis S, Gioula G, Papaioannou M, Exindari M, Chrysanthidis T, Tsachouridou O, Mimitsoudis I, Christoforidi M, Zempekakis P, Papa-Konidari A. et al. Immune Thrombocytopenia in a Patient Recovering From COVID-19. *HemaSphere.* 2020; 4: e419. Epub 2020/ 11/03. [10.1097/HS9.0000000000000419](https://doi.org/10.1097/HS9.0000000000000419)
 115. Mohsen K., Abid B., Eiad K., Eyad A., Manal A. and Hend S. COVID-19-Related Acute Respiratory Distress Syndrome in a Pregnant Woman

Supported on ECMO: The Juxtaposition of Bleeding in a Hypercoagulable State. 2021, 11, 544. <https://doi.org/10.3390/membranes11070544>

116. Monceyron J., C. *et al.* Effect of thrombopoietin receptor agonists on markers of coagulation and P-selectin in patients with immune thrombocytopenia. *Platelets,[s.l.]*,v.30, n. 2, p. 206–212, 2019. DOI 10.1080/09537104.2017.1394451.
117. Nurden AT Acquired Glanzmann thrombasthenia: From antibodies to anti-platelet drugs.//*Blood Rev.* 2019 Jul; 36:10-22. doi: 10.1016/j.blre.2019.03.004. Epub 2019 Mar 20.
118. Nurden AT. Acquired Glanzmann thrombasthenia: From antibodies to anti-platelet drugs. *Blood Rev.* 2019 Jul;36:10-22. doi: 10.1016/j.blre.2019.03.004. Epub 2019 Mar 20. PMID: 31010659.
119. Ostan M.*et al.* Changes of Blood Cells in Thrombocytopenia in Humans. *Research Journal of Agricultural Science*, [s.l.], -v.49, n.2, p. 46-52, 2017. Disponivel em: Acesso em: 2 mar.2024.
120. Palta, A. Thrombocytopenia in pregnancy / A. Palta, P. Dhiman // *J. Obstet. Gynaecol.* – 2016. – Vol.36, N 2. – P. 146-152. doi: 10.3109/01443615.2015.1041893
121. Patel V.L., Mahevas M., Lee S.Y. *et al.* Outcomes 5 years after response to rituximab therapy in children and adults with immune thrombocytopenia. *Blood.* 2012; 119: 5989–5995. DOI: 10.1182/blood-2011-11-393975.
122. Patil A.S., Dotters-Katz S.K., MetjianA.D., James A.H., Swamy G.K. Use of a thrombopoietin mimetic for chronic immune thrombocytopenic purpura in pregnancy. *Obstet. Gynecol.* 2013 Aug; 122 (2 Pt 2): 483-5
123. Piatek CI, El-Hemaidi I, Feinstein DI, Liebman HA, Akhtari M. Management of immune-mediated cytopenias in pregnancy. *Autoimmun Rev.* 2015 Sep;14(9):806-11. doi: 10.1016/j.autrev.2015.05.003. Epub 2015 May 13. PMID: 25981747.

124. Pishko AM, Levine LD, Cines DB. Thrombocytopenia in pregnancy: Diagnosis and approach to management. *Blood Rev.* 2020 Mar;40:100638. doi: 10.1016/j.blre.2019.100638. Epub 2019 Nov 6. PMID: 31757523.
125. Rottenstreich A, Israel N, Levin G, Rottenstreich M, Elchalal U, Kalish Y. Clinical characteristics, neonatal risk and recurrence rate of gestational thrombocytopenia with platelet count $<100 \times 10^9/L$. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2018; 231:75–9. doi: 10.1016/j.ejogrb.2018.10.026.
126. Platelet function in adult ITP patients can be either increased or decreased, compared to healthy controls, and is associated with bleeding risk / R.A. Middelburg, J.C. Carbaat-Ham, H. Hesam et al. // *Hematology*. - 2016. - Vol. 21, № 9. - P. 549-551.
127. Primary and secondary immune thrombocytopenia (ITP): Time for a rethink./González-López TJ, et al. // *Blood Rev.* 2023. PMID: 37414719
128. Remissions after long-term use of romiplostim for immune thrombocytopenia / A.L. Marshall, R. Scarpone, M. De Greef et al. // *Haematologica*. - 2016. - Vol. 101, № 12. - P. e476-e478.
129. Risk factors associated with intracranial hemorrhage in adults with immune thrombocytopenia: A study of 27 cases / S. Melboucy-Belkhir, M. Khellaf, A. Augier et al. // *Am. J. Hematol.* - 2016. - Vol. 91, № 12. - P. E499-E501.
130. Severe bleeding events in adults and children with primary immune thrombocytopenia: a systematic review / C. Neunert, N. Noroozi, G. Norman et al. // *J. Thromb. Haemost.* - 2015. - Vol. 13, № 3. - P. 457-464.
131. Sammartano, Vincenzo; Santoni, Adele; Defina, Marzia; Ciofini, Sara; Cencini, Emanuele; Bocchia, Monica. Efficacy and safety of eltrombopag during conception and first trimester of pregnancy in a case of refractory severe immune thrombocytopenia. *Blood Coagulation & Fibrinolysis*: September 2020 - Volume 31 - Issue 6 - p 416-418 doi: 10.1097/MBC.0000000000000936
132. Scully M. How to evaluate and treat the spectrum of TMA syndromes in pregnancy. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program.* 2021 Dec

- 10;2021(1):545-551. doi: 10.1182/hematology.2021000290. PMID: 34889427; PMCID: PMC8791125.
133. Subbaiah M., Kumar S., Roy K.K., Sharma J.B., Singh N. Pregnancy outcome in patients with idiopathic thrombocytopenic purpura. *Arch Gynecol. Obstet.* 2014 Feb; 289 (2):269-73
134. Subtil SFC, Mendes JMB, Areia ALFA, Moura JPAS. Update on Thrombocytopenia in Pregnancy. *Rev Bras Ginecol Obstet.* 2020 Dec;42(12):834-840. English. doi: 10.1055/s-0040-1721350. Epub 2020 Dec 21. PMID: 33348401.
135. Sugihara S, Satoh K, Urabe S, Ichinohe T. [Thrombocytopenia in pregnancy: a single-center retrospective analysis of 91 cases]. *Rinsho Ketsueki.* 2019;60(11):1525-1531. Japanese. doi: 10.11406/rinketsu.60.1525. PMID: 31839629.
136. Suker A., Prak T., Sines D.B. Immune thrombocytopenia be sure with medical therapy? *Semin. Thromb. Hemost.* 2015; 41(4):395–404. DOI:10.1055/s-0034-1544001
137. Tang YT, He P, Li YZ, Chen HZ, Chang XL, Xie QD, Jiao X-Y. Diagnostic value of platelet indices and bone marrow megakaryocyte parameters in immune thrombocytopenic purpura. *Blood Coagul Fibrinolysis* 2017;28(1):83–90. . doi:10.1097/ MBC.0000000000000612
138. The temporary use of thrombopoietin-receptor agonists may induce a prolonged remission in adult chronic immune thrombocytopenia. Results of a French observational study / M. Mahevas, O. Fain, M. Ebbo et al. // *Br. J. Haematol.* - 2014. - Vol. 165, № 6. - P. 865-869.
139. Thromboembolism in patients with immune thrombocytopenia (ITP): a meta-analysis of observational studies / W.J. Langeberg, W.M. Schoonen, M Eisen et al. // *Int. J. Hematol.* - 2016. - Vol. 103, №6. - P. 655-664.

140. Thrombocytopenia in pregnancy./Pishko AM, et al.// Hematology Am Soc Hematol Educ Program. 2022. PMID: 36485110
141. Treatment of drug-induced immune thrombocytopenias./Marini I, et al.// Haematologica. 2022. PMID: 35642486
142. Updated international consensus report on the investigation and management of primary immune thrombocytopenia./Provan D, et al.//Blood Adv. 2019. PMID: 31770441
143. Update on diagnosis and treatment of immune thrombocytopenia./Sandal R, et al.// Expert Rev Clin Pharmacol. 2021. PMID: 33724124
144. Updated guidelines for immune thrombocytopenic purpura: Expanded management options./DeSouza S, et al.// Cleve Clin J Med. 2021. PMID: 34857604
145. Townsley D.M. Hematologic complications of pregnancy. Semin Hematol. 2013 Jul; 50 (3): 222-31
146. Tripathi AK, Mishra S, Kumar A, Yadav D, Shukla A, Yadav Y. Megakaryocyte morphology and its impact in predicting response to steroid in immune thrombocytopenia. Platelets 2014;25(7):526–531. doi:10.3109/09537104.2013.845875.
147. Tynngard N, Alshamari A, Sandgren P, et al. High fragmentation in platelet concentrates impacts the activation, procoagulant, and aggregatory capacity of platelets. Platelets. 2023;34(1):1-10.
148. Van der Lugt N.M., van Kampen A., Walther F.J., Brand A., Lopriore E. Outcome and management in neonatal thrombocytopenia due to maternal idiopathic thrombocytopenic purpura. Vox Sang. 2013 Oct; 105 (3): 236-43
149. Vrbensky JR, Nazy I, Toltl LJ, Ross C, Ivetic N, Smith JW, Kelton JG, Arnold DM, et al. Megakaryocyte apoptosis in immune thrombocytopenia. Platelets 2018;29(7):729–732. doi:10.1080/ 09537104.2018.1475637

150. Wang Q., Nie L.L. Clinical analysis of 92 cases of pregnancy with idiopathic thrombocytopenic purpura. Zhonghua. Fu. Chan. Ke. Za. Zhi. 2004 Nov; 39 (11): 729-32.
151. Wang Y, Ao G, Nasr B, Qi X. Effect of antiplatelet treatments on patients with COVID-19 infection: a systematic review and meta-analysis. Am J Emerg Med. 2021; 43: 27–30. Epub 2021/ 01/24. [10.1016/j.ajem.2021.01.016](https://doi.org/10.1016/j.ajem.2021.01.016).
152. Yassaee F., Eskandari R., Amiri Z. Pregnancy outcomes in women with idiopathic thrombocytopenic purpura. Iran. J. Reprod Med. 2012 Sep; 10 (5): 489-92
153. Zaynutdinova D.L. Homiladorlikning turli bosqichlarida gemoglobin, eritrotsit va rang ko'rsatkich nazorati // Journal of cardiorespiratory research. 2022. B 366-369. DOI: 10.26739/2181-0974
154. Zhou F, Xu T, Deng C, Yu H, Wang X. Severe thrombocytopenia in pregnancy: a case series from west China. Clin Exp Med. 2019 Nov;19(4):495-503. doi: 10.1007/s10238-019-00575-6. Epub 2019 Aug 28. PMID: 31463831.
155. Zaynutdinova D.L., Babadjanova Sh.A. Hemogram changes in postkovid syndrome in pregnant women//Central Asian journal of medicine. 2022. №4. B. 118-123.
156. Zaynutdinova D.L., Babadjanova Sh.A. Homiladorlarda gemorragik sindrom xarakteristikasi // Toshkent tibbiyot akademiyasi axborotnomasi. 2022. B.110-113. ISSN2181-7812
157. Zaynutdinova D.L., Babadjanova Sh.A. Obstetrics clinic of pregnant women with thrombocytopathy // Journal of humanities & natural sciences № 5 (11), 2023. Vol. 1 ISSN:2181-4007
158. Zaynutdinova D.L., Babadjanova Sh.A. Sayfutdinova Z.A., Nuriddinova N.N. Homilador ayollarda trombotsitar gemostaz patologiyalarining zamonaviy talqini//Nazariy va klinik tibbiyot jurnali. 2022. №5. B. 67-70. ISSN 2091-5853

159. Zaynutdinova D.L., Babadjanova Sh.A. The incidence and morphological features of thrombocytopenia in pregnancy // Central Asian journal of medicine. 2022. №3. B. 127-132.
160. Zaynutdinova D.L., Babadjanova Sh.A. Trombotsitopeniya bilan kasallangan homiladorlarda davolash samaradorligini oshirish usullari. Toshkent 2023. B-24.
161. Zaynutdinova D.L., Babadjanova Sh.A. Trombotsitopeniya bilan kasallangan homiladorlarni Toshkent tibbiyot akademiyasi ko'p tarmoqli klinikasi miqyosida o'rganish // Uzbek journal of case reports. 2022. B 145-146.
162. Zaynutdinova D.L., Babadjanova Sh.A., Ergasheva M.M. Trombotsitlar patologiyasi bo'lgan homilador ayollarning akusherlik tarixi // Doktor axborotnomasi. №3 (111)-2023. B 42-47. DOI: 10.38095/2181-466X-20231113-42-47
163. Zaynutdinova D.L., Babadjanova Sh.A., Musayeva N.B., Islamova Z.S. Trombotsitopeniyalarning homilador ayollarda aniqlanish chastotasi, muammoning umumiy holati // Tibbiyotda yangi kun. 12 (50) 2022. B. 463-467. ISSN 2181-712X. EISSN 2181-2187